

Instituto Nacional de Endocrinología

## RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA Y NIVELES DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO

Dr. Arturo Hernández Yero,<sup>1</sup> Dr. Ramón Valdés Carrillo,<sup>2</sup> Lic. Giovanna Pereira Roca<sup>3</sup> y Dra. Raquel Jorge González<sup>4</sup>

### RESUMEN

Con el objetivo de identificar la respuesta glucémica e insulinémica y los niveles de lípidos en sangre de pacientes con hipopituitarismo, bajo tratamiento sustitutivo hormonal, según las causas de la insuficiencia hipofisaria, se evaluaron 51 pacientes de la consulta clínica de hipófisis de nuestra institución con ese diagnóstico, reclutados en un período de 6 meses. Al momento del estudio los pacientes estaban en tratamiento sustitutivo hormonal o habían recibido cirugía o radioterapia hipofisaria según causa de la hipofunción hipofisaria. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia hipofisaria secundaria a enfermedad de Cushing o acromegalia. Se realizaron determinaciones de colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y lipoproteína (a) y simultáneo a la extracción de sangre se insertó trocar para determinar glucemia e insulinemia basales y post-sobrecarga de 75 g de dextrosa oral. Se precisó el índice insulinemia/glucemia por cada grupo etiológico. Se realizó el cálculo del área bajo la curva y se compararon empleando el *test* de Wilcoxon y para someter a prueba la igualdad de las medias se empleó el análisis de varianza (ANOVA), con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ . La media en años de duración del hipopituitarismo de los pacientes fue de  $14,8 \pm 9,9$  y un promedio de edad al diagnóstico de  $22,7 \pm 12,6$  años, con una talla media de  $150,9 \pm 11,3$  cm. Se halló elevada proporción de pacientes con tratamiento de sustitución hormonal, pero ninguno había recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Los valores de glucemia estuvieron en la normogluceemia baja con respuestas aplanadas, mientras que la insulinemia post-sobrecarga de glucosa estuvo elevada, con rangos amplios en todos los grupos etiológicos. El índice insulinémico glucémico medio más elevado lo presentó el grupo de pacientes con síndrome de Sheehan, que también manifestaron los niveles más altos de colesterol y triglicéridos. Se concluyó que la respuesta insulinémica ante una sobrecarga de glucosa oral está considerablemente elevada en los pacientes con diferentes causas de hipopituitarismo, pero que el síndrome de Sheehan presenta los valores más altos de hiperinsulinemia así como los trastornos lipídicos más manifiestos, como expresión de una mayor severidad del daño hipofisario.

*Descriptor DeCS:* HIPOPITUITARISMO/metabolismo; LIPIDOS; HIPERINSULINEMIA/metabolismo; HIPERLIPIDEMIA/metabolismo.

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Agregado.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología.

<sup>3</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Auxiliar.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Profesora Asistente.

En los últimos años se ha planteado que los pacientes con hipopituitarismo pueden tener reducida su esperanza de vida por un incremento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.<sup>1,2</sup> La causa del incremento en la mortalidad de estos pacientes es multifactorial, influyendo en forma decisiva los trastornos metabólicos consecutivos a la insuficiencia de una o varias de las hormonas hipofisarias.

En la práctica médica es habitual la terapia de sustitución hormonal de pacientes adultos con hipopituitarismo con corticosteroides, hormonas tiroideas y sexuales según su deficiencia endocrina e incluso existen dosis farmacológicas de dichas hormonas aceptadas internacionalmente,<sup>3</sup> aunque no se llega a lograr la fisiología de la secreción glandular sustituida, por otra parte la sustitución con hormona de crecimiento (GH) en estos pacientes aún está limitada y la deficiencia de esta hormona se ha asociado con efectos adversos sobre el sistema cardiovascular que resultan en muerte prematura.<sup>4,5</sup> La insuficiente secreción de GH provoca trastornos metabólicos importantes que se expresan de manera más marcada en el metabolismo lipídico y de la glucosa, que se pueden manifestar por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución del HDL-colesterol e incremento de la LDL-colesterol.<sup>6</sup> En estos cambios metabólicos está presente la hiperinsulinemia que se presenta ante la ingestión de carbohidratos y por no existir una secreción apropiada de las denominadas hormonas contrarreguladoras o antiinsulinicas, entre estas la GH parece ocupar un lugar importante. Por tal razonamiento hemos tratado de buscar un método sencillo que nos permita estudiar la respuesta hiperinsulinémica en un grupo de enfermos con hipopituitarismo de nuestra consulta y establecer comparaciones según grupos etiológicos, empleando en este caso el índice insulinémico/glucémico durante una sobrecarga de glucosa oral, para precisar la respuesta glucémica e insulinémica en pacientes con diferentes causas de insu-

ficiencia hipofisaria, además de estudiar el patrón lipídico de estos pacientes.

## MÉTODOS

Estudiamos 51 pacientes de la consulta de enfermedades hipofisarias de nuestra institución con diagnóstico previo de hipopituitarismo, reclutados en un período de 6 meses. Al momento de la investigación los pacientes estaban recibiendo tratamiento sustitutivo hormonal, se les había practicado cirugía o habían recibido radioterapia hipofisaria de acuerdo con la causa del hipopituitarismo (tabla 1). Excluimos aquéllos con insuficiencia hipofisaria secundaria a enfermedad de Cushing o acromegalia tratados.

TABLA 1. *Terapéutica empleada en los pacientes con hipopituitarismo*

Caracterización terapéutica	Total(n=51) n(%)
Cirugía	19(37,3)
Transfenoidal	13(25,5)
Transcraneal	6(11,8)
Radioterapia	5(9,8)
Terapia hormonal	
Tiroxina	42(82,3)
Cortisona	44(86,3)
Sexoesteroides	40(78,4)
Desmopresina	8(15,7)

## EXÁMENES DE LABORATORIO

A todos los pacientes se les realizaron, en el Departamento de Pruebas Especiales del Instituto Nacional de Endocrinología, extracción de sangre de la vena antecubital para la determinación en ayunas de colesterol total,<sup>7</sup> triglicéridos,<sup>8</sup> HDL-colesterol<sup>9</sup> y lipoproteína (a)Lp(a),<sup>10</sup> el LDL-colesterol se determinó por la fórmula de Friedwald modificada<sup>11</sup> y simultáneo se insertó trocar para realizar determinaciones basales de glucemia<sup>12</sup> e

insulinemia<sup>13</sup> y posterior a la administración por vía oral de 75 g de glucosa en 250 mL de agua, con dosificación de estas a los 30, 60, 90 y 120 min postsobrecarga de glucosa. Calculamos el índice o el cociente insulínico/glucémico, que es el resultado de medir la insulinemia en microunidades por mililitro entre la glucemia en miligramos por decilitro.

Se precisó además el índice de masa corporal (IMC),<sup>14</sup> que es el resultado de dividir el peso corporal en kg entre la talla en m.<sup>2</sup>

## DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Hicimos un estudio de tipo transversal en el que se identificaron las alteraciones metabólicas lipídicas y valores de glucemia e insulinemia basales y post-sobrecarga de glucosa oral. Calculamos el área bajo la curva<sup>15</sup> y comparamos utilizando el test de Wilcoxon y para someter a prueba la igualdad de las medias, el análisis de varianza (ANOVA). El nivel de significación estadística fue  $p < 0,05$ .

Aspectos éticos: a cada paciente incluido en la investigación le solicitamos su consentimiento y cooperación, les explicamos los objetivos del estudio, su importancia y la utilidad de las determinaciones y análisis realizados mediante acta de consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Grupo de Ética y Control del Instituto.

## RESULTADOS

En la tabla 2 aparece la caracterización etiológica del hipopituitarismo de acuerdo con el sexo, se observa que el grupo más frecuente en nuestra serie lo constituye la causa idiopática, con predominio del sexo masculino, le siguen en frecuencia, el adenoma hipofisario. A continuación observamos (tabla 3) el comportamiento promedio de las glucemias durante la realización de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), agrupados de acuerdo con las causas de la insuficiencia hipofisaria. Los niveles glucémicos se mantuvieron en valores normales en los límites inferiores basales, sin grandes fluctuaciones post-sobrecarga de glucosa y sin diferencias significativas por grupos. En cambio, en la tabla 4, se muestran los niveles medios (mediana) de la insulinemia, los niveles basales en valores adecuados están un poco más elevados en el síndrome de Sheehan, pero en cambio después de la sobrecarga de glucosa hay una elevación considerable a partir de los 30 min, con los valores más altos en el síndrome de Sheehan. En la tabla 5 se presentan los resultados medios del índice insulínico/glucémico en los que observamos valores elevados, expresivos de hiperinsulinemia en todos los grupos etiológicos, que fueron significativamente más elevados en el Sheehan.

TABLA 2. Caracterización etiológica del hipopituitarismo, según sexos

Diagnóstico etiológico	Masculino n (%)	Femenino n(%)	Total n(%)
Idiopático	16(59,3)	4(16,7)	20(39,2)
Adenoma hipofisario	7 (25,9)	7(29,2)	14(27,5)
Craneofaringioma	2(7,4)	5(20,8)	7(13,7)
Síndrome de Sheehan	-	7(29,2)	7(13,7)
Otros	2(7,4)	1(4,2)	3 (5,9)
Total	27 (100)	24(100)	51(100)

TABLA 3. Niveles de glucemia (mmol/L) en la sobrecarga de glucosa oral

Diagnóstico	n	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min	ABC
Idiopático	20	4,2±2,5*	5,4±2,6	5,1±3,2	5,2±3,1	5,1 ±3,5	4,6±4,5
Adenoma	14	2,9±0,7*	4,9±0,9	4,9±1,9	4,7±1,4	4,2±1	4,1±4,5
Craneofaringioma	7	3± 0,4*	4±0,9	4,2±0,9	4,2 ±1,7	4±0,6	3,8±2,3
Sheehan	7	3,8± 0,7	5±1,3	5±1,8	4,8±1,1	4,8±1,5	4±4,8
Otros	3	4,2±1,9	4,8±1,4	3,5±2	4,1±2	4 ±1	0,5±1,9
Total	51	3,6±1,7	5±2	4,8 ±2,4	4,8±2,3	4,6±2,4	4,2±4,3

\*p < 0,05.

Los datos están en media ±DE.

TABLA 4. Insulinemia (μU/mL) durante la sobrecarga de glucosa oral

Diagnóstico	n	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Idiopático	20	11,4 (2,7-38,9)	37,7 (6-103,8)	33 (11,6-271)	33 (11,8-150,9)	30,8 (12,6-134)
Adenoma	14	11,4 (2,3-25,6)	48,6 (12,6-110)	50,7 (13-87,9)	39,3 (10,4-86,2)	30,3 (11,1-78,9)
Craneofaringioma	7	9,2 (6,1-25)	51,3 (6-115,2)	26,5 (12,4-84)	43,5 (24,8-65,4)	38 (17-224)
Sheehan	7	20,4 (7,2-126)	82,5 (8,3-203,7)	81 (48,3-102,6)	65 (34,4-81)	60 (27-191)
Otros	3	5,9 (1,8-17)	12,3 (11-24,6)	53 (5,7-81,7)	42,3 (9-144)	23,4 (1,6-138)
Total	51	12,4 (1,8-126)	46,3 (6-203,7)	45,6 (5,7-271)	40,5 (9-150,9)	32,4 (1,6-224)

Datos en mediana (Rango)

TABLA 5. Valores medios del índice insulínico/glucémico durante la sobrecarga de glucosa oral

Diagnóstico	n	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Idiopático	20	0,2±0,1	0,5±0,3	0,5±0,5	0,5±0,3	0,5±0,3
Adenoma	14	0,3±0,1	0,6±0,4	0,5±0,3	0,6±0,3	0,4±0,2
Craneofaringioma	7	0,2±0,1	0,8±0,5	0,5±0,4	0,7±0,3	1±1
Sheehan	7	0,5±0,7*	1,2±1,1*	1±0,4 *	0,8±0,3	1±1,2
Otros	3	0,1± 0,2	0,2±0,1	0,8±0,9	0,9±1,1	0,7±0,9
Total	51	0,3± 0,3	0,6± 0,6	0,6± 0,4	0,6± 0,4	0,6± 0,7

\*p < 0,05. Los datos están en media ± DE.

TABLA 6. IMC y lípidos según diagnóstico del hipopituitarismo

Diagnóstico	n	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Colesterol (mmol/L)	Triglicéridos (mmol/L)	HDL-Col (mmol/L)	Lp(a) Mg/dL
Idiopático	20	22,4 ± 4	4,7 ± 1,1*	1,8 ± 1,6	1,1 ± 0,4	10,9 (1,5-79)
Adenoma	14	24,8 ± 3,7	4,6 ± 1,1*	1,5 ± 0,6	1 ± 0,3	20,7 (2,6-189)
Craneofaringioma	7	24,5 ± 4,9	5 ± 1	2,6 ± 1	0,9 ± 0,3	16,2 (0,7-139)
Sheehan	7	24,8 ± 3,1	6,1 ± 2,5*	3,2 ± 2,6*	1 ± 0,3	9,8 (1,3-84)
Otros	3	23,4 ± 2,7	3,9 ± 2,4	1,4 ± 1,3	1,3 ± 1,3	3,5 (33,2-23)
Total	51	23,7 ± 3,9	4,8 ± 1,5	2 ± 1,5	1,1 ± 0,6	13,5 (0,7 ± 189)

\*p < < 0,05. Los datos están en media ±DE y Lp(a) en mediana(rango)

La tabla 6 presenta los resultados del IMC, sin cambios por grupos y los niveles medios de lípidos con elevación significativa del colesterol y triglicéridos en el síndrome de Sheehan.

## DISCUSIÓN

El hipopituitarismo es un síndrome que puede limitar considerablemente la calidad y expectativa de vida de los pacientes que lo padecen, lo cual puede tener mayor o menor repercusión, en dependencia de la causa y el grado de insuficiencia hipofisaria. Se ha venido planteando que estos pacientes tienen reducida su esperanza de vida por un incremento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.<sup>1,16</sup> La deficiencia de una o varias de las hormonas hipofisarias provoca alteración en el metabolismo lipídico, proteico y glucídico, con afectación de la masa ósea corporal.<sup>17</sup> Esto justifica la importancia de lograr terapias de sustitución hormonal cada vez más fisiológicas y de que se plantee la

necesidad del tratamiento sustitutivo con GH, en el adulto que se argumente esta insuficiencia.<sup>18,19</sup>

En nuestra serie encontramos que la causa idiopática del hipopituitarismo fue la predominante, aunque en el sexo femenino, como grupo, predominan el adenoma hipofisario y el síndrome de Sheehan. *Rosén y Bengtsson*<sup>1</sup> encuentran como causa más frecuente del hipopituitarismo al adenoma pituitario y le siguen en orden de frecuencia, la causa idiopática y el craneofaringioma. Este último es la causa tumoral más frecuente de hipopituitarismo en niños. En relación con los posibles trastornos metabólicos que pueden presentar estos enfermos existe alteración del metabolismo glucídico, con niveles de glucemia que sigue una distribución variable, desde niveles bajos, normales e incluso valores altos, que nos confirman en ocasiones una franca diabetes, aunque esto último es lo menos frecuente, ya que como conocemos, la insuficiencia hipofisaria presenta disminución o abolición de hormonas con función contrarreguladora

antiinsulínica, lo cual puede potencializar la insulina circulante con manifestaciones de hipoglucemia.<sup>20</sup> En nuestros pacientes, los valores medios de la glucemia durante la PTG no mostraron amplias fluctuaciones post-sobrecarga de glucosa y los valores basales medios de glucosa en las causas tumorales fueron más bajos que en los otros grupos. En general, la tendencia fue a mantener curvas planas de glucemia que se mantuvieron en un rango estrecho de variación, aunque debemos tener en cuenta que este grupo de pacientes recibía tratamiento de sustitución hormonal al momento de realizarse la sobrecarga de glucosa, pero ninguno de ellos había recibido tratamiento con GH. Algunos autores señalan que los pacientes con hipopituitarismo que no reciben GH presentan más comúnmente un aumento de la morbilidad y de la mortalidad cardiovascular por arteriosclerosis prematura.<sup>1,2 19,21,22</sup> Está demostrado que los adultos con hipopituitarismo causado por lesiones neoplásicas destructivas, granulomatosas o necrosis isquémicas (síndrome de Sheehan) pueden manifestar glucopenia en condiciones de ayuno y habitualmente son sensibles a la insulina exógena.<sup>23</sup> Los niños con deficiencia de GH presentan niveles bajos de glucemia en ayunas y glucopenia relativa después de ingerir alimentos.<sup>24</sup> En esos casos, en que la deficiencia de somatotropina integra el cuadro clínico del hipopituitarismo, el tratamiento de sustitución con GH es fundamental, junto a las otras terapias de reemplazos hormonales para alcanzar una homeostasis de la glucemia. Es quizás, por esto que nuestros pacientes hipopituitarios, que no han recibido somatotropina exógena, presentan las respuestas hiperinsulinémicas endógenas ante una sobrecarga de glucosa. *Al-Shoumer* y otros<sup>20</sup> han encontrado, en adultos hipopituitarios con

terapia de reemplazo hormonal convencional, bajas concentraciones durante la noche y la madrugada en los niveles de glucosa, ácidos grasos no esterificados y 3-hidroxi-butarato, lo cual posiblemente esté directamente relacionado con la deficiencia de GH y/o la disminución de los niveles circulantes de cortisol nocturno. Esta insuficiencia metabólica puede explicar algunos síntomas inespecíficos como la fatiga y la cefalea difusa que presentan, en ocasiones en la mañana estos pacientes.<sup>25</sup>

Entre las causas de hipopituitarismo de nuestra serie, el síndrome de Sheehan presentó los valores medios más altos de insulinemia basal y en todos los momentos medidos después de una sobrecarga oral de glucosa. Este síndrome es producido por una necrosis isquémica pituitaria posparto por hemorragia aguda e hipovolemia, que puede evolucionar a una hipofunción pituitaria de forma inmediata o después de varios años, en dependencia de la cantidad de tejido hipofisario destruido. Es posible que la severidad de la lesión hipofisaria sea mayor en este trastorno vascular isquémico que en otras causas de insuficiencia hipofisaria; el daño metabólico resultó mayor en nuestra serie en este síndrome, con los valores más elevados de colesterol y triglicéridos, comparados con los otros grupos etiológicos, así como con los índices insulinémicos/glucémicos más elevados como expresión de una mayor hiperinsulinemia. Nuestros resultados coinciden con informes de otros investigadores que encuentran valores medios elevados de colesterol y triglicéridos en pacientes con síndrome de Sheehan<sup>26</sup> y autores como *Merimee*<sup>27</sup> también informan valores elevados de estos componentes lipídicos en la deficiencia idiopática de GH. En cuanto a los valores de Lp(a) de nuestra serie, llama

la atención su amplia variabilidad sin un comportamiento distintivo entre los grupos. Algunos autores le atribuyen un papel aterogénico a la hiperinsulinemia<sup>28</sup> y esta elevación insulinémica que encontramos posterior a una sobrecarga de glucosa debe estar presente en la vida diaria de estos enfermos, quizás en menor magnitud, durante la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos o en azúcar refinado y por esta vía se mantendría el trastorno metabólico potencialmente aterogénico. En estos trastornos metabólicos documentados, aunque no ampliamente estudiados, debe estar la explicación a la expectativa de vida disminuida que presentan los pacientes con

hipopituitarismo y consideramos que debemos seguir ampliando las investigaciones que confirmen estos resultados, ya que así, se justificarían medidas terapéuticas y dietéticas, que pueden prolongar y mejorar la calidad y esperanza de vida de estos enfermos.

Concluimos que la respuesta insulinémica ante una sobrecarga de glucosa oral está considerablemente aumentada en los pacientes con diferentes causas de hipopituitarismo, aunque la necrosis isquémica posparto o síndrome de Sheehan presenta los niveles de hiperinsulinemia más elevados, así como los trastornos lipídicos más manifiestos, como expresión de una mayor severidad del daño hipofisario.

## SUMMARY

In order to identify the glucaemic and insulinemic response and the levels of lipids in blood of patients with hypopituitarism under hormonal replacement treatment, according to the causes of hypophyseal insufficiency, 51 patients with this diagnosis that were registered in a period of 6 months and were attended at the consulting room of hypophysis of our institution were evaluated. At the time of the study the patients were under hormonal replacement therapy or they have undergone surgery or hypophyseal radiotherapy according to the cause of hypophyseal hypofunction. Patients with hypophyseal insufficiency secondary to Cushing disease or acromegaly were excluded. Total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and lipoprotein (a) were determined. Blood was extracted and at the same time a trocar was inserted to determine basal glucaemia and insulinaemia and post-overload of 75 g of oral dextrose. The insulinaemia/glucaemia index was found out for each etiologic group. The area under the curve was calculated and a comparison was made by using Wilcoxon's test. To put to the test the equality of the means it was used the variance analysis (ANOVA) with a level of statistical signification of  $p < 0.05$ . The average duration of hypopituitarism among the patients was  $14.8 \pm 9.9$  with an average age at the time of diagnosis of  $22.7 \pm 12.6$ , and an average height of  $150.9 \pm 11.3$  cm. The proportion of patients under hormonal replacement therapy was elevated, but none of them have received treatment with growth hormone. The values of glucaemia were within the low normoglucaemia with even responses, whereas insulinaemia after the overload of glucose was elevated with wide ranges in all the etiologic groups. The highest insulinaemic average index was observed in the group of patients with Sheehan syndrome that also showed the highest levels of cholesterol and triglycerides. It was concluded that the insulinaemic response to an overload of oral glucose is considerably elevated in patients with different causes of hypopituitarism, but that the Sheehan syndrome presents the highest levels of hyperinsulinaemia as well as the most manifest lipid disorders, as an expression of a greater severity of the hypophyseal damage.

*Subject headings:* HYPOPITUITARISM/metabolism; LIPIDS; HYPERINSULINAEMIA/metabolism; HYPERLIPIDEMIA/metabolism.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
2. Johnston DG, Hackett D, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *B Heart J* 1992;67(1):92-6.
3. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994;330:1651-62.
4. Johnston DG, Beshyah SA, Markkussis V, Shahi M, Sharp PS, Foale RA, et al. Metabolic changes and vascular risk factors in hypopituitarism. *Horm Res* 1992;38 (Suppl 1):68-72.
5. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-73.
6. Merimee TJ, Hollander W, Fineberg SE. Studies of hiperlipidemia in GH deficient state. *Metabolism* 1992;21:1053-61.
7. Pearson G. A rapid accurate method for the determination of total cholesterol in serum. *Anal Chem* 1959;26:813-5.
8. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:475-82.
9. Lopes-Virella M, Stone ME, Ellis S. Cholesterol determinations in the high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977;23:882-5.
10. Labeur C, Michiel G, Burry J, Usher DC, Rosseneu M. Lipoprotein(a) quantified by an enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1989;35:1380-4.
11. Kong M, Li J, David EL, Wilcken P, Dudman NP. Effect of serum Lp(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedwald formula. *Clin Chem* 1994;40(4):571-3.
12. González Suárez R, Claro López A, Reyes Durán A. Estudio metodológico en la determinación de la glucemia por el analizador automático AC-60. *Actual Endocrinol* 1997;1:3-17.
13. Ansari AA, Bahyguna LM, Malling VH. *J Immunol Methods* 1979;26:203.
14. Key AF. Indexes of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972;26:329.
15. Bender R. Determination of the area under a curve. *Diabetes Care* 1994;17(10):1223-4.
16. Bates AS, Hoff W van, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1169-72.
17. Hunder WB, Kaney E. Lipidaemia in the GH deficient state. *Metabolism* 1990;12:1020-39.
18. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42:1519-23.
19. Rosen T, Johansson G. Consequences of growth hormone deficiency in adults and effect of growth hormone replacement therapy. *Acta Paediatr* 1994;399:21-4.
20. Al-Shoumer KAS, Ali K, Anyaoku V, Nithyanathan R, Johnston DG. Overnight metabolic fuel deficiency in patients treated conventionally for hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1996;45:171-8.
21. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH-replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999;50:703-13.
22. Boer H de, Block GJ, Veen EA van der. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
23. Barkan AAL. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 1990;298:38-40.
24. Roe TF, Kogut MD. Hypopituitarism and ketotic hypoglycemia. *Am J Dis Child* 1971;121:296-99.
25. Blizzard RM, Alberts M. Hypopituitarism, hypoadrenalism and hypogonadism in the newborn infant. *J Pediatr* 1956;48:782-92.
26. Baxter A, Housley E, Brown TL, Percy R, Usher T, Lant R. Hypopituitarism and vascular risk factors. *Lancet* 1992;355:187-214.
27. Merimee TJ, Pulkkinen A. Familial combined hyperlipoproteinemia: evidence for a role of growth hormone deficiency in effecting its manifestation. *J Clin Invest* 1980;65:829-35.
28. Stout RN. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):545-6.

Recibido: 9 de mayo de 2000. Aprobado: 9 de junio de 2000.

Dr. Arturo Hernández Yero. Apartado 6275. Zona Postal 6, Ciudad de La Habana, Cuba.