

CRECIMIENTO

Hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular

J.I. Labarta Aizpún, A. De Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, I. Ruiz del Olmo Izuzquiza, M. López Ubeda, G. Lou Francés

Unidad de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

En los últimos años se han ido acumulando evidencias epidemiológicas que relacionan alteraciones en el eje GH – IGF y un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular. Tanto niveles elevados como disminuidos de GH se han asociado con deterioro de la función cardiovascular. Paralelamente estudios poblacionales asocian una relación inversa entre niveles de IGF-I y riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y prevalencia de aterosclerosis ⁽¹⁾. Por el contrario, niveles de IGF-I en percentiles elevados actuarían como un factor protector frente a la aterosclerosis y se asocian con condiciones beneficiosas a nivel cardiovascular como menor tensión arterial y tono vascular, mayor sensibilidad insulínica y menor prevalencia de diabetes mellitus y menor espesor del índice intima-media de la carótida ⁽²⁻⁴⁾. En este sentido el IGF-I ejercería acciones protectoras de la función endotelial. Paralelamente, estudios experimentales establecen una conexión entre el sistema GH-IGF y la función cardiovascular y se ha demostrado su implicación en la respuesta cardiológica a la sobrecarga, en los procesos de reparación tras un infarto isquémico y en la angiogénesis. Se ha demostrado un efecto directo del eje GH-IGF en la contractilidad miocárdica relacionado con el contenido intracelular de calcio y con un aumento de la sensibilidad de los miofilamentos de los cardiomiocitos al contenido cálcico. A nivel genético se ha demostrado que la GH es capaz de ejercer cambios en la estructura cromatínica y estimular la acetilación de las histonas para así facilitar la transcripción de ciertos genes implicados en el metabolismo. Estudios recientes destacan la importancia de la metabolómica y la proteómica para identificar marcadores séricos relacionados con la respuesta antiinflamatoria de la GH y la reducción de los marcadores cardiovasculares de riesgo ⁽⁵⁾.

Déficit de GH y riesgo cardiovascular

El déficit de GH (DGH) en el adulto se ha asociado con un riesgo incrementado de patología cardiovascular y menor esperanza de vida. Es necesario destacar que el efecto negativo del DGH en la función cardiovascular no solamente se debe a un efecto directo de la GH y el IGF-I a nivel del corazón y la función endotelial, sino también, indirectamente, a través de la presencia de otros factores de riesgo conocidos como dislipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia insulínica, hipercoagulabilidad y alteraciones en la composición corporal con mayor grasa visceral ⁽⁶⁾. El DGH en la edad adulta se acompaña de cambios significativos en el perfil lipídico (aumento de LDL y de triglicéridos y aumento del cociente colesterol total / HDL colesterol) y en la composición corporal (aumento de la grasa visceral) y una mayor prevalencia del síndrome metabólico, asociado a una insulino resistencia, inflamación de bajo grado y disfunción endotelial. Los pacientes presentan una aterosclerosis prematura que se manifiesta por un aumento del espesor de la íntima-media de la carótida relacionado, con la severidad del DGH y con el grado de déficit de IGF-I, mayor rigidez de las arterias carotídeas y menor flujo vascular a nivel de la arteria braquial. Diferentes grupos han analizado el efecto del DGH sobre la función y morfología cardíaca. Estudios por ultrasonidos muestran una reducción significativa del espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, lo que supone un menor índice de masa ventricular izquierda, y una disminución del diámetro interno del ventrículo izquierdo, sin demostrarse una afectación de la función cardíaca. Sin embargo, estudios por angiografía cardíaca isotópica encuentran una disfunción del ventrículo izquierdo en reposo y tras el ejercicio demostrándose una correlación en-

tre la severidad del DGH y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ^(1,6).

La suspensión del tratamiento con rhGH en el DGH en la adolescencia una vez alcanzada la talla adulta se acompaña de la presencia de los factores de riesgo cardiovascular así como de un incremento de la masa grasa total y visceral, de la tensión arterial diastólica y un empeoramiento significativo del patrón lipídico con aumento del colesterol total, apolipoproteína B, LDL colesterol e índice aterogénico ⁽⁷⁾. Sin embargo esta interrupción del tratamiento no se sigue de alteraciones significativas de nivel de la carótida valorado por el espesor de la íntima-media carotídea, a pesar de las alteraciones encontradas en el perfil lipídico ⁽⁸⁻¹⁰⁾. La presencia de factores de riesgo cardiovascular en el DGH en la infancia y adolescencia como menor masa cardiaca, anomalías en la composición corporal, dislipidemia y marcadores séricos de inflamación de bajo grado, fibrinólisis alterada y aumento del estrés oxidativo supone un mayor riesgo de enfermedad trombotica y riesgo de aterosclerosis. En la tabla 1 se presentan los marcadores de riesgo cardiovascular presentes en el DGH ⁽⁵⁾.

Estudios de la masa cardiaca indican que el DGH se asocia con una menor masa cardiaca (espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo, diámetro telediastólico ventricular izquierdo e índice de masa ventricular izquierdo) que la población control sin afectar a la función cardiaca. Otros estudios encuentran una afectación leve de la función sistólica, que se correlaciona con la severidad del DGH y que se pone de manifiesto por unos menores índices de contractilidad miocárdica que se recuperan tras un año de tratamiento ⁽¹¹⁻¹³⁾. La mayoría de los estudios del DGH en la edad infantil no encuentran alteraciones importantes y clínicamente significativas en los parámetros lipídicos y de insulino resistencia. El DGH en la adolescencia asocia anomalías vasculares manifestadas por una menor vasodilatación al estímulo hiperémico, incremento del espesor de la íntima-media a nivel carotídeo en comparación con la población control ⁽¹⁴⁾ y aumento de la grasa epicárdica.

Tratamiento con hormona de crecimiento y riesgo cardiovascular

El tratamiento con rhGH no sólo modifica el crecimiento somático sino que también ejerce efectos a nivel metabólico y cardiovascular. El tratamiento con rhGH en el DGH en la infancia normaliza el porcentaje de masa grasa y se acompaña de cambios favorables del perfil lipídico con un descenso de los niveles de colesterol total y del índice aterogénico ⁽¹⁵⁾. El mecanismo exacto se desconoce pero posiblemente la GH actuaría a través de la regulación de la enzima 7 a hidroxilasa y de la regulación del

número de receptores LDL de colesterol. Los resultados observados en el adolescente deficitario no son tan concluyentes ya que a pesar del efecto beneficioso sobre el perfil lipídico los niveles de IGF-I se sitúan por debajo de la población control y el índice aterogénico se mantiene por encima de la población control ⁽⁹⁾. En el DGH infantil, los niveles de homocisteína y de TNF- α son superiores a los de una población control, a pesar de mantenerse en los rangos de la normalidad, y descienden significativamente con el tratamiento sustitutivo con rhGH ⁽¹⁵⁾. Igualmente se ha demostrado un efecto beneficioso a corto plazo del tratamiento con rhGH sobre los factores protrombóticos como el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno ⁽¹⁶⁾.

A nivel cardiaco la rhGH ha demostrado incrementar la masa y la capacidad funcional del miocardio, así como mejorar las propiedades biofísicas de las principales arterias. La masa ventricular izquierda relacionada con la superficie corporal aumenta significativamente en aquellos niños con DGH y tratados con dosis sustitutivas ^(11,13,17). Los niños con DGH tratados con rhGH presentan un aumento rápido de la masa ventricular izquierda objetivable a partir de los 3 meses; dicho incremento se produce a expensas de una remodelación miocárdica concéntrica. Otros parámetros ecocardiográficos valorados que experimentan un aumento significativo son el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice miocárdico. El tratamiento prolongado no supone ningún cambio de la morfología y no tiene un efecto hipertrófico sobre el corazón. Sin embargo un estudio en adolescentes con DGH y tratados durante 5 años a dosis farmacológicas se asocia con un incremento de la masa ventricular izquierda y una leve alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo ⁽¹⁸⁾. Posiblemente la diferencia de resultados entre los diferentes estudios radica las diferencias en cuanto a dosis, duración y severidad del DGH. En este sentido en pacientes con síndrome de Turner el tratamiento con rhGH no se acompaña de alteración de la morfología cardiaca ni de hipertensión ni de modificaciones del diámetro de la raíz aórtica y no tiene efectos negativos sobre la función cardiaca. En niños con talla baja idiopática y DGH el tratamiento con rhGH determina un incremento de la masa ventricular izquierda de inicio precoz y se mantiene a lo largo del tratamiento, no es dependiente de la dosis utilizada y no modifica la función cardiaca. Posiblemente, estos cambios estén en relación con un efecto directo del eje GH-IGF en el tejido cardiaco y una reducción de las resistencias vasculares periféricas ya que se acompaña de una disminución de la tensión arterial diastólica ⁽¹⁹⁾. Todos estos hallazgos indican que la GH y el IGF-I están involucrados en el crecimiento cardiaco y que el tratamiento a largo plazo a las dosis recomendadas no se asocia con efectos delétereos en la función cardiaca ni en la

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular encontrados en el DGH de la infancia y adolescencia ⁽⁵⁾.

Alteraciones lipídicas
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles de LDL colesterol y colesterol total • Aumento de los niveles de triglicéridos basales y tras ingesta • Aumento del índice aterogénico • Descenso de los niveles de HDL colesterol
Marcadores inflamatorios y fibrinolíticos
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles de proteína C reactiva • Aumento de los niveles de fibrinógeno • Aumento de los niveles de PAPP-A (proteína plasmática-A asociada al embarazo) • Aumento de los niveles de aPAI-1 (inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno) • Aumento de los niveles de homocisteína
Marcadores relacionados con el estrés oxidativo y disfunción endotelial
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la biodisponibilidad del óxido nítrico • Aumento de los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA) • Aumento de los niveles de glutatión • Alteración eritrocitaria de la capacidad de transporte y liberación de oxígeno
Anomalías de la composición corporal
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la relación cintura / talla • Aumento del perímetro abdominal • Aumento de la relación cintura / cadera
Anomalías ecográficas
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la masa ventricular izquierda • Disminución del tabique interventricular • Disminución del espesor de la pared posterior • Disminución del diámetro telediastólico ventricular izquierdo • Aumento de la grasa epicárdica • Aumento del índice media-íntima de la carótida

morfología cardíaca⁽²⁰⁾. El tratamiento sustitutivo en la adolescencia se acompaña de una mejoría de la función endotelial y de una reducción del espesor de la íntima-media carotídeo y de la rigidez arterial⁽²¹⁾. Los niveles circulantes de IGF-I juegan un papel importante en la función endotelial ya que incrementan la producción de óxido nítrico que es un factor endotelial de vasodilatación. Por el contrario, un estudio en población adolescente encuentra que el tratamiento con rhGH en pacientes no deficientes durante la adolescencia se asocia con un incremento del espesor de la íntima-media carotídea que se normaliza tras 1 año de suspensión⁽⁸⁾.

La población nacida pequeña para la edad gestacional (PEG) presenta una mayor riesgo de desarrollar obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la edad adulta, especialmente si asocian un crecimiento recuperador rápido⁽²²⁾. El tratamiento con rhGH en niños nacidos PEG conlleva una composición corporal más favorable con menor porcentaje de masa grasa y mayor masa magra y tiene un efecto positivo sobre el perfil lipídico, ya que se observa una reducción significativa en

el índice aterogénico. Además los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) descienden ya desde el primer año de tratamiento permaneciendo en rango normal posteriormente. Igualmente ejerce un efecto beneficioso sobre la tensión arterial⁽²³⁾ que se mantiene una vez suspendido el tratamiento⁽²⁴⁾.

A nivel del metabolismo de los hidratos de carbono el tratamiento con rhGH en niños PEG produce una menor sensibilidad insulínica, que se manifiesta por un incremento de los niveles de insulina durante el tratamiento⁽²⁵⁾, que no se acompaña de modificaciones significativas de los niveles de glucosa⁽²⁶⁾ es reversible tras la suspensión del tratamiento y que no supone un mayor riesgo de diabetes mellitus ni de intolerancia hidrocabonada^(27,28).

El efecto del tratamiento con rhGH sobre los marcadores de riesgo cardiovascular como IL-6 y adiponectina en niños PEG ha sido variable y no siempre concluyente^(29,30). Estudios a largo plazo indican que el tratamiento con rhGH no induce alteraciones deletéreas en los marcadores séricos

de riesgo cardiovascular como IL-6, adiponectina, resistina y proteína C reactiva⁽³¹⁾.

La relación entre uso de rhGH en la infancia y enfermedad cardiovascular en la edad adulta tiene relevancia también en términos de seguridad e inocuidad. El hallazgo de un estudio francés de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados durante la infancia con rhGH indicando una mayor morbimortalidad en la edad adulta por enfermedad cardiovascular^(32, 33) no ha sido observado en otras series de similares características^(34, 35). Se hipotetiza que el tratamiento a largo plazo puede afectar la función y estructura de la pared arterial de manera semejante a como ocurre en pacientes acromegálicos en dónde algunos estudios indican un mayor riesgo de aneurismas intracraneales y debilidad vascular⁽³³⁾. Este estudio no considera otros factores de riesgo que pueden suponer un factor de confusión y por ello sus conclusiones deben ser tomadas con cautela. Una reunión de consenso internacional de miembros de diferentes sociedades científicas concluye que los datos epidemiológicos actuales no son suficientes para determinar si el tratamiento con rhGH supone un mayor riesgo de enfermedad vascular hemorrágica en la edad adulta⁽³⁶⁾ siendo por ello necesario más estudios de seguimiento a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Colao A. Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risks and benefits. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 3): 42-50.
2. Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 35-39.
3. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniam N, Schwarcz MD, Weiss IA. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev* 2012; 20: 197-207.
4. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 347-358.
5. De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth hormone deficiency in prepubertal children: predictive markers of cardiovascular disease. *Horm Res Pediatr* 2016 DOI:10.1159/000444143
6. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH. An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 18-29.
7. Johannsson G. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth ? Metabolic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1321-1326.
8. Colao A, Di Somma C, Rota F, Di Maio S, Salerno M, et al. Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2659-2665.
9. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3650-3655.
10. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1061-1065.
11. Capalbo D, Lo Vecchio A, Farina V, Spinelli L, Palladino A, et al. Subtle alterations of cardiac performance in children with growth hormone deficiency: results of a two-year prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3347-3355.
12. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ Jr. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4095-4099.
13. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, De Horatio LT, Lombardi G, Colao A. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60 (5): 630-636.
14. Szczepaniska Kostro J, Tolwinska J, Urban M, Gardziejczyk M, Glowinska B. Cardiac mass and function, carotid artery intima media thickness, homocysteine and lipoprotein levels in children and adolescents with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (10): 1405-13.
15. Esposito V, Di Biase S, Lettierio T, Labella D, Simeone R, Salerno M. Serum homocysteine concentrations in children with growth hormone (GH) deficiency before and after 12 months GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61 (5): 607-611.
16. Cañete R, Valle M, Martos R, Sánchez-Carrión A, Cañete MD, Van Donkelaar EL. Short-term effects of GH treatment on coagulation, fibrinolysis, inflammation biomarkers and insulin resistance status in

prepubertal children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 255-260.

17. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1288-1295.

18. Radetti G, Crepaz R, Paganini C, Gentili L, Pitscheider W. Medium-term cardiovascular effects of high dose growth hormone treatment in growth hormone-deficient children. *Horm Res* 1999; 52: 247-252.

19. Nygren A, Sunnegardh J, Teien D, Jonzon A, Björkhem G, et al. Rapid cardiovascular effects of growth hormone treatment in short prepubertal children: impact of treatment duration. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 877-884.

20. Ross J, Czernichow P, Biller BMK, Colao A, Reiter E, Kiess W. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics* 2010; 125: e906-e918.

21. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3978-3982.

22. De Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, Domínguez M, Puga B, Mayayo E, Ferrández Longás A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age: relationship to growth and GH therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (3): 297-307.

23. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3786-3792.

24. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 347-353.

25. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone

treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54 (2): 243-251.

26. Hokken-Koelega ACS, Van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone treated short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003; 60 (suppl 3): 113-114.

27. Willemsen RH, Willemsen SP, Hokken-Koelega A. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for-gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3449-3454.

28. Delemarre EM, Rotteveel J, Delemarre-van de Waal HA. Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: S47-S50.

29. Ibañez L, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger D, De Zegher F. Neutrophil count in small for gestational age children: contrasting effect of metformin and growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3435-3439.

30. Willemsen RH, Van Dijk M, De Rijke YB, Van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Hokken-Koelega A. Effect of growth hormone therapy on serum adiponectin and resistin levels in short, small-for-gestational-age children and associations with cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 117-123.

31. Willemsen RH, Mulder PG, Van Toorenenbergen AW, Hokken-Koelega AC. Long-term GH treatment is not associated with disadvantageous changes of inflammatory markers and adipocytokines in children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68 (2): 198-205.

32. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 416-425.

33. Poidvin A, Touzé E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, Rothwell P, Carel JC, Coste J. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014; 83: 780-786.

34. Säwendahl L, Maes M, Albertsson Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS

and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E213-E217.

35. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant

human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 167-177.

36. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, et al. GH safety workshop position paper: critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016; 174 (2): 1-9.