



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL GLICÊMICO, LIPÍDICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM TRATAMENTO

FLÁVIA CRISTINA DIAMANTINO

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, área de concentração ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Isabela Leite Pezzuti - Orientador
UFMG

Prof(a). Ivani Novato Silva
UFMG

Prof(a). Sarah Baccharini Cunha
UFMG

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Especialização Em Endocrinologia Pediátrica

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM HIPOPITUITARISMO EM
REPOSIÇÃO HORMONAL**

FLÁVIA CRISTINA DIAMANTINO

Belo Horizonte

2018

FLÁVIA CRISTINA DIAMANTINO

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM HIPOPITUITARISMO EM
REPOSIÇÃO HORMONAL**

Trabalho apresentado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para conclusão do curso de especialização médica em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadora: Prof^a Isabela Leite Pezzuti

**Belo Horizonte
2018**

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Isabela Pezzuti, professora exemplar, que me orientou com muita dedicação e competência na execução desse trabalho.

À Prof^ª. Ivani Novato Silva, por todo o empenho em coordenar a residência de Endocrinologia Pediátrica HC-UFMG com excelência.

Aos mestres da Endocrinologia Pediátrica HC-UFMG, que compartilham seus conhecimentos e que prezam por um ensino de qualidade.

Aos colegas residentes da Endocrinologia Pediátrica HC-UFMG, pela amizade.

Aos funcionários do ambulatório São Vicente, pelo carinho.

Aos pacientes, por compartilharem suas histórias e permitirem o avanço do conhecimento médico.

A Deus e à minha família, por serem tão maravilhosos.

NOTA EXPLICATIVA

O presente trabalho foi redigido sob a forma de ARTIGO ORIGINAL, que foi intitulado “Composição corporal de crianças e adolescentes com hipopituitarismo em reposição hormonal”.

Esse estudo foi realizado a partir de dados coletados entre os anos de 2013-2014, durante o doutorado da professora Isabela Leite Pezzuti. Na ocasião, foram feitos densitometria óssea e coleta de sangue para avaliação da saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio de crescimento. Parâmetros referentes à composição corporal e ao metabolismo glicêmico e lipídico desses pacientes foram obtidos, mas não foram analisados naquela época, sendo, então, utilizados no presente trabalho.

Um capítulo anterior intitulado “JUSTIFICATIVA” foi escrito com o intuito de situar o leitor em relação aos últimos achados da literatura sobre o referido tema, contextualizando o trabalho.

As referências bibliográficas foram dispostas ao final de cada capítulo no formato denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979 e atualizado em 2004 (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* - www.ICMJE.org).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMC	<i>Bone mineral content</i> (conteúdo mineral ósseo)
COEP	Comitê de ética em pesquisa
CT	Colesterol total
DGH	Deficiência de hormônio de crescimento
DP	Desvio-padrão
DXA	Absorciometria por duplo feixe de raios-X ou densitometria óssea
FSH	Hormônio folículo estimulante
FT/FL	<i>Fat trunk/fat leg</i> (relação entre a porcentagem de gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas)
GH	Hormônio de crescimento
GJ	Glicemia de jejum
HAD	Hormônio antidiurético
HC-UFGM	Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais
HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment - insulin resistance</i>
IGF-1	Fator de crescimento insulina símile tipo 1
IMC	Índice de massa corpórea
LBM	<i>Lean body mass</i> (massa magra corporal)
LDL	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
LP	Lipase protéica
OMS	Organização Mundial de Saúde
TG	Triglicérides
TSH	Hormônio estimulante da tireoide ou hormônio tireotrófico
UFGM	Universidade Federal de Minas Gerais
VLDL	Colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa
VR	Valor de referência

SUMÁRIO

JUSTIFICATIVA	10
Referências	15
ARTIGO ORIGINAL: Composição corporal de crianças e adolescentes com hipopituitarismo em reposição hormonal	19
RESUMO	19
1. Introdução	20
2. Metodologia	21
2.1 Desenho do estudo	21
2.2 População	21
2.2.1 Doentes	21
2.2.2 Controles	22
2.3 Protocolo do estudo	22
2.4 Análise estatística	23
2.5 Aspectos éticos	24
3. Resultados	25
3.1 Caracterização do grupo DGH	25
3.2 Comparação dos grupos DGH e controle	26
3.2.1 Variáveis clínicas e antropométricas	26
3.2.2 Metabolismo lipídico	26
3.2.3 Metabolismo da glicose	27

3.2.4 Composição corporal	29
3.3 Correlação entre as variáveis da composição corporal e as relacionadas ao tratamento com GH	31
4. Discussão	32
5. Conclusões	37
6. Referências	38

LISTA DE TABELAS

JUSTIFICATIVA

Tabela 1: Lista dos principais fatores de risco cardiovascular identificados em crianças e adolescentes com DGH	10
---	----

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1: Etiologia do hipopituitarismo e número de deficiências hormonais entre os pacientes do estudo	25
Tabela 2: Comparação dos parâmetros clínicos e antropométricos entre as crianças com DGH e o grupo controle	26
Tabela 3: Comparação do perfil lipídico entre os grupos DGH e controle	27
Tabela 4: Comparação do perfil glicêmico entre os grupos DGH e controle	28
Tabela 5: Comparação da composição corporal entre os grupos DGH e controle.	29

LISTA DE FIGURAS

JUSTIFICATIVA

Figura 1: Efeitos da deficiência e do excesso de GH no sistema cardiovascular... 14

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1: Glicemia de jejum (mg/dL) nos grupos DGH e controle 28

Figura 2: Porcentagem de gordura corporal total nos grupos DGH e controle ... 30

Figura 3: Porcentagem de gordura corporal total em escore-Z nos grupos DGH e controle 30

Figura 4: Relação entre a porcentagem de gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas (FT/FL) nos grupos DGH e controle 31

JUSTIFICATIVA

Vários fatores de risco cardiovascular têm sido identificados em adultos com DGH não tratada, incluindo obesidade visceral, alterações metabólicas e disfunção cardíaca, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares e diminuição na expectativa de vida^{1,2}.

Existem evidências de que o início do desenvolvimento da placa ateromatosa acontece já na infância, ainda em idade pré-púbere³. Conseqüentemente, a identificação de marcadores preditivos precoces de doença cardiovascular aterosclerótica e sua prevenção primária devem começar nessa faixa etária⁴.

Estudos têm identificado um conjunto de fatores de risco cardiovascular nas crianças e adolescentes com DGH, como alterações no tamanho e função do coração, anormalidades na composição corporal, no perfil lipídico e nas adipocinas e modificações em marcadores inflamatórios, de fibrinólise e de estresse oxidativo^{5,6} (tabela 1).

Tabela 1: Lista dos principais fatores de risco cardiovascular identificados em crianças e adolescentes com DGH^{4,7}

Perfil lipídico	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ LDL, CT e TG • ↓ HDL • ↑ Índice aterogênico
Composição corporal	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Relação cintura/altura • ↑ Relação cintura/quadril
Adipocinas	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Adiponectina • ↑ Leptina • ↓ Resistina
Anormalidades cardíacas (ultrassonográficas)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Massa do VE • ↓ Diâmetro diastólico final do VE • ↑ Espessura da carótida íntima média
Marcadores inflamatórios e de fibrinólise	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Proteína C reativa, TNF-α • ↑ Fibrinogênio • ↑ Homocisteína • ↑ PAI-1
Marcadores de estresse oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ADMA • ↓ Óxido nítrico

LDL: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; VE: ventrículo esquerdo; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; PAI-1: inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1; ADMA: dimetilarginina assimétrica.

Sobre o perfil glicêmico, é bem conhecido que a DGH pode levar à hipoglicemia, principalmente no período neonatal, devido às alterações na regulação contra regulatória hormonal e ao aumento da sensibilidade à insulina. Com o passar dos anos, reduz-se a suscetibilidade à hipoglicemia, com tendência à resistência insulínica, mesmo antes de iniciar terapia com GH². Alguns estudos mostraram aumento da glicemia e da resistência insulínica após tratamento com GH^{8,9}.

Em relação ao perfil lipídico, alguns estudos relatam que crianças com DGH tendem a apresentar níveis de colesterol total (CT), de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de triglicérides (TG) aumentados em relação a crianças saudáveis, além de níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)^{10,11}. O índice aterogênico, o qual é calculado pela relação CT/HDL, também tem sido documentado como aumentado nos pacientes sem reposição hormonal¹¹. Após reposição com hormônio de crescimento (GH), foi demonstrado melhora significativa de todos os parâmetros do perfil lipídico^{10,11,12}.

A medida da circunferência abdominal tem sido utilizada na prática clínica para identificar os indivíduos com excesso de adiposidade visceral e prever o risco aumentado para desenvolver doença cardiovascular¹³. Crianças pré-púberes com DGH têm circunferência da cintura, relação cintura/altura e relação cintura/quadril aumentadas em relação a controles saudáveis. Dois anos de terapia com GH foi associada a melhora significativa desses parâmetros¹¹. Outro estudo demonstrou que a composição corporal de crianças pré-púberes com DGH, avaliada pela densitometria óssea (DXA), melhorou após 1 ano de terapia com GH, com diminuição da porcentagem de gordura corporal em 15% e aumento da porcentagem de massa magra em 40%¹⁴.

Alterações das adipocinas também já foram relatadas na DGH. Adipocinas são peptídeos secretados pelos adipócitos e são importantes na regulação energética, insulínica, na resposta inflamatória e imunológica. As mais conhecidas são adiponectina, leptina e resistina. A adiponectina possui efeito anti-inflamatório, anti-aterogênico e sensibilizador de insulina^{15,16}. Estudos na população pediátrica são controversos, com relato de adiponectina diminuída¹⁷, aumentada^{18,19} ou sem diferença²⁰ em crianças com DGH em relação aos controles saudáveis, mas com aumento após uso de GH¹¹. Já a leptina

tem efeito pró-trombótico, aterogênico, pró-oxidativo e angiogênico^{11,15,16}. Os achados da leptina também são conflitantes, mas a maioria dos autores encontrou níveis de leptina mais elevados nas crianças com DGH, com diminuição após terapia com GH^{11,21}. A resistina está fortemente relacionada à resistência à insulina^{22,23}, possui ação aterogênica^{24,25} e teve seus níveis diminuídos após uso de GH pelas crianças com DGH¹⁷.

A maioria dos estudos aponta para a importância do GH na manutenção da função cardíaca normal, sendo responsável pelo crescimento cardíaco, através da modulação do tamanho dos cardiomiócitos^{10,26}. Foi encontrada uma redução da massa ventricular esquerda em crianças com DGH e aumento significativo da mesma, constatado na ecografia, após reposição do GH^{10,27}. Outras alterações cardíacas também já foram relatadas nessas crianças, como diminuição da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e do seu diâmetro diastólico final²⁸. Entretanto alguns autores mostraram que quando esses parâmetros foram corrigidos pela superfície corporal, eram similares aos de controles sadios²⁹. Aumento de tecido adiposo no epicárdio também já foi descrito em adolescentes com DGH³⁰.

A medida da espessura da camada íntima média da carótida é um método eficaz e não invasivo, usado como marcador para aterosclerose e, portanto, para prever futuros eventos cardiovasculares³¹. Alguns estudos avaliaram esse parâmetro em crianças e adolescentes com DGH^{14,32,33}. De uma maneira geral, os resultados indicam uma espessura aumentada da camada íntima média da carótida nesses pacientes, com redução após terapia com o GH. Foi observado também melhora da rigidez e da função endotelial com o tratamento, diminuindo, possivelmente, o risco de eventos ateroscleróticos³³.

Outro fator que tem sido relacionado ao desenvolvimento da placa aterosclerótica é a inflamação crônica^{34,35}. Estudos mostram marcadores inflamatórios séricos como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fibrinogênio e homocisteína elevados em crianças e adolescentes com DGH pré-tratamento e melhora desses parâmetros após início do GH^{17,32,36,37}. O PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1) mostrou-se aumentado nas crianças com DGH, com diminuição dos seus níveis após uso de GH³⁶. Níveis aumentados de PAI-1 estão associados a aumento de aterosclerose, eventos cardiovasculares e aterotrombose³⁸. Lanes et al. demonstraram aumento significativo de marcadores bioquímicos de ativação endotelial

(P-selectina, moléculas de adesão de células vasculares) em adolescentes com DGH, mostrando uma disfunção do endotélio e o estado pró-trombótico desses pacientes³⁹.

Além disso, crianças com DGH apresentaram equilíbrio oxidativo e anti-oxidativo prejudicado, com redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, que também leva à disfunção endotelial e doença cardiovascular⁴⁰. Em pacientes pré-púberes com DGH, foram encontrados níveis aumentados de dimetilarginina assimétrica (ADMA), a qual é um inibidor plasmático da síntese de óxido nítrico endotelial, sendo considerada um marcador de doença cardiovascular emergente. A terapia com GH reduziu os níveis de ADMA para valores semelhantes aos dos controles saudáveis⁴⁰.

Assim como a deficiência de GH, o excesso do hormônio também pode causar risco aumentado para aterosclerose e doença cardiovascular (figura 1). Na acromegalia, por exemplo, os pacientes podem apresentar resistência à insulina, diabetes, dislipidemia com hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, distúrbios da coagulação e fibrinólise com hipercoagulabilidade, hipertrofia cardíaca biventricular e insuficiência cardíaca^{41,42,43}. Por isso, a preocupação com a utilização de doses supra-fisiológicas de GH.

Nesse contexto, ressalta-se a importância desse trabalho, que consistiu na análise da composição corporal e do perfil metabólico de crianças e adolescentes com DGH em tratamento com GH. O estudo vai possibilitar uma melhor compreensão dos efeitos extra-esqueléticos do GH. Além disso, irá investigar se esses pacientes apresentam fatores de risco para doença cardiovascular, mesmo estando em tratamento de reposição com dose considerada adequada de GH. Dessa maneira, será possível avaliar se necessitam de alguma intervenção no sentido de prevenir um maior risco de doença cardiovascular futura.

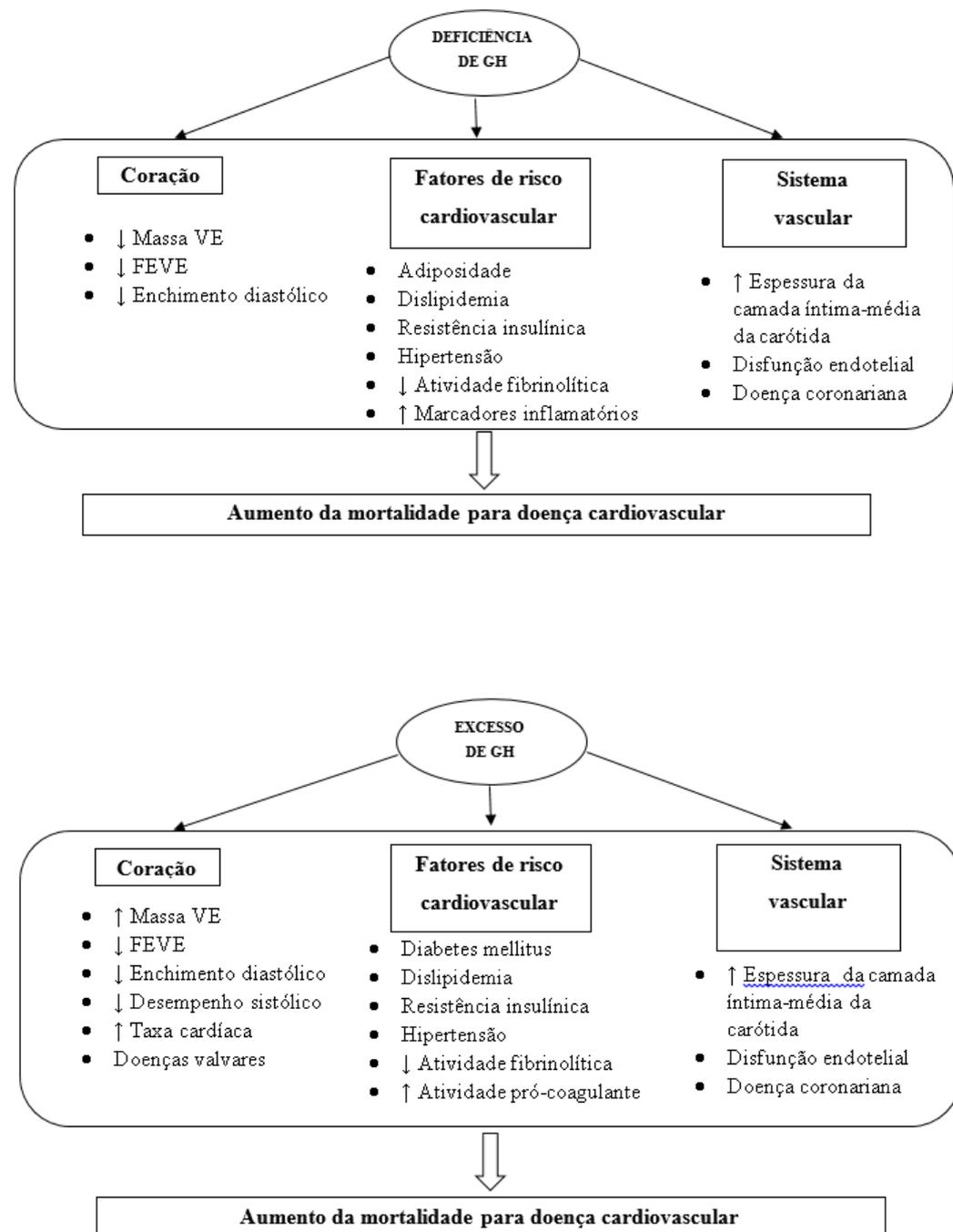


Figura 1: Efeitos da deficiência e do excesso de GH no sistema cardiovascular (adaptado de Lombardi et al., 2012). VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Referências

1. Hoybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults – current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29:115–123.
2. Lanes R. Metabolic abnormalities in growth hormone deficiency. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2:209–215.
3. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562–1566.
4. De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children: Predictive Markers of Cardiovascular Disease. *Horm Res Paediatr* 2016;85(6):363-371.
5. Gola M, Giustina A. Growth hormone deficiency and cardiovascular risk: do we need additional markers? *Endocrine* 2012;42:240– 242.
6. Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Parenti G, Vajro P, Pignata C, Salerno M. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol* 2012;37:379–389.
7. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012;35:1021-1029
8. Ciresi A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate beta-cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Invest* 2015;38:351-359.
9. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:302–10.
10. Metwalley KA, Farghaly HS, Abd El-Hafeez HA. Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: a single-center prospective casecontrol study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:876–882.
11. Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Meli R, Bruzzese D, Salerno M. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol* 2014;80:856–862.
12. Gleeson H, Barreto ES, Salvatori R, Costa L, Oliveira CR, Pereira RM, Clayton P, AguiarOliveira MH. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol* 2007;66:466–474.
13. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, LopezJimenez F, Rao G, St-Onge MP, Towfighi A, Poirier P. Assessing adiposity:

- a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:1996–2019.
14. Khadilkar V, Ekbote V, Kajale N, Khadilkar A, Chiplonkar S, Kinare A. Effect of one-year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency. *Endocr Res* 2014;39:73–78.
 15. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G. Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocrine Journal* 2015;62(12):1037-1048.
 16. Correlation between obesity, adipokines and the immune system *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2009;11(4):466-472.
 17. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr* 2006 Sep;149(3):324-9.
 18. Meazza C, Elsedfy HH, Pagani S, Bozzola E, El Kholy M, Bozzola M. Metabolic parameters and adipokine profile in growth hormone deficient (GHD) children before and after 12-month GH treatment. *Horm Metab Res* 2014;Mar;46(3):219-23.
 19. Lopez-Siguero JP, Lopez-Canti LF, Espino R, et al. Effect of recombinant growth hormone on leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and ghrelin levels in growth hormone-deficient children. *J Endocrinol Investig* 2011 Apr;34(4):300e6.
 20. Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism* 2012;6:1659–1665.
 21. Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, D'Acquisto G, Giordano C. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007 Mar;156(3):353e60.
 22. Elimam A, Lindgren AC, Norgren S, Kamel A, Skwirut C, Bang P, Marcus C. Growth hormone treatment downregulates serum leptin levels in children independent of changes in body mass index. *Horm Res* 1999;52(2):66e72.
 23. Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Tavares 10.do Carmo MG. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr* 2007;20(5):549-559.
 24. Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):304-312.
 25. Hermsdorff HHM, Josefina Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(6):803-811.
 26. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine* 2015;48:25–35.

27. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ Jr. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4095–4099.
28. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2423-2428.
29. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1061-1065.
30. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Cardiovascular risk of young growth-hormone-deficient adolescents. Differences in growth-hormone-treated and untreated patients. *Horm Res* 2003;60(6):291e6.
31. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Arch Intern Med* 2003;163:1787–1792.
32. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3650–3655.
33. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3978–3982.
34. Choi BJ, Matsuo Y, Aoki T, Kwon TG, Prasad A, Gulati R, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2473–2477.
35. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813–1818.
36. Canete R, Valle M, Martos R, Sanchez-Carrion A, Canete MD, van Donkelaar EL. Shortterm effects of GH treatment on coagulation, fibrinolysis, inflammation biomarkers, and insulin resistance status in prepubertal children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:255–260.
37. Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:757-770.
38. Erem C, Nuhoglu I, Kocak M, Yilmaz M, Sipahi ST, Ucuncu O, Ersoz HO. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with acromegaly: increased

- plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and an inverse correlation between growth hormone and TFPI. *Endocrine* 2008;33:270-6.
39. Lanes R, Marcano H, Villaroel O, Gunczler P, Morillo E, Paoli M, Perez M, Maulino N, Palacios A. Circulating levels of high-sensitivity C-reactive protein and soluble markers of vascular endothelial cell activation in growth hormone-deficient adolescents. *Horm Res Paediatr* 2008;70:230–235.
 40. De Marco S, Marcovecchio ML, Caniglia D, De Leonibus C, Chiarelli F, Mohn A. Circulating asymmetric dimethylarginine and lipid profile in pre-pubertal children with growth hormone deficiency: effect of 12-month growth hormone replacement therapy. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:216–220.
 41. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24:272-7.
 42. Angeletti G. The metabolic complications of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2003;26(Suppl):18-9.
 43. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, Stalla GK, et al. Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3648-56.
 44. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:302–10.
 45. Cirese A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate beta-cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Invest* 2015;38:351-359.

ARTIGO ORIGINAL: Composição corporal de crianças e adolescentes com hipopituitarismo em reposição hormonal

RESUMO

Introdução: O hormônio de crescimento (GH) é sabidamente conhecido por sua ação no crescimento linear. No entanto, também influencia a composição corporal, a sensibilidade à insulina e os níveis lipídicos, o que poderia levar a um aumento do risco cardiovascular nos indivíduos acometidos. Porém, ainda são poucos os estudos voltados às ações extra-crescimento do GH, principalmente na faixa etária pediátrica.

Objetivo: Avaliar o perfil metabólico e a composição corporal de crianças e adolescentes com deficiência de GH (DGH), em tratamento com GH e comparar com um grupo controle sadio.

Metodologia: Foram selecionados 36 crianças e adolescentes com DGH, em reposição hormonal adequada, entre 4 e 20 anos, acompanhados no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e 45 indivíduos sadios pareados por idade e sexo. O protocolo do estudo consistiu na avaliação laboratorial do perfil lipídico (CT, LDL, HDL, VLDL, TG), glicêmico (glicemia de jejum, insulina, HOMA-IR), além da composição corporal obtida pela densitometria óssea. A análise estatística incluiu testes de comparação (T de Student, Mann Whitney ou Qui-quadrado de Pearson Assintótico) e de correlação (de Pearson ou de Spearman). Os dados foram analisados no SPSS, com nível de significância de 0,05.

Resultados: Os pacientes (n=36, 27 meninos, média de idade $12,3 \pm 4,3$ anos) faziam uso de GH por tempo mediano de 3,7 anos. Não houve diferença em relação à idade, gênero, peso e estágio puberal entre os grupos DGH e controle. O perfil lipídico foi normal e semelhante entre os dois grupos. Não houve diferença na hemoglobina glicada, insulina e HOMA-IR; no entanto, a glicemia de jejum foi menor no grupo DGH, possivelmente pelo concomitante hipocortisolismo na maioria dos doentes (83 mg/dL; 60-104; versus 86 mg/dL; 73-100; $p=0,026$). Os pacientes tinham porcentagem de gordura corporal total significativamente aumentada ($p=0,049$), com aumento da relação entre gordura no tronco e gordura nas pernas (FT/FL) ($p=0,001$), mas com massa magra corporal igual aos pares sadios. Quanto mais tardio o início do tratamento, maior foi a relação FT/FL ($r=0,425$; $p=0,01$), que é um marcador de obesidade central.

Conclusões: A dose de GH utilizada no tratamento das crianças e adolescentes com DGH tem sido adequada para manter o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina normais. Possivelmente, é necessário um tempo maior para que ocorra normalização de todos os parâmetros da composição corporal. Mais estudos a longo prazo são necessários para avaliação dos efeitos extra-esqueléticos do GH, sendo válido discutir o acompanhamento das crianças com DGH, com avaliação dos fatores de risco cardiovascular e orientações preventivas.

Palavras-chave: hormônio de crescimento, deficiência; hipopituitarismo; composição corporal; colesterol; glicemia; sistema cardiovascular.

1. Introdução

O hormônio de crescimento (GH) é essencial para o crescimento linear dos ossos, possibilitando à criança atingir seu alvo estatural genético. Sua deficiência leva a um crescimento inadequado, com consequente baixa estatura. Além do seu papel indiscutível no crescimento, tem sido demonstrado que o GH influencia a composição corporal, a sensibilidade à insulina e os níveis lipídicos. Dessa forma, a deficiência de GH (DGH) poderia levar, também, a alterações metabólicas, com aumento do risco cardiovascular nos indivíduos acometidos^{1,2,3}.

Acúmulo de gordura visceral, redução da massa muscular, aumento da resistência insulínica, aumento do colesterol de baixa densidade (LDL) e dos triglicérides (TG) e diminuição do colesterol de alta densidade (HDL) já foram descritos tanto na criança^{4,5,7} quanto no adulto quando o GH não é utilizado no tratamento da DGH. Melhora desses parâmetros foi relatada após reposição do mesmo^{6,8,9}.

Entretanto, são poucos os estudos que se voltaram à demonstração dessas ações extra-crescimento do GH¹⁰. Isso é mais evidente quando se considera especificamente a população pediátrica. Ainda falta investigação precisa sobre a composição corporal das crianças e adolescentes com DGH². São escassos os estudos correlacionando a DGH em indivíduos jovens com problemas metabólicos e cardíacos, o que pode aumentar o risco futuro de doença cardiovascular^{11,12}. Apenas recentemente, essas alterações metabólicas começaram a ser investigadas mais profundamente em pacientes nessa faixa etária⁵.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a composição corporal e o perfil glicêmico e lipídico de crianças e adolescentes com diagnóstico de DGH, já em tratamento com GH, acompanhados em um serviço de referência em endocrinologia pediátrica, comparando esses pacientes com um grupo controle, formado por crianças e adolescentes hígidos, pareados por idade e sexo.

2. Metodologia

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, que utilizou uma amostra de conveniência e incluiu 36 pacientes com diagnóstico confirmado de DGH em tratamento com GH e 45 indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo, IMC e estado puberal com o grupo controle. Esses pacientes foram estudados em relação à saúde óssea entre os anos de 2013-2014¹³. Dados referentes à composição corporal e ao metabolismo lipídico e glicêmico, obtidos na época, mas não analisados, foram usados para este trabalho.

2.2 População

2.2.1 Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes entre quatro e 20 anos incompletos (n=36), com diagnóstico confirmado de DGH, que estavam em tratamento com GH no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), no período entre abril de 2013 a julho de 2014 e que não preenchiam quaisquer critérios de exclusão.

Para o diagnóstico de DGH, adotou-se critérios rígidos estabelecidos pelas literaturas nacional e internacional^{14,15}: baixa estatura (escore-Z de altura < -2 DP para idade e sexo), baixa velocidade do crescimento (percentil da velocidade de crescimento < 25 para idade e sexo), baixo IGF1 (escore-Z do IGF1 < -2 DP para idade e sexo) e falha em mostrar uma concentração sérica de GH > que 5 µg/L (medido por ensaio quimioluminescente) após dois testes provocativos, um com estímulo da clonidina (0,15 mg/m², via oral) e outro com insulina (0,05 U/Kg, via endovenosa). Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética de crânio com estudo da sela túrcica.

Todos os pacientes estavam em tratamento regular com GH subcutâneo, na dose média de 0,2 ± 0,023 mg/kg/semana (0,6 ± 0,07 U/Kg/semana), em seis ou sete aplicações semanais.

Os pacientes que apresentavam outras deficiências hormonais hipofisárias, além do déficit de GH, estavam recebendo terapia substitutiva adequada há pelo menos seis

meses [acetato de hidrocortisona via oral para os pacientes com deficiência de cortisol, levotiroxina via oral para aqueles com deficiência de hormônio estimulante da tireoide (TSH), desmopressina intranasal para deficiência de hormônio antidiurético (HAD), testosterona intramuscular a partir de 14 anos para os pacientes do sexo masculino com deficiência de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH)].

Os critérios de exclusão foram: reposição hormonal inadequada, presença de comorbidades ósseas, gastrointestinais, hepáticas ou renais, estar em uso de qualquer medicamento com potencial de interferir no metabolismo ósseo, lipídico ou glicêmico.

2.2.2 Controles

O grupo controle consistiu de crianças híidas (n=45), eutróficas, sem uso de medicamentos, pareadas por idade e sexo com o grupo doente, recrutadas de uma escola pública. Os critérios de exclusão foram ter baixo peso, baixa estatura, sobrepeso ou obesidade, possuir qualquer doença crônica, ou estar em uso de medicamentos e/ou vitaminas. A participação no estudo foi voluntária.

2.3 Protocolo do estudo

As crianças e os adolescentes dos grupos DGH e controle foram submetidos a anamnese dirigida, exame físico completo, coleta de sangue, raio-X de mão e punho esquerdos para avaliar a idade óssea e densitometria óssea (DXA), no mesmo dia.

Nos pacientes com DGH, foram investigados a idade de início do GH, o tempo de uso, a dose, a reposição de outras deficiências hormonais hipofisárias e a adesão ao tratamento.

A estatura foi obtida no estadiômetro de Harpenden com precisão de 1mm e o peso em balança digital com escala de 100g. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela fórmula $\text{peso (Kg)} \div \text{altura (m)}^2$. Os escores-Z de peso, altura e IMC para idade foram obtidos a partir das curvas de referência da Organização Mundial de Saúde–OMS¹⁸, utilizando os programas WHO Anthro® (versão 3.2.2) e WHO AnthroPlus®

(versão 1.0.4). A idade altura foi definida como a idade em que a altura da criança estava na mediana. O estágio puberal foi avaliado pela escala de Tanner¹⁹. A idade óssea foi avaliada pelo método de Greulich e Pyle²⁰.

A coleta de sangue foi realizada no laboratório central do HC-UFMG, entre 7 e 9 horas da manhã, em jejum de 12 horas. Avaliou-se a glicemia de jejum (GJ), o colesterol total (CT), o LDL, o HDL e o TG pelo método colorimétrico, com os seguintes valores de referência (VR): GJ: entre 55 e 99 mg/dL; CT: menor que 169 mg/dL; LDL: menor que 100 mg/dL; HDL: maior ou igual a 45mg/dL; TG: menor que 100mg/dL. Estudou-se a hemoglobina glicada pelo método de imunoturbidimetria, com VR menor que 6% e a insulina, pelo método de quimioluminescência, sem valor de referência estabelecido pelo laboratório.

O índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment - insuline resistance*) foi calculado a partir da fórmula: glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (μ U/mL) / 22,5. Para conversão da glicemia de mg/dL para mmol/L, multiplicou-se o valor por 0,05. Há controvérsias sobre o VR na faixa etária pediátrica, variando de 2,5 a 4¹⁹.

A DXA foi realizada no instituto Jenny de Andrade Faria (anexo do HC-UFMG), sempre pelo mesmo operador e no mesmo aparelho, modelo *Discovery W* da marca *Hologic Inc. (Waltham, MA, EUA)*, software versão APEX 3.3. Foram obtidos os seguintes parâmetros referentes à composição corporal: massa magra corporal (LBM), em gramas; relação LBM + conteúdo mineral ósseo (BMC)/altura², em Kg/m²; gordura corporal total, em gramas, em porcentagem e em score-Z da porcentagem; gordura androide, em porcentagem e a relação entre a porcentagem de gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas (FT/FL). A calibração da máquina foi realizada diariamente, utilizando-se o phantom disponibilizado pelo fornecedor.

2.4 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP) quando tinham distribuição normal e mediana e valores mínimo e máximo, quando não tinham distribuição normal. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk.

Para comparar as variáveis quantitativas do estudo foi realizado o teste T de Student, quando as variáveis tinham distribuição normal e o teste de Mann Whitney, quando tinham distribuição não normal. Para as análises de associação, utilizou-se o teste de correlação de Pearson, quando as variáveis tinham distribuição normal e o de Spearman, quando não tinham distribuição normal.

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e porcentagem. As comparações entre os grupos foram realizadas pelos teste Qui-quadrado de Pearson.

O nível de significância utilizado foi de 0,05. Toda a análise estatística foi realizada no SPSS versão 20.0.

2.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG em 2013.

3. Resultados

3.1 Caracterização do grupo DGH

Um total de 81 crianças e adolescentes participaram da pesquisa, sendo 36 crianças com DGH em tratamento com GH e 45 crianças saudáveis.

Entre as 36 crianças doentes (27 do sexo masculino), a média de idade foi de 12,3 \pm 4,3 anos, variando de 4 a 19 anos. A idade média de início do GH foi de 7,86 \pm 4,79 anos. A mediana do tempo de uso do GH foi de 3,7 anos (mínimo de 0,1 e máximo de 10,2 anos). Dezenove crianças (52,8%) ainda apresentavam altura abaixo do -2 DP para a idade à época da pesquisa. Vinte e oito pacientes (77,8%) apresentavam uma ou mais deficiências hormonais hipofisárias, além do déficit de GH [hipotireoidismo (26), hipocortisolismo (21), hipogonadismo (7), diabetes insipidus (3)] e estavam recebendo terapia de reposição adequada, conforme critério de inclusão. Os outros oito pacientes com DGH isolada até o momento da coleta tinham alteração de sela túrcica à ressonância magnética de crânio, evidenciando hipófise hipoplásica e neuro-hipófise ectópica. Do total das crianças doentes, trinta e um pacientes (86,1%) tinham doença congênita, os outros cinco restantes apresentavam hipopituitarismo adquirido, secundário à remoção cirúrgica de lesão no sistema nervoso central: craniofaringioma, meduloblastoma ou adenoma (tabela 1).

Tabela 1: Etiologia do hipopituitarismo e número de deficiências hormonais entre os pacientes do estudo

ETIOLOGIA DO HIPOPITUITARISMO	DEFICIÊNCIAS HORMONAIS					
	DGH isolada (n=8)	Hipopituitarismo (n=28)				
		GH	TSH	ACTH	LH/FSH	ADH
Congênita (n=31)						
Agenesia ou hipoplasia da hipófise e neuro-hipófise ectópica	8	23	22	17	3	0
Adquirida (n=5)						
Craniofaringeoma	0	3	3	3	3	3
Meduloblastoma	0	1	1	0	0	0
Adenoma	0	1	0	1	1	0

DGH: deficiência de hormônio de crescimento; GH: hormônio de crescimento; TSH: hormônio tireotrófico; ACTH: hormônio corticotrófico; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculo estimulante; ADH: hormônio anti-diurético.

3.2 Comparação dos grupos DGH e controle

3.2.1 Variáveis clínicas e antropométricas

Não houve diferença significativa em relação à idade ($p=0,939$) e ao gênero ($p=0,221$), entre as crianças com DGH e as crianças saudáveis, mostrando um pareamento adequado. Os pacientes com DGH eram significativamente mais baixos para a idade em relação ao grupo controle ($p<0,0001$) e a idade óssea era significativamente mais atrasada ($p=0,049$), o que já era esperado. Os demais parâmetros (peso, escore-Z do IMC para idade e estágio puberal) não diferiram entre os dois grupos (tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos parâmetros clínicos e antropométricos entre as crianças com DGH e o grupo controle

Parâmetros	DGH n=36	Controle n=45	Valor p
Idade (anos) [#]	12,3 ± 4,3	12,2 ± 4,1	0,939 (1)
Idade altura (anos) [#]	9,6 ± 3,5	12,3 ± 4,1	0,003 (1)
Idade óssea (anos) [*]	9,2 (3-16)	11,5 (3,5-19)	0,049 (2)
Gênero**			
Feminino	9 (25,0)	17 (37,8)	0,221 (3)
Masculino	27 (75,0)	28 (62,2)	
Dados antropométricos			
Peso (Kg) [#]	39,9 ± 13,7	35,5 ± 13,2	0,149 (1)
Altura (cm) [#]	136,2 ± 20,8	149,2 ± 20,5	0,006 (1)
Altura (Z) [#]	-1,93 ± 1,69	0,12 ± 0,92	< 0,0001 (1)
IMC (Z) [#]	-0,04 ± 1,5	-0,49 ± 0,78	0,107 (1)
Estágio puberal (Tanner)**			
1	20 (55,6)	16 (35,6)	0,198 (3)
2-3	6 (16,7)	11 (24,4)	
4-5	10 (27,8)	18 (40,0)	

[#] Valores expressos em média e desvio-padrão; (1) Teste T

^{*} Valores expressos em mediana e mínimo-máximo; (2) Teste de Mann Whitney

^{**}Valores expressos em número e porcentagem; (3) Teste Qui-quadrado de Pearson Assintótico

3.2.2 Metabolismo lipídico

A média do CT no grupo DGH foi de 161,8 mg/dL ± 38,5, a mediana do HDL foi de 50 mg/dL (mínimo: 24; máximo: 122), do LDL foi de 90,5 mg/dL (mínimo: 15,6;

máximo: 176,3), do VLDL foi de 14 mg/dL (mínimo: 8; máximo: 58), dos TG foi de 72 mg/dL (mínimo: 41; máximo: 291), médias e medianas dentro da normalidade.

Não houve diferença significativa do perfil lipídico entre o grupo DGH tratado com GH e o grupo controle. Ou seja, tanto o colesterol total, quanto o LDL, HDL, VLDL e também os TG foram semelhantes entre os 2 grupos, com valores de $p > 0,05$ ($p=0,093$; $0,447$; $0,114$; $0,494$; $0,482$, respectivamente) (tabela 3).

Tabela 3: Comparação do perfil lipídico entre os grupos DGH e controle

Parâmetros	n DGH/Controle	DGH	Controle	Valor p
CT (mg/dL) [#]	31/45	161,8 ± 38,5	161,1 ± 30,6	0,093 (1)
LDL (mg/dL) [*]	31/45	90,5 (15,6/176,3)	83 (37,4/180,6)	0,447 (2)
HDL (mg/dL) [*]	31/45	50 (24/122)	55 (35/94)	0,114 (2)
VLDL (mg/dL) [*]	31/45	14 (8/58)	13 (6/36)	0,494 (2)
TG (mg/dL) [*]	31/45	72 (41/291)	65 (28/181)	0,482 (2)

Valores expressos em média e desvio-padrão; (1) Teste T

* Valores expressos em mediana e mínimo e máximo; (2) Teste de Mann Whitney

3.2.3 Metabolismo da glicose

A mediana da glicemia de jejum no grupo DGH foi de 83 mg/dL (mínimo: 60; máximo: 104), da hemoglobina glicada de 5,0% (mínimo: 4,6; máximo: 5,4), da insulina de 5,5 μ UI/mL (mínimo: 1; máximo: 16) e do HOMA-IR foi de 1,08 (mínimo: 0,13; máximo: 3,7), medianas dentro da normalidade.

Em comparação com o grupo controle, a hemoglobina glicada e a insulina mostraram-se semelhantes ($p=0,840$ e $0,960$, respectivamente). Porém, o mesmo não ocorreu quando foi comparada a glicemia de jejum, a qual mostrou-se significativamente menor no grupo DGH ($p=0,026$) (tabela 4 e figura 1). Não houve diferença da resistência insulínica entre os grupos, com índice HOMA-IR semelhante ($p=0,96$).

Tabela 4: Comparação do perfil glicêmico entre os grupos DGH e controle

Parâmetros	n DGH/Controle	DGH	Controle	Valor p
GJ (mg/dL)*	32/45	83 (60/104)	86 (73/100)	0,026 (2)
Hemoglobina glicada (%)*	31/44	5 (4,6/5,4)	5 (4,6/5,6)	0,840 (2)
Insulina (mUI/mL)*	26/42	5,5 (1/16)	5,4 (1/13)	0,960 (2)
HOMA-IR*	26/42	1,08 (0,13/3,7)	1,09 (0,17/2,69)	0,960 (2)

* Valores expressos em mediana e mínimo e máximo; (2) Teste de Mann Whitney

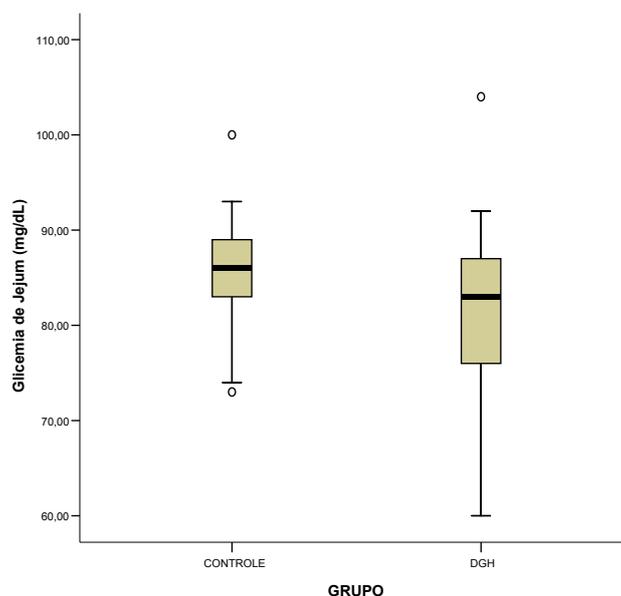


Figura 1: Glicemia de jejum (mg/dL) nos grupos DGH e controle

Para se tentar entender porque a GJ era menor no grupo DGH tratado com GH, em relação aos controles, dividiu-se o mesmo em 2 grupos: grupo com deficiência de cortisol concomitante (n= 20) e grupo sem deficiência de cortisol (n=12). A GJ daqueles com deficiência de cortisol foi significativamente menor do que a do grupo controle (p=0,005). Não houve diferença na GJ entre aqueles sem deficiência de cortisol e o grupo controle (p=0,73).

3.2.4 Composição corporal

Ao analisar a composição corporal, os seguintes parâmetros foram diferentes entre os 2 grupos: a gordura corporal total [em porcentagem ($p=0,049$) e escore-Z da porcentagem ($p=0,030$)] foi maior no grupo DGH tratado com GH em comparação com o grupo controle e a relação entre a porcentagem de gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas (FT/FL) também foi maior no grupo DGH ($p=0,001$) (figuras 2,3 e 4).

Não houve diferença na quantidade de gordura corporal total em gramas, na porcentagem de gordura androide, na massa magra corporal (LBM) e na relação $LBM + BMC/altura^2$ entre os grupos DGH e controle ($p=0,801$; $0,568$; $0,175$; $0,432$; respectivamente) (tabela 5).

Tabela 5: Comparação da composição corporal entre os grupos DGH e controle

Parâmetros	n DGH/Controle	DGH	Controle	Valor p
Gordura corporal total (g)*	36/44	9173,4 (3343,5/41145,5)	8610,7 (3760,2/22099,1)	0,801 (2)
Gordura corporal total (%)#	36/44	30 ± 9,9	26,2 ± 7,1	0,049 (1)
Gordura corporal total (%) escore-Z#	31/36	-0,084 ± 1,03	-0,61 ± 0,90	0,030 (1)
Gordura androide (%)*	36/44	28,8 (15,4/54,7)	24,7 (12,5/54,7)	0,568 (2)
LBM (g)#	36/44	24657,4 (± 10459)	27923,6 (± 10767,6)	0,175 (1)
FT/FL*	36/44	0,85 (0,56/1,10)	0,7 (0,56/ 1,05)	0,001 (2)
LBM + BMC/altura ² (kg/m ²)*	33/43	12,7 (8,24/18,5)	12,1 (9,5/ 16,5)	0,432 (2)

Valores expressos em média e desvio-padrão; (1) Teste T

* Valores expressos em mediana e mínimo e máximo; (2) Teste de Mann Whitney

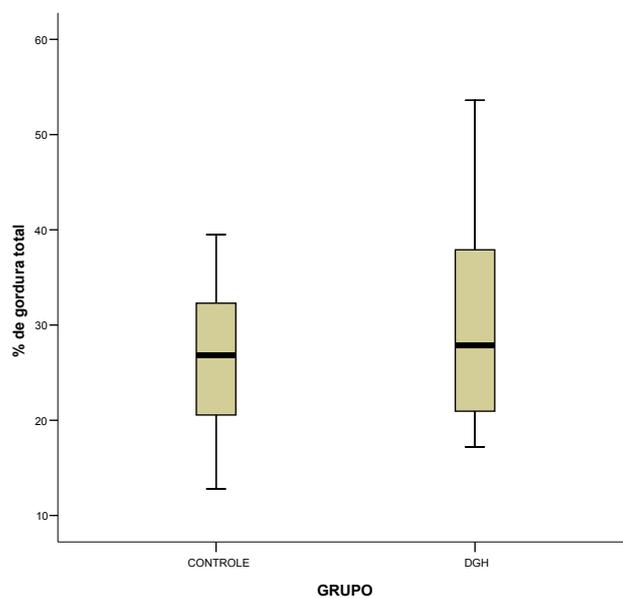


Figura 2: Porcentagem de gordura corporal total entre os grupos DGH e controle

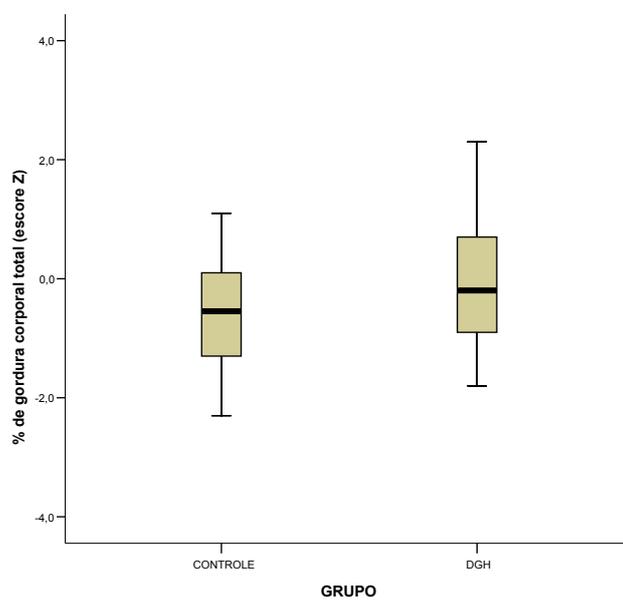


Figura 3: Porcentagem de gordura corporal total em escore-Z entre os grupos DGH e controle

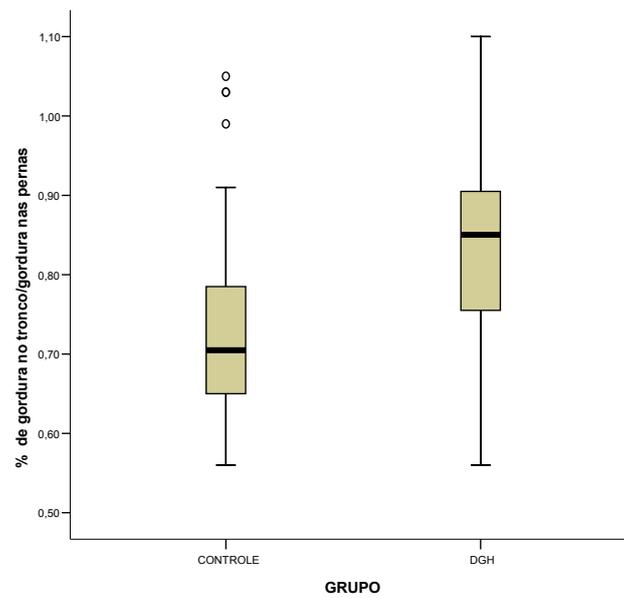


Figura 4: Relação entre a porcentagem de gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas (FT/FL) entre os grupos DGH e controle

3.3 Correlação entre as variáveis da composição corporal e as relacionadas ao tratamento com GH

Houve correlação positiva entre a variável FT/FL com a idade de início do uso do GH ($r=0,425$; $p=0,01$), mas não foi encontrada associação com o tempo de uso do GH ($p=0,57$).

Não houve correlação entre as demais variáveis da composição corporal e as referentes ao tratamento com o GH.

4. Discussão

Nessa casuística, os pacientes com DGH tratados com GH apresentaram perfil lipídico semelhante ao grupo sadio. Em relação ao perfil glicêmico, a GJ do grupo DGH foi menor, porém, sem diferença na hemoglobina glicada, concentrações séricas de insulina e na sensibilidade à insulina avaliada pelo HOMA IR. Entretanto, quando comparada a composição corporal, avaliada pela DXA, houve diferença entre os dois grupos. A porcentagem de gordura corporal total e a relação FT/FL foram maiores no grupo DGH em relação ao grupo controle.

No presente estudo, não era conhecido o perfil lipídico anterior ao início do tratamento com GH. Mas foi observado que, durante o tratamento, os pacientes apresentavam níveis lipídicos semelhantes ao grupo controle, o que mostra que a dose do GH utilizada foi adequada para manter esses valores dentro da normalidade.

Os resultados de estudos realizados com pacientes com DGH são muito variáveis no que diz respeito ao perfil lipídico. Alguns estudos mostraram concentrações aumentadas de CT, LDL e TG e diminuídas de HDL em crianças e adolescentes com DGH, com melhora dos níveis após início do tratamento^{20,21}. O GH interfere no metabolismo lipídico, ao estimular a expressão dos receptores hepáticos de LDL, aumentando o catabolismo e a depuração dessa lipoproteína pelo tecido hepático^{22,23,24}. Esse efeito direto do GH na regulação positiva dos receptores hepáticos de LDL explica a redução que ocorre nos níveis séricos de LDL²⁵. Entretanto, outros estudos não encontraram alteração do perfil lipídico, mesmo antes do início da terapia^{1,26}.

Capalbo et al. estudaram 71 crianças com DGH e seus resultados mostraram que, antes de iniciar o GH, as mesmas apresentavam maiores níveis de CT, LDL e TG em relação ao grupo controle, com diminuição do CT e do LDL após terapia com GH, equiparando aos níveis das crianças saudáveis²⁷. Metwalley et al., em seu trabalho com 30 crianças com DGH, mostraram resultados semelhantes, mas com redução significativa também dos triglicérides após uso de GH, até níveis menores que os do grupo controle²¹. Já no estudo de Khadilkar et al., não houve diferença no perfil lipídico antes e após tratamento com GH, em relação ao grupo sadio¹.

Além disso, aumento das concentrações de CT e LDL após suspensão do tratamento com GH foi detectado em estudos que avaliaram a descontinuidade do GH em

adolescentes com DGH grave^{3,28,29}. Aterosclerose prematura tem sido associada a isso, levando a um aumento da morbimortalidade^{28,30}. Foi demonstrado melhora dos fatores de risco cardiovascular após reintrodução do GH³⁰. Por isso, muitos autores defendem a continuidade do uso do GH após atingida a estatura final, visando os benefícios extraesqueléticos, além da monitorização desses fatores nos pacientes com DGH grave^{3,28}.

Em relação ao metabolismo dos carboidratos, neste estudo, hemoglobina glicada, insulina e HOMA-IR dos pacientes foram semelhantes aos observados nas crianças saudias. Foi encontrada uma GJ menor no grupo DGH em tratamento com GH em relação ao grupo controle, embora todos os valores de glicemia estivessem dentro da normalidade. Esse achado poderia ser justificado pela concomitante deficiência de ACTH e consequente hipocortisolismo em muitos pacientes, mesmo com reposição teoricamente adequada. Assim como o GH, o cortisol é um hormônio contra-regulador da insulina e também é responsável pela manutenção da normoglicemia no jejum. Essa hipótese foi reforçada quando evidenciou-se que a GJ do grupo DGH com hipocortisolismo associado era menor do que a do grupo controle, enquanto naqueles com DGH isolada era semelhante.

Tem-se na literatura que o GH possui efeitos contrários aos da insulina, inibindo a absorção de glicose nos tecidos muscular e hepático. A ação hiperglicemiante do GH deve-se a esse bloqueio da captação da glicose sérica e à gliconeogênese, uma vez que o GH estimula a produção hepática de glicose. Devido sua ação contra-insulínica, pode ocorrer aumento da resistência insulínica, da insulinemia e intolerância à glicose³. Na DGH, a falta do GH leva à hipoglicemia, sendo comum o achado de hipoglicemia grave, principalmente no período neonatal^{3,31}.

Estudos comparando o perfil glicêmico de crianças com DGH *versus* crianças saudias mostraram não haver diferença na GJ, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR antes do uso do GH, com aumento desses parâmetros após o tratamento^{32,33}. Já De Marco et al. não encontraram diferença nessas variáveis, mesmo depois da terapia com GH em crianças com DGH³⁴.

A própria DGH pode levar ao aumento da resistência à insulina. Adultos com DGH grave, não tratada, podem apresentar composição corporal alterada e, conseqüentemente, resistência à insulina, com melhora após início da terapia com GH⁶.

Estudos em longo prazo em crianças, adolescentes e adultos com DGH mostraram que o GH provoca uma piora transitória inicial da resistência insulínica, devido à diminuição da captação periférica da glicose, porém, com melhora em longo prazo da sensibilidade à insulina, da insulinemia e da glicemia, pela melhora da composição corporal, com redução da gordura corporal total e pelo aumento do IGF-1^{35,36,37,38}. Parece que, em crianças e adultos com DGH documentada, o GH possui efeito diabetogênico apenas naqueles com fatores de risco preexistentes^{39,40}.

Em relação à composição corporal, no presente estudo, a porcentagem de gordura corporal total foi maior no grupo DGH do que no grupo controle, apesar de ambos terem IMC sem diferença estatística. Além disso, a relação FT/FL também foi maior no grupo DGH. Uma explicação para essas alterações, apesar do uso do GH nesses pacientes, poderia ser o tempo de tratamento. Na amostra estudada, havia pacientes em uso de GH há apenas alguns meses e outros que já usavam há anos, mas que iniciaram o tratamento muito tardiamente. Possivelmente, o tempo de tratamento com GH não foi suficiente para normalização da composição corporal, como ocorreu também com a altura desses pacientes. Provavelmente essas variáveis demandam mais tempo de tratamento para normalização do que a do perfil lipídico, por exemplo³¹. Entretanto, melhora tanto do perfil lipídico como da composição corporal já foram relatadas nos primeiros 6 meses de tratamento, com estabilidade após^{7,41,42,43}.

O GH possui ação anabólica com aumento da massa magra (massa muscular), através da captação de aminoácidos, retenção de nitrogênio e incorporação de proteínas³. O aumento da força muscular no período de transição da adolescência para a idade adulta é atribuída ao ganho de massa magra provocada pelo GH, sendo que sua suspensão quando atingida a altura final pode comprometer, inclusive, a capacidade para atividade física na vida adulta⁴⁴. O GH inibe a lipogênese e estimula a lipólise, desviando o metabolismo de glicose e proteína para a oxidação de lipídeos, ao inibir a captação de glicose estimulada pela insulina nos músculos e fígado^{3,45,46,47}. Além disso, o GH inibe a enzima lipase protéica (LP). Essa enzima é responsável pela deposição de gordura no tecido adiposo, por meio da captação de ácidos graxos pelos adipócitos. Desse modo, ao inibir a LP, aumenta-se a concentração de ácidos graxos livres, com diminuição dos depósitos de gordura no subcutâneo, principalmente na região truncal^{48,49,50}. A DGH provoca aumento do tecido adiposo tanto em nível subcutâneo quanto em nível

visceral^{30,51}. A administração de GH em indivíduos com DGH está associada a uma diminuição da gordura no tronco^{2,52} e da gordura visceral^{53,54}. A relação entre a porcentagem da gordura no tronco e a porcentagem de gordura nas pernas (FT/FL), avaliada pela DXA, tem sido utilizada como um dos marcadores para adiposidade central⁵⁵.

Poucos trabalhos estudaram a composição corporal em crianças com DGH tratadas com GH. Um deles mostrou que pacientes com DGH apresentavam menor massa magra corporal (LBM), com aumento após uso do GH, igualando ao encontrado no grupo controle. Esse mesmo estudo mostrou diminuição da porcentagem de gordura corporal total em 15% após introdução do GH, sem alteração do IMC (1).

Todas essas divergências de achados da literatura em relação ao perfil lipídico, glicêmico e também à composição corporal de pacientes com DGH podem ser justificadas pela heterogeneidade das amostras estudadas, em relação à etiologia, gravidade e duração da DGH, associação com outras deficiências hipofisárias e por diferenças no tratamento^{30,56,57}.

Este estudo possui algumas limitações. Dentre elas, podemos citar a amostra pequena de indivíduos doentes (n=36), o que é justificado pelo fato de a deficiência de GH ser uma doença rara. Outra limitação foi a heterogeneidade da amostra: alguns pacientes tinham deficiência isolada de GH, enquanto outros apresentavam múltiplas deficiências hipofisárias. A etiologia da DGH e o tempo de tratamento também eram bastante variáveis. Essas limitações também são frequentemente encontradas nos outros estudos. Frente a isso, questiona-se até que ponto o aumento dos fatores de risco cardiovascular descritos nesses pacientes são decorrentes da deficiência de GH ou se seriam devidos às outras deficiências hormonais hipofisárias e seus respectivos tratamentos⁵⁰. Por fim, faltaram os dados pré-tratamento, que não eram disponíveis e seriam interessantes para a análise.

Como pontos positivos do estudo, podemos citar que todos os pacientes apresentavam DGH grave, com diagnóstico inquestionável (muitos estudos incluem pacientes com DGH parcial, o que pode levar a achados diferentes). Outro ponto positivo foi o cuidado em relação à metodologia, com a utilização de um grupo controle,

constituído por crianças sadias, pareadas por idade, sexo e estágio puberal, o que possibilitou um estudo comparativo adequado.

5. Conclusões

Esse estudo sugere que crianças e adolescentes com DGH grave, em tratamento com GH em doses adequadas, têm perfil lipídico e sensibilidade à insulina comparáveis aos controles saudáveis. A composição corporal ainda alterada, com porcentagem de gordura corporal total e relação FT/FL aumentadas, mostram que essas variáveis demandam mais tempo de tratamento para normalização.

É desconhecido se esses pacientes apresentam outros fatores de risco para doença cardiovascular (como aumento de marcadores inflamatórios, desequilíbrio no sistema oxidativo e de adipocinas), mesmo repondo o GH. Esses fatores são frequentemente associados à essa composição corporal desfavorável encontrada, que evidencia acúmulo de gordura visceral.

Frente a isso, torna-se válido discutir sobre os cuidados no seguimento desses pacientes, considerando uma abordagem mais ampla, incluindo monitorização cuidadosa das possíveis complicações metabólicas, na tentativa de intensificar ações importantes na prevenção de morbi-mortalidade cardiovascular futura.

Mais estudos são necessários para avaliação dos efeitos do GH na composição corporal de crianças e adolescentes com DGH, sendo recomendada a utilização de uma população homogênea, cuja deficiência de GH seja isolada e adequadamente comprovada, para que diminuam os fatores de confusão na análise dos dados. Também são necessários mais estudos para avaliar os fatores de risco cardiovascular nesses pacientes e a eficácia do GH na diminuição desses fatores, além de acompanhamento em longo prazo para observação do impacto dessas alterações na expectativa de vida dessa população.

6. Referências

1. Khadilkar V, Ekbote V, Kajale N, Khadilkar A, Chiplonkar S, Kinare A. Effect of one-year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency. *Endocr Res* 2014;39:73-78.
2. Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone-deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50:537-547.
3. Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:757-770.
4. Ross J, Czernichow P, Biller BM, Colao A, Reiter E, Kiess W. Advisory panel meeting on the effects of growth hormone. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics* 2010;125(4):e906-18.
5. Lanes, R. Metabolic abnormalities in growth hormone deficiency. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2(2):209-215.
6. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012;35:1021-1029.
7. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin EndocrinolMetab.*1997;82(8):2423–2428.
8. Hoffman A, Kuntze J, Baptista J, Baum HB, Baumann G, Biller B, Clark R, Cook D, Inzucchi S, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips L, Ridgway E, Robbins R, Schechte J, Sharma M, Thorner M, Vance M. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2048-2056.
9. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials.*JClinEndocrinolMetab*2004;89:2192-2199.
10. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, Spinelli L, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1288-1295.

11. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ. Effect of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4095–4099.
12. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, de Horatio LT, Lombardi G, Colao A. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:630–636.
13. Pezzuti I. Avaliação laboratorial e por imagem da saúde óssea de crianças e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento em tratamento. 2015.
14. Paula LP, Czepielewski MA. [Evaluating diagnosis methods on childhood GH (DGH) deficiency: IGFs, IGFBPs, releasing tests, GH rhythm and image exams]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008;52(5):734-44.
15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):3990-3.
16. The WHO Child Growth Standards <http://www.who.int/childgrowth/en/> [
17. Tanner JM. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arnell CC, editors. *Textbook of pediatrics*. Churchill, Livingstone, Edinburgh. 1978. p. 249-303.
18. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist 1959*. 2nd edition. Stanford University Press, Stanford, California.
19. *Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação*. Departamento Científico de Nutrologia; Sociedade Brasileira de Pediatria 2012;3ª ed.
20. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr* 2006;149:324-329
21. Metwalley KA, Farghaly HS, Abd El-Hafeez HA. Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Sep;17(5):876-82.
22. Carla R. P. Oliveira; Rossana M. C. Pereira; José A. S. Barreto-Filho; Manuel H. Aguiar-Oliveira. Long Time Consequences of the Growth Hormone Deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52 (5).

23. Lind S¹, Rudling M, Ericsson S, Olivecrona H, Eriksson M, Borgström B, Eggertsen G, et al. Growth Hormone Induces Low-Density Lipoprotein Clearance but not Bile Acid Synthesis in Humans, 2004;24(2):349-56.
24. Rudling M, Olivecrona H, Eggertsen G, Angelin B. Regulation of rat hepatic low density lipoprotein receptors. In vivo stimulation by growth hormone is not mediated by insulin-like growth factor I. *J Clin Invest* 1996;97:292–299.
25. Elgzyri T¹, Castenfors J, Hägg E, Backman C, Thorén M, Brammert M. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jul;61(1):113-22.
26. Ciresi A, Cicciò F, Amato MC, Giordano C. Reevaluation of the clinical and metabolic behavior of children with isolated growth hormone deficiency during GH treatment according to newly proposed note 39 of the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Endocrinol Invest* 2015;38(12):1301-1307.
27. Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Meli R, Bruzzese D, Salerno M. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:856-862.
28. Rothermel J, Lass N, Bosse C, Reinehr T. Impact of discontinuation of growth hormone treatment on lipids and weight status in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(7):749-757.
29. Abrams P, Boquete H, Fideleff H, Feldt-Rasmussen U, Jönsson PJ, Koltowska-Häggström M, Wilton P, Abs R. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159(6):825-32.
30. Di Somma C, Scarano E, Savastano S, Savanelli MC, Pivonello R, Colao A. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(1):25-34.
31. Jørgensen JO, Vestergaard E, Gormsen L, Jessen N, Nørrelund H, Christiansen JS, Møller N. Metabolic consequences of GH deficiency. *J Endocrinol Investig* 2005;28(5Suppl):47e51.
32. Ciresi A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate beta-cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Invest* 2015;38:351-359.

33. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, et al. Cardiovascular risk of young growth-hormone-deficient adolescents. Differences in growth-hormone-treated and untreated patients. *Horm Res* 2003;60(6):291-296.
34. De Marco S, Marcovecchio ML, Caniglia D, De Leonibus C, Chiarelli F, Mohn A. Circulating asymmetric dimethylarginine and lipid profile in pre-pubertal children with growth hormone deficiency: Effect of 12-month growth hormone replacement therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2014 Oct;24(5):216-20.
35. Fowelin J, Attvall S, Lager I, Bengtsson BA. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42:1443-7.
36. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G. Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk [Review]. *Endocr J* 2015;62(12):1037-1048.
37. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH-an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:18-29.
38. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Contadin IB, Rigon F, Aimaretti G. Insulin sensitivity in growth hormone-deficient children: influence of replacement treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:473-477.
39. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-613.
40. Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB Jr, Battelino T, Blum WF. GeNeSIS International Advisory Board: Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):E1025-34.
41. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69: 347-58.
42. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
43. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HM, Honda S, Hara T. Long-Term Prospective Study of Body Composition and Lipid Profiles during and after Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency: Gender-Specific Metabolic Effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998

Nov;83(11):3890-6.

44. Portes, E. S. and E. Barbosa. Management of the growth hormone (GH)-treated patients with diagnosis of GH deficiency (DGH) during transition from childhood to adulthood. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(5): 854-860.
45. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30:152-177.
46. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:302–10.
47. Baronio F, Mazzanti L, Girtler Y, Tamburrino F, Fazzi A, Lupi F, Longhi S, Radetti G. The Influence of Growth Hormone Treatment on Glucose Homeostasis in Growth Hormone-Deficient Children: A Six-Year Follow-Up Study. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):196-200.
48. Carroll PV, Drake WM, Maher KT, et al. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004Aug;89(8):3890e5.
49. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010;20(1):1-7.
50. Husbands S, Ong K, Gilbert J, Wass J, Dunger D. Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 2001;55:87-92.
51. Prodam F, Savastio S, Genoni G, et al. Effects of growth hormone (GH) therapy withdrawal on glucose metabolism in not confirmed GH deficient adolescents at final height. *PLoS One* 2014;9(1):e87157.
52. BurgerAG, MonsonJP, ColaoAM, KlibanskiA. Cardiovascular risk in patients with growth hormone deficiency: effects of growth hormone substitution. *Endocr Pract* 2006;12:682–689.
53. Franco C, Brandberg J, Lonn L, Andersson B, Bengtsson BA, Johannsson G. Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1466–1474.
54. Pasarica M, Zachwieja JJ, DeJonge L, Redman S, Smith SR. Effect of growth hormone on body composition and visceral adiposity in middleaged men with visceral obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4265–4270.

55. Takeuchi, M., et al. Associations of postprandial lipemia with trunk/leg fat ratio in young normal weight women independently of fat mass and insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(2):293-299.
56. Radetti G, Crepaz R, Paganini C, Gentili L, Pitscheider W. Medium-term cardiovascular effects of high-dose growth hormone treatment in growth hormone-deficient children. *Hormone Res* 1999;52:247-52.
57. Van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, De Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: A 6-year follow-up study. *Horm Res* 2002;58:20714.

