

PERFIL LIPÍDICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM ADULTOS

PRISCILA M. LOBO*, FLÁVIA L. CONCEIÇÃO, DÉBORA V. SOARES, LUCIANA D. C. SPINA, ROSANE R. L. O. BRASIL, ELIANA M. C. DA SILVA, MÁRIO VAISMAN

Estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

OBJETIVO. A síndrome da deficiência de hormônio de crescimento (DGH) no adulto e o conseqüente aumento no risco cardiovascular têm sido bastante estudados nos últimos anos. De grande relevância clínica são as alterações na composição corporal com aumento do tecido adiposo visceral e perfil lipídico adverso.

MÉTODOS. Estudou-se o perfil lipídico e o tecido adiposo visceral de 31 adultos com DGH comparado com um grupo controle de indivíduos saudáveis pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). A avaliação da gordura visceral foi feita por tomografia computadorizada de abdome e por medidas antropométricas, através do IMC (Kg/m²) e da medida da cintura (cm). A avaliação do perfil lipídico foi obtida através de dosagens laboratoriais de colesterol (CT), triglicérides (TG), HDL, LDL, apolipoproteínas A e B e lipoproteína (a).

RESULTADOS. Foi observado aumento do tecido adiposo visceral nos pacientes DGH (156,66 ± 72,72 vs. 113,51 ± 32,97 cm²; p-valor = 0,049), além de aumento nos níveis de TG (158,80 ± 80,29 vs. 97,17 ± 12,37 mg/dl; p-valor = 0,007) e diminuição nos níveis de HDL (45,41 ± 13,30 vs. 55,34 ± 14,31 mg/dl; p-valor = 0,002). Não houve diferença entre os demais parâmetros do perfil lipídico e nas medidas antropométricas.

CONCLUSÃO. Adultos deficientes de GH apresentam aumento da adiposidade visceral e aumento das concentrações de TG com diminuição das concentrações de HDL.

UNITERMOS: Lipídios-metabolismo. Composição corporal. Somatropina-deficiência. Humano. Adulto.

*Correspondência:

Av. Tenente Coronel Muniz de Aragão, 898, bl. 1 / 1107, Rio de Janeiro, RJ, Cep 22765-001. priscilobo@aol.com

INTRODUÇÃO

O uso de hormônio de crescimento (GH) apresenta indicação clínica bem definida em crianças com deficiência de GH, a fim de promover o crescimento linear há cerca de 40 anos. Já a terapia de reposição para adultos deficientes só começou a ser realizada no fim da década de 80, quando estudos clínicos pioneiros demonstraram seus efeitos benéficos, tornando a síndrome de deficiência de GH (SDGH) bem caracterizada^{1,2}.

Desde então, suspeitava-se que tais pacientes, quando não tratados, apresentavam fatores de risco que contribuiriam para o aumento na incidência de doenças cardiovasculares³ e aumento na mortalidade cérebro-vascular⁴.

Esses fatores de risco seriam as alterações na composição corporal, caracterizadas pela diminuição de massa magra e aumento de massa gorda com acúmulo de gordura visceral⁵, além de alterações nos metabolismos lipídico⁶ (Quadro I) e glicídico, com diminuição da sensibilidade à insulina^{7,8,9}. Essas anormalidades tornam bastante similares a SDGH em adultos e a síndrome plurimetabólica, que se caracteriza por diversos sinais e sintomas clínicos, principalmente obesidade visceral e abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e aterosclerose prematura.

Por isso, torna-se importante a avaliação do metabolismo lipídico e da adiposidade visceral em adultos com DGH comparados a um grupo controle adequado.

OBJETIVOS

Em um grupo de adultos com deficiência de hormônio de crescimento, comparado a um grupo controle pareado por idade, sexo e índice de massa corporal, objetivamos avaliar:

- 1) O perfil lipídico, através das dosagens de colesterol total e frações, triglicérides e apolipoproteínas.
- 2) A composição corporal através de medidas antropométricas e tomografia computadorizada de abdome.

MÉTODOS

Casuística

Foram avaliados 31 pacientes deficientes de hormônio de crescimento, 19 mulheres e 12 homens, com idade entre 20 e 61 anos (média de 41,83 anos), e 29 indivíduos saudáveis (controles) pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Todos os pacientes apresentavam deficiência de hormônio do crescimento por mais de um ano. Seis com deficiência desde a infância, com diagnóstico de hipopituitarismo idiopático e 25 com hipopituitarismo adquirido durante a vida adulta. Destes, 13 pacientes apresentavam hipopituitarismo pós-cirúrgico e/ou pós radioterapia hipofisária; um, histiocitose X; e 11 mulheres apresentavam diagnóstico de síndrome de Sheehan (necrose hipofisária pós-parto). Um com déficit isolado e 30 com mais de uma deficiência hormonal. Foram incluídos os pacientes que apresentaram pico de

Quadro 1 – Perfil lipídico em adultos com DGH

Autor	Ano	n	CT	TG	HDL	LDL
Rosen	1993	104	↔	↑	↓	
Cuneo	1993	24	↑	↑	↓	↑
de Bôer	1994	64	↑	↔	↔	↑
Hew	1996	30	↔	↑	↓	↔
O'Neal	1996	30	↔	↑*	↓	↔
Attanasio	1997	173	↑		↓	↑
Al Shoumer	1997	67	↑	↑	↔	↑
Lobo	2003	31	↔	↑	↓	↔

n- número de pacientes; CT- colesterol total; TG- triglicerídeos; HDL-C- HDL-colesterol; LDL- C- LDL-colesterol; ↑- aumento significativamente estatístico; ↓- diminuição significativamente estatística; ↔- ausência de significância estatística; ↑*- aumento sem significância estatística

GH menor que 3 ng/ml em pelo menos dois testes de estímulo farmacológicos: a) Teste de tolerância à insulina (0,1-0,15 UI de insulina regular/Kg de peso, endovenosa). Todos manifestaram sinais/sintomas de hipoglicemia e/ ou níveis de glicemia com queda de 50% em relação ao basal ou menor que 40 mg/dl. b) Teste do glucagon (1 mg, intra-muscular)¹⁰.

Os pacientes estavam em terapia de reposição com tiroxina, glicocorticóides e esteróides sexuais com doses estáveis por pelo menos três meses antes de iniciar o estudo e os respectivos eixos estavam normofuncionantes.

Como critérios de exclusão adotamos: presença de doença mental, gravidez, diabetes mellitus, hipertensão arterial descompensada (pressão arterial sistólica acima de 160 e/ ou diastólica acima de 90 mmHg), uso de GH nos últimos 12 meses, doença aguda severa, doença hepática ou renal crônica, história de malignidade e acromegalia prévia.

Os controles foram selecionados entre os parentes e amigos dos pacientes e funcionários do hospital, sendo que as mulheres em menopausa estavam obrigatoriamente em uso de terapia de reposição hormonal.

Os objetivos e métodos do estudo foram explicados aos pacientes e controles e todos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF e da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Metodologia

Os pacientes e os controles foram avaliados ambulatorialmente, com entrevista e exame físico completo, registrando-se dados como: idade, sexo, cor, diagnóstico etiológico, tempo de evolução de doença, deficiências hormonais associadas e as respectivas reposições, outras doenças associadas e uso de medicações (respeitando-se os critérios de exclusão do estudo), ressaltando diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e história familiar de diabetes mellitus tipo 2 em parentes de primeiro grau. Após a primeira entrevista ambulatorial, os pacientes foram submetidos à confirmação da deficiência de GH através dos testes de tolerância à insulina e glucagon, e em seguida encaminhados para avaliação do perfil lipídico.

O perfil lipídico – colesterol (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), lipoproteína (a) (Lp (a)), apolipoproteína A (Apo A) e apolipoproteína B (Apo B) - foi avaliado em todos os pacientes e controles após jejum noturno de 12 horas assim como dosagem de glicose, T4 livre, estradiol ou testosterona.

Análise bioquímica: GH: dosado através de ensaio imunométrico por quimioluminescência IMMULITE-DPC, United Kingdon (valor de referência de 0,06 a 5,0 ng/ml). Colesterol total: dosado através de método enzimático, *Colestat enzimático- Wiener lab.* (médias de valores entre 157 e 471 mg/dl). HDL: avaliado por método de inibição seletiva, *HDL LE – LABTEST* (médias de valores entre 33,1 e 72,3). Triglicerídeo: avaliado através de método enzimático *Ecoline 25 – Merck* (médias de valores entre 41,8 e 368 mg/dl). Apo A e Apo B: dosadas através de reação imunológica avaliada por nefelometria, N anti- soros para *apolipoproteína A-I e apolipoproteína B humanas – DADE BEHRING* (valores de referência para Apo A-I de 110 a 215 mg/dl e para Apo B de 55 a 140 mg/dl). Lp (a): determinação quantitativa mediante nefelometria cinética, *LPA- Beckman* (valor de referência para normalidade de 30 mg/dl). LDL: calculado pela fórmula de Friedwald: $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$. As demais dosagens bioquímicas foram feitas por métodos automatizados pela rotina do laboratório de análises clínicas do HUCFF.

Nessa ocasião, os pacientes e controles foram pesados com roupas leves, sem sapatos, em balança mecânica Filizola e medidos com estadiômetro, assim como foi avaliada a menor circunferência abdominal com fita métrica não elástica. Essas medidas foram realizadas sempre na mesma balança e pelo mesmo examinador. O IMC foi calculado de acordo com a fórmula peso (Kg) / altura (m ao quadrado).

Todos os pacientes foram encaminhados para realização de tomografia helicoidal de abdome, sem contraste oral ou venoso, para quantificação da gordura visceral e subcutânea. O equipamento utilizado foi o modelo PRO-SPEED, da marca GE. Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador. Para avaliação da gordura abdominal total, visceral e subcutânea realizamos pequena hélice de quatro cortes, com 10 mm de espessura e espaçamento. As medidas foram feitas selecionando-se a imagem abdominal de maior diâmetro. Contornamos com o cursor a circunferência abdominal e medimos todas as densidades, em especial as de tecido gorduroso (área total de gordura abdominal); em seguida, contornamos somente o conteúdo visceral e repetimos o procedimento. Dessa forma, limitamos o contorno da parede abdominal e adquirimos os valores das áreas de gordura total, visceral e subcutânea.

Para comparar níveis de lipídios séricos, gordura visceral, idade e IMC entre grupo controle e pacientes e entre pacientes do sexo feminino e masculino no tempo basal foi utilizado teste t de Student não pareado para variáveis com distribuição homogênea e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não homogênea. Para avaliação das correlações entre as variáveis estudadas foi utilizado o coeficiente de Pearson. O nível de significância estatística foi de 5% (p < 0,05).

Tabela 1 – Metabolismo lipídico e medidas antropométricas

	Pacientes (n = 31)	Controles (n = 29)	p-valor
Idade (anos)	41,83 (± 10,57)	39,17 (± 9,49)	0,30
Peso (Kg)	68,14 (± 16)	71,82 (± 9,12)	0,28
Cintura (cm)	85,25 (± 12,11)	85,27 (± 8,52)	0,99
IMC (Kg/m ²)	26,91 (± 5,43)	26,63 (± 3,74)	0,82
Colesterol total (mg/dl)	195,09 (± 33,45)	202,17 (± 49,51)	0,51
LDL (mg/dl)	115,44 (± 27,76)	124,34 (± 47,19)	0,37
HDL (mg/dl)	45,41 (± 13,30)	55,34 (± 14,13)	0,007
Triglicerídeo (mg/dl)	158,80 (± 80,29)	97,17 (± 62,37)	0,002
Apolipoproteína A (mg/dl)	137,67 (± 36,70)	140,24 (± 26,44)	0,75
Apolipoproteína B (mg/dl)	111,32 (± 27,60)	103,58 (± 30,77)	0,30
Lipoproteína a (mg/dl)	42,76 (± 34,90)	40,64 (± 39,17)	0,82

Tabela 2 – Níveis de TG e HDL nas mulheres e homens

	Feminino		p valor
	Pacientes	Controles	
TG	147,68 ± 68,51	88,31 ± 35,91	0,004
HDL	48,57 ± 13,16	59,75 ± 14,41	0,022
	Masculino		p valor
	Pacientes	Controles	
TG	176,41 ± 96,69	108,07 ± 85,04	0,073
HDL	40,41 ± 12,43	49,92 ± 12,18	0,066

Tabela 3 – Tecido adiposo visceral (cm²)

Estatísticas descritivas	Pacientes	Controles
Indivíduos (n)	29	13
Média	156,66	113,51
Desvio padrão	72,72	32,97
p valor	0,049	

Tabela 4 – Tecido adiposo visceral (cm²) – mulheres x homens

	Feminino		Masculino	
	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles
Gordura visceral	150,06 ± 55,26	106,65 ± 21,66	165,45 ± 93,11	124,48 ± 46,86
p valor	0,045		0,37	

Tabela 5 – Coeficiente de correlação entre as variáveis estudadas

Correlações	R	p-valor
Gordura visceral vs. TG	0,352	0,024
Gordura visceral vs. HDL	-0,123	0,443
Gordura visceral vs. cintura	0,52	0,000
TG vs. HDL	-0,28	0,03
Gordura visceral vs. TG*	0,531	0,008
Gordura visceral vs. TG**	0,241	0,352

* mulheres ** homens

RESULTADOS

Metabolismo lipídico

Não houve diferença significativa entre grupo controle e pacientes em relação a CT, LDL, Lp(a), Apo A e Apo B. TG foi mais elevado ($p = 0,002$) e HDL menor ($p = 0,007$) nos DGH (Tabela 1).

Quando separamos por sexo, encontramos significância estatística somente nas mulheres (Tabela 2).

Medidas antropométricas e gordura visceral

Os pacientes foram pareados com os controles por IMC e apresentaram médias semelhantes de cintura (Tabela 1). A medida do tecido adiposo visceral, avaliada em 29 pacientes e 13 controles, foi significativamente maior nos pacientes (Tabela 3). Ao subdividimos por sexo, encontramos significância estatística apenas nas mulheres (Tabela 4).

Correlação gordura visceral vs. metabolismo lipídico

Houve correlação positiva entre a medida de gordura visceral e níveis de TG, e gordura visceral e medida da cintura tanto nos pacientes quanto nos controles, assim como a correlação negativa entre níveis de TG e HDL. Não encontramos correlação negativa entre gordura visceral e níveis de HDL. Quando subdividimos por sexo, encontramos correlação positiva entre gordura visceral e TG apenas nas mulheres (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A idade média dos pacientes (41 anos) foi semelhante à maioria dos trabalhos publicados com os quais comparamos nossos dados. Os pacientes avaliados apresentavam sobrepeso (IMC de 26,91 Kg/m²), com médias semelhantes de cintura em relação aos controles. Além disso, apresentaram aumento da adiposidade visceral, avaliada pela tomografia computadorizada de abdome, caracterizando uma distribuição anormal de gordura corporal com predomínio central. Esses achados estão de acordo com a literatura^{8,11-14}.

Os níveis de triglicerídeos encontrados nos pacientes foram maiores que nos controles e os níveis de HDL foram menores, achados consistentes com outros estudos^{2,15,16}.

Rosen et al.² foram os primeiros a estudar o perfil lipídico em 104 pacientes com deficiência de GH adquirida na vida adulta

comparados com controles saudáveis. Os pacientes apresentavam níveis maiores de TG e menores de HDL que os controles.

Com relação aos níveis de colesterol total, LDL, Apo A, Apo B e Lp (a) não encontramos diferença entre pacientes e controles. Tais achados diferem das alterações encontradas por Boer et al.¹⁷, que avaliaram 64 adultos do sexo masculino com DGH adquirida na infância comparados com um grupo controle pareado por idade e sexo, e verificaram níveis maiores de colesterol total e LDL nos pacientes, porém com níveis semelhantes de triglicérides e HDL.

Em 1997, Attanasio et al.¹⁸ estudaram 173 deficientes de GH comparados com indivíduos normais e também encontraram níveis maiores de colesterol total e LDL, assim como níveis menores de HDL. Neste estudo, foram avaliados pacientes com deficiência de DGH adquirida na vida adulta (n = 99) e pacientes deficientes desde a infância (n = 74). Níveis de CT foram elevados em ambos os grupos, quando comparados com indivíduos normais. Os níveis de HDL foram menores nos pacientes com DGH adquirida na idade adulta do que nos indivíduos normais. Tal fato não ocorreu nos pacientes com DGH adquirida na infância, embora 72% dos pacientes com DGH adquirida na vida adulta e 54% dos DGH desde a infância apresentassem concentrações alteradas de HDL.

O'Neal et al.¹⁹ compararam 30 adultos hipopituitários em reposição hormonal convencional com dois grupos controles. O primeiro era composto por indivíduos pareados para sexo, idade e IMC, e o segundo, por indivíduos pareados para sexo e idade, porém com IMC representativo da população geral. Foram encontrados níveis diminuídos de HDL nos pacientes hipopituitários, assim como níveis aumentados de TG, apesar de não haver significância estatística neste último achado. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de CT, LDL, Lp(a) ou Apo B. Diferenças nas concentrações de Apo A foram consistentes com os níveis de HDL. Os pacientes apresentaram os menores níveis de Apo A quando comparados com os dois grupos. Neste estudo, também foi demonstrado que o tamanho das partículas de LDL foi significativamente menor nos pacientes. O achado das partículas pequenas e densas de LDL está associado ao aumento de três vezes do risco para ocorrência de infarto agudo do miocárdio²⁰. Além disso, essas partículas estão associadas a um perfil lipídico aterogênico em associação com hipertrigliceridemia e diminuição de HDL²¹.

Cuneo et al.²², avaliando 24 adultos com DGH pareados com controles para idade, peso e sexo, demonstraram níveis maiores de CT, LDL, Apo B e TG nos pacientes, bem como concentrações menores de HDL do que nos controles.

Al Shoumer et al.²³ estudaram 67 deficientes de GH e 87 controles normais e encontraram concentrações de TG, CT, LDL e Apo B significativamente maiores nos pacientes que nos controles. Ambos apresentavam concentrações semelhantes de HDL, Apo A e Lp (a).

Esses achados sugerem que adultos com deficiência de GH apresentam um perfil lipídico adverso que está relacionado à aterosclerose prematura. O resumo destes trabalhos encontra-se no Quadro I.

Quando subdividimos por sexo e analisamos o grupo de pacientes mulheres vs. controles mulheres e o grupo de pacientes homens vs. controles homens, observamos que as alterações encontradas (níveis maiores de TG e menores de HDL, e aumento de gordura visceral),

foram estatisticamente significativas nas mulheres. Nos homens, as mesmas alterações foram evidenciadas, porém não atingiram significância estatística. A redução do tamanho amostral (12 homens) poderia ser responsável por este achado. Tal achado está de acordo com a literatura^{4,6} e provavelmente confere às mulheres deficientes de GH um aumento de incidência de doenças cardiovasculares⁴.

No estudo das correlações das variáveis consideradas, encontramos correlação positiva entre TG e gordura visceral, medida da cintura e gordura visceral, e correlação negativa entre TG e HDL, tanto nos pacientes quanto nos controles. Não encontramos correlação negativa entre HDL e gordura visceral. Alguns dos achados são semelhantes aos de Snel et al.²⁰, que, em 1995, foram os primeiros a comparar a distribuição do tecido adiposo corporal com as concentrações plasmáticas de lipídios. Foram avaliados 12 adultos com DGH comparados com controles pareados para idade, sexo e IMC. A adiposidade visceral correlacionava-se positivamente com os níveis de TG e inversamente com HDL, tanto nos pacientes quanto nos controles e não se encontrava associada a concentrações de CT e LDL.

Analisando separadamente mulheres e homens, encontramos correlação positiva para TG e gordura visceral apenas nas mulheres. Em ambos os sexos, encontramos correlação positiva para gordura visceral e medida da cintura. Tal achado demonstra que a medida da cintura pode ser um método útil para a avaliação de adiposidade visceral. N. Vahl et al.²⁵ estudaram 27 deficientes de GH pareados com controles para idade e sexo. Nos controles, os níveis de CT e TG se correlacionaram positivamente idade, gordura subcutânea e adiposidade abdominal. Nos pacientes, os níveis basais de TG se correlacionaram positivamente com adiposidade subcutânea.

A terapia de reposição de GH possibilitaria melhora do perfil lipídico, com diminuição dos níveis de CT, LDL e Apo B, sem alterações significativas nos níveis de HDL e TG. Com relação à composição corporal, a reposição com GH proporcionaria aumento de massa magra com diminuição de massa gorda e da adiposidade abdominal visceral e, possivelmente, diminuição no risco cardiovascular desses pacientes^{31,32}.

CONCLUSÃO

Quando comparamos pacientes adultos deficientes de GH a um grupo controle, demonstramos que existe nos pacientes aumento da adiposidade visceral e aumento das concentrações de TG com diminuição das concentrações de HDL. As alterações encontradas são mais proeminentes nas mulheres e há correlação positiva entre adiposidade visceral e níveis de TG, sem correlação negativa entre adiposidade visceral e níveis de HDL.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

LIPID PROFILE AND ALTERATION OF BODY COMPOSITION IN GROWTH HORMONE DEFICIENT ADULTS

BACKGROUND. The growth hormone deficiency (GHD) syndrome in adults and the increased associated cardiovascular risk have been extensively studied in recent years. Abnormal body composition with

excess of visceral adiposity and adverse lipid profile are important features of this syndrome. Abnormal lipid profile has been described with increased levels of total cholesterol (C), LDL-cholesterol (LDL-C), triglycerides, decreased levels of HDL-cholesterol (HDL-C) and apolipoproteins abnormalities.

METHODS. Lipid profile and the amount of visceral adipose tissue were studied in 31 GHD adults compared with a control group of healthy subjects matched for age, gender and body mass index (BMI). Visceral adipose tissue was evaluated by abdominal computed tomography and anthropometric measurements- BMI (kg/m^2) and waist circumference (cm). The lipid profile was studied by measurement of C, LDL-C, HDL-C, triglycerides, apolipoproteins A and B, and Lipoprotein (a).

RESULTS. The GHD adults showed increased visceral adipose tissue (156.66 ± 72.72 vs. 113.51 ± 32.97 cm^2 , $p = 0.049$), higher levels of triglycerides (158.58 ± 80.29 vs. 97.17 ± 12.37 mg/dl ; $p = 0.007$) and lower HDL-cholesterol (45.41 ± 13.30 vs. 55.34 ± 14.31 mg/dl ; $p = 0.002$). There were no differences in others aspects of lipid profile and anthropometric measurements.

CONCLUSION. Growth Hormone Deficient adults showed increased visceral adipose tissue, higher levels of triglycerides and lower HDL-cholesterol levels. [Rev Assoc Med Bras 2005; 51(5): 265-9]

KEY WORDS: Lipids. Body composition. Hypopituitarism. Somatotropin.

REFERÊNCIAS

- Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(1):285-8.
- Rosen T, Edén S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adults patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1993;129(3):195-200.
- Bullow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Copenh)* 1997;46(1):75-81.
- Bullow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):574-84.
- DeBoer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, Van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):833-7.
- Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Abker M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(2):209-16.
- Christopher M, Hew FL, Oakley M, Rantza C, Alford F. Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1668-81.
- Fédou C, Brun J, Raynaud E, Boyer P, Rodier M, De Boisvilliers F, et al. Insulin sensitivity and glucose effectiveness measured with the minimal model in adults with GH deficiency. *Endocrinol Metab* 1996;3(3):99-104.
- Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Liager I, Bengtsson BA. Growth hormone deficient adults are insulin resistant. *Metabolism* 1995;44(9):1126-9.
- Conceição FL, Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *Endocrinol Invest* 2003;26(11):1065-70.
- Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(2):179-89.
- Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Chistiassen JS. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(6):681-8.
- Jorgensen JOL, Pedersen AS, Thuesen L, Jorgensen J, Moller J, Skakkebaek NE, et al. Long-term growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. *Acta Endocrinol* 1991;125(5):449-53.
- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321(26):1797-803.
- Hew FL, Alford FP, Christopher M. Effects of growth hormone deficiency and therapy in adults on skeletal muscle glucose metabolism, lipid profiles and regional body composition. *Endocrinol Metab* 1996;3(1):55-60.
- Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):453-7.
- De Boer H, Blok G, Voerman HJ, Philips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994;43(2):199-203.
- Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):82-8.
- O'Neal DN, Hew FL, Sikaris K, Ward G, Alford F, Best JD. Low density lipoprotein particle size in hypopituitary adults on conventional hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2448-554.
- Snel YE, Doerga ME, Brummer RM, Zelissen PM, Kopperchaar HP. Magnetic resonance imaging-assessed adipose tissue and serum lipid and insulin concentrations in growth hormone deficient adults. Effects of growth hormone replacement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(10):1543-8.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260(13):1917-21.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Watts GF, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42(12):1519-23.
- Al Shoumer KA, Cox KH, Hughes CL, Richmond W, Johnston DG. Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2653-9.
- Murray RD, Wieringa GE, Lissett CA, Dargy KH, Smethurst LE, Shalet SM. Low-dose GH replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipid parameters in adults with acquired GH deficiency. Results of a double-blind and placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(4):525-32.
- Vahl N, Jorgensen JO, Hansen TB, Klausen IB, Jurik AG, Hagen C, et al. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(6):529-36.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the syndrome metabolic. *Endocrine Rev* 2000;21(6):697-738.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10(4):497-511.
- Pouliot MC, Després JP, Moorjani S, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Computed-tomography measured trunk fat and plasma lipoprotein levels in nonobese women. *Metabolism* 1989;38(12):1244-50.
- Johannsson G, Oscarsson J, Rosen T, Wilklund O, Olsson G, Wilhelmsen L, et al. Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoproteins levels in growth hormone-deficient adults. Influence of gender and Apo (a) and Apo (e) phenotypes. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995;15(12):2142-50.
- Jansson JO, Eden S, Isaksson O. Sexual dimorphism in the control of GH secretion. *Endocr Rev* 1985;6(2):128-50.
- Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults. *Lancet* 1989;1(8649):1221-5.
- Salomon F, Cuneo R, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321(26):1797-803.

Artigo recebido: 07/05/04

Aceito para publicação: 22/02/05