ISABELA PEIXOTO BISCOTTO

**Efeitos vasculometabólicos em pacientes adultos
com hipopituitarismo congênito com e sem
terapia com hormônio do crescimento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientador: Profa. Dra. Luciani Renata Silveira
de Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Biscotto, Isabela Peixoto

Efeitos vasculometabólicos em pacientes adultos
com hipopituitarismo congênito com e sem terapia
com hormônio do crescimento / Isabela Peixoto
Biscotto. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Luciani Renata Silveira de Carvalho.

Coorientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Hipopituitarismo 2.Nanismo
hipofisário 3.Anormalidades congênitas 4.Hormônio do
crescimento 5.Endotélio vascular 6.Sistema
cardiovascular

USP/FM/DBD-205/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Este trabalho foi realizado na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, com apoio de Bolsa de Doutorado CAPES.

Dedico meu doutorado

*Aos meus pais **Antônio de Pádua** e **Cláudia**,*

*Aos meus irmãos **Mariana** e **Gustavo**,*

*À minha afilhada **Ana Clara**,*

*Ao meu esposo **Ismael**,*

*E à minha filha **Manuela**,*

**“Sonhe com aquilo que você quer ser,
Porque você possui apenas uma vida
E nela só se tem uma chance
De fazer aquilo que quer.**

**Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.**

**As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades
Que aparecem em seus caminhos.**

**A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem
A importância das pessoas que passaram pela sua
vida.”**

Clarice Lispector

Agradecimentos

Reconheço a importância de todas as pessoas que passaram pela minha vida durante esta jornada. A realização do doutorado só se tornou possível graças a elas. A estas pessoas, aqui vão meus agradecimentos:

À Profa. Dra. Luciani, por acreditar em mim e aceitar orientar-me em uma tese clínica. Levo de você não só os conhecimentos mais profundos dentro da endocrinologia, mas a coragem, a persistência, o otimismo e o respeito ao próximo. Obrigada pela oportunidade de conviver com uma pessoa tão incrível que você é.

À Profa. Dra. Berenice Mendonça, grande mentora. Obrigada pelos ensinamentos científicos e humanos, pelo carinho e incentivo ao projeto.

Ao Prof. Dr. Ivo Arnhold sempre repleto de sabedoria! Ao Prof. Dr. Alexander Jorge, à Profa. Dra. Tania Bachega e à Profa. Dra. Ana Cláudia Latrônico, exemplos de renomados pesquisadores.

A todos os funcionários do LIM 42, em especial à Miriam Nishi, à Rosangele e à saudosa Nildinha, pelo apoio e incentivo ao doutorado.

À funcionária Cida pelo auxílio na secretaria de pós-graduação da Endocrinologia.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto pelo aprendizado, pela ajuda na escrita e colaboração no estudo vascular dos nossos pacientes. À querida Dra. Valéria Costa-Hong, por tanta dedicação e profissionalismo aos nossos pacientes. Obrigada pela amiga que se tornou para mim.

Ao Dr. Rubens Schwartz, pelo apoio e atenção no estudo da composição corporal dos pacientes.

Aos meus amigos do LIM 42, Juliana Moreira, João Luiz Madeira, Renata Kertsz, Anna Flávia Benedetti, Thatiana Silva, Bruna Azevedo, Paulo Gonçalves, Caroline Caetano, Débora Bissegatto e Felipe Elias, pelo delicioso convívio nas reuniões, almoços e cafés da tarde, que tornaram esse período muito divertido e agradável. Às colegas do grupo do GH, Thaís Lima, Thaís Kataoka, Gabriela Vasques, Marilena Nakaguma, Edoarda Vasco, Renata Noronha, Renata Scalco, Fernanda Corrêa, Alexsandra Malaquias e Nathalia Andrade pelo convívio e aprendizado.

Ao amigo Rafael Loch, pelo apoio, torcida e grande ajuda nessa reta final.

Às minhas queridas amigas, Leticia Vilela, pela amizade verdadeira, Helaine Charchar, por todo carinho, Nathália Lisboa, pelo fundamental apoio nessa trajetória e Nathalia Ferreira, pelo companheirismo no ambulatório. Agradeço o carinho, o incentivo diário e por ter compartilhado comigo momentos tão especiais e inesquecíveis.

A minha família de São Paulo, Dorcas, Robertinha, Deniel, Alice e Luisa, por toda a assistência e carinho ofertados durante o doutorado. Ao meu amigo Hélio, por ser tão companheiro desde o início do doutorado até hoje.

A todas as minhas amigas, companheiras da minha vida. Em especial, as minhas amigas de desde a infância, Rapha e Carol, pelo apoio e grande ajuda nessa reta final do doutorado.

Aos meus pais, Antônio de Pádua e Cláudia, pelo amor incondicional, pela segurança e pelo acolhimento e incentivo em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Mariana e Gustavo, meus melhores amigos, pelo apoio e incentivo dessa jornada e por toda a compreensão do tempo de convívio muitas vezes sacrificado para a realização deste projeto. Ao meu cunhado Leandro, pela torcida e amizade e à minha adorável afilhada Clarinha, por me contagiar com tanta alegria e amor.

Aos meus avós, Ruy, Ivete e Maria Lucia pela torcida de sempre e por acreditarem em mim! Ao meu saudoso avô Flávio, que com certeza está comemorando comigo essa conquista! Aos meus tios e tias, primos e primas pela carinhosa torcida.

À minha querida cunhada Laura e aos meus sogros Henrique e Adelina, pelo apoio e incentivo.

Ao meu esposo Ismael, grande amor da minha vida, meu exemplo de ser humano íntegro. Obrigada pelo amor e dedicação à nossa família, pelo incentivo contínuo e paciência durante este período.

À minha filha Manu, pelo ensinamento diário, pela mudança para melhor que efetuiu na minha vida, pela felicidade plena de ser simplesmente sua mãe. Obrigada por me dar tanta força para continuar.

À Nair, pelo carinho ao longo de toda minha vida. À Mariana, meu braço direito em casa e pelo carinho à minha filha.

Agradeço a disponibilidade e a contribuição dos voluntários sadios ao projeto. Agradeço imensamente os pacientes pela confiança e vontade da contribuição científica.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de biblioteca e documentação: 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Anexos.....	xvi
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xix
1 Introdução.....	1
1.1 Anatomia e fisiologia da glândula hipofisária.....	2
1.2 Hipopituitarismo.....	3
1.3 Deficiência do hormônio de crescimento.....	5
1.3.1 GH e risco Cardiovascular na vida adulta.....	7
1.4 Propriedades estruturais e funcionais arteriais e risco cardiovascular	11
2 Justificativa	15
3 Objetivos.....	17
4 Pacientes e Métodos.....	19
4.1 Considerações éticas	20
4.2 Natureza do estudo	20
4.3 Obtenção de dados clínicos	21
4.4 Casuística	21
4.4.1 Critérios de Inclusão	21
4.4.2 Critérios de Exclusão.....	22
4.4.3 Diagnóstico do Hipopituitarismo Congênito	23
4.4.4 Caracterização dos grupos de estudo	25
4.5 Definição de história familiar de DCV	27
4.6 Definição do tempo de uso da TRGH.....	27
4.7 Métodos.....	28
4.7.1 Dados Metabólicos	28
4.7.2 Dados Laboratoriais.....	28
4.7.3 Parâmetros vasculares	29
4.7.4 Densitometria corpórea total (DXA)	32

4.8	Análise Estatística	32
5	Resultados.....	34
5.1	Características clínicas, antropométricos, pressóricos e laboratoriais dos pacientes selecionados para o estudo e controles.....	35
5.2	Propriedades estruturais e funcionais arteriais (Espessura médio-intimal carotídea, velocidade da onda de pulso carotídea-femoral e vasodilatação mediada por fluxo) dos pacientes com hipopituitarismo congênito e controles	45
5.3	Composição Corporal Total por DXA dos pacientes com hipopituitarismo congênito.....	48
6	Discussão	52
7	Conclusões.....	69
8	Anexos	71
9	Referências.....	97

Listas

Siglas e Abreviaturas

11 β -HSD tipo 1	11 β Hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio Antidiurético
AH	Adenohipófise
CA	Circunferência Abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CT	Colesterol Total
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DGH	Deficiência do Hormônio de Crescimento
DHHM	Deficiência Hipofisária Hipotalâmica Múltipla
DI	Diabetes Insipidus
DIGH	Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DXA	Densitometria de corpo total
E2	Estrógeno
EMlc	Espessura médio-intimal carotídea
FMI	<i>Fat Mass index</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSH	Hormônio Folículo Estimulante

GC	Glicocorticoide
GH	Hormônio do Crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GJ	Glicemia de Jejum
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta densidade
HPC	Hipopituitarismo congênito
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo
IGF-1	<i>insulin like growth factor 1</i>
IGFBP3	<i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
ITT	Teste de tolerância à Insulina
LDL	Lipoproteína de Baixa densidade
LH	Hormônio Luteinizante
LPA	Lipid accumulation product
NH	Neurohipófise
NHE	Neurohipófise ectópica
NO	Óxido nítrico
NOS _e	Óxido nítrico sintase endotelial
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PRL	Prolactina

RCE	Relação Cintura/Estatura
RI	Resistência à Insulina
RM	Ressonância Magnética
SI	Sensibilidade à insulina
SM	Síndrome Metabólica
T4I	Fração livre da tiroxina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TRGH	Terapia de Reposição com Hormônio de Crescimento
TRH	Hormônio Liberador da Tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TT	Testosterona Total
US	Ultrassom
VIE	Vasodilatação independente do endotélio
VMF	Vasodilatação mediada por fluxo
VOP	Velocidade da Onda de Pulso

Tabelas

Tabela 1 -	Características de neuroimagem dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito com e sem TRGH	27
Tabela 2 -	Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito com e sem TRGH e controles.....	38
Tabela 3 -	Características das deficiências hormonais e do tempo de uso da TRGH dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito com e sem TRGH	39
Tabela 4 -	Regressão linear múltipla para a RCE ajustada por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH.....	40
Tabela 5 -	Regressão linear múltipla para a RCE ajustada por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH, deficiência de LH/FSH e tempo de TRGH ao longo da vida.....	41
Tabela 6 -	Regressão logística múltipla para a presença de sobrepeso/obesidade ajustada por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH	42
Tabela 7 -	Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH e controles	46
Tabela 8 -	Regressão linear múltipla para o percentual de gordura ajustado por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH	49
Tabela 9 -	Regressão linear múltipla para o FMI ajustado por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de LH/FSH e deficiência de ACTH.....	50

Figuras

Figura 1 -	Esquema representativo da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-alvo periférico	2
Figura 2 -	Pacientes selecionados para o estudo.....	22
Figura 3 -	Correlação entre a RCE e o tempo da TRGH na fase de transição dos pacientes com hipopituitarismo congênito	41
Figura 4 -	Gráfico box plot dos valores de: A) Triglicérides nos pacientes com e sem TRGH e controles; e B) HDL nos pacientes com e sem TRGH e controles.....	44
Figura 5 -	A) Correlação da Espessura íntima média carotídea (EMlc) e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito; e B) Correlação da velocidade da onda de pulso carotídea-femoral (VOP carotídea-femoral) e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito.....	47
Figura 6 -	Percentual de gordura corporal entre os pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH.....	49
Figura 7 -	A) Correlação entre o percentual de gordura corporal e TRGH ao longo da vida dos pacientes com hipopituitarismo congênito; B) Correlação entre o FMI e TRGH ao longo da vida dos pacientes com hipopituitarismo congênito; e C) Correlação entre o Índice de Baumgartner e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito	51

Anexos

Anexo A -	Termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes (TCLE) selecionados para o estudo	72
Anexo B -	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dos voluntários sadios	77
Anexo C -	Características relacionadas à TRGH dos pacientes com TRGH na vida adulta	81
Anexo D -	Características relacionadas à TRGH dos pacientes sem TRGH na vida adulta	83
Anexo E -	Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes com TRGH na vida adulta	85
Anexo F -	Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes sem TRGH na vida adulta	87
Anexo G -	Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com TRGH na vida adulta	89
Anexo H -	Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes sem TRGH na vida adulta	90
Anexo I -	Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e história familiar de DCV.....	91
Anexo J -	Análise aprofundada das propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH e controles	92
Anexo K -	Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e deficiência de LH/FSH. Seguida de comparações múltipla de Bonferroni para EMLc entre as categorias TRGH e deficiência de LH/FSH	93
Anexo L -	Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e deficiência de ACTH. Seguida de comparações múltipla de Bonferroni para EMLc entre as categorias TRGH e deficiência de ACTH	94
Anexo M -	Composição corporal por DXA nos pacientes com TRGH....	95
Anexo N -	Composição corporal por DXA nos pacientes sem TRGH....	96

Resumo

Biscotto IP. *Efeitos vasculometabólicos em pacientes adultos com hipopituitarismo congênito com e sem terapia de reposição com hormônio do crescimento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Hipopituitarismo congênito (HPC) é definido como a deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. O HPC pode apresentar-se na forma de deficiência isolada do hormônio de crescimento (DGH) ou combinada com a deficiência de outros hormônios hipofisários – deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla (DHHM) e apresenta uma prevalência de um a cada 3.500 a 10.000 nascimentos. O GH exerce efeitos biológicos nos perfis metabólicos e no sistema cardiovascular (CV). Embora pacientes adultos com DGH de origem adquirida estejam frequentemente associados a um maior risco CV, em adultos com DGH de origem congênita o risco CV é raramente relatado e as consequências da terapia de reposição de GH (TRGH) permanecem não esclarecidas. **Objetivos:** Avaliar o impacto da TRGH, subcutânea e diária, nos parâmetros vasculometabólicos em adultos com HPC. **Pacientes e Métodos:** Estudo transversal realizado em um único centro. Noventa e um indivíduos foram divididos em três grupos: (1) HPC com TRGH: 32 pacientes (17 mulheres), idade média = $35,8 \pm 7,6$ anos e com TRGH na idade adulta por 5,6 anos (1-21 anos); (2) HPC sem TRGH: 27 pacientes (15 mulheres), idade média = $38,4 \pm 7,8$ anos, sem TRGH por 11 anos (1-24 anos) e (3) Controles: 32 indivíduos saudáveis (17 mulheres), idade média = $37 \pm 8,9$ anos. Parâmetros antropométricos, perfis metabólicos, composição corporal por densitometria corpórea total e propriedades estruturais e funcionais arteriais (espessura médio-intimal carotídea, velocidade da onda de pulso e dilatação mediada por fluxo) foram comparados entre os grupos. **Resultados:** O percentual de gordura corporal e a relação cintura/estatura (RCE) foram menores nos pacientes com TRGH em comparação com os pacientes sem TRGH ($30,7 \pm 10,4$ vs. $40,2 \pm 10$ $p \leq 0,001$ e $0,49 \pm 0,06$ vs. $0,54 \pm 0,07$ $p \leq 0,001$, respectivamente). Após modelo de regressão logística, a menor RCE foi significativamente associado ao tempo de uso da TRGH na fase de transição ($p = 0,008$). Além disso, observamos associação direta entre o menor percentual de gordura corporal e menor FMI com TRGH ao longo da vida ($r = -0,387$, $p = 0,004$ e $r = -0,326$, $p = 0,017$, respectivamente) e menor RCE com tempo de uso da TRGH durante a fase de transição ($r = -0,629$, $p \leq 0,001$). Observamos níveis mais elevados de triglicerídeos (112 ± 62 vs. 77 ± 36 , $p = 0,02$) e níveis mais baixos de colesterol HDL (49 ± 19 vs. 67 ± 23 , $p < 0,01$) em pacientes sem TRGH em comparação com os controles, mas sem diferença com o grupo de reposição. Não foram observadas diferenças estatísticas para as propriedades estruturais e funcionais arteriais entre os grupos. **Conclusões:** A TRGH em adultos com HPC foi associada a uma melhor composição

corpórea sem efeitos deletérios no sistema vascular. A TRGH permanece uma decisão individualizada no paciente adulto com HPC.

Descritores: Hipopituitarismo; Nanismo hipofisário; Anormalidades congênitas; Hormônio do crescimento; Endotélio vascular; Sistema cardiovascular.

Abstract

Biscotto IP. *Vasculometabolic effects in adults with congenital hypopituitarism with and without growth hormone replacement therapy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: Congenital hypopituitarism (CHP) can be present as isolated growth hormone deficiency (GHD) or combined with the impaired production of other pituitary hormones (CPHD) and has an incidence of 1: 3,500 to 10,000 births. GH exerts biological effects on metabolic profiles and the cardiovascular (CV) system. While adults with acquired GHD is often associated with increased CV risk, in adults with congenital GHD the CV risk is rarely reported and the consequences of GH replacement therapy (GHRT) remains unclear. **Objectives:** To evaluate the impact of daily subcutaneous GHRT on vasculometabolic properties in adults with CHP. **Patients and Methods:** A cross-sectional study conducted in a single tertiary center. Ninety-one subjects were divided into three groups: (1) CHP with GHRT: 32 patients (17 females), mean age = 35.8 ± 7.6 years and with GHRT at adulthood for 5.6 years (range = 1-21 years); (2) CHP without GHRT: 27 patients (15 females), mean age = 38.4 ± 7.8 years, without GHRT for 11 years (range = 1-24 years) and (3) Controls: 32 healthy individuals (17 females), mean age = 37 ± 8.9 years. Anthropometric parameters, metabolic profiles, dual-energy X-ray absorptiometry and structural and functional arterial properties (carotid intima media thickness, pulse wave velocity and flow-mediated dilation) were compared among the groups. **Results:** Body fat percentage and waist-to-height ratio (WHR) were lower in patients with GHRT than patients without GHRT (30.7 ± 10.4 vs. 40.2 ± 10 $p \leq 0.001$ and 0.49 ± 0.06 vs. 0.54 ± 0.07 $p \leq 0.001$, respectively). After logistic regression model, lower WHR were significantly associated with the period of the use GHRT in the transition phase ($p = 0.008$). In addition, we observed negative association between lower body fat percentage and FMI with GHRT throughout life ($r = -0.387$, $p = 0.004$ and $r = -0.326$, $p = 0.017$, respectively) and between lower WRH ratios with the period of the use GHRT in the transition phase ($r = -0.629$, $p \leq 0.001$). We observed higher triglyceride (112 ± 62 vs. 77 ± 36 , $p = 0.02$) and lower HDL cholesterol (49 ± 19 vs. 67 ± 23 , $p < 0.01$) levels in patients without GHRT in comparison to controls, but no difference between replacement group. No statistical differences were observed for vascular properties among the groups. **Conclusions:** GHRT in adults with congenital CPH was associated with improved body composition without deleterious effects on vascular system. GHRT remains an individualized decision in adults with congenital CPH.

Descriptors: Hypopituitarism; Dwarfism pituitary; Congenital abnormalities; Growth hormone; Endothelium, vascular; Cardiovascular system.

1 INTRODUÇÃO

1 Introdução

1.1 Anatomia e fisiologia da glândula hipofisária

A hipófise é uma glândula localizada na sela túrcica do osso esfenóide que coordena vários processos fisiológicos importantes do organismo por meio da produção e secreção de hormônios tróficos com ação em órgãos periféricos. Sua função está sob controle do sistema nervoso central por meio de neuropeptídeos hipotalâmicos que atingem a hipófise pela haste hipofisária e pelo mecanismo de retroalimentação negativa exercida pelos hormônios periféricos produzidos em seus órgãos-alvo (Figura 1) ⁽¹⁾.

Figura 1 - Esquema representativo da regulação do eixo hipotálamo-hipofisário-alvo periférico ⁽¹⁾

Esta glândula é composta de duas estruturas anatômicas distintas: a Adenohipófise (AH) e a Neurohipófise (NH). Os hormônios produzidos na AH incluem o hormônio do crescimento (GH), o hormônio estimulante da tireoide (TSH), o hormônio luteinizante (LH), o hormônio foliculoestimulante (FSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio prolactina (PRL). Os hormônios armazenados e liberados pela NH são os hormônios antidiuréticos (ADH) e a ocitocina que são produzidos por células neurosecretórias no hipotálamo ⁽²⁾.

A função da AH está intimamente ligada ao hipotálamo, onde são secretados fatores estimulatórios e inibitórios da secreção hormonal, regulando assim os eixos hipotálamo-hipófise e glândulas-alvo. Entre esses hormônios estão o liberador de GH (GHRH), o liberador de Tireotrofina (TRH), o liberador de corticotrofina (CRH) e o liberador de gonadotrofinas (GnRH), além da dopamina e da somatostatina. O sistema porta-hipofisário transporta os hormônios hipotalâmicos até a hipófise anterior. A haste hipofisária conduz tanto o sistema porta quanto o trato neural para a AH e NH ⁽²⁾.

1.2 Hipopituitarismo

O Hipopituitarismo é uma doença crônica e permanente, definido como a deficiência de um ou mais hormônios hipofisários. O hipopituitarismo pode apresentar-se na forma de deficiência isolada do hormônio de

crescimento (DIGH) ou combinada com a deficiência de outros hormônios hipofisários – deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla (DHHM) ⁽³⁾.

As causas do hipopituitarismo podem ser atribuídas a qualquer das patologias do hipotálamo que afetam a produção de hormônios tróficos que atuam sobre a hipófise ou pelo acometimento direto da glândula hipofisária. Pode ser de origem adquirida, podendo ser desenvolvido em qualquer fase da vida, ou de origem congênita, podendo ser detectado desde o nascimento ⁽¹⁾.

A causa mais comum do hipopituitarismo adquirido é a presença de tumores hipofisários (não-secretórios e secretórios). As metástases secundárias originadas, por exemplo, de cânceres de mama, cólon e próstata ocorrem menos comumente e usualmente afetam pacientes na sexta ou sétima década de vida. Tumores hipotalâmicos e para-hipofisários, como meningiomas supras selares, gliomas e craniofaringiomas, também podem estar associados ao hipopituitarismo. Além das causas tumorais e neoplásicas, as doenças hipofisárias infiltrativas, autoimunes, inflamatórias, vasculares e infecciosas, assim como lesões traumáticas ou provocadas por radioterapia, podem afetar a região hipotálamo-hipofisária levando ao hipopituitarismo adquirido ⁽⁴⁾.

O hipopituitarismo congênito (HPC) é um distúrbio raro com uma prevalência de um a cada 3.500 a 10.000 nascimentos ⁽³⁾. Está associado a alterações morfológicas da região hipotálamo-hipofisária. Na ressonância magnética (RM) da sela túrcica podem ser identificadas alterações como hipoplasia da AH, NH ectópica (NHE) e haste hipofisária afilada ou não

visualizada. Além de estar associado a outras malformações cerebral, craniofacial e ocular (displasia septo-óptica, por exemplo) ⁽⁵⁻⁷⁾. A etiologia do HPC permanece desconhecida na maioria dos pacientes e pode combinar fatores genéticos, epigenéticos e ambientais ^(3, 8).

1.3 Deficiência do hormônio de crescimento

O GH, principal regulador do crescimento pós-natal, tem importantes ações metabólicas em diferentes tecidos, sinérgicas ou até antagônicas às do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), produzido sobretudo no fígado após ligação do GH ao seu receptor. Enquanto as ações sobre o crescimento são tempo limitadas, as ações metabólicas e cardiovasculares (CV) do eixo GH/IGF-1 perduram por toda a vida ⁽⁹⁾.

O desenvolvimento do GH biosintético mudou a vida de milhares de crianças com DGH e baixa estatura por promover seu ganho estatural. Além disso, a ampla disponibilidade do GH biosintético permitiu estudos sobre seus efeitos em diferentes populações de DGH – na fase de transição e na vida adulta.

O objetivo principal da terapia de reposição com GH (TRGH) em crianças é a promoção do crescimento linear dentro do alvo familiar ⁽¹⁰⁾, enquanto que para pacientes adultos, o principal objetivo do tratamento é reverter as consequências metabólicas adversas da DGH e melhorar a qualidade de vida ⁽¹¹⁾.

Na transição da infância para a vida adulta, período que compreende o fim do crescimento linear até a maturidade corporal completa (aproximadamente 6 a 7 anos após fechamento da idade óssea), a TRGH se mostrou eficaz na manutenção das composições corporais, ajustes psicossociais e no equilíbrio metabólico ⁽¹²⁾. Assim sendo, os pacientes com DGH não devem ser declarados adultos tão cedo quando eles atingem a altura final, mas sim após esse período da transição.

Na vida adulta, estudos têm apresentado evidências do aumento da mortalidade em pacientes com hipopituitarismo, particularmente em mulheres e pacientes diagnosticados em idades mais jovens ⁽¹³⁻¹⁸⁾. A DGH tem sido implicada, entretanto outras causas também constituem importantes fatores de confusão, como tratamento inadequado de outras deficiências hormonais, tumores como craniofaringiomas, história de múltiplas cirurgias na região hipotálamo-hipofisária e radioterapia craniana ⁽¹⁹⁻²³⁾. Se a TRGH à longo prazo diminui ou normaliza as taxas de mortalidade em pacientes com hipopituitarismo, essa é uma questão ainda não esclarecida.

A importância da TRGH em adultos foi destacada em recentes diretrizes publicadas pela *Endocrine Society* (ES) ⁽²⁴⁾, pela *Growth Hormone Research Society* (GRS) ⁽²⁵⁾ e pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) ⁽²⁶⁾. As diretrizes enfatizam que os riscos da TRGH são baixos e que a reposição tem efeitos benéficos na composição corporal, capacidade de exercício, integridade esquelética, qualidade de vida e em desfechos CV, incluindo função endotelial, biomarcadores CV inflamatórios,

metabolismo de lipoproteínas, e espessamento médio-intimal carotídea, principalmente em pacientes com evidências clínicas e bioquímicas mais graves da DGH. No entanto, há uma grande divergência nos resultados de ensaios clínicos, estudos randomizados e metanálise que abordam a DGH e sua reposição sobre o risco de desenvolvimento de doença CV (DCV). Isso se deve às diferentes populações estudadas, variabilidade de tempo de seguimento, outros déficits hormonais hipofisários envolvidos e manifestação concomitante de outros fatores de risco CV ^(15, 19-23, 27-29).

Em adultos com hipopituitarismo congênito (HPC), incluindo DIGH e DHHM, as consequências do risco CV são pouco estudadas, e dessa forma estes pacientes não foram exclusivamente representados nas evidências científicas encontradas atualmente na literatura. Portanto, adultos com HPC, com reposição hormonal adequada dos outros setores hormonais hipofisários deficientes e sem outros fatores de risco CV, são um modelo promissor para explorar o impacto tanto da DGH quanto da sua reposição no perfil metabólico e no risco CV.

1.3.1 GH e risco cardiovascular na vida adulta

Evidências no Hipopituitarismo adquirido

Em adultos a DGH é uma entidade clínica bem definida, caracterizada por composição corporal anormal, perfil aterogênico desfavorável, resistência à insulina, diminuição da densidade mineral óssea e prejuízo na qualidade de vida ⁽³⁰⁻³²⁾.

A DGH está associada à alteração na composição corpórea, com diminuição da massa muscular e aumento da massa de gordura ⁽³³⁾. A TRGH não se mostrou convincente no aumento da massa magra, alguns estudos mostrando efeito somente em um período inicial da administração da terapia ⁽³⁴⁾ e outros mostrando melhora na força somente em um grupo muscular, mas nenhuma melhora nos outros ⁽³⁵⁾. Já a redução da massa de gordura é o efeito mais consistente encontrado da TRGH ⁽³³⁾. Porém, essa mudança na composição corpórea tem sido inconsistentemente associada ao impacto dos fatores de risco metabólico e CV ⁽³⁶⁾.

Adultos com DGH não tratado estão predispostos ao aumento da resistência à insulina (RI) ⁽³⁷⁾ e a vários fatores que se assemelham à síndrome metabólica (SM) como obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão, estado pró-inflamatório e disfunção endotelial ^(38, 39). A presença desses fatores nos pacientes com DGH podem contribuir para o aumento do risco de morbidade e mortalidade CV encontrada nesses pacientes ⁽⁴⁰⁾.

Outra preocupação é o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em pacientes com DGH tratados com TRGH, onde estudos demonstram um aumento de sua prevalência com a terapia ^(34, 41, 42). Notavelmente, nenhum aumento na prevalência ou incidência de DM2 foi observado nos pacientes tratados no HypoCCS (*Hypopituitary control and complications study*), ao considerar o IMC, a idade e o sexo ⁽⁴³⁾. Com resultados contraditórios na literatura, a DGH e o efeito da TRGH no desenvolvimento de alterações glicêmicas ainda não está claro na literatura.

A DGH está associada ao aumento da placa ateromatosa em artéria carótida e femoral evidenciado por acompanhamento ultrassonográfico, quando comparado a controles saudáveis ⁽⁴⁴⁾. Aterosclerose assintomática com aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMlc) tem sido observada em pacientes com DGH mais jovens assim como nos mais idosos ⁽⁴⁵⁾. A TRGH em pacientes com DGH tem sido relacionada a diminuição deste parâmetro: 18 meses com TRGH em 11 homens normalizou a EMlc previamente elevada da artéria carótida comum e da bifurcação carotídea, sem formação de placa ⁽⁴⁶⁾.

A DGH em pacientes com hipopituitarismo é um fator de risco independente para rigidez arterial, o que contribui para o aumento das complicações CV nesses pacientes ^(46, 47). Está fortemente associada com disfunção endotelial e suporta a ideia que o paciente com DGH tem uma condição pró-aterogênica ⁽⁴⁸⁾. Além disso, a TRGH pode reduzir a rigidez das grandes artérias e melhorar a função endotelial ^(46, 48-50). Apesar desses efeitos, não foi demonstrado claramente se a TRGH diminui a taxa de eventos CV.

Evidências no Hipopituitarismo congênito

No município de Itabaianinha, Sergipe, Brasil, existe uma população de indivíduos com DIGH congênita devido a uma mutação homozigótica (c.57 + 1G > A) no gene do receptor do GHRH (*GHRHR*) e nunca tratados com GH ⁽⁵¹⁾. Desde a década de 1990, os estudos com mais de 100

indivíduos não tratados forneceram um modelo único para a compreensão dos efeitos fisiológicos da DGH.

As características físicas dessa população incluem baixa estatura proporcional e obesidade truncal. O pico sérico de GH <1 ng/mL em ambos os testes de clonidina e de tolerância à insulina (ITT) indicam uma grave deficiência de GH. Os pacientes exibem na RM hipoplasia hipofisária, sem anormalidades na haste hipofisária e na NH.

Nessa população de DIGH congênita, há um equilíbrio entre fatores protetores e de risco CV. Os fatores de risco CV encontrados são pressão arterial sistólica (PAS) aumentada, aumento do colesterol total (CT) e colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) ao longo da vida e obesidade visceral comparados a controles da mesma área ⁽⁵²⁾ além da elevação da razão cortisol/cortisona devido aos valores altos de cortisol basal através da inativação da enzima 11 β -HSD tipo 1 (11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1) ⁽⁵³⁾. Os fatores de proteção CV incluem valores de leptina normal, aumento da adiponectina ⁽⁵⁴⁾, sensibilidade à insulina (SI) aumentada ⁽⁵⁵⁾ e ausência de aterosclerose prematura carotídea ⁽⁵⁶⁾ e aórtica ⁽⁵⁷⁾ e isquemia coronariana avaliada pelo ecocardiograma de estresse ⁽⁵⁸⁾. Comparados aos controles pareados por idade e sexo, eles têm força muscular superior ⁽⁵⁹⁾, longevidade normal ⁽⁶⁰⁾ e sua mortalidade CV não é diferente da população controle ⁽⁶⁰⁾.

Esses dados não parecem apoiar o conceito de que a DIGH congênita grave e não tratada, por si só, compromete a longevidade. Por fim, as diretrizes da *Endocrine Society* sobre hipopituitarismo consolidaram o

conceito de que DIGH congênita não tratada não reduz a expectativa de vida⁽⁶¹⁾.

Nessa população de Itabaianinha, Oliveira et al.⁽⁵⁶⁾ relataram em 20 pacientes adultos com DIGH tratados com TRGH de longa ação por 6 meses, que o perfil lipídico e a composição corporal melhoraram, mas a EMIc aumentou e placas ateroscleróticas na carótida se desenvolveram, com uma probabilidade 52 vezes maior de ter uma placa aterosclerótica carotídea por 12 meses, mesmo após a descontinuação da TRGH. Cinco anos após a interrupção da TRGH, a EMIc voltou ao normal, mas o número de placas ateroscleróticas não mudou⁽⁶²⁾. Esses dados estão em contraste notável com a literatura.

Esses achados nos fornecerem informações valiosas sobre o impacto da DGH de longo prazo na saúde humana, mas não são diretamente aplicáveis ao gerenciamento das complexidades médicas de todos os pacientes com hipopituitarismo.

1.4 Propriedades estruturais e funcionais arteriais e risco cardiovascular

DCV são precedidas de disfunção subclínica na estrutura e função de grandes artérias⁽⁶³⁾. Nesse contexto, avaliações por ultrassom (US) de carótidas, velocidade da onda de pulso (VOP) carotídea-femoral e vasodilatação mediada por fluxo (VMF) têm sido amplamente utilizadas na prática clínica, como técnicas não invasivas, validadas e reprodutíveis para

avaliação de aterosclerose subclínica com o objetivo de estratificar indivíduos de acordo com o risco CV ⁽⁶³⁾.

Alterações das propriedades estruturais e funcionais arteriais são correlacionadas a um maior risco CV em diferentes populações ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Maior EMIc e/ou presença de placas ao US de carótidas, maior rigidez arterial e disfunção endotelial são associados a eventos CV independentemente de fatores de risco convencionais ^(66, 67).

Os parâmetros estruturais do EMIc são considerados marcadores de risco CV em estudos de base populacional. O US de carótida com técnicas de imagem com resolução espacial adequada pode ajudar na detecção e quantificação oportuna de alterações de fatores estruturais na parede arterial associadas ao ateroma, à fibrose e ao processo de envelhecimento ⁽⁶³⁾. Múltiplos estudos mostraram que quanto maior a EMIc em indivíduos, maior o risco CV ou doença aterosclerótica manifestada ⁽⁶⁸⁾.

A VOP carotídea-femoral é considerada padrão ouro para avaliação de rigidez arterial por ser um método simples, não invasivo e de elevada confiabilidade. Assim sendo, vários estudos epidemiológicos reforçaram a importância desse método. A VOP carotídea-femoral é considerada uma propriedade funcional do vaso arterial e muitos fatores podem comprometer sua característica como idade, sexo, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, doença renal crônica e tabagismo ^(65, 69-71). Dados do estudo de Framingham ⁽⁷²⁾ apresentam forte evidência da associação entre rigidez arterial e fatores de risco para DCV. Resultados de

estudos longitudinais demonstraram associação entre elevação da VOP carotídea-femoral e um aumento de 50% do risco de eventos CV ⁽⁷³⁾.

A VMF é uma avaliação não-invasiva da função endotelial em seres humanos, considerada como padrão-ouro ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾, com um grande potencial futuro de se tornar uma ferramenta clínica para a avaliação de risco CV. Apesar da técnica ser relativamente simples, é necessário padronização, treinamento e execução adequada do método de acordo com diretrizes e protocolos das sociedades amplamente divulgados para validação dos resultados ⁽⁷⁶⁾. Esta técnica apresenta boa correlação com as medidas invasivas de função endotelial no leito coronário e apresenta boa reprodutibilidade. A hiperemia reativa ocorre quando após um período curto de isquemia por oclusão de uma artéria ocorre a vasodilatação periférica. Consequentemente ocorre aumento do fluxo sanguíneo e do “shear stress” na parede arterial, que resulta em última instância na hiperpolarização do endotélio e aumento da entrada de cálcio na célula. O aumento do cálcio intracelular ativa a óxido nítrico (NO) sintase endotelial (NOS_e) que libera NO e leva ao relaxamento do músculo liso subjacente, resultando em aumento do diâmetro arterial. Portanto, este mecanismo de dilatação arterial mediada por fluxo é dependente de NO e da integridade funcional do endotélio. O uso de vasodilatadores independentes do endotélio, como os nitratos, permite comparativamente comprovar que a diminuição da dilatação arterial mediada pelo fluxo ocorre devido à disfunção endotelial, e não por disfunção do músculo liso vascular ⁽⁷⁷⁾.

A função endotelial regula todos os aspectos da homeostase vascular por meio da liberação de moléculas vasoativas em resposta à estímulos físicos e químicos. O NO derivado do endotélio é o principal mediador de todos os efeitos vasoprotetores sendo um potente vasodilatador além de possuir propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas e anti-trombóticas. A redução da biodisponibilidade do NO resulta em alteração do estado de oxidação e inflamação. A disfunção endotelial está presente muito cedo no processo de aterosclerose, muito antes de mudanças estruturais na parede do vaso serem evidentes e contribui para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose ⁽⁷⁸⁾.

Não há na literatura evidências científicas de estudos avaliando o perfil metabólico, a composição corporal, o espessamento carotídeo, a rigidez arterial e a função endotelial em pacientes com HPC. Devido a isso, nós avaliamos estes parâmetros em pacientes adultos com HPC em relação ao uso ou não da TRGH.

2 JUSTIFICATIVA

2 Justificativa

O hipopituitarismo é considerado uma condição crônica que necessita de um tratamento contínuo e seguro ao longo da vida. Apesar de vários estudos terem identificado associação entre DGH de origem adquirida e comprometimento na estrutura e na função vascular, ainda não está claro se é pela DGH per se ou por fatores associados da deficiência adquirida na vida adulta. Dessa forma, os pacientes adultos com HPC não foram exclusivamente representados nesses estudos.

No ambulatório da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento temos pacientes com HPC em seguimento em uso ou não da TRGH durante a vida adulta. Considerando que são poucos os estudos na literatura atual sobre a influência do uso a longo prazo da TRGH no HPC na vida adulta, e incorporando uma apropriada coorte de pacientes expostos ou não à terapia, torna-se fundamental a avaliação de fatores de risco CV tradicionais e não tradicionais nessa casuística.

No estudo presente, os pacientes adultos com HPC foram cuidadosamente selecionados para extinguir qualquer fator de confusão que pudesse interferir nos resultados. Desta forma, constituímos de uma amostra confiável para explorar o impacto de ambos, a DGH e a TRGH nos perfis metabólicos e no sistema vascular.

3 OBJETIVOS

3 Objetivos

Objetivo Principal

Avaliar e comparar as propriedades estruturais e funcionais arteriais (espessura médio-intimal carotídea, velocidade de onda de pulso carotídea-femoral e vasodilatação mediada por fluxo) em indivíduos:

- 1) HPC com TRGH,
- 2) HPC sem TRGH e
- 3) Controles.

Objetivo Secundário

Avaliar e comparar os parâmetros antropométricos, níveis pressóricos, perfis lipídico e glicêmico e composição corporal nos pacientes:

- 1) HPC com TRGH,
- 2) HPC sem TRGH e
- 3) Controles.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 Pacientes e Métodos

4.1 Considerações éticas

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos, seguindo as orientações da declaração de Helsinki e dos termos descritos pela portaria 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto foi aprovado pela Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Brasil (processo número 58571316.2.0000.0068). Todos os pacientes e os voluntários sadios foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando sua participação (Anexos A e B).

A avaliação das propriedades estruturais e funcionais arteriais foi realizada no Laboratório de Hipertensão do Instituto do Coração (INCOR) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) pela Dra. Valeria A. Costa-Hong, sob supervisão do Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, em estudo colaborativo.

4.2 Natureza do estudo

Trata-se de um estudo transversal, conduzido no HCFMUSP. Cinquenta e nove pacientes portadores de HPC foram incluídos no estudo.

4.3 Obtenção de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados por um único observador que foi o autor da pesquisa.

4.4 Casuística

De uma coorte de pacientes com HPC composta de 273 pacientes, acompanhados no ambulatório da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP, 59 pacientes adultos com HPC e DGH comprovada, concordaram em participar do estudo (Figura 2).

4.4.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados foram:

- (a) pacientes adultos com diagnóstico de HPC com DGH comprovada;
- (b) aderência medicamentosa adequada para o tratamento de reposição dos outros setores hipofisários deficientes por pelo menos um ano;
- (c) com TRGH por no mínimo um ano no grupo com reposição e sem TRGH por no mínimo um ano no grupo sem a reposição;
- (d) para o grupo com TRGH, níveis de IGF-1 entre -1 e +1 DP.

4.4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão adotados foram:

- (a) pacientes nas fases de infância ou transição;
- (b) fumantes ativos;
- (c) em vigência de tratamento com medicamentos (no caso, metformina, enalapril, propranol, hidroclorotiazida e sinvastatina/atorvastatina) com potencial de interferir na estrutura e na função vascular;
- (d) pacientes com perda do seguimento ou aderência medicamentosa inadequada ao tratamento dos outros setores hormonais hipofisários deficientes.

Figura 2 - Pacientes selecionados para o estudo

4.4.3 Diagnóstico do Hipopituitarismo Congênito

A presença da DGH foi definida pela avaliação combinada do quadro clínico, dosagens de IGF-1 e proteína ligadora IGF tipo 3 (IGFBP-3), resposta à testes de estímulo de liberação de GH e avaliação por RM das estruturas da região hipotálamo-hipofisária.

Na infância, o quadro clínico compatível com DGH, quando não tratado, se baseia principalmente por baixa estatura (Z escore da altura $< -2,0$), diminuição da velocidade de crescimento e idade óssea atrasada em relação à idade cronológica. Ao nascimento, características como presença de hipoglicemia (agravada quando a DGH se associa à deficiência de ACTH), icterícia prolongada com hiperbilirrubinemia direta devido à colestase e hepatite de células gigantes, podem estar relacionadas ao diagnóstico. Pode ainda apresentar micropênis, criptorquidia e hipoplasia da bolsa escrotal, principalmente quando associado à deficiência de gonadotrofinas. Na DGH, podem estar presentes estigmas como obesidade truncal, aumento da espessura de pregas cutâneas, desenvolvimento muscular diminuído, aparência facial infantil com fronte proeminente e nariz em sela, atraso no fechamento das fontanelas, atraso na dentição, cabelos finos e esparsos, e voz aguda e infantil. Imagem por RM da região hipotálamo-hipofisária foi realizada em todos os pacientes ao diagnóstico do HPC para identificar alterações anatômicas.

Em relação às dosagens hormonais, o diagnóstico se baseia na presença de IGF-1 e IGFBP-3 abaixo de -2 DP para a idade e sexo. Quando

é realizado teste de estímulo para a liberação de GH (Clonidina ou ITT) foi considerado falta de resposta ao teste quando o pico de GH $< 3,3 \mu\text{g/L}$ ⁽⁷⁹⁾.

Na fase de transição, os pacientes foram reavaliados para DGH. Nesses casos, todos os pacientes com anormalidades na RM, valores baixos de IGF-1 e pico de GH $< 5 \mu\text{g/L}$ no teste de estímulo, foram considerados como adultos com DGH congênita ⁽⁸⁰⁾.

Também foi realizada avaliação da presença das deficiências dos demais hormônios hipofisários através das dosagens hormonais basais de LH, FSH, estradiol (E2) (sexo feminino) testosterona total (TT) (sexo masculino), TSH, fração livre da tiroxina (T4I) e PRL. Alguns pacientes foram submetidos à teste de estímulo para avaliação de deficiência de cortisol utilizando o ITT ou teste com ACTH sintético (250 mcg/IV). A resposta de cortisol, após hipoglicemia ou ACTH sintético, foi considerada normal quando ocorreu um pico de cortisol $> 18 \mu\text{g/dL}$. Deficiência de TSH foi determinada por baixas concentrações de T4I com concentração de TSH baixa ou normal. Hipogonadismo hipogonadotrófico foi definido pela ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, após 13 anos nas meninas e 14 anos nos meninos, e concentrações de LH e FSH indetectáveis ou normais. Deficiência de PRL foi determinada pelo valor máximo de prolactina $< 20 \mu\text{g/L}$ (radioimunométrico, RIA), após estímulo com TRH. Deficiência de ADH (Diabetes Insipidus - DI) foi definida pela densidade urinária < 1010 e volume urinário $> 50 \text{ ml/kg}$ em 24h e/ou naqueles pacientes com prova de privação hídrica compatível com DI neurogênico ⁽⁶¹⁾.

4.4.4 Caracterização dos grupos de estudo

Os indivíduos adultos foram divididos em três grupos:

1) HPC com TRGH: 32 pacientes (17 mulheres), idade média de $35,8 \pm 7,6$ anos e em TRGH por 5,6 anos (mediana 1 - 21 anos). A dose da TRGH foi aproximadamente 1 UI/dia (0,33 mcg/dia) para manter os níveis de IGF-1 no intervalo normal para idade e sexo. Vinte e oito pacientes (88%) possuem DHHM e 4 pacientes (12%) DIGH. Vinte e seis pacientes com deficiência de TSH (81%) em reposição com hormônio tireoidiano, estavam com valores de T4I dentro da normalidade ($1,31 \pm 0,4$ ng/dl, valor de referência 0,9 – 1,7 ng/dl). Vinte e quatro pacientes (75%) possuem deficiência de LH/FSH. Todos os pacientes do sexo masculino estavam com níveis de TT dentro da faixa normal (652 ± 196 ng/dL, valor de referência 249 – 740 ng/dL). Para as mulheres, ciclo menstrual regular com adequada aderência à reposição com hormônio sexual. Dos 18 pacientes com deficiência de ACTH (56%), todos estavam em uso de terapia com glicocorticoide (GC) em doses fisiológicas, sem sinais de doses suprafisiológicas. Sete estavam em uso de prednisona 5 mg/dia e 11 estavam em uso de hidrocortisona 15 - 20 mg/dia. Dois (6%) pacientes possuem DI. Dos 32 pacientes, apenas seis possuem o diagnóstico molecular do HPC. Um paciente com mutação no gene *GH1* e um no gene *GHRHR* que causam a DIGH, e quatro pacientes com mutação no gene *PROP1* que causam DHHM.

2) HPC sem TRGH: 27 pacientes (15 mulheres), idade média de $38,4 \pm 7,8$ anos, sem TRGH na vida adulta por 11 anos (mediana 1 – 24 anos).

Todos os pacientes estavam há mais de cinco anos sem a TRGH, exceto dois pacientes que estavam há menos de dois anos sem a terapia. Vinte pacientes (75%) possuem DHHM e 7 (25%) DIGH. Dezesesseis pacientes (59%) com deficiência de TSH em reposição com hormônio tireoidiano, estavam com valores de T4I dentro da normalidade ($1,2 \pm 0,17$ ng/dl, valor de referência 0,9 - 1,7 ng/dl). Dezoito pacientes (66%) possuem deficiência de LH/FSH. Todos os pacientes do sexo masculino estavam com níveis de TT dentro do intervalo normal (485 ± 208 ng/dL, valor de referência 249 – 740 ng/dL). Para as mulheres, ciclo menstrual regular com adequada aderência à reposição com hormônio sexual. Onze pacientes (40%) com deficiência de ACTH estavam em uso de terapia com GC em doses fisiológicas. Quatro estavam em uso de prednisona na dose de 5 mg/dia e sete estavam em uso de hidrocortisona na dose de 15-20 mg/dia. Nenhum paciente mostrou sinais de doses suprafisiológicas de GC. Um paciente (2%) era portador DI. Dos 27 pacientes, somente 8 possuem diagnóstico molecular do HPC. Dois pacientes com mutação no gene *GH1* e dois no gene *GHRHR* que causam DIGH e quatro pacientes com mutação no gene *PROP1* que causa DHHM.

Na Tabela 1, estão descritas as características radiológicas por RM da região hipotálamo-hipofisária de cada grupo.

3) Grupo Controle: 32 indivíduos saudáveis (17 mulheres), idade média de $37 \pm 8,9$ anos, sem nenhuma evidência de DCV após cuidadosa avaliação clínica e laboratorial.

4.5 Definição de História familiar de DCV

História familiar de DCV foi considerada como parente de primeiro grau com doença arterial coronariana prematura, em homens < 55 anos e em mulheres < 65 anos ⁽⁸¹⁾.

4.6 Definição do tempo de uso da TRGH

O tempo de uso da TRGH foi considerado da seguinte forma: (1) HPC com TRGH: número de anos de TRGH na vida adulta de forma ininterrupta e (2) TRGH ao longo da vida: para todos os pacientes com HPC, a soma dos tempos de uso da TRGH em cada fase (não contínua).

Tabela 1 - Características de neuroimagem dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito com e sem TRGH

Características	Pacientes adultos com Hipopituitarismo Congênito	
	Com TRGH 32 (%)	Sem TRGH 27 (%)
Localização da Neurohipófise		
Normal	5 (16)	6 (22)
Ectópica	25 (78)	18 (66)
Não visualizada	2 (6)	3 (12)
Adenohipófise		
Hipoplástica	29 (90)	26 (97)
Normal	3 (10)	1 (3)
Haste hipofisários		
Normal	10 (31)	8 (30)
Não visualizada	22 (69)	19 (70)

TRGH: terapia de reposição com GH.

4.7 Métodos

4.7.1 Dados Metabólicos

Peso e estatura foram aferidos e o IMC foi calculado usando a fórmula: peso (quilogramas) / altura² (metros). Baseado nos valores de IMC, classificamos em normal de 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso de 25 a 29,9 kg/m² e obesidade ≥ 30 kg/m². Para as análises de associação, os indivíduos com sobrepeso e obesidade foram agrupados e comparados com os indivíduos de IMC normal ⁽⁸²⁾. Circunferência Abdominal (CA) (cm) foi aferida no ponto médio da distância entre a margem inferior dos arcos costais e a borda superior da crista ilíaca e foi considerada a média de duas medidas ⁽⁸²⁾. A Relação Cintura/Estatura (RCE) foi calculada usando a fórmula CA (cm) / altura (cm) ⁽⁸³⁾. A PA foi aferida de acordo com as recomendações das VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial ⁽⁸⁴⁾.

4.7.2 Dados laboratoriais

Os níveis de CT, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), colesterol LDL e triglicérides (TG) foram analisados por um método colorimétrico enzimático automático (Cobas Mira; F.Hoffmann-La Roche, Basel, Suíça). Os níveis de glicemia em jejum (GJ) foram determinados por um método enzimático automático usando hexoquinase (Cobas Integra; Roche, Basel, Suíça). Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) foram medidos por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os níveis de LH, FSH, TT, E2, PRL, TSH e T4I foram medidos por teste

Eletroquimioluminométrico (Roche, Mannheim, Germany). Os coeficientes de variação intra e interensaios variaram de 5% a 10%. Os níveis séricos de IGF-1 foram mensurados usando um ensaio imunorradiométrico (IRMA) específico ou ensaio imunométrico quimioluminescente marcado com enzima (ICMA) e os valores foram transformados em DP ajustado para sexo e idade (Siemens Healthcare Diagnostics, Dublin, Irlanda). A fórmula para o cálculo do *Lipid Accumulation product* (LPA) requer os valores de TG (em mmol/L) e a CA em centímetros. No sexo masculino: $(CA - 65) \times TG$; e no sexo feminino: $(CA - 58) \times TG$ ⁽⁸⁵⁾. Para o grupo controle, foram realizadas as seguintes mensurações: GJ, HbA1c, CT, HDL, LDL, TG, IGF-1, TSH e, em homens, TT.

4.7.3 Parâmetros vasculares

Avaliação da espessura médio-intimal carotídea por US de carótida

As medidas da EMIc foram realizadas pelo mesmo profissional, com o paciente em decúbito dorsal. Foi utilizado um aparelho de US de alta resolução (GE, Vivid i, EUA) com transdutor linear de alta frequência, usando o modo B e a técnica semiautomática. A imagem selecionada foi ampliada para otimizar a visualização comum da parede posterior da carótida e a medição do complexo médio-intimal. O operador definiu os pontos da área de medição (início e fim) manualmente e as duas linhas ao longo desta área da artéria foram desenhadas automaticamente. A medição automatizada incluiu uma medição on-line de vários pontos de dados da

EMlc em centímetros (cm), e os resultados foram fornecidos imediatamente como o número médio dos pontos de dados adquiridos.

Avaliação da velocidade da onda de pulso (VOP) carotídea-femoral

A VOP carotídea-femoral (m/s) foi mensurada através de captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial, e calculada como a distância entre os dois pontos dividido pelo tempo percorrido entre eles. Após 5 minutos de repouso em decúbito dorsal, a VOP carotídea-femoral foi avaliada por meio do dispositivo Complior® (Alam Medical, Vincennes, França) e mensurada entre as artérias carótida e femoral usando sensores piezoelétricos, um colocado no lado direito do pescoço e outro no local da artéria femoral. Ambos os sinais dos sensores foram gravados pelo software do dispositivo. A distância entre eles, medida em linha reta, foi utilizada para aproximar a distância arterial percorrida pelas ondas de pulso. O início das ondas de pulso medidas em ambos os locais foi usado para calcular a média da VOP carotídea-femoral uma vez a cada cinco segundos ⁽⁸⁶⁾. A mensuração da técnica VOP carotídea-femoral utilizada já foi descrita anteriormente ⁽⁸⁷⁾.

Avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (VMF)

A VMF foi realizada após um período de no mínimo 6 horas de jejum em uma sala silenciosa, a uma temperatura controlada entre 20°C a 25°C. As mulheres foram submetidas ao exame durante a fase folicular do ciclo menstrual ⁽⁸⁸⁾, nesta fase a função endotelial em mulheres é similar ao

observado em homens com a mesma idade ⁽⁸⁹⁾. O transdutor do US foi posicionado na superfície da artéria braquial no braço direito. Para o registro da VMF (dependente do endotélio), um esfigmomanômetro foi colocado no antebraço e inflado a uma pressão de pelo menos 50 mmHg acima da PAS por 5 minutos, induzindo manobra de hiperemia reativa. As imagens foram capturadas durante 3 minutos após a liberação do manguito pelo transdutor. A vasodilatação independente do endotélio (VIE) foi avaliada após a administração de nitrato sublingual. O diâmetro da artéria foi avaliado por US (Sequoia Echocardiography System®, versão 6.0, Siemens, CA, EUA). As imagens adquiridas após cada manobra foram analisadas posteriormente, utilizando um software apropriado, gerenciado por um profissional cego para alocação do grupo. A porcentagem de VMF foi calculada de acordo com a fórmula: $VMF (\%) = (\text{diâmetro após hiperemia} - \text{diâmetro de repouso}) \times 100 / \text{diâmetro de repouso}$. A VIE é expressa como a porcentagem de mudança da artéria braquial, após 5 minutos da administração de nitrato de isossorbida, em relação ao diâmetros pré-nitrato: $VIE (\%) = (\text{diâmetros pré} - \text{diâmetro pós nitrato} / \text{diâmetro pré} \times 100)$. A fase basal e a hiperemia reativa, o diâmetro pré-nitrato e o diâmetro pós-nitrato foram analisados usando um software específico, FMD Studio (Quipu, Pisa, Itália). O software fornece os valores de diâmetro basal, pré-nitrato, pós-nitrato e diâmetro arterial máximo na fase de hiperemia. Quatro sujeitos saudáveis foram recrutados para medir a reprodutibilidade intra-observador, eles foram avaliados em diferentes momentos do dia pelo mesmo avaliador, apresentando baixa variabilidade intra-observador ⁽⁸⁶⁾.

4.7.4 Densitometria corpórea total (DXA)

A DXA de corpo inteiro foi realizada usando scanner Hologic DXA (Hologic, Inc. Crosby Drive, Bedford, MA, EUA) para medir a massa corporal de gordura e de massa magra, com exceção da cabeça. Os seguintes parâmetros foram medidos: (1) Porcentagem de gordura: obtido pela média da porcentagem de gordura corporal para as regiões de tecidos moles incluídas da coluna e do quadril; (2) aspecto corporal Androide/Ginoide (valor ideal <1); (3) FMI (Fat mass index) calculado como massa de gordura em quilogramas dividido pela altura (em metros) ao quadrado, considerando valores normais de 3 a 6 kg/m² em homens e 5 a 9 kg/m² em mulheres ⁽⁹⁰⁾; e (4) o índice de Baumgartner, que avalia a massa muscular esquelética apendicular, calculado como a soma em quilogramas de massa muscular esquelética nos braços e pernas, dividido pela altura (em metros) ao quadrado. De acordo com a equação antropométrica de Baumgartner et al., baixa massa muscular foi definida como <5,5 kg/m² para mulheres e <7,26 kg/m² para homens ^(91, 92).

4.8 Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar distribuição normal dos dados. O teste ANOVA ou teste t de Student foi utilizado para comparação entre os grupos. Comparação múltipla de Bonferroni foi aplicada se mais de duas variáveis apresentassem diferença significativa no teste ANOVA. O teste Mann Whitney U foi utilizado como alternativa não

paramétrica. O teste exato de Fisher e o teste do qui quadrado foram utilizados para estimar a associação entre variáveis categoriais. As correlações entre as variáveis numéricas, como idade e os tempos de duração da TRGH foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Foram realizados modelos de regressão linear múltipla ou modelo de regressão logística múltipla ajustados para idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição e presença das deficiências de ACTH e de LH/FSH em reposição, para verificar se a TRGH na vida adulta influenciou nos parâmetros avaliados independentemente dessas características dos pacientes.

Neste estudo adotou-se nível de significância de 5%. Os dados foram inseridos no programa Excel e o software utilizado foi o IBM-SPSS para Windows versão 26.0 (Chicago, IL).

5 RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Características clínicas, antropométricas, e laboratoriais dos pacientes selecionados para o estudo e controles

Os dados antropométricos, pressóricos e laboratoriais dos pacientes e controles estão listados na Tabela 2. As características das deficiências hormonais e dos tempos de uso da TRGH estão descritas na Tabela 3. Nos Anexos C ao F estão listados os dados clínicos de cada paciente selecionado para o estudo.

1) HPC com TRGH: Constituído de 32 pacientes (17 mulheres) com idade média de $35,8 \pm 7,6$ anos e altura de $161 \pm 0,13$ cm (homens $169 \pm 0,08$ cm e mulheres $154 \pm 0,13$ cm). Cinco pacientes (15,6%) possuem história familiar positiva de DCV.

A idade média do diagnóstico do hipopituitarismo congênito foi de $9,3 \pm 5$ anos e a idade média do início da TRGH foi de $10 \pm 3,8$ anos. A mediana do tempo de TRGH na infância, transição, vida adulta e ao longo da vida foi de 7,1 anos (0 – 14 anos), 4 anos (0 – 7,4 anos), 5,6 anos (1 – 21 anos) e 16,5 anos (8,6 – 32 anos), respectivamente.

A mediana do tempo de tratamento com hormônios sexuais foi de 13,8 anos (2 – 37 anos) para os pacientes com deficiência de LH/FSH, hormônio tireoidiano foi de 24 anos (7 – 38 anos) para os

pacientes com deficiência de TSH e GC foi de 17,7 anos (1,4 – 31,5 anos) para os pacientes com deficiência de ACTH.

2) HPC sem TRGH: Constituído de 27 pacientes (15 mulheres) com idade média de $38,4 \pm 7,8$ anos e altura de $155 \pm 0,14$ cm (homens $163 \pm 0,13$ cm e mulheres $149 \pm 0,12$ cm). Seis pacientes (22%) possuem história familiar de DCV.

A idade média do diagnóstico do hipopituitarismo foi de anos $12,5 \pm 8,5$ e a média do início da TRGH foi de $12,7 \pm 8$ anos. A mediana do tempo sem TRGH foi de 11 anos (1 – 24 anos). A mediana do tempo de TRGH na infância, na transição e ao longo da vida foi de três anos (0 – 17 anos), zero anos (0 – 7 anos) e 7 anos (0 – 18,7 anos), respectivamente.

A mediana do tempo de tratamento com hormônios sexuais foi de 16,3 anos (6 – 38 anos) para os pacientes com deficiência de LH/FSH, hormônio tireoidiano foi de 25 anos (13 – 44 anos) para os pacientes com deficiência de TSH e GC foi de 14,7 anos (5,6 – 31 anos) para os pacientes com deficiência de ACTH.

Os pacientes que atualmente estão em TRGH apresentaram maior tempo de TRGH na fase de transição e ao longo da vida do que os pacientes que não estão atualmente em TRGH ($p= 0,01$ e $p< 0,001$), mas essa diferença no tempo de reposição não aconteceu para a fase da infância ($p= 0,059$). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade

do diagnóstico do HPC, à idade do início da TRGH, às deficiências hormonais, e aos tempos de reposição com hormônio sexual, levotiroxina e GC nos pacientes com deficiência de LH/FSH, TSH e ACTH, respectivamente (Tabela 3).

3) Controle: Indivíduos saudáveis: Constituído de 32 (17 mulheres) voluntários sadios. A média de idade do grupo foi de $37 \pm 8,9$ anos e a média de altura de $169 \pm 0,1$ cm.

Não houve diferença estatística entre as variáveis idade, gênero e história familiar de DCV comparando os grupos com e sem TRGH e o grupo controle. A Tabela 2 mostra que a estatura média dos pacientes sem TRGH na vida adulta foi estatisticamente menor que no grupo controle ($1,55 \pm 0,14$, vs. $1,69 \pm 0,1$) ($p < 0,001$). A RCE apresentou valores significativamente mais elevados no grupo dos pacientes sem TRGH ($0,54 \pm 0,07$) quando comparado com o grupo com TRGH ($0,49 \pm 0,06$) e com controles ($0,47 \pm 0,04$) ($p < 0.05$).

Tabela 2 - Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH e controles

Variáveis	Grupos			p
	Com TRGH (n=32)	Sem TRGH (n=27)	Controles (n=32)	
Idade (anos) média ± DP	35,8 ± 7,6	38,4 ± 7,8	37 ± 8,9	NS
Sexo (M:F)	15:17	12:15	15:17	NS
Estatura final (cm) média ± DP	1,61 ± 0,13	1,55 ± 0,14*	1,69 ± 0,1*	<0,001*
História familiar DCV (S:N)	5:27	8:19	6:26	NS
CA (cm) média ± DP	79,3 ± 10	83,8 ± 11,7	80 ± 6,6	NS
RCE média ± DP	0,49 ± 0,06#	0,54 ± 0,07#*	0,47 ± 0,04#*	<0,001#*
IMC, n(%)				
Normal	26 (81)	14 (52)	-	0,016
> 25 kg/m ²	6 (19)	13 (48)		
PAS (mmHg) média ± DP	113,4 ± 11,9	116,6 ± 10,2	119,1 ± 10,6	NS
PAD (mmHg) média ± DP	71,9 ± 8,8	73,4 ± 5,3	73,9 ± 8,4	NS
CT (mg/dl) média ± DP	184,6 ± 30,8	184,4 ± 35,4	186,9 ± 43,6	NS
LDL (mg/dl) média ± DP	113 ± 27,8	113 ± 28,1	102,9 ± 27,8	NS
TG (mg/dl) média ± DP	87,9 ± 32,8	111,7 ± 62,4*	77,4 ± 35,9*	0,020*
HDL (mg/dl) média ± DP	55,6 ± 15,4	51,3 ± 17,1*	66,7 ± 22,9*	0,009*
GJ (mg/dl) média ± DP	82,2 ± 9,3	81,6 ± 9,6	84,7 ± 6,6	NS
HbA1c (%) média ± DP	5,23 ± 0,22	5,03 ± 1,04	5,16 ± 0,28	NS
LPA média ± DP	30,8 ± 27,7	17,5 ± 10,7	16 ± 9,1	NS

* Sem TRGH vs. Controle; # Sem TRGH vs. com TRGH e vs. controle. TRGH: Terapia de reposição com GH; DP: Desvio padrão; DCV: Doença Cardiovascular; CA: Cintura Abdominal; RCE: Relação Cintura/Estatura; IMC: Índice de massa corpórea; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; CT: Colesterol Total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL lipoproteína de alta densidade; TG: Triglicérides; GJ: Glicemia de jejum; LPA: Lipid accumulation product.

Tabela 3 - Características das deficiências hormonais e do tempo de uso da TRGH dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito com e sem TRGH

Características	Pacientes adultos com Hipopituitarismo Congênito		P
	Com TRGH 32 (%)	Sem TRGH 27 (%)	
Deficiência Hormonal			
DGHI	4 (12)	7 (25)	NS
DHHM	28 (88)	20 (75)	NS
TSH	26 (81)	16 (59)	NS
ACTH	18 (56)	11 (41)	NS
LH/FSH	24 (75)	18 (66)	NS
ADH	2 (6)	1 (2)	NS
Mediana do tempo de reposição com levotiroxina nos pacientes com deficiência de TSH	24 (7-38)	25 (13-44)	NS
Mediana do tempo de reposição com GC nos pacientes com deficiência de ACTH	17,7 (1,4-31,5)	14,7 (5,6-31)	NS
Mediana do tempo de reposição com hormônios sexuais nos pacientes com deficiência de LH/FSH	13,8 (2-37)	16,3 (6-38)	NS
Idade do diagnóstico do Hipopituitarismo (anos) média ± DP	9,3 ± 5	12,5 ± 8,5	NS
Idade do início do GH (anos) média ± DP	10 ± 3,8	12,7 ± 8	NS
Mediana do tempo com TRGH na vida adulta	5,6 (1-21)	-	-
Mediana do tempo sem TRGH	-	11 (1-24)	-
Mediana do tempo de TRGH durante a infância	7,1 (0-14)	3 (0-17)	NS
Mediana do tempo de TRGH durante a transição	4 (0-7,4)	0 (0-7)	0,01
Mediana do tempo de TRGH ao longo da vida	16,5 (8,6 – 32)	7 (0-18,7)	<0,001

HPC: Hipopituitarismo congênito; TRGH: Terapia de reposição com GH; DP: desvio padrão; NS: Não significativo; DIGH: deficiência isolada de GH; DHHM: deficiência hipotálamo-hipofisários múltipla; TSH: hormônio tireoestimulante; ACTH: Hormônio corticoestimulante; LH/FSH: hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante; ADH: hormônio antidiurético; GC: glicocorticoide.

A Tabela 4 mostra que no modelo ajustado de regressão linear múltipla, após ajuste das características que poderiam influenciar no parâmetro da RCE, foi observado que o tempo da TRGH na fase de transição influenciou no resultado encontrado ($p= 0,008$).

Tabela 4 - Regressão linear múltipla para a RCE ajustada por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH

Relação Cintura/Estatura				
Fator	Coeficiente	Erro Padrão	p	R^2
Intercepto	0,609	0,047	<0,001	0,300
Idade	-0,001	0,001	0,459	
Gênero (masculino)	-0,018	0,016	0,275	
Tempo de TRGH na fase de transição	-0,009	0,003	0,008	
Deficiência de ACTH	-0,008	0,019	0,669	
Deficiência de LH/FSH	-0,029	0,021	0,171	
TRGH na vida adulta	-0,034	0,017	0,050	

R^2 Coeficiente de determinação.

Foi observada uma associação negativa entre a RCE e o tempo da TRGH ao longo da vida ($r= -0,400$, $p= 0,002$) e o tempo da TRGH na fase de transição ($r= -0,391$, $p= 0,002$) (Figura 3). A Tabela 5 mostra que, mesmo ajustando o tempo da TRGH ao longo da vida, apenas o tempo da TRGH na fase de transição influenciou estatisticamente na RCE ($p= 0,007$), sendo que a cada ano a mais de TRGH na fase de transição houve uma redução em média de 0,01 na RCE, inferindo que o uso neste período da vida influencia na RCE encontrada na vida adulta.

Tabela 5 - Regressão linear múltipla para a RCE ajustada por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH, deficiência de LH/FSH e tempo de TRGH ao longo da vida

Relação Cintura/Estatura				
Fator	Coefficiente	Erro Padrão	p	R ²
Intersepto	0,587	0,053	<0,001	
Idade	-0,001	0,001	0,349	
Gênero (masculino)	-0,015	0,017	0,376	
Tempo de TRGH na fase de transição	-0,010	0,003	0,007	0,296
Deficiência de ACTH	-0,013	0,016	0,444	
Deficiência de LH/FSH	-0,001	0,001	0,391	
Tempo de TRGH ao longo da vida	-0,003	0,002	0,095	

R² Coeficiente de determinação.

Figura 3 - Correlação entre a RCE e o tempo da TRGH na fase de transição dos pacientes com hipopituitarismo congênito (r= -0,391, p= 0,002)

Nos pacientes com TRGH a média do IMC foi de $23,4 \pm 4,3$ kg/m², estatisticamente semelhante à dos pacientes sem TRGH que foi de $24,6 \pm 4,8$ kg/m². No entanto, os pacientes sem TRGH apresentaram significativamente maior frequência de sobrepeso e obesidade do que os pacientes com TRGH (13 pacientes – 48% vs 6 pacientes – 19%) ($p= 0,016$) (Tabela 2). No modelo de regressão logística múltipla (Tabela 6), nenhum dos fatores influenciou estatisticamente a presença de sobrepeso/obesidade após ajuste das características dos pacientes ($p>0,05$).

Tabela 6 - Regressão logística múltipla para a presença de sobrepeso/obesidade ajustado por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH

Presença de Sobrepeso/Obesidade				
Fator	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Idade	0,93	0,84	1,02	0,116
Gênero (masculino)	1,21	0,34	4,33	0,775
Tempo de TRGH na fase de transição	0,80	0,61	1,04	0,097
Deficiência de ACTH	0,55	0,13	2,35	0,421
Deficiência de LH/FSH	0,86	0,19	3,94	0,843
TRGH na vida adulta	0,29	0,08	1,08	0,066

R² Coeficiente de determinação.

No grupo dos pacientes sem TRGH, 13 pacientes estavam com IMC > 25 kg/m²: sete pacientes com sobrepeso tinham peso normal na fase da infância e transição e entre os seis pacientes com diagnóstico de obesidade somente um desenvolveu na vida adulta, os outros cinco já apresentavam alterações de peso desde a infância e transição. No grupo dos pacientes com TRGH, seis pacientes apresentaram IMC > 25 kg/m²: dos dois com o diagnóstico de obesidade, um já apresentava este distúrbio do peso desde a infância e o outro paciente desenvolveu na vida adulta, e os quatro pacientes com sobrepeso desenvolveram esse excesso de peso na vida adulta.

Nos pacientes com TRGH os valores da PAS (113,4 ± 11,9 mmHg) e a PAD (71,9 ± 8,8 mmHg) foram similares quando comparados entre o grupo sem TRGH (PAS 116,6 ± 10,2 mmHg e PAD 73,4 ± 5,3 mmHg) e controles (PAS 119,1 ± 10,6 mmHg e PAD 73,9 ± 8,4 mmHg) (Tabela 2).

Observamos níveis estatisticamente mais altos de TG e mais baixos de colesterol HDL em pacientes sem TRGH quando comparados com controles (111,7 ± 62 mg/dl vs. 77,4 ± 36 mg/dl, $p=0,020$ e 51,3 ± 17 mg/dl vs. 66,7 ± 24 mg/dl, $p=0,009$, respectivamente) mas sem diferença estatística quando comparado com o grupo com TRGH (Figura 4). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação aos níveis de CT, colesterol LDL, GJ, HbA1c e LPA (Tabela 2).

Figura 4 - Gráfico box plot dos valores de: A) Triglicérides nos pacientes com e sem TRGH e controles (* $p=0,020$) e B) HDL nos pacientes com e sem TRGH e controles (* $p=0,009$)

5.2 Propriedades estruturais e funcionais arteriais (Espessura médio-intimal carotídea, velocidade de onda de pulso carotídea-femoral e vasodilatação mediada por fluxo) dos pacientes com hipopituitarismo congênito e controles

Os valores da EIMc, VOP carotídea-femoral e FMD de cada paciente estão listados nos anexos G e H.

A EIMc foi semelhante entre os grupos com TRGH (0,55 cm), sem TRGH (0,53 cm) e controles (0,52 cm) ($p= 0,314$). A velocidade da onda de pulso carotídea-femoral nos pacientes com TRGH (6,41 m/s) e nos pacientes sem TRGH (6,74 m/s) se mostrou semelhante, assim quando comparado aos controles (6,8 m/s) ($p= 0,160$) (Tabela 7).

Foi encontrada uma correlação positiva da idade com a EIMc ($r= 0,555$, $p< 0,001$) e com a VOP carotídea-femoral ($r= 0,415$, $p< 0,001$) nos pacientes com HPC, independente da TRGH (Figura 5).

Quanto aos desfechos relacionados à função endotelial, também não houve diferenças estatisticamente significativas considerando os valores da VMF nos grupos com TRGH ($6,3 \pm 4,26$ %), sem TRGH ($6 \pm 4,24$ %) e controles ($6,37 \pm 4,34$ %) e VIE nos pacientes com TRGH ($21,1 \pm 8,5$ %), sem TRGH ($22,3 \pm 4,7$ %) e controles ($21,2 \pm 5,5$ %) (Tabela 7). Em 16 pacientes não foram feitas as mensurações da VIE por dificuldades técnicas.

Não houve diferença estatística entre as propriedades estruturais e funcionais arteriais em relação à história familiar positiva de DCV (Anexo I).

A falta de diferença encontrada nos parâmetros arteriais poderia ser justificada ao efeito prévio da TRGH no sistema vascular. Devido a esse

potencial limitador, uma análise mais aprofundada foi realizada nas propriedades arteriais excluindo-se todos os pacientes que fizeram uso de TRGH em algum momento na vida adulta dentro do grupo sem TRGH e comparado com os pacientes com mais de dois anos de TRGH no grupo com a terapia. Os resultados dessa nova análise mantiveram-se sem diferenças estatisticamente significativas (Anexo J).

Tabela 7 - Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito selecionados para o estudo, e os controles

Variáveis	Grupos			p
	Com TRGH (n=32)	Sem TRGH (n=27)	Controles (n=32)	
EMlc (cm) média ± DP	0,55 ± 0,06	0,53 ± 0,1	0,52 ± 0,08	0,314
VOP carotídea-femoral (m/s) média ± DP	6,41 ± 0,67	6,74 ± 0,95	6,8 ± 0,9	0,16
VMF (%) média ± DP	6,3 ± 4,26	6 ± 4,24	6,37 ± 4,34	0,94
VIE (%) média ± DP	21,1 ± 8,5	22,3 ± 4,7	21,2 ± 5,5	0,838

EMlc: Espessura íntima média carotídea; VOP: Velocidade da onda de pulso; VMF: Vasodilatação mediada por fluxo; VIE: Vasodilatação independente do endotélio.

Foi observado que a EMlc foi estatisticamente menor em pacientes sem TRGH e sem deficiência de LH/FSH ($0,48 \pm 0,07$ cm) do que em pacientes sem TRGH e com deficiência de LH/FSH ($0,57 \pm 0,1$ cm) ($p = 0,035$) (Anexo K). Também foi observado diferença estatística no espessamento carotídeo em relação à deficiência de ACTH em associação à DGH, porém não foi possível identificar entre quais grupos ocorreram essa diferença (Anexo L).

Figura 5 - A) Correlação da Espessura íntima média carotídea (EIMc) e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito ($r= 0,555$, $p< 0,001$) e **B)** Correlação da velocidade da onda de pulso (VOP) carotídea-femoral e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito ($r= 0,415$, $p< 0,001$)

5.3 Composição corporal total por DXA dos pacientes com hipopituitarismo congênito

Os valores da porcentagem de gordura, FMI e índice de Baumgartner de cada paciente estão listados nos anexos M e N.

Na avaliação da composição corporal através da DXA, a porcentagem de gordura corporal identificada nos pacientes com TRGH ($30,8 \pm 10,4 \%$) foi menor em relação ao grupo sem TRGH ($40,2 \pm 9,9 \%$) ($p= 0,001$) (Figura 6). O índice de gordura também foi estatisticamente ($p= 0,028$) menor no grupo com TRGH ($7,6 \pm 3,7$) do que nos pacientes do grupo sem TRGH ($9,9 \pm 3,7$). A massa magra apendicular (Índice de Baumgartner) foi similar entre os pacientes com TRGH ($7 \pm 2,5$) e sem TRGH ($6,4 \pm 2,4$) ($p= 0,336$). A relação androide/ginoide nos pacientes sem a TRGH não mostrou diferença com o grupo com a terapia ($0,91 \pm 0,17$ vs $1 \pm 0,15$, $p= 0,061$).

A Tabela 8 mostra que, no modelo de regressão linear múltipla, após ajuste das características que poderiam influenciar no resultado encontrado, o percentual de gordura corporal manteve-se significativo ($p < 0,001$) nos pacientes que fizeram uso de TRGH na fase adulta, correspondendo a um percentual de 9,5% menos gordura corporal em relação a quem não fez uso de TRGH nesta fase. A Tabela 9 mostra que nenhum dos fatores influenciou no FMI após ajuste das características dos pacientes (somente gênero $p= 0,002$).

Figura 6 - Percentual de gordura corporal entre os pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH (* $p=0,001$)

Tabela 8 - Regressão linear múltipla para o percentual de gordura ajustado por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH

Porcentagem de gordura				
Fator	Coefficiente	Erro Padrão	p	R^2
Intercepto	50,839	6,197	<0,001	
Idade	-0,232	0,152	0,149	
Gênero (masculino)	-11,341	2,077	<0,001	0,537
Tempo de TRGH na fase de transição	0,322	0,430	0,458	
Deficiência de ACTH	0,240	2,340	0,919	
Deficiência de LH/FSH	1,852	2,653	0,488	
TRGH na vida adulta	-9,970	2,359	<0,001	

R^2 Coeficiente de determinação.

Tabela 9 - Regressão linear múltipla para o FMI ajustado por idade, gênero, tempo de TRGH na fase de transição, deficiência de ACTH e deficiência de LH/FSH

FMI				
Fator	Coeficiente	Erro Padrão	p	R²
Intercepto	16,786	2,872	<0,001	
Idade	-0,145	0,073	0,054	
Gênero (masculino)	-3,121	0,959	0,002	0,540
Tempo de TRGH na fase de transição	-0,269	0,199	0,182	
Deficiência de ACTH	0,712	1,081	0,514	
Deficiência de LH/FSH	0,107	1,226	0,931	
TRGH na vida adulta	-2,108	1,090	0,059	

R² Coeficiente de determinação.

Nos pacientes com HPC, houve uma associação direta e negativa no percentual de gordura corporal e no FMI com a TRGH ao longo da vida ($r = -0,387$, $p = 0,004$ e $r = -0,326$, $p = 0,017$, respectivamente), independente da idade cronológica. O índice de Baumgartner correlacionou inversamente com a idade ($r = -0,358$, $p = 0,009$) (Figura 7).

Figura 7 - **A)** Correlação entre o percentual de gordura corporal e TRGH ao longo da vida dos pacientes com hipopituitarismo congênito ($r = -0,387$, $p = 0,004$); **B)** Correlação entre o FMI e TRGH ao longo da vida dos pacientes com hipopituitarismo congênito ($r = -0,326$, $p = 0,017$) **C)** Correlação entre o Índice de Baumgartner e idade dos pacientes com hipopituitarismo congênito ($r = 0,358$, $p = 0,009$)

6 DISCUSSÃO

6 Discussão

Entre os resultados principais deste estudo em pacientes com HPC, não foram observadas diferenças nas propriedades estruturais e funcionais arteriais entre aqueles que fizeram uso ou não da TRGH diário na idade adulta. Do ponto de vista metabólico, o HPC com a DGH não tratada na vida adulta leva a uma composição corporal desfavorável com maior percentual de gordura corporal.

Estes achados se contrapõem em parte com a maior evidência de aterosclerose em pacientes com hipopituitarismo. Na literatura estão descritos muitos estudos relacionando a DGH ao aumento do risco CV ⁽⁹³⁾. As causas dessa associação são, na grande maioria das vezes, heterogêneas. Questões como reposição hormonal inadequada dos outros setores hormonais hipofisários deficientes, consequências do tratamento adotado para tumores na região hipotálamo-hipofisária (cirurgia e/ou radiação) e a presença de comorbidades concomitantes, não nos permitem estabelecer se o aumento do risco CV é resultado da DGH per se ou por esses fatores de confusão ^(15, 19-23, 27, 28). Entretanto, os pacientes com hipopituitarismo de origem congênita não foram exclusivamente representados nesses estudos.

Os pacientes adultos com HPC do nosso estudo foram submetidos a critérios de exclusão rigorosos com o objetivo de evitar qualquer fator de confusão que poderia interferir na interpretação dos resultados. Excluindo-se os principais fatores de interferência, evidenciamos prejuízo na composição

corporal com maior percentual de gordura corporal, mas não observamos alterações das propriedades estruturais e funcionais arteriais entre os pacientes com HPC que fizeram reposição ou não da TRGH quando comparados aos indivíduos controles sem doença CV evidente.

Discutiremos os principais resultados de nosso estudo e os dados da literatura divididos em tópicos referentes às propriedades estruturais e funcionais arteriais e às alterações metabólicas evidenciadas neste estudo.

Efeitos da terapia de reposição de GH em pacientes adultos com HPC sobre as propriedades estruturais e funcionais arteriais

Como mencionado anteriormente, o hipopituitarismo tem sido associado a maior ocorrência de eventos CV. Svensson et al., em um estudo retrospectivo de 1.411 pacientes com hipopituitarismo não tratado, observaram aumento da mortalidade geral, infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares em comparação com a população normal ⁽⁹⁴⁾. Esta maior ocorrência de eventos CV poderia estar relacionada a maior desenvolvimento de aterosclerose nesta população, e neste sentido há algumas evidências de que os adultos com DGH apresentam alterações vasculares demonstradas por um número aumentado de placas ateromatosas nas artérias carótida e femoral, aumento de rigidez das artérias carótidas e femoral, além de disfunção endotelial avaliada por VMF da artéria braquial ^(44, 50, 95, 96). Além disso, níveis baixos de IGF-I foram associados ao aumento da EIMc, reconhecido sinal de aterosclerose subclínica prematura diretamente relacionada à mortalidade por doença arterial coronariana ⁽⁹⁷⁾, e também à maior prevalência de placas

ateroscleróticas nas artérias carótidas comuns em pacientes adultos com DGH^(98, 99).

Em contraste, em adultos com DIGH de origem congênita por mutação no gene *GHRHR*, não tratados, não foi visto aumento do espessamento carotídeo ou evidencia de aterosclerose quando avaliado por ecocardiograma de estresse⁽⁵⁸⁾ e pelo escore de cálcio, quando comparados a controles saudáveis da mesma região⁽¹⁰⁰⁾. Esses dados sugerem que a DIGH nesses pacientes não são fator de risco para mortalidade CV.

Por outro lado, o impacto da TRGH na saúde cardiovascular permanece controverso.

Em relação a eventos cardiovasculares, em 289 pacientes com hipopituitarismo e DGH tratados com TRGH, a taxa de mortalidade foi similar, mas as taxas de infarto do miocárdio foram mais baixas quando comparadas com a população geral⁽⁹⁴⁾. Em outro estudo, 24 meses de TRGH promoveu efeitos favoráveis no espessamento carotídeo e no perfil lipídico em pacientes com DGH quando comparados com controles pareados por sexo, idade e IMC⁽¹⁰¹⁾.

Os efeitos da TRGH sobre as propriedades arteriais funcionais também foram estudadas por Smith et al.⁽⁴⁸⁾, em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, onde se avaliou o efeito da TRGH por um período de 6 meses sobre a rigidez arterial (medida pela VOP de artéria radial) e na função endotelial (medida pela VMF da artéria braquial) em 32 adultos com DGH, pareado com controles da mesma idade e sexo. Os

autores concluíram que a DGH no adulto está associada ao aumento da rigidez arterial e à disfunção endotelial e que a TRGH melhora a rigidez arterial e a função endotelial nos pacientes com hipopituitarismo, apresentando evidências de um importante papel deste tratamento na redução do risco CV destes pacientes ⁽⁴⁸⁾.

No entanto, estes resultados benéficos do efeito da TRGH sobre as propriedades funcionais arteriais não tem sido confirmados em todos os estudos, assim como nós também não observamos em nossa casuística, sobretudo porque há diferenças entre os tipos de DGH de acordo com a origem (congenita ou adquirida) que compõem os estudos. Em uma publicação de Van der Klaauw et al., não houve mudança da VOP carotídea-femoral após seis meses e um ano de TRGH em 14 pacientes com DGH adquirido ⁽¹⁰²⁾. Por outro lado, outro estudo mostrou redução significativa da VOP carotídea-femoral (8.1 para 6.7m/s) durante 6 meses de TRGH em 16 pacientes com DGH adquirido ⁽¹⁰³⁾. As discrepâncias encontradas nesses dois últimos estudos sobre o papel da TRGH na rigidez arterial podem ser justificadas pelas características dos pacientes do primeiro estudo: mais velhos, maior inclusão de homens e maior IMC, fatores esses relacionadas a um perfil CV mais desvantajoso ⁽¹⁰²⁾.

No estudo de Van der Klaauw também foi avaliada a função endotelial por meio da VMF e foi observado uma melhora após um ano de TRGH, principalmente nos primeiros seis meses ⁽¹⁰²⁾. Em um estudo prospectivo, caso-controle, foi observado em nove pacientes com DGH nunca tratados com TRGH uma melhora na função endotelial em relação ao basal após um

período de 6 meses de tratamento ($1,65 \pm 0,33$ para $1,92 \pm 0,26$) ⁽¹⁰⁴⁾. Esses dados estão de acordo com outros estudos anteriores que avaliaram os efeitos da reposição da TRGH na função endotelial ^(105, 106). Muitos desses estudos avaliando as propriedades arteriais após curto período de TRGH.

Enquanto a TRGH mostra estes efeitos benéficos na função endotelial, além de diminuição de moléculas pró-inflamatórias, marcadores de adesão e na atividade fibrinolítica funcional nos pacientes adultos com hipopituitarismo e DGH adquirida ⁽³⁸⁾, nos pacientes com DIGH congênita por mutação no gene *GHRHR*, a TRGH mostra resultados insatisfatórios. Seis meses de TRGH de ação prolongada, administrados a cada 15 dias, mostrou efeitos benéficos reversíveis na composição corporal e no perfil metabólico, mas um aumento progressivo na espessura médio-intimal e no número de placas ateroscleróticas em carótida ⁽⁵⁶⁾. Cinco anos após a interrupção do tratamento com TRGH, foi observado uma redução do espessamento carotídeo para os valores basais, mas o número de placas de aterosclerose não sofreu mudança ⁽⁶²⁾.

É bem reconhecido que a disfunção endotelial ocorre no início do processo aterosclerótico, mesmo antes que mudança estruturais nas paredes dos vasos se tornem evidentes ⁽⁷⁸⁾. A DGH está associada ao aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, homocisteína e radicais livres, e redução da produção de NO ⁽¹⁰⁷⁾. A TRGH pode mediar o estresse oxidativo ⁽¹⁰⁴⁾, e assim, um possível mecanismo da melhora na função endotelial seria pela estimulação mediada por IGF-1 na síntese de NO nas células endoteliais ⁽¹⁰⁸⁾. O IGF-1 é um peptídeo chave na regulação da

fisiologia vascular por meio da proliferação e migração de células do músculo liso vascular (CMLV), aumento da sobrevivência celular após um insulto isquêmico e inibição de monócitos e apoptose de CMLV ^(109, 110). Uma dupla ação do IGF-1 pode ocorrer: a promoção da aterogênese por aumento da proliferação de CMLV ou a proteção vascular por aumentar a formação de NO, a complacência arterial e a SI. O efeito final do IGF-1 na parede vascular seria resultado do equilíbrio das múltiplas funções aterogênicas e antiaterogênicas desse peptídeo. Enquanto uma redução leve de IGF-1 na população em geral tem sido associada a maior risco de doença cardíaca isquêmica ^(36, 98, 99), uma redução mais intensa do IGF-1 pode ser protetora contra a aterosclerose. Consequentemente, um nível muito baixo de IGF-1 (observado nos pacientes com DGH congênito) pode ter um papel protetor, enquanto uma diminuição mais branda (observado nos pacientes com DGH adquirida) pode ser nociva ⁽⁵⁸⁾. Dessa forma, diferentes graus de DGH podem resultar em diferentes efeitos na parede arterial ⁽⁵⁸⁾. Assim, uma justificativa para o aumento do espessamento carotídeo e a formação de placa com a consequente precipitação da aterosclerose acelerada observada nos pacientes com DGH congênita descritas em estudo realizado na população de Itabaianinha, seria a transformação de uma deficiência grave de IGF-1 em uma deficiência mais branda após seis meses de TRGH ⁽⁵⁸⁾.

Outra possível explicação para a aceleração da aterosclerose nesses pacientes após a administração da TRGH é referente à dose de ação prolongada utilizada, previamente testada somente uma vez em adultos ⁽¹¹¹⁾,

que poderia ter exposto os tecidos corporais a concentrações altas de IGF-1 em seguida à aplicação ⁽¹¹²⁾.

O aumento dos níveis de IGF-1 pode acelerar a aterosclerose ^(58, 113), como acontece nos pacientes com excesso GH/IGF-1 ⁽¹¹⁴⁾. Nossos pacientes fazem uso da TRGH subcutânea de forma diária, próximo à dose fisiológica e com controle regular mantendo os níveis de IGF-1 dentro dos valores de referência para idade e sexo. Além disso, diferentemente dos pacientes de Itabaianinha, muitos dos nossos pacientes em TRGH já tinham sido previamente expostos à terapia nas fases de infância e transição. São necessários estudos randomizados comparando a TRGH de curta e de longa ação avaliando desfechos metabólicos e marcadores de aterosclerose em pacientes adultos com hipopituitarismo.

A duração da TRGH na DGH também pode ser um importante fator contribuinte para os resultados observados neste estudo. Os pacientes com TRGH na idade adulta foram aqueles que mais repuseram ao longo da vida, sobretudo na fase de transição. A TRGH nesta fase leva a mudanças nos perfis metabólicos e na composição corporal, reforçando a importância da reposição neste período da vida ⁽⁸⁰⁾.

Não há evidências na literatura de avaliações da rigidez arterial pela medida da VOP carotídea-femoral e da função endotelial por VMF em pacientes adultos com HPC. Em nossa experiência, o HPC com DGH não tratado assim como os efeitos da TRGH não aceleraram a aterosclerose subclínica.

Nos pacientes deste estudo, o envelhecimento foi associado ao aumento da espessura médio-intimal carotídea e da rigidez arterial, assim como ocorre em indivíduos sem a patologia. A influência do envelhecimento nas propriedades arteriais é bem estabelecida na literatura ⁽¹¹⁵⁾. Com o avanço da idade, ocorre uma degeneração progressiva das fibras elásticas, seguida pelo espessamento da parede arterial, secundária à hiperplasia da íntima além de degeneração e desorganização da camada média com substituição parcial da elastina por formas menos distensíveis de colágeno ^(116, 117).

Efeitos do tratamento de reposição de GH em pacientes adultos com HPC sobre a composição corporal e o perfil metabólico

Modificações nos perfis lipídico e glicêmico também podem agravar os marcadores de risco CV e contribuir para a DCV. Muitos estudos mostraram um aumento no colesterol HDL e diminuição no colesterol LDL após a administração da TRGH ⁽¹¹⁸⁾. O efeito positivo da TRGH no perfil lipídico foi confirmado em um estudo prospectivo de 15 anos de seguimento de pacientes com DGH em uso de TRGH: CT e colesterol LDL diminuíram e níveis de colesterol HDL aumentaram, sem modificação nos níveis de TG ⁽³³⁾. Alguns estudos controlados, prospectivos e randomizados, relataram uma associação com a melhora do perfil lipídico, enquanto outros relataram falta de impacto da TRGH. Em uma metanálise com 37 estudos cegos, randomizados, placebo-controlado, a TRGH foi reportada em reduzir os níveis de colesterol LDL e CT na metade dos estudos e nos outros não foram demonstrados efeitos no perfil lipídico ⁽¹¹⁹⁾. Além disso, os valores

séricos de colesterol HDL e triglicerídeos não sofreram interferências ⁽¹¹⁹⁾. Holdaway et al., em um estudo com três anos de seguimento com TRGH, não relataram alterações significativas nos níveis de CT, colesterol LDL, TG, GJ e HbA1C ⁽¹²⁰⁾. Os pacientes com DIGH congênitos por mutação no gene *GHRHR* apresentaram níveis séricos de CT e colesterol LDL aumentados ao longo da vida ⁽¹²¹⁾. Em nosso estudo, CT e colesterol LDL não foram diferentes entre os grupos e controles. O grupo sem TRGH apresentou níveis de TG maiores e menores níveis de colesterol HDL, quando comparado aos controles, porém não houve diferença encontrada com o grupo de pacientes em tratamento.

A SI e a função das células beta-pancreáticas são essenciais para manter a tolerância à glicose. O desequilíbrio neste sistema é observado em pacientes com DM2. A RI causa disfunção endotelial por diminuição da produção de NO pelas células endoteliais e por aumento da liberação de fatores pró-coagulantes levando à agregação plaquetária ^(122, 123). A RI tem uma relação direta com a aterosclerose ⁽⁷¹⁾ e é considerado um importante fator de risco para DCV.

Castillo et al., em um estudo transversal, avaliaram 15 pacientes com DHM adquirida sem TRGH (com os outros setores hipofisários hormonais deficientes adequadamente repostos) e compararam esta coorte com um grupo saudável, utilizando dois métodos para avaliação da SI: HOMA-IR e clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, este último considerado padrão ouro. A SI foi semelhante a indivíduos com função hipofisária normal, apesar de maiores percentuais de massa de gordura em pacientes com DGH sem

TRGH ⁽¹²⁴⁾. Nos nossos pacientes com HPC, não foi encontrada alteração em relação ao perfil glicêmico relacionado à DGH. Há uma baixa prevalência de DM2 em nossa casuística, assim como encontrado nos pacientes de Itabaianinha, e uma justificativa para isso pode ser pela ausência de RI, retardando ou evitando o desenvolvimento de DM2 ⁽⁵⁵⁾.

A TRGH foi proposta para restaurar a SI nos pacientes com DGH. Entretanto é difícil distinguir se a melhora da SI é pelo aumento do IGF-1 ou por redução da gordura visceral. Em um estudo com dose baixa de TRGH a melhora na SI não foi acompanhada por mudanças na composição corporal, portanto este mecanismo pode ser independente dessa mudança corporal ⁽¹²⁵⁾. Por outro lado, a TRGH pode precipitar o DM2 em alguns pacientes já suscetíveis para essa desordem. A justificativa para os distúrbios da glicose induzidos por TRGH vem de estudos com adenomas hipofisários produtores de GH. Nessa anormalidade hipofisária, o excesso de GH está diretamente relacionado ao diabetes e sua reversão após ressecção tumoral ⁽¹²⁶⁾. Um estudo com TRGH por 30 meses, em 11 indivíduos adultos com DGH adquirida, os níveis de GJ permaneceram estáveis, entretanto, a tolerância à glicose deteriorou significativamente em três pacientes, apesar da redução da massa de gordura ⁽¹²⁷⁾. Utilizamos em nossa casuística o LPA (Lipid accumulation product) como um marcador de RI. O LPA foi desenvolvido como medida substituta de RI com base em parâmetros antropométricos e bioquímicos coletados rotineiramente na prática clínica. O índice LPA se correlaciona melhor com a SI avaliada pelo método padrão ouro de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico ⁽¹²⁸⁾. Em nosso estudo, o índice se mostrou

semelhante nos pacientes com a TRGH e controles, sendo assim, nesses pacientes com reposição, a terapia não influenciou na SI.

O aumento da SI tem um papel fundamental na longevidade. A sensibilidade aprimorada à insulina constitui uma característica fisiológica significativa de camundongos deficientes em GH e resistentes ao GH que possuem maior longevidade ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾. Esses estudos experimentais foram conduzidos em $GHRH^{-/-}$, $GHRHR^{-/-}$ e $GHR^{-/-}$ com DIGH e em $Prop1^{df}$ e $Pit1^{dw}$ com DHHM ^(131, 132). Em estudos em humanos, a longevidade normal foi encontrada nos pacientes DIGH congênita de Itabaianinha ⁽⁶⁰⁾. É muito plausível esta associação da alta SI nesses indivíduos e longevidade normal. Essas observações e controvérsias da ação do GH na origem congênita e adquirida da DGH levantam uma questão importante em relação à SI.

Outro exemplo genético foi relatado em KrK Island no mar Adriático, em pacientes com DHHM por mutação no gene *Prop1*. Apesar das deficiências não tratadas de GH e LH/FSH e com terapia de reposição irregular na correção da deficiência de TSH, esses pacientes vivem uma vida longa ⁽¹³³⁾. Indivíduos com defeitos congênitos de sinalização de GH têm alguma proteção contra patologias relacionadas à idade e parecem manter um perfil jovem de morbidade e causas de morte em idade avançada ⁽¹³⁴⁾. Em nossa coorte, uma análise prospectiva para acompanhar a expectativa de vida desses pacientes será importante para nossa contribuição científica em relação aos esclarecimentos de longevidade encontrados nos estudos de pacientes de origem congênita.

Um aumento das evidências sugere que a heterogeneidade da composição de gordura corporal pode ser crucial no desenvolvimento da RI e DCV. Muitos estudos apresentam evidências que o aumento de massa de gordura visceral está diretamente relacionado com aumento da incidência de RI, DM2 ⁽¹³⁵⁾ e alto risco de DCV ⁽¹³⁶⁾. Níveis mais baixos de GH estão associados a um impacto desfavorável na composição corporal, conforme relatado em pacientes com DGH ⁽¹³⁷⁾. O efeito mais consistente na administração do GH em pacientes com DGH é diminuir a massa de gordura ⁽⁹⁾. Em um estudo randomizado controlado por placebo (duração do estudo de 2 a 18 meses), foi demonstrado um efeito positivo da TRGH na massa corporal magra e de gordura, enquanto o IMC permaneceu inalterado ⁽⁶⁾. Porém, essas mudanças na composição corporal têm sido inconsistentemente associadas com um impacto nos fatores de risco metabólico e CV.

Em nossa coorte, o maior percentual de gordura encontrado em nossos pacientes sem tratamento não necessariamente levou ao aumento dos marcadores CV. O aparelho de DXA utilizado não diferencia a gordura visceral da subcutânea. Com essa limitação, nós indiretamente avaliamos obesidade visceral pela RCE. Na literatura, a RCE é o melhor preditor de gordura corporal total e gordura visceral em homens e mulheres ⁽¹³⁸⁾. No entanto, o parâmetro antropométrico ideal para prever o risco CV em adultos com DGH congênita ainda é desconhecido. Mais estudos devem avaliar se a RCE é um marcador confiável de risco CV nesses pacientes.

Em estudos experimentais também foram observados mudanças na composição corporal em camundongos com DGH e resistentes ao GH. O aumento da adiposidade foi devido ao aumento da quantidade de gordura subcutânea, particularmente em camundongos machos ⁽¹³⁴⁾. Permanece um questionamento da distribuição de gordura nesses pacientes. Estudos com avaliação da distribuição da gordura visceral e subcutânea devem ser realizados nesses pacientes para aprimorar nossos achados.

De forma notável, a TRGH não impactou a massa magra em nosso estudo. Nos pacientes com DIGH congênita por mutação no gene *GHRHR* houve melhor resultado na força muscular ajustados para peso e massa magra do que os controles e os pacientes exibiram função muscular satisfatória ⁽⁵⁹⁾. Em um estudo prospectivo, pacientes com DGH adquirida (61 homens, idade média de 50 anos; faixa 22 - 74 anos) estavam sob TRGH por 10 anos e observou-se aumento da força muscular somente durante a primeira metade do estudo e os pacientes foram parcialmente protegidos contra o declínio normal da força relacionado à idade nos últimos 5 anos ⁽³⁴⁾. Em um estudo cruzado randomizado, controlado por placebo, 60 pacientes que receberam a TRGH por mais de três anos foram pareados para continuar a TRGH ou placebo por quatro meses. O grupo placebo teve diminuição da massa muscular medida na coxa, mas sem alteração na força muscular ⁽¹³⁹⁾. Aumentos observados na massa magra são suscetíveis a erros de medição, sem melhora consistente na força do paciente ⁽³⁶⁾.

É possível que em estudos de longo prazo o processo de envelhecimento interfira em alguns dos efeitos da TRGH na composição

corpórea. O que observamos foi um declínio da massa muscular (medido pelo índice de Baumgartner) com o envelhecimento de nossos pacientes. Em contrapartida a redução do percentual de gordura foi progressiva com o tempo de TRGH.

Influência dos outros setores hormonais hipofisários deficientes no hipopituitarismo congênito

Neste estudo foram incluídos somente pacientes com adequada aderência ao tratamento hormonal dos outros setores hormonais hipofisários por pelo menos 12 meses de seguimento.

Todos os pacientes com deficiência concomitante de ACTH acompanhados em nosso serviço fazem reposição com GC em doses fisiológicas e, em nosso estudo, vimos que a deficiência de ACTH em tratamento não influenciou nos resultados encontrados. Nos pacientes que possuem deficiência de ACTH e DGH, há dados que sugerem que as alterações metabólicas do hipopituitarismo podem ser por consequência da reposição inadequada de GC ⁽¹⁴⁰⁾. Por décadas, pacientes com hipopituitarismo foram tratados com doses suprafisiológica de GC equivalentes a 25-35 mg de hidrocortisona por dia. Dados do estudo KINGS-KIMS mostraram que muitas características metabólicas desfavoráveis – aumento da CA, IMC elevado, TG, CT e colesterol LDL – foram proporcionais à dose de GC utilizada e os pacientes em uso de menos que 20 mg por dia de hidrocortisona ou doses equivalentes, não apresentaram manifestações metabólicas desfavoráveis em comparação ao grupo sem deficiência de ACTH ⁽¹⁴¹⁾. No estudo de Egger et al., pacientes com

hipopituitarismo adquirido com deficiência de ACTH tratados com doses fisiológicas de hidrocortisona ou aqueles sem a deficiência, apresentaram massa de gordura subcutânea e visceral normal comparados com controles saudáveis pareados por idade e IMC ⁽¹⁴²⁾.

Em adição, todos os pacientes com deficiência de TSH estavam em reposição com levotiroxina com valores de T4I dentro da normalidade, fazendo muito improvável a associação de alterações metabólicas e hipotireoidismo central em nosso estudo.

E por fim, a deficiência de gonadotrofinas não tratada pode exercer impacto vasculometabólico desfavorável, principalmente em mulheres ^(38, 143). As características metabólicas do hipogonadismo, como dislipidemia, obesidade, hipertensão e DM2, estão presentes desde idades mais jovens em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito ⁽¹⁴⁴⁾. Apesar de todos os nossos pacientes estarem em reposição com hormônio sexual, a farmacodinâmica da terapia de reposição não corresponde ao que é fisiológico. Este fato poderia justificar o achado de maior espessamento carotídeo nos pacientes com a deficiência de gonadotrofinas. Não está bem definido na literatura o impacto da reposição com estrógeno e testosterona na DCV em pacientes com hipogonadismo central ⁽⁶¹⁾.

Nossos achados apoiam esforços adicionais para otimizar todas as terapias de reposição hormonal hipofisária usando a menor dose efetiva sem comprometer a segurança e o bem-estar a curto e longo prazo do paciente.

A TRGH na DGH é provavelmente a terapia mais bem documentada na endocrinologia hipofisária em termos de ensaios controlados por placebo

e estudos observacionais. O desenho do nosso estudo difere de muitos estudos na literatura, pois incluímos pacientes com HPC na idade adulta, e avaliamos a DGH com e sem TRGH além da comparação com controles saudáveis. Talvez as diferenças encontradas na nossa casuística com a literatura se devam pelas entidades clínicas distintas do hipopituitarismo congênito e adquirido e também pela TRGH de curta ação que se realiza em nosso centro de referência para HPC. Diante disso, não devemos nos apoiar em referências atuais da literatura em hipopituitarismo adquirido para gerenciar o tratamento do HPC nem aos possíveis efeitos deletérios na vasculatura com a TRGH.

Um ponto forte do nosso estudo foi a disponibilidade de dados de uma coorte relativamente homogênea de pacientes com HPC acompanhados por um longo período de tempo em um único centro de referência em HPC. No entanto, algumas limitações precisam ser consideradas. Devido à raridade da doença congênita e aos critérios de exclusão adotados, o número de pacientes em nossa coorte foi pequeno. Outra limitação é a natureza transversal deste estudo. Apesar disso, o desenho difere de muitos estudos na literatura que avaliaram a TRGH nas propriedades estruturais e funcionais arteriais por pequenos períodos de tratamento, sem avaliar o efeito a longo prazo na vasculatura tanto na DGH quanto em sua terapia de reposição. Estudos prospectivos com amostras maiores de pacientes e TRGH durante a vida adulta são necessários para validar nossos achados.

7 CONCLUSÕES

7 Conclusões

- O estudo cobre um tópico importante para contribuição científica por abordar um problema bem conhecido em um subgrupo especificamente selecionado de pacientes com HPC.
- Não foram observadas diferenças nas propriedades estruturais e funcionais arteriais em pacientes adultos com HPC com e sem TRGH diário. Nossos dados não fortalecem hipóteses prévias que a DGH leva a aterosclerose prematura.
- A DGH não tratada na vida adulta nos pacientes com HPC leva a uma composição corporal desfavorável, com aumento da gordura corporal. Esse achado está inconsistentemente associado a aterosclerose prematura nos pacientes com DGH.
- O maior tempo de uso da TRGH na fase de transição influenciou na RCE na vida adulta, enfatizando a importância da reposição neste período da vida.
- A origem congênita do hipopituitarismo difere da origem adquirida. Dados existentes na literatura de hipopituitarismo adquirido não se aplicam ao gerenciamento das complexidades médicas dos pacientes com HPC.
- Nossos achados apoiam esforços adicionais para otimizar todas as terapias de reposição hormonal hipofisária usando a menor dose efetiva sem comprometer a segurança e o bem-estar a curto e longo prazo do paciente.
- Nossos achados podem orientar os pacientes com HPC em sua decisão individual pela TRGH na idade adulta.

8 ANEXOS

8 Anexos

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes selecionados para o estudo

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Avaliar a função somatotrópica em pacientes com hipopituitarismo congênito após o término do crescimento linear e o impacto do tratamento com hormônio de crescimento (GH) sobre a função endotelial e cardiovascular.

Pesquisadores:

1) Dr^a. Luciani Renata Silveira de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 82.888

2) Dr^a. Isabela Peixoto Biscotto

CARGO/FUNCAO: Médica INSCRICAO CONSELHO REGIONAL Nº 158.789

Departamento/Instituto: Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia/ Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar o efeito da reposição de hormônio de crescimento (GH) na função endotelial e no risco cardiovascular na vida adulta, em pacientes com deficiência congênita deste hormônio.

O(a) Sr.(a) será avaliado por parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e psicológicos do efeito da reposição de GH sobre a composição corporal, o perfil lipídico, alterações endoteliais e risco cardiovascular.

Os parâmetros clínicos serão acompanhados em consultas semestrais, como já realizadas nas visitas de rotina. Os demais parâmetros serão avaliados da seguinte forma, lembrando que nenhum deles é experimental.

1) Psicológico: Questionário de qualidade de vida realizado durante consulta médica;

2) Laboratorial: A coleta de sangue venoso periférico será realizada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP após 12 horas de jejum como parte da rotina do acompanhamento clínico e laboratorial. Para avaliação metabólica serão realizadas dosagens plasmáticas de: glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (A1c), colesterol total e frações (CT e Fr), triglicerídeos (TG), hematócrito (Ht), e creatinina (Cr). Para avaliação hormonal serão realizadas dosagens plasmáticas de: IGF-1, IGFBP3, LH, FSH, testosterona total (TT), estradiol (E2), prolactina (PRL), TSH, T4 livre (T4L). Essa pesquisa tem a possibilidade de gerar danos físico pois implica na coleta de 5 tubos pequenos de sangue ($\pm$ 20 mL correspondente a 4 colheres de sopa) através de uma picada na veia do antebraço com agulha estéril e descartável para a obtenção do sangue, para análise laboratorial. Pode ocorrer dor mínima no local da picada e, eventualmente o aparecimento de pequena mancha roxa local (equimose), que desaparecerá em uma semana.

3) Exames de imagem para avaliar

a. Composição corpórea:

i. Densidade Mineral Óssea: avalia a composição óssea do organismo e será realizada por uma técnica semelhante ao raio-x no aparelho Hologic QDR 4500.

ii. Composição corporal de gordura e músculo: Exame realizado em equipamento computadorizado também realizado por uma técnica semelhante ao raio-x no aparelho Hologic QDR 4500 e conhecido como DEXA.

b. Imagem da hipófise pela Ressonância Magnética (RM)

4) Exames para avaliação da função endotelial e cardiovascular-

a. Ultrassom de artéria braquial: Esse exame, que não faz parte da rotina do seu atendimento semestral e será realizado em uma única ocasião no laboratório da Unidade de Hipertensão do INCOR. A técnica de avaliação da função endotelial do vaso que carrega o sangue é uma técnica não-invasiva que se entende por ser realizada sem necessidade de puncionar a veia e retirar sangue. Os testes serão realizados no período da tarde, após jejum de 8 horas, deitado e em repouso, em ambiente calmo, temperatura entre 20°C e 25°C e com monitorização da pressão arterial. A artéria braquial será acessada acima da prega do cotovelo, e o cuff ficará insuflado por 5 minutos no antebraço, o que pode causar formigamento no momento. A espessura da artéria será verificada por aparelho de ultrassonografia acoplado a um computador especificamente

programado para gravar este tipo de dados. Os dados serão obtidos em 2 condições: em condições basais, depois da administração de isordil sublingual. Esse medicamento leva a queda da pressão arterial e pode causar dor de cabeça. Por esse motivo que o exame será acompanhado durante toda a realização pelo médico pesquisador.

b. Ultrassonografia (US) de Carótidas: Será colocado a monitorização eletrocardiográfica e um aparelho com gel no pescoço. O exame dura cerca de 10 minutos.

c. Velocidade de Onda de Pulso (VOP): É um índice de rigidez das artérias. Será colocado um sensor, que não dá choque, no pescoço e outro na virilha. A duração do exame é de aproximadamente 15 minutos.

Este estudo pode trazer benefícios para você por avaliar o efeito do GH na vida adulta após ter alcançado a estatura final.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer fase do estudo. A principal investigadora dessa pesquisa é a Dr^a. Luciani Renata Silveira de Carvalho que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 2º andar Telefone(s) 2661-7512 ou 2661-6330. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661 1549 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Está garantida a liberdade de deixar de participar do estudo com a retirada desse consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Você terá acesso a todos os resultados da pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Está garantida a indenização diante de eventuais danos decorrentes desta pesquisa. Somente os pesquisadores diretamente envolvidos no estudo no Brasil terão acesso ao seus dados clínicos e exames complementares.

Você concorda em participar do estudo e realizar os exames?

(.....) SIM. Eu concordo em participar do estudo e realizar os exames.

(.....) NÃO. Eu não concordo em participar do estudo e realizar os exames.

Fui bem orientado pela Dr^a. Luciani R S Carvalho e pela Dr^a. Isabela Peixoto Biscotto e declaro a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. Este termo deverá ser assinado em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador responsável ou pessoa por ele delegada e a outra com o participante da pesquisa ou seu representante legal.

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos voluntários sadios

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Para os voluntários sadios**

Título da pesquisa: Avaliar a função somatotrófica em pacientes com hipopituitarismo congênito após o término do crescimento linear e o impacto do tratamento com hormônio de crescimento (GH) sobre a função endotelial e cardiovascular.

Pesquisadores:

1) Dr^a. Luciani Renata Silveira de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 82.888

2) Dr^a. Isabela Peixoto Biscotto

CARGO/FUNCAO: Médica INSCRICAO CONSELHO REGIONAL Nº 158.789

Departamento/Instituto: Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia/ Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar desta pesquisa como voluntário sadio, afim de que os resultados dos seus exames sirvam de controle dos resultados dos exames dos pacientes portadores de hipopituitarismo congênito. O estudo realizado nos pacientes tem como objetivo avaliar o efeito da reposição de hormônio de crescimento (GH) na função endotelial e no risco cardiovascular na vida adulta, em pacientes com deficiência congênita deste hormônio.

O(a) Sr.(a) será avaliado por parâmetros laboratoriais (perfil lipídico e glicêmico) e avaliação dos biomarcadores vasculares.

1) Laboratorial: A coleta de sangue venoso periférico será realizada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP após 12 horas de jejum. Para avaliação metabólica serão realizadas dosagens plasmáticas de: glicemia de jejum (GJ), insulina (Ins), hemoglobina glicada (A1c), colesterol total e frações (CT e Fr), triglicerídeos (Tg), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), ureia (Ur) e creatinina (Cr). Para avaliação hormonal serão realizadas dosagens plasmáticas de: IGF-1. Essa pesquisa tem a possibilidade de

gerar danos físicos, pois implica na coleta de cinco tubos pequenos de sangue ($\pm$ 20 mL correspondente a quatro colheres de sopa) através de uma picada na veia do antebraço com agulha estéril e descartável para a obtenção do sangue, para análise laboratorial. Pode ocorrer dor mínima no local da picada e, eventualmente o aparecimento de pequena mancha roxa local (equimose), que desaparecerá em uma semana.

2) Exames para avaliação da função vascular

a) Ultrassom de artéria braquial: Esse exame será realizado em uma única ocasião no laboratório da Unidade de Hipertensão do INCOR. A técnica de avaliação da função endotelial do vaso que carrega o sangue é uma técnica não invasiva que se entende por ser realizada sem necessidade de puncionar a veia e retirar sangue. Os testes serão realizados no período da tarde, após jejum de 6 horas, deitado e em repouso, em ambiente calmo, temperatura entre 20°C e 25°C e com monitorização da pressão arterial. A artéria braquial será acessada acima da prega do cotovelo, e o cuff ficará insuflado por 5 minutos no antebraço, o que pode causar formigamento no momento. A espessura da artéria será verificada por aparelho de ultrassonografia acoplado a um computador especificamente programado para gravar este tipo de dados. Os dados serão obtidos em 2 condições: em condições basais, depois da administração de isordil sublingual. Esse medicamento leva a queda da pressão arterial e pode causar dor de cabeça. Por esse motivo que o exame será acompanhado durante toda a realização pelo médico pesquisador.

b) Ultrassonografia (US) de Carótidas: Será colocado a monitorização eletrocardiográfica e um aparelho com gel no pescoço. O exame dura cerca de 10 minutos.

c) Velocidade de Onda de Pulso (VOP): É um índice de rigidez das artérias. Será colocado um sensor, que não dá choque, no pescoço e outro na virilha. A duração do exame é de aproximadamente 15 minutos.

Este estudo pode trazer benefícios para você por avaliar o perfil glicêmico e lipídico além de avaliação do ultrassom de carótidas. Porém o exame de ultrassom da artéria braquial e da velocidade da onda de pulso não são exames de rotina clínica e são exames relacionados somente à pesquisa médica.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer fase do estudo. A principal

investigadora dessa pesquisa é a Dr^a. Luciani Renata Silveira de Carvalho que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 2º andar Telefone(s) 2661-7512 ou 2661-6330. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661 1549 – email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Está garantida a liberdade de deixar de participar do estudo com a retirada desse consentimento a qualquer momento. Você terá acesso a todos os resultados da pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Está garantida a indenização diante de eventuais danos decorrentes desta pesquisa. Somente os pesquisadores diretamente envolvidos no estudo no Brasil terão acesso aos seus dados clínicos e exames complementares.

Você concorda em participar do estudo e realizar os exames?

(.....) SIM. Eu concordo em participar do estudo e realizar os exames.

(.....) NÃO. Eu não concordo em participar do estudo e realizar os exames.

Fui bem orientado pela Dr^a. Luciani R S Carvalho e pela Dr^a. Isabela Peixoto Biscotto e declaro a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. Este termo deverá ser assinado em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador responsável ou pessoa por ele delegada e a outra com o participante da pesquisa ou seu representante legal.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Anexo C - Características relacionadas à TRGH dos pacientes com TRGH na vida adulta

Paciente	Deficiência Hormonal	Idade	Idade ao diagnóstico do hipopituitarismo congênito (anos)	Idade do início da TRGH (anos)	Tempo de uso da TRGH na infância (anos)	Tempo de uso da TRGH na transição (anos)	Tempo de uso da TRGH na vida adulta (anos)	Tempo total da TRGH ao longo da vida
1	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	29,2	2	3	14	-	6	20
2*	GH	24,2	6,7	7,7	11	4,5	1	16,5
3	GH,TSH	26,4	3	5	11	7	2,45	20,45
4	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	34,33	5,6	7,6	7,2	6,4	8,3	21,9
5*	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	25,9	7	9,2	10	5	1,62	16,62
6	GH,TSH,FSH/LH	29,8	6	8,45	5	5,3	5	15,3
7	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	32,6	16	16,9	3,8	1,3	5,3	10,4
8	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	35	4	8,7	8,3	7,4	5,3	21
9	GH,TSH,FSH/LH	28,7	6	6,4	11	5,4	5	21,4
10	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	39,9	-	-	8,2	7	3	18,2
11	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	42,1	5	10	11	7	14	32
12	GH,TSH,ACTH,FSH/LH,ADH	31,4	10,1	11,5	5,3	7	6,4	18,7
13	GH,TSH,FSH/LH	44,3	15	15,7	2,8	3,12	19,61	25,6
14	GH,TSH,FSH/LH	34,7	10	11	4	2,94	5,7	12,6
15	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	38,9	10	10,15	10	-	2,5	12,5
16	GH,ACTH,FSH/LH	34,45	7	9	7	0	9,4	16,4

continua

Anexo C - (Conclusão) Características relacionadas à TRGH dos pacientes com TRGH na vida adulta

Paciente	Deficiência Hormonal	Idade	Idade ao diagnóstico do hipopituitarismo congênito (anos)	Idade do início da TRGH (anos)	Tempo de uso da TRGH na infância (anos)	Tempo de uso da TRGH na transição (anos)	Tempo de uso da TRGH na vida adulta (anos)	Tempo total da TRGH ao longo da vida
17	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	32,4	8	8,8	9,1	6,1	7,4	22,6
18	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	54	9	-	-	-	21	21
19	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	40,1	15,5	15,8	7,5	-	8,5	16
20	GH,TSH	27,32	13	13	5	5	3	13
21	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	45,5	23	36	-	-	8,8	8,8
22	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	33,5	9,1	10	4,4	2,7	4,8	11,9
23	GH,TSH,ACTH	28,4	3	4,6	14	7	2,8	23,8
24	GH	42,4	9	9,5	8	-	14,8	22,8
25	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	45,9	5	-	7	7	7	21
26	GH,TSH,FSH/LH	27,1	9	9,2	7	6,8	2,5	16,3
27	GH	34,5	12	12,7	5	1	2,8	8,6
28	GH,TSH,ADH	38	15,4	-	-	1,2	11,3	12,5
29*	GH,FSH/LH	33,1	2	3,9	11	-	1,2	12,2
30	GH	32,8	15	15,8	5	5	5,3	15,3
31	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	51,5	12	15,2	5,3	-	9	14,3
32	GH,TSH,FSH/LH	46	15	-	-	-	8,6	8,6

*Pacientes que foram excluídos para análise mais aprofundada das propriedades artérias que se encontra no Anexo J

Anexo D - Características relacionadas à TRGH dos pacientes sem TRGH na vida adulta

Paciente	Deficiência Hormonal	Idade	Idade ao diagnóstico do hipopituitarismo congênito (anos)	Idade do início da TRGH (anos)	Tempo de uso da TRGH na infância (anos)	Tempo de uso da TRGH na transição (anos)	Tempo de TRGH na vida adulta (anos)	Tempo sem uso da TRGH (anos)	Tempo total da TRGH ao longo da vida
1*	GH	42,3	35	-	-	-	1,6	1	1,6
2	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	36,5	17	-	-	5,2	-	14,2	5,2
3	GH,TSH,FSH/LH	27,6	1,3	3	17	1,7	-	5,15	18,7
4	GH	38,6	13	15,3	3	7	-	13,3	10
5	GH, TSH, ACTH, FSH/LH	46,1	18	19	-	3	-	24	3
6	GH, TSH, ACTH, FSH/LH	40,7	15	-	-	5,3	-	14	5,2
7	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	29,7	11	11,15	6,6	5	-	5,6	11,6
8*	GH, TSH, FSH/LH	35,2	17	17,1	4	6	2	6	12
9	GH, TSH, FSH/LH	33,7	6	6	12	-	-	10	12
10	GH, TSH, FSH/LH	58,75	7	-	-	-	-	-	-
11	GH	38,7	38	-	-	-	-	-	-
12*	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	44,7	11	11,8	2,6	-	1	11	3,6
13	GH,FSH/LH	32	10	11	10,8	2	-	9	12,8
14	GH,FSH/LH	34,2	11	11,7	4,5	-	-	18	4,5

continua

Anexo D - (Conclusão) Características relacionadas à TRGH dos pacientes sem TRGH na vida adulta

Paciente	Deficiência Hormonal	Idade	Idade ao diagnóstico do hipopituitarismo congênito (anos)	Idade do início da TRGH (anos)	Tempo de uso da TRGH na infância (anos)	Tempo de uso da TRGH na transição (anos)	Tempo de TRGH na vida adulta (anos)	Tempo sem uso da TRGH (anos)	Tempo total da TRGH ao longo da vida
15	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	40,7	7	10,5	6,5	3,5	-	15,3	10
16*	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	43,4	8	12,75	7,2	4	1	15,7	12,2
17	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	45,3	17	-	-	-	-	-	-
18*	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	45,2	13	39			1	5,2	1
19	GH	36,5	36	-	-	-	-	-	-
20*	GH	37,4	10	-	-	-	1	2	1
21	GH,FSH/LH	52,5	15	-	-	-	-	-	
22	GH,TSH,FSH/LH,ADH	32,1	5,6	8,3	7,6	1,4	-	11,4	9
23	GH	33,84	3	3	12	-	-	15	12
24*	GH,TSH,ACTH,FSH/LH	45,5	14	14,5	3	-	9	11	12
25	GH	28,7	5,9	6,7	9,3	-	-	12	9,3
26	GH	31,8	5	17	5,1	-	-	9	5,1
27	GH	24,88	10	10,3	7	-	-	7	7

Pacientes que foram excluídos para análise mais aprofundada das propriedades artérias que se encontra no Anexo J

Anexo E - Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes com TRGH na vida adulta

Pacientes	Sexo	IMC (kg/m ²)	Estatura final (cm)	Cintura Abdominal (cm)	RCE	PAS mmHg	PAD mmHg	Glicemia Jejum	HbA1c	Colesterol Total	HDLc	LDLc	Triglicérides
1	M	25,6	166,5	79	0,47	119	65	82	5,1	179	59,6	109	52
2	F	27,3	142,4	73	0,51	110	68	87	5,1	145	69,4	57	93
3	F	23,6	154	72	0,46	104,5	63	71	5,2	213	75	113	141
4	F	22,9	166	78	0,46	111	70	78	4,9	209	60	122	135
5	F	21,45	164,5	70	0,42	105	66	81	5,2	198	70,8	104	116
6	F	18,5	161	71	0,44	97	65	78	5,3	210	59,4	134	83
7	M	31,3	172,5	101	0,58	123	71	77	5,3	168	56	101	51
8	M	22,6	176	75	0,42	98	72	81	5,1	187	36,8	129	106
9	M	24,3	168	76	0,45	119	75	75	5	210	33	155	110
10	F	22,1	168,4	76	0,45	103	62,5	62	4,9	202	61	125	72
11	M	24,2	167	92	0,55	120	84	95	5,2	243	48,4	161	168
12	F	24,2	165	85	0,51	127	91	82	5,4	167	35,4	114	88
13	F	21,9	162	76	0,46	97	61	82	5,2	263	42,2	197	119
14	F	20,82	142	70	0,49	110	76	87	5,1	187	56	111	98
15	M	22,3	166,2	86	0,52	130	86	78	5	144	45,6	84	72
16	F	41,4	145,5	102	0,7	105	70	99	5,1	161	39	105	85

continua

Anexo E - (Conclusão) Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes com TRGH na vida adulta

Pacientes	Sexo	IMC (kg/m ²)	Estatura final (cm)	Cintura Abdominal (cm)	RCE	PAS mmHg	PAD mmHg	Glicemia Jejum	HbA1c	Colesterol Total	HDLc	LDLc	Triglicérides
17	F	24,4	163	79	0,48	106	65	85	4,9	197	53,6	126	87
18	M	18,8	156,5	74	0,47	114	57	86	5,2	186	51	109	130
19	M	22,1	163,2	77,5	0,47	122	74	88	5,6	196	33,4	133	158
20	M	17,9	166	67	0,4	119	73	90	5,9	180	77,2	91	59
21	F	21,5	163	83	0,5	121	82	94	5,4	200	86,5	91	113
22	F	20,5	161,6	80,7	0,49	113	69	93	5,1	178	69,8	98	51
23	M	22,6	168,5	79	0,46	114	66	90	5,2	170	83,6	73	67
24	F	23,3	133,5	61,4	0,45	105	69	82	5,5	175	57,8	103	71
25	M	18,6	159	74	0,46	131	84	76	5,2	152	40	96	69
26	M	23,5	185	86	0,46	142	77	97	5,1	166	32	116	90
27	M	28,7	176	101	0,51	130	88	80	5,3	117	63	100	46
28	F	21,8	135,6	82	0,6	90	64	74	5,1	155	60,2	86	44
29	F	26,3	164,9	81	0,49	111	72	81	5,5	189	35,8	140	66
30	M	23	179,5	93	0,51	125	85	78	5,1	154	53,2	90	54
31	M	20,5	162,5	71	0,43	103	68	55	5,4	165	60	94	53
32	F	21,7	130,8	67	0,51	104	62	87	5,6	241	76	149	76

Anexo F – Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes sem TRGH na vida adulta

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	IMC (kg/m ²)	Estatura final (cm)	Cintura Abdominal (cm)	RCE	PAS mmHg	PAD mmHg	Glicemia Jejum	HbA1c	Colesterol Total	HDLc	LDLc	Triglicérides
1	42,3	F	30	137	88	0,64	124	59	91	5,8	171	52	97	127
2	36,5	M	18,4	172	72	0,41	124	75	84	5,4	125	26,2	72	134
3	27,6	F	19,2	142	75	0,52	102	73	74	5,5	124	65	44	121
4	38,6	M	26,1	167,5	88	0,52	125	81	88	5,3	216	51,4	137	138
5	46,1	F	20	143,5	83	0,57	116	78	69	5,4	160	75,8	67	86
6	40,7	F	22,93	154	70	0,45	114	74	71	5	143	49	80	70
7	29,7	M	21,95	176,5	86	0,48	105	66	66	4,8	151	57	83	56
8	35,17	M	27,4	151,5	75	0,49	110	80	81	5,2	167	38	105	120
9	33,7	M	29,1	174	108	0,62	127	77	84	5,5	183	36,8	116	151
10	58,75	M	20,2	144,3	70	0,48	111	71	70	4,7	169	49,4	110	48
11	38,7	M	25,8	139	87	0,62	114	71	97	5,4	213	49	140	121
12	44,7	M	20,3	168	79	0,47	107	69	73	4,6	210	61,4	138	53
13	32	F	29,4	165	97	0,58	109,5	72	97	5,1	248	63	159	137
14	34,4	F	20,7	150	75	0,5	105	70	89	5,4	168	15,8	108	221

continua

Anexo F – (Conclusão) Características antropométricas, pressóricas e laboratoriais dos pacientes sem TRGH na vida adulta

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	IMC (kg/m ²)	Estatura final (cm)	Cintura Abdominal (cm)	RCE	PAS mmHg	PAD mmHg	Glicemia Jejum	HbA1c	Colesterol Total	HDLc	LDLc	Triglicérides
15	40,7	F	28,9	158	88	0,55	140	80	65	5,05	192	51	128	65
16	43,42	M	27,5	169,6	97	0,57	126	73	85	4,9	211	22,6	85	247
17	45,3	F	20	164,1	78	0,47	95	65	81	4,8	217	58,2	138	104
18	45,2	F	20,9	152,5	72,4	0,47	122	75	74	5,3	211	69,8	131	51
19	36,5	F	21,1	125	66	0,52	111	80	88	5,6	187	47	122	79
20	37,4	F	35,2	135,3	96	0,7	120	80	73	4,8	182	73,2	92	84
21	52,5	F	20,4	131,6	64,5	0,49	130	75	92	5,6	197	56,5	117	116
22	32,1	M	28,4	174	100	0,57	125	69	87	5,5	194	20	112	310
23	33,8	F	27,4	161	95	0,59	110,5	71	73	5,3	193	51	126	68
24	45,5	F	31,6	158	99	0,62	107	69	86	5,4	267	88,8	163	76
25	28,7	M	17,4	172	76	0,44	119	76	83	5,3	117	56	97	73
26	31,8	M	31	152,5	93	0,6	128	75	84	4,8	171	56	102	65
27	24,9	M	23,9	150	85	0,56	122	78	97	5,3	191	45	127	95

Anexo G – Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com TRGH na vida adulta

Pacientes	EMI carotídea	VOPc-f	FMD	VIE
1	0,51	7,2	3,85	11,3
2	0,44	5,35	8,92	24,99
3	0,47	6,6	13,76	-
4	0,47	7	7,94	36,86
5	0,55	6,15	5,14	-
6	0,4	7,1	10,16	-
7	0,54	6,5	5,82	18,27
8	0,54	6,65	1,13	-
9	0,53	6,2	4,83	21,57
10	0,52	8	2,68	-
11	0,55	6,45	6,84	30,42
12	0,34	5,75	18,55	29,86
13	0,57	6,2	5,38	-
14	0,55	5,8	9,18	-
15	0,67	6,8	3,63	3,63
16	0,54	5,7	11,7	28,45
17	0,45	5,7	3,35	23,94
18	0,57	5,75	10,08	14,46
19	0,53	6,58	3,23	12,53
20	0,52	6,5	3,77	20,26
21	0,62	-	4,92	18,38
22	0,56	6,35	6,36	19,51
23	0,53	6,6	1,34	38,8
24	0,49	5,95	9,26	13,28
25	0,55	8	2,26	13,05
26	0,54	6,7	13,15	26,07
27	0,52	6,2	-2,11	10,97
28	0,59	5,95	8,75	27,9
29	0,52	6,15	5,09	18,51
30	0,51	5,65	6,32	21,82
31	0,7	7,55	3,17	22,52
32	0,6	5,75	3,06	-

Anexo H – Propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes sem TRGH na vida adulta

Pacientes	EMI carotídea	VOPc-f	FMD	VIE
1	0,48	6,3	3,48	22,68
2	0,51	6,9	6,4	-
3	0,44	5,7	2,02	-
4	0,47	8,6	10,95	22,24
5	0,68	6,4	3,98	-
6	0,55	7	0,06	32,29
7	0,48	5,3	10,74	-
8	0,47	5,3	9,97	26,45
9	0,48	6,35	11,43	21,34
10	0,79	7,2	11,59	23,31
11	0,61	5,8	0,03	31,01
12	0,58	6,55	8,5	14,08
13	0,39	6,6	11,2	22,13
14	0,51	5,95	5,62	19,48
15	0,5	6,35	0,81	15,33
16	0,68	7,2	5,99	18,56
17	0,51	8,1	10,56	21,66
18	0,59	7,6	-1,38	24,25
19	0,45	6,15	8,52	-
20	0,35	5,45	4,67	18,4
21	0,57	7,35	9,44	17,85
22	0,53	6,65	9,06	27,12
23	0,49	6,4	9,4	-
24	0,64	7,5	1,13	-
25	0,45	9	4,68	-
26	0,45	7,8	0	22,61
27	0,58	6,3	3,06	22,46

Anexo I - Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e história familiar de DCV

Variáveis	Grupos				p
	Com TRGH e sem História familiar DCV	Sem TRGH e sem História familiar DCV	Com TRGH e com História familiar DCV	Sem TRGH e com História familiar DCV	
FMD					0,893
média ± DP	6,43 ± 4,48	5,66 ± 4,54	5,59 ± 3,02	6,79 ± 3,58	
EIV					0,795
média ± DP	20,7 ± 8,8	21,9 ± 5,3	24,2 ± 6	23,2 ± 2,2	
EMlc					0,216
média ± DP	0,55 ± 0,06	0,55 ± 0,11	0,52 ± 0,09	0,49 ± 0,06	
VOP					0,304
média ± DP	6,35 ± 0,61	6,8 ± 1,05	6,81 ± 0,98	6,59 ± 0,71	

Anova. DCV: Doença Cardiovascular. EMLc: Espessura médio-intimal carotídea; VOP carotídea-femoral: Velocidade da onda de pulso carotídeo femoral; VMF: Vasodilatação mediada por fluxo; VIE: Vasodilatação independente do endotélio.

Anexo J – Análise aprofundada das propriedades estruturais e funcionais arteriais dos pacientes com hipopituitarismo congênito com e sem TRGH e controles

Variáveis	Grupos			<i>p</i>
	Com TRGH (n = 29)	Sem TRGH (n = 20)	Controles (n = 32)	
EMlc (cm)				0.523
Média ± DP	0.53 ± 0.01	0.54 ± 0.7	0.52 ± 0.08	
VOP (m/s)				0.21
Média ± DP	6.47 ± 0.66	6.86 ± 0.98	6.8 ± 0.9	
FMD (%)				0.98
Média ± DP	6.3 ± 4.4	6.5 ± 4.3	6.37 ± 4.34	
EIV (%)				0.560
Média ± DP	21.1 ± 8.8	23.6 ± 4.3	21.2 ± 5.5	

Anova. EMLc: Espessura médio-intimal carotídea; VOP carotídea-femoral: Velocidade da onda de pulso; VMF: Vasodilatação mediada por fluxo; VIE: Vasodilatação independente do endotélio.

Anexo K – Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e deficiência de LH/FSH. Seguida de comparações múltipla de Bonferroni para EMIc entre as categorias TRGH e deficiência de LH/FSH

Variável	TRGH/Deficiência de LH/FSH				P
	Sem TRGH e sem deficiência de LH/FSH	Com TRGH e sem deficiência de LH/FSH	Sem TRGH e com deficiência de LH/FSH	Com TRGH e com deficiência de LH/FSH	
VMF					0,854
média ± DP	5,33 ± 3,88	5,81 ± 4,57	6,53 ± 4,57	6,52 ± 4,2	
VIE					0,878
média ± DP	23,2 ± 4,2	22,1 ± 8,2	21,8 ± 5	20,6 ± 8,8	
EMIc					0,041
média ± DP	0,48 ± 0,07	0,54 ± 0,08	0,57 ± 0,1	0,55 ± 0,06	
VOP					0,410
média ± DP	6,64 ± 1,21	6,26 ± 0,65	6,81 ± 0,72	6,48 ± 0,68	

Anova. EMIc: Espessura médio-intimal carotídea; VOP: Velocidade da onda de pulso; VMF: Vasodilatação mediada por fluxo; VIE: Vasodilatação independente do endotélio.

Variável	Comparação TRGH/Deficiência de LH/FSH		Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
EMIc	Sem TRGH e sem LH/FSH -	Com TRGH e sem LH/FSH	-0,062	0,033	0,398	-0,152	0,029
	Sem TRGH e sem LH/FSH -	Sem TRGH e com LH/FSH	-0,086	0,030	0,035	-0,167	-0,004
	Sem TRGH e sem LH/FSH -	Com TRGH e com LH/FSH	-0,064	0,028	0,145	-0,140	0,012
	Com TRGH e sem LH/FSH -	Sem TRGH e com LH/FSH	-0,024	0,031	>0,999	-0,110	0,062
	Com TRGH e sem LH/FSH -	Com TRGH e com LH/FSH	-0,002	0,029	>0,999	-0,083	0,078
	Sem TRGH e com LH/FSH -	Com TRGH e com LH/FSH	0,022	0,026	>0,999	-0,049	0,092

Anexo L – Descrição das propriedades estruturais e funcionais arteriais segundo a TRGH na fase adulta e deficiência de ACTH. Seguida de comparações múltipla de Bonferroni para EMlc entre as categorias TRGH e deficiência de ACTH

Variável	TRGH/Deficiência de ACTH				p
	Sem TRGH e Sem Deficiência de ACTH	Sem TRGH e Com Deficiência de ACTH	Com TRGH e Sem Deficiência de ACTH	Com TRGH e Com Deficiência de ACTH	
FMD					0,364
média ± DP	7 ± 4,07	4,53 ± 4,23	7,11 ± 4,21	5,67 ± 4,3	
VIE					0,901
média ± DP	22,9 ± 3,8	21,2 ± 6,1	20,6 ± 5,7	21,5 ± 10	
EMlc					0,027*
média ± DP	0,5 ± 0,1	0,58 ± 0,07	0,52 ± 0,05	0,57 ± 0,07	
VOP					0,159
média ± DP	6,66 ± 1,08	6,84 ± 0,77	6,15 ± 0,46	6,63 ± 0,74	

Anova. EMlc: Espessura médio-intimal carotídea; VOP: Velocidade da onda de pulso; VMF: Vasodilatação mediada por fluxo; VIE: Vasodilatação independente do endotélio.

Variável	TRGH/Deficiência de ACTH		Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
EMlc	Sem TRGH e Sem ACTH -	Sem TRGH e Com ACTH	-0,077	0,030	0,075	-0,159	0,005
	Sem TRGH e Sem ACTH -	Com TRGH e Sem ACTH	-0,023	0,028	>0,999	-0,099	0,054
	Sem TRGH e Sem ACTH -	Com TRGH e Com ACTH	-0,066	0,026	0,086	-0,138	0,006
	Sem TRGH e Com ACTH -	Com TRGH e Sem ACTH	0,055	0,031	0,493	-0,030	0,139
	Sem TRGH e Com ACTH -	Com TRGH e Com ACTH	0,011	0,029	>0,999	-0,069	0,091
	Com TRGH e Sem ACTH -	Com TRGH e Com ACTH	-0,044	0,027	0,691	-0,118	0,031

Anexo M – Composição corporal por DXA nos pacientes com TRGH

Pacientes	% de gordura	FMI	Índice de Baumgartner	Relação A/G
1	17,7	3,89	9,32	-
2	42	11,5	6,49	0,87
3	40	9,92	5,45	0,8
4	28,6	6,43	6,46	-
5	35,3	7,88	6,13	1,13
6	30,4	5,28	4,8	0,77
7	22	6,4	11,33	0,73
8	35,1	7,32	5,26	-
9	40,4	10,6	6,7	1
10	40,6	9,15	5,24	0,94
11	30	7,53	7,94	1,03
12	42	10,6	4,99	0,86
13	31,2	6,4	6,3	0,87
14	41,2	9,2	4,41	0,86
15	26,2	5,54	6,65	1,01
16	41	22,6	8,06	1
17	35,9	8,62	6,12	0,97
18	22,9	4,77	6,37	1,13
19	22	4,62	8,42	-
20	17,3	2,92	6,16	0,8
21	-	-	-	-
22	34,2	8,63	6,31	0,79
23	14,6	3,36	8,06	1,1
24	21,5	4,56	7,54	0,64
25	29,2	5,44	5,7	0,92
26	24,7	6,04	17,4	1,1
27	34,8	10,1	7,74	1,14
28	32,1	7,27	5,75	0,68
29	40,7	11	6,47	0,95
30	22,9	5,2	8,4	1,14
31	-	-	-	-
32	27,7	5,47	5,26	0,53

Anexo N – Composição corporal por DXA nos pacientes sem TRGH

Pacientes	% de gordura	FMI	Índice de Baumgartner	Relação A/G
1	53,3	16,4	5,48	1,06
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	34,3	6,51	4,85	1,08
6	55,8	12,6	3,67	1,02
7	-	-	-	-
8	41,9	5,9	6,3	0,8
9	34,3	10,7	9,03	1,02
10	20,6	3,67	6,5	1,35
11	39,1	9,62	6,4	1,15
12	32,4	6,28	6,06	1,02
13	49,5	13,8	5,7	0,92
14	46,9	10,4	4,33	0,97
15	41,1	9,56	5,33	-
16	36,4	10,2	7,75	1,2
17	51,7	9,31	3,84	1,23
18	34,6	7,48	5,49	0,85
19	42,8	8,8	4,22	0,71
20	45,2	16	8,27	0,88
21	38,5	7,88	4,25	0,97
22	37,5	10,7	7,63	1,01
23	50,4	14,2	5,85	1,12
24	48,6	15,2	6,33	0,91
25	14,4	2,53	6,73	0,99
26	38,7	11,5	7,52	0,84
27	37,1	9,04	15,3	0,95

9 REFERÊNCIAS

9 Referências

1. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369(9571):1461-70.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335-42.
3. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev*. 2009;30(7):790-829.
4. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(1):3-11.
5. Maghnie M, Triulzi F, Larizza D, Preti P, Piora C, Scotti G, Severi F. Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(1):79-83.
6. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M, Busacca M, Trevisan C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: a study with magnetic resonance. *Arch Dis Child*. 1990;65(11):1199-202.
7. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, Minami S, Sagoh T, Hiraoka T, Momoi T. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology*. 1987;165(2):487-9.
8. Fang X, Chen C, Cai J, Xiang E, Li J, Chen P. Genome-wide methylation study of whole blood cells DNA in men with congenital hypopituitarism disease. *Int J Mol Med*. 2019;43(1):155-66.

9. Moller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S18-21.
10. Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, Pietropoli A, Ostrow V, Ross J. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4730-42.
11. Allo Miguel G, Serracclara Plá A, Partida Muñoz ML, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins F. Seven years of follow up of trabecular bone score, bone mineral density, body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency treated with rhGH replacement in a single center. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):93-100.
12. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
13. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, Feldt-Rasmussen L, Christiansen JS, Frydenberg M, Gravholt CH. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):447-57.
14. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1405-11.
15. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engström BE, Ekman B, Erfurth EM, Svensson J, Wahlberg J, Karlsson FA. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors

contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1466-75.

16. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, Andersson E, Skoglund T, Nilsson AG, Johannsson G, Olsson DS. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):251-6.

17. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, Murad MH. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;56(1):33-42.

18. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Timpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2651-8.

19. Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, Erfurth EM, Camacho-Hubner C, Fox JL, Verhelst J, Geffner ME, Abs R. Relative risks of contributing factors to morbidity and mortality in adults with craniopharyngioma on growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):768-77.

20. Bülow B, Attewell R, Hagmar L, Malmström P, Nordström CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3897-904.

21. Mahmood SS, Nohria A. Cardiovascular complications of cranial and neck radiation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(7):45.

22. Amado A, Araújo F, Carvalho D. Cardiovascular risk factors in acromegaly: what's the impact of disease control? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126(8):505-12.

23. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, Stettler C. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1938-42.
24. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 96(6):1587-609.
25. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Clayton PE, Choong CS, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho K, Hoffman AR, Horikawa R, Juul A, Kopchick JJ, Luo X, Neggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld R, Ross RJ, Schilbach K, Solberg P, Strasburger C, Trainer P, Yuen KCJ, Wickstrom K, Jorgensen JOL; Growth Hormone Research Society. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect.* 2018;7(3):R126-R34.
26. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffmmmmman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-232.
27. Aranda G, Fernandez-Ruiz R, Palomo M, Romo M, Mora M, Halperin I, Casals G, Enseñat J, Vidal O, Diaz-Ricart M, Hanzu FA. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):415-24.

28. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine*. 2016;54(1):15-23.
29. Bülow 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.
30. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorne M. 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(2):382-95.
31. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
32. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. *Endocrine*. 2018;60(2):203-18.
33. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson B, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):745-53.
34. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):809-16.

35. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev.* 2006;27(3):287-317.
36. He X, Barkan AL. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency: a critical assessment of the literature. *Pituitary.* 2020;23(3):294-306.
37. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism.* 1995;44(9):1126-9.
38. Miljić D, Popovic V. Metabolic Syndrome in Hypopituitarism. *Front Horm Res.* 2018;49:1-19.
39. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(5 Suppl):41-6.
40. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Häggström M, Abs R. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):881-9.
41. Verhelst J, Mattsson AF, Camacho-Hübner C, Luger A, Abs R. The prevalence of the metabolic syndrome and associated cardiovascular complications in adult-onset GHD during GH replacement: a KIMS analysis. *Endocr Connect.* 2018;7(5):653-62.
42. Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Häggström M, Thunander M, Góth M, Verhelst J, Abs R. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone

replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care*. 2012;35(1):57-62.

43. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR; HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2255-61.

44. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Parker KH, Nicolaides AN, Johnston DG. Abnormal carotid arterial wall dynamics in symptom-free hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(2):157-64.

45. Capaldo B, Patti L, Oliviero U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, Fazio S, Di Rella F, Biondi B, Lombardi G, Saccà L. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1378-81.

46. 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.

47. Kosowicz J, El Ali Z, Wykretowicz A, Krauze T, Guzik P. Arterial stiffness in hypopituitary patients with life-long growth hormone deficiency. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(5-6):221-6.

48. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(4):493-501.

49. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Ellis GR, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A, Scanlon MF. The effect of GH replacement therapy

on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(3):254-62.

50. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, Matarazzo M, Di Rella F, Numis F, Merola B, Longobardi S, Saccà L. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation.* 2001;103(4):520-4.

51. Aguiar-Oliveira MH, Souza AHO, Oliveira CRP, Campos VC, Oliveira-Neto LA, Salvatori R. Mechanisms in Endocrinology: The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):R85-R97.

52. Barreto-Filho JA, Alcântara MR, Salvatori R, Barreto MA, Sousa AC, Bastos V, Souza AH, Pereira RMC, Clayton PE, Gill MS, Aguiar-Oliveira MH. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2018-23.

53. Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CR, Diniz RD, Santana JA, Pereira FA, Barbosa RAA, Souza AHO, Melo EV, Epitácio-Pereira CC, Oliveira-Santos AA, Oliveira IAS, Machado JA, Santana-Júnior FJ, Barreto-Filho JAS, Aguiar-Oliveira MH. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3285-9.

54. Oliveira CR, Salvatori R, Meneguz-Moreno RA, Aguiar-Oliveira MH, Pereira RM, Valença EH, Araujo VP, Farias NT, Silveira DCR, Vieira JGH, Barreto-Filho JAS. Adipokine profile and urinary albumin excretion in isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):693-8.

55. Oliveira CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA, Rocha IE, Mari A, Pereira RM, Campos VC, Menezes M, Gomes E, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP,

Leite NTF, Nascimento-Junior AC, Farias MIT, Viscente TAR, Araújo RDC, Melo EV, Aguiar-Oliveira MH. Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):1013-9.

56. Oliveira JL, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira A, Pereira RM, Oliveira CR, Farias CT, Barreto-Filho JA, Anjos-Andrade FD, Marques-Santos C, Nascimento-Junior AC, Alves EO, Oliveira FT, Campos VC, Ximenes R, Blackford A, Parmigiani G, Salvatori R. Congenital growth hormone (GH) deficiency and atherosclerosis: effects of GH replacement in GH-naive adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4664-70.

57. Souza AH, Farias MI, Salvatori R, Silva GM, Santana JA, Pereira FA, de Paula FJA, Valença EHO, Melo EV, Barbosa RAA, Pereira RMC, Gois-Junior MB, Aguiar-Oliveira MH. Lifetime, untreated isolated GH deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation has beneficial consequences on bone status in older individuals, and does not influence their abdominal aorta calcification. *Endocrine.* 2014;47(1):191-7.

58. Menezes Oliveira JL, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA, Ximenes Filho R, de Oliveira Britto AV, Oliveira Souza AH, Prado CM, Oliveira CRP, Pereira RMC, Vicente TAR, Farias CT, Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2093-9.

59. Andrade-Guimarães AL, Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R, Carvalho VO, Alvim-Pereira F, Daniel CRA, Brasileiro GAM, Santana-Ribeiro AA, Santos-Carvalho HA, Oliveira CRP, Vieira ER, Gois-Junior MB. Adult individuals with congenital, untreated, severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function. *Endocrine.* 2019;63(1):112-9.

60. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araujo VP, Oliveira-Neto LA, Almeida RP, Santos MA, Farias NT, Silveira DCR, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD, Lopes TF, Rodrigues EO, Porto LA, Oliveira IP, Melo EV, Martari M, Salvatori R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):714-21.
61. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11):3888-921.
62. Araujo VP, Aguiar-Oliveira MH, Oliveira JL, Rocha HM, Oliveira CR, Rodrigues TM, Nunes MA, Britto IMPA, Ximenes R, Barreto-Filho JAS, Meneguz-Moreno RA, Pereira RMC, Valença EHO, Oliveira-Neto LA, Vicente TAR, Blackford A, Salvatori R. Arrest of atherosclerosis progression after interruption of GH replacement in adults with congenital isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(6):977-82.
63. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke N, Park JB, Schillaci H, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2):507-32.
64. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-

cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.

65. Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(5):601-3.

66. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.

67. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.

68. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KRA, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653-8.

69. Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A, Suzuki M, Matsubara M, Michimata M, Araki T, Imai Y. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J Hypertens*. 2002;20(12):2415-22.

70. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202-7.

71. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2000;13(2):165-71.
72. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(19):2467-74.
73. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
74. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
75. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55(5):1075-85.
76. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
77. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman

A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126(6):753-67.

78. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev*. 2011;18:775-89.

79. Silva EG, Shessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, Marui S, Mendonca BB. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Horm Res*. 2003;59(5):229-33.

80. Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1195-200.

81. Malachias MVB, Póvoa RMS, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3 - Clinical and Complementary Assessment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):14-7.

82. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ. Tech Rep*. 1995;854:1-452.

83. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2012;12(3):275-86.

84. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):7-13.

-
85. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26.
86. Misse RG, Borges IBP, Costa-Hong VA, Bortolotto LA, Shinjo SK. Functional and structural arterial vessel features of female patient with stable dermatomyositis and antisynthetase syndrome. *Open Journal of Rheumatology and autoimmune disease.* 2019;09(03):101-10.
87. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC, Mansur AJ, Massaro AR, Nitrini R, Macedo TA, Bortolotto LA. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):22-30.
88. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):597-604.
89. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995;92(12):3431-5.
90. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009;4(9):e7038.
91. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Linderman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.

92. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):61-7.
93. McCallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):11-24.
94. Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3306-12.
95. Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y, Chihara K. A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):333-8.
96. Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J, Johannsson G, Wendelhag I, Wikstrand J, Bengtsson BA. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(6):751-9.
97. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetière P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(2):310-6.
98. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in

older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):114-20.

99. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB, Wilson PWF. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):642-8.

100. Costa UM, Oliveira CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA, Campos VC, Oliveira FT, Rocha IES, Oliveira JLM, Silva WA, Aguiar-Oliveira MH. Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocr Connect.* 2016;5(1):41-6.

101. Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, da Silva EM, Lobo PM, Salles E, Coeli CM, Conceição FL, Vaisman M. Carotid artery intima-media thickness and lipid profile in adults with growth hormone deficiency after long-term growth hormone replacement. *Metabolism.* 2005;54(3):321-9.

102. van der Klaauw AA, Pereira AM, Rabelink TJ, Corssmit EP, Zonneveld AJ, Pijl H, de Boer HC, Smit JWA, Romijn JA, de Koning EJP. Recombinant human GH replacement increases CD34+ cells and improves endothelial function in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):105-11.

103. McCallum RW, Sainsbury CA, Spiers A, Dominiczak AF, Petrie JR, Sattar N, Connell JMC. Growth hormone replacement reduces C-reactive protein and large-artery stiffness but does not alter endothelial function in patients with adult growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):473-9.

104. Suzuki K, Yanagi K, Shimizu M, Wakamatsu S, Niitani T, Hosonuma S, Sagara M, Aso Y. Effect of growth hormone replacement therapy on plasma diacron-reactive oxygen metabolites and endothelial function in Japanese patients: The GREAT clinical study. *Endocr J.* 2018;65(1):101-11.

105. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B. Growth hormone (GH) and atherosclerosis: changes in morphology and function of major arteries during GH treatment. *Growth Horm IGF Res.* 1999;9 Suppl A:25-30.
106. Abdu TA, Elhadd TA, Buch H, Barton D, Neary R, Clayton RN. Recombinant GH replacement in hypopituitary adults improves endothelial cell function and reduces calculated absolute and relative coronary risk. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(3):387-93.
107. Csiszar A, Labinsky N, Perez V, Recchia FA, Podlutzky A, Mukhopadhyay P, Losonczy G, Pacher P, Austad SN, Bartke A, Ungvari Z. Endothelial function and vascular oxidative stress in long-lived GH/IGF-deficient Ames dwarf mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(5):H1882-94.
108. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, Gelato MC, Goligorsky MS. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int.* 1994;45(2):598-604.
109. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):435-44.
110. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, Andreotti F. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation.* 2004;110(15):2260-5.
111. Cook DM, Biller BM, Vance ML, Hoffman AR, Phillips LS, Ford KM, Benziger DP, Illeperuma A, Blethen SL, Attie KM, Dao LN, Reimann JD, Fielder PJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4508-14.

-
112. 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(11):1021-9.
113. Kawachi S, Takeda N, Sasaki A, Kokubo Y, Takami K, Sarui H, Hayashi M, Yamakita N, Yasuda K. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):617-21.
114. Maffei P, Dassi F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R. The Endothelium in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:437.
115. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol*. 1994;140(8):669-82.
116. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):554-66.
117. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1456-62.
118. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schlechte J, Sharma M, Thorner MO, Vance ML. 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(5):2048-56.
119. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P; Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. Impact

of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2192-9.

120. Holdaway IM, Hunt P, Manning P, Cutfield W, Gamble G, Ninow N, Staples-Moon D, Moodie P, Metcalfe S. Three-year experience with access to nationally funded growth hormone (GH) replacement for GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):85-90.

121. Gleeson HK, Souza AH, Gill MS, Wieringa GE, Barretto ES, Barretto-Filho JA, Shalet SM, Aguiar-Oliveira MH, Clayton PE. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):89-95.

122. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *Biofactors.* 2009;35(1):21-7.

123. Wang CC, Gurevich I, Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. *Diabetes.* 2003;52(10):2562-9.

124. Castillo AR, Zantut-Wittmann DE, Neto AM, Jales RM, Garmes HM. Panhypopituitarism without GH replacement: about insulin sensitivity, CRP levels, and metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2018;50(9):690-5.

125. Yuen KC, Frystyk J, White DK, Twickler TB, Koppeschaar HP, Harris PE, Fryklund L, Murgatroyd PR, Dunger DB. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):428-36.

126. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8.
127. Rosenfalck AM, Maghsoudi S, Fisker S, Jørgensen JO, Christiansen JS, Hilsted J, Vølund AA, Madsbad S. The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4173-81.
128. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Andreozzi F, Sesti G. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000911.
129. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, List EO, Flyvbjerg A, Kopchick JJ. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology*. 2003;144(9):3799-810.
130. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, Cervera P, Le Bpuc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003;421(6919):182-7.
131. Bartke A. Growth hormone and aging: updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30.
132. Brown-Borg HM. The somatotrophic axis and longevity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(6):E503-10.

-
133. Krzisnik C, Grgurić S, Cvijović K, Laron Z. Longevity of the hypopituitary patients from the island Krk: a follow-up study. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7(4):357-62.
134. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth hormone deficiency: health and longevity. *Endocr Rev.* 2019;40(2):575-601.
135. Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. The association of adiponectin and visceral fat with insulin resistance and β -Cell dysfunction. *J Korean Med Sci.* 2019;34(1):e7.
136. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation.* 1996;93(10):1809-17.
137. Ciresi A, Radellini S, Guarnotta V, Giordano C. The visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and IGF-I levels in adults with growth hormone deficiency. *Endocrine.* 2017;56(3):579-88.
138. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177175.
139. Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3185-95.
140. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, Corssmit EPM, Pijl H, Romijn JA, Pereira AM. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency,

irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):455-62.

141. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3954-61.

142. Egger A, Buehler T, Boesch C, Diem P, Stettler C, Christ ER. The effect of GH replacement therapy on different fat compartments: a whole-body magnetic resonance imaging study. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):23-9.

143. Khang AR, Ku EJ, Kim YA, Roh E, Bae JH, Oh TJ, Kim SW, Shin CS, Kim SY, Kim JH. Sex differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components in hypopituitary patients: comparison with an age- and sex-matched nationwide control group. *Pituitary*. 2016;19(6):573-81.

144. Sonmez A, Haymana C, Bolu E, Aydogdu A, Tapan S, Serdar M, Altun B, Barcin C, Taslipinar A, Meric C, Uckaya G, Kutlu M. Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):759-64.