

Jerzy Starzyk¹, Małgorzata Wójcik¹, Agata Zygmunt-Górska¹, Małgorzata Śladek², Krzysztof Fyderek²

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie
²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Wpływ ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu na normalizację wzrastania i złagodzenie objawów choroby u dzieci z ciężkim niedoborem wzrostu leczonych glikokortykoidami z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna — prezentacja przypadku

Human recombinant growth hormone normalizes growth and alleviates symptoms in children with severe growth deficit treated with glyocortisteroids due to Crohn's disease — case presentation

STRESZCZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) jest przyczyną niskiego wzrostu u 10–20% chorych w wyniku katabolicznego działania: 1) niedożywienia spowodowanego upośledzeniem wchłaniania oraz jelitową utratą białka, 2) przewlekłego procesu zapalnego, który wywołuje zależną od TNF- α oporność na hormon wzrostu (GH) oraz 3) przewlekłej korytkoterapii hamującej działanie osi somatotropowej. Autorzy niniejszej pracy przedstawiają przypadek 14-letniego chłopca z CD, otyłością (+55%) o typie cushingoidalnym i nad-

ciśnieniem tętniczym, którego leczono od 7 rż. glikokortykoidami (GCS) (prednizon 2 mg/kg/d., metylprednizolon 0,1–0,6 mg/kg/d.), od 9 rż. mesalazyną (0,02–0,2 mg/kg/d.), od 14 rż. azatiopryną (1–2 mg/kg/d.), a od 15 — 4/12 ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) (1 j./kg/tydz.) z powodu rozpoznania izolowanego niedoboru GH na podstawie niedoboru wzrostu –4 SDS, opóźnienia wieku kostnego (9 lat), zahamowania wzrastania (0,0 cm/rok) w okresie ostatnich 2 lat oraz maksymalnego wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml w dwóch testach farmakologicznych. Pacjent otrzymywał ponadto analog GnRH (Diphereline 3,75 mg/4 tyg.) z powodu nasilonych w ciągu ostatnich 2 lat cech pokwitania (objętość jąder po 8 ml, maks. wyrzut LH = 9,1 mj./ml po dożylniej stymulacji 100 μ g GnRH). W czasie trwającego 3,5 roku leczenia rhGH uzyskano stężenia IGF-1 zbliżone do +2 SD oraz szybkość wzrastania (maks. 9,7 cm/rok), mimo równoczesnego stosowania GCS, wzrost końcowy (174 cm, –0,2 SDS), zgodny ze wzrostem docelowym (176,5 cm), oraz remisję choroby zasadniczej, pozwa-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jerzy Starzyk
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży,
Katedra Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków
tel.: (012) 658 12 77,
faks: (012) 658 10 05
e-mail: mistarzy@cyf-kr.edu.pl
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 22.02.2008 Przyjęto do druku: 06.06.2008

lającą na redukcję, a następnie całkowite odstawienie GCS. Nie obserwowano zaburzeń gospodarki węglowodanowej (glikemia na czczo 5,4 mmol/l, HbA_{1c} 5,1%). Na podstawie tych obserwacji wykazano, że leczenie rhGH przy zastosowanych dawkach poprawia wzrost końcowy i przebieg choroby u pacjentów z CD.

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, niski wzrost, niedobór hormonu wzrostu, leczenie hormonem wzrostu

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 95–99

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) causes short stature in 10–20% of patients due to catabolic effects of: 1. malnutrition resulting from malabsorption and intestinal protein loss, 2. chronic inflammatory process triggered by TNF-alpha-dependent resistance to growth hormone (GH), and 3. chronic corticoid therapy inhibiting the somatotrophic axis activity. The authors present a 14-year old boy with CD, cushingoid-type obesity (+55%), hypertension, treated with glucocorticoids (GCS) (prednizone 2 mg/kg/day, methylprednisolone 0.1–0.6 mg/kg/day) since 7 years of age, mesalazine (0.02–0.2 mg/kg/day) since 9 years of age, azathioprin (1–2 mg/kg/day) since 14 years of age, and human recombinant growth hormone (rhGH) (1 IU/kg/week) since 15 4/12 years of age due to isolated GH deficiency diagnosed based on growth deficit –4 SDS, delayed bone age (9 years), growth inhibition (0.0 cm/year) within the past 2 years, and maks. GH release below 10 ng/ml in two pharmacological tests. Additionally, he received a GnRH analog (Diphereline 3.75 mg/4 weeks) due to intensified puberty signs noted over the past 2 years (testicular volume — 8 ml each, max. LH surge release 9.1 mIU/ml following IV stimulation with 100 µg GnRH). Within 3.5 years of rhGH treatment, he demonstrated IGF-1 levels approximating IGF-1 +2 SD, improved growth rate (max. 9.7 cm/year), despite concomitant GCS administration, final height of 174 cm, –0.2 SDS (in agreement with mean parental height — 176.5 cm) and underlying disease remission, allowing for reducing the dose and subsequent GCS termination. No carbohydrate metabolism disturbances were seen (fasting glycemia 5.4 mmol/l, HbA_{1c} 5.1%). These observations indicate the employed doses of rhGH improve final height and the course of disease in CD patients.

Key words: Crohn disease, short stature, growth hormone deficiency, growth hormone therapy

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 4, nr 2, s. 95–99

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się w populacji dziecięcej znaczący wzrost zapadalności na choroby z autoagresji. Dotyczy to przede wszystkim przewlekłej zapalnej choroby jelit (IBD, *chronic inflammatory bowel disease*), do której zalicza się odcinkowe zwięzające zapalenie jelita krętego, czyli chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn Disease*) oraz krwotoczno-wrzodziejące samoistne zapalenie jelita grubego. Wiodącymi objawami występującymi u dzieci z IBD, a zwłaszcza CD, są: zwolnienie tempa wzrastania, opóźnienie dojrzewania kostnego oraz pokwitania. Przemijające zwolnienie tempa wzrastania dotyczy 40–50% dzieci z CD, u 10–20% ma ono charakter trwały [1]. W około połowie przypadków zahamowanie wzrastania jest pierwszym i jedynym objawem rozpoczynającej się choroby i może znacznie wyprzedzać pojawienie się specyficznych objawów ze strony przewodu pokarmowego [2]. Wzrastanie jest upośledzone szczególnie w okresach największej aktywności choroby. W CD zwolnienie wzrastania może powodować łączne działanie wielu czynników związanych zarówno z naturalnym przebiegiem choroby, jak i z jej leczeniem. Jako pierwsze należy wymienić znaczne upośledzenie wchłaniania oraz jelitową utratę białka, będące przyczyną deficytu kalorycznego, oraz przewlekły stan zapalny powodujący zwiększony wydatek energetyczny — czynniki te prowadzą w konsekwencji do przewagi procesów katabolicznych i wyniszczenia [1]; mogą być ponadto przyczyną zmniejszenia pulsacyjnego wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) oraz jego niedoboru [3]. Przewlekły proces zapalny i związane z nim nadmierne wydzielanie cytokin, przede wszystkim interkulin 6 (IL-6, *interkulin 6*), interkulin 1 (IL-1, *interkulin 1*) i czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) mogą powodować obwodową oporność na GH charakteryzującą się prawidłowym lub podwyższonym stężeniem GH przy obniżonym stężeniu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) we krwi [4–7], a także zmniejszenie biodostępności GH [8, 9]. Z kolei glikokortykosteroidy (GCS, *glucocorticosteroids*), stosowane rutynowo w CD, mogą z jednej strony korzystnie zmniejszać stan zapalny i jego konsekwencje, a z drugiej — działać bezpośrednio katabolicznie oraz hamować na wszystkich piętrach działanie osi somatotropowej [1, 6].

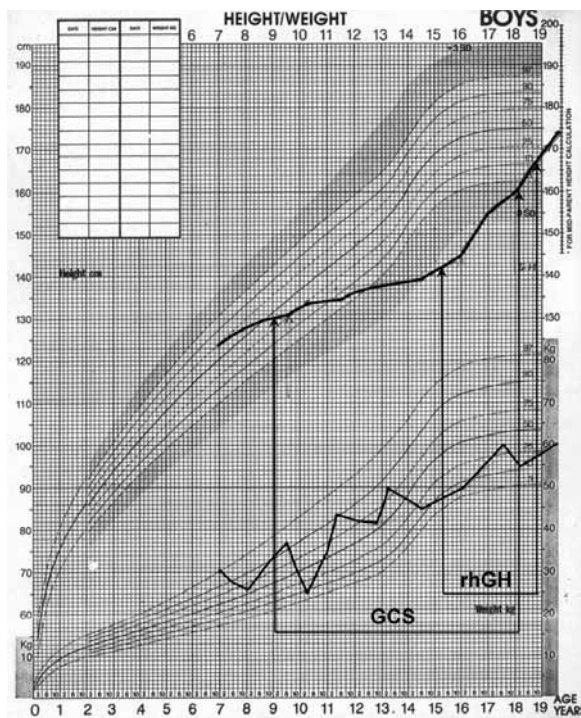
Stosowanie intensywnego leczenia enteralnego, zastępowanie glikokortykoterapii leczeniem immunosupresyjnym lub przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko TNF- α przejściowo poprawia w okresach remisji tempo wzrastania, nie zapobiega jednak pogłębiającemu się z czasem niedoborowi wzrostu [10]. Na podstawie dostępnych w literaturze doniesień, wskazano na korzystny efekt stosowania ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH, *recombinant human growth hormone*) u dzieci z CD dla przebiegu choroby podstawowej oraz poprawy wzrastania, zarówno u chorych z CD z niedoborem GH, jak i bez tego niedoboru [11–13]. Podobne obserwacje poczyniono u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów [10, 14]. W wielu krajach podejmowane są ostat-

nio próby leczenia niedoboru wzrostu w obu schorzeniach [12–14]. W Polsce, z uwagi na wysoki koszt terapii oraz brak refundacji dla stosowania rhGH u chorych z niedoborem wzrostu wywołanym przewlekłymi chorobami zapalnymi, leczenie jest możliwe wyłącznie w pojedynczych przypadkach, w których rozpoznano towarzyszącą somatotropinową niedoczynność przysadki [11, 15]. Autorzy niniejszej pracy przedstawiają przypadek chłopca z CD z izolowanym niedoborem GH i wybitnym zaburzeniem wzrastania, którego leczono rhGH.

Opis przypadku

Czternastoletniego chłopca, leczonego z powodu CD, nefropatii IgA oraz choroby Schönleina-Henocha, przyjęto do Kliniki Endokrynologii z powodu obserwowanego od 2 lat zahamowania wrastania (0,0 cm/rok), niedoboru wzrostu (−4 SDS [*standard deviation score*]), opóźnienia wieku kostnego (9 lat), nasilającej się od 11. rż. otyłości (+55% nadmiaru masy ciała), z cushingoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej, oraz nadciśnienia tętniczego (maks. RR 140/100 mm Hg), przy szybkim postępie pokwitania w ciągu ostatnich 2 lat (objętość jąder po 8 ml, pubarche IV stopień w skali Tannera). Chłopiec urodził się z ciążą drugiej, porodu drugiego, siłami natury, w 40. tygodniu ciąży, z masą ciała 4150 g, długością 58 cm, oceniony w skali Apgar na 10 punktów. Rodzice byli zdrowi, niespokrewnieni, matka — 172 cm wzrostu, ojciec — 168 cm wzrostu. Z wywiadu wynika, że chłopiec od 4. rż. był wielokrotnie hospitalizowany z powodu nawracających gorączek, rumienia guzowatego, uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, wątroby i śledziony oraz bólów brzucha z towarzyszącą anemią mikrocytarną (hemoglobina — 10–11,5 g/dl, MCV 60–72 fl) i podwyższeniem stężenia transaminaz (Ast-23-126 j./l Alt-24-100 j./l), OB — maks. 34/65. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników powtarzanych badań kolonoskopowych z oceną histopatologiczną pobranych wycinków rozpoznano w 9. rż. IBD, a z powodu epizodu białkomoczu, krwinkomoczu i leukocyturii, rozpoznano nefropatię IgA. W okresie 7.–8. rż. chłopiec przeżył dwa epizody choroby Schönleina-Henocha. Od 7. rż. leczono chłopca okresowo, a od 9. rż. — stale GCS (prednizon 2 mg/kg/d., metylprednizolon 0,1–0,6 mg/kg/d.). Od 9. rż. stale otrzymywał także mesalazynę (0,02–0,2 mg/kg/d.), od 14. rż. — azatioprynę (1–2 mg/kg/d.). Od 11. rż. otrzymywał profilaktykę osteoporozy (preparaty wapnia i witaminy D₃). W czasie okresowego stosowania GCS obserwowano u chłopca od 8. rż. nieznaczne

zmniejszenie objawów choroby zasadniczej z jednoczesnym zwolnieniem szybkości wzrastania (3 cm/rok) i towarzyszącym spadkiem masy ciała (4 kg/rok). Natomiast w okresie ich ciągłego stosowania — prawie całkowite ustąpienie objawów choroby zasadniczej, dalsze zwolnienie szybkości wzrastania, aż do jego całkowitego zahamowania z równoległym stopniowym narastaniem otyłości typu cushingoidalnego. W tym drugim okresie chłopiec wymagał leczenia hipotensyjnego inhibitorami konwertazy angiotensyny (enalapryl). Próby zmniejszania dawek GCS wpływały korzystnie na redukcję masy ciała, natomiast nie przynosiły poprawy wzrastania (ryc. 1). Sugerowało to istnienie innych niż proces zapalny i GCS czynników opóźniających wzrastanie. W dwóch testach farmakologicznych (insulina, klonidyna) uzyskano niski wynoszący mniej niż 10 ng/ml maksymalny wyrzut GH, wskazujący na niedobór GH. Wykluczono niedoczynność tarczycy (hormon tyreotropowy [TSH, *thyroid stimulating hormone*] 1,49 uj./ml N: 0,3–4 uj./ml, wolna tyroksyna [fT₄, *free thyroxine*] 21,2 pmol/l, N: 10–25 pmol/l) oraz wykazano charakterystyczny dla pokwitania wzrost stężenia hormonu luteinizującego [LH, *luteinizing hormone*] 0,41–9,1 mj./ml, a także hormonu folikulotropowego ([FSH, *follicle-stimulating hormone*] 1,61–4,8 mj./ml) oraz testosteronu (0,09–0,3 ng/ml) po stymulacji gonadoliberyną (100 ug GnRH dożylnie z ręki). Wykluczono wtórną do leczenia GCS nadczynność przytarczyc (parathormon [PTH, *parathormone*] 23,2 pg/ml N: 10–60 pg/ml). Rozpoznano izolowany niedobór GH i w wieku 15 4/12 lat rozpoczęto leczenie rhGH (Genotropine) w codziennych podskórnych wstrzyknięciach przy zastosowaniu dawki 1 j./kg/tydz. Równolegle stosowano długodziałający analog GnRH (Diphereline) w dawce 3,75 mg/4 tygodnie w celu wydłużenia czasu leczenia rhGH oraz okresu wzrastania. W trakcie trwającego 3,5 roku leczenia rhGH oraz 2-letniego leczenia analogiem GnRH uzyskano zwiększenie szybkości wzrastania (maks. 9,7 cm/rok), mimo równoczesnego stosowania GCS, oraz wzrost końcowy (174 cm, −0,2 SDS) zgodny ze średnim wzrostem rodziców (176,5 cm). W tym okresie stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) oznaczanego w surowicy utrzymywało się na poziomie +2 SDS nie stwierdzono zaburzeń przemiany węglowodanowej (glikemia na czczo 5,4 mmol/l, HbA_{1c} 5,1%). Obserwowano ponadto ustępowanie objawów choroby zasadniczej (tylko 2 hospitalizacje z powodu zaostrzeń choroby), co pozwoliło na początkową redukcję dawki metylprednizolonu do 0,05 mg/kg/d., a następnie na całkowite odstawienie leku po 3 latach leczenia rhGH.



Rycina 1. Krzywe wzrastania oraz masy ciała pacjenta

Dyskusja

W opisanym przypadku zmniejszenie szybkości wzrastania mogło wynikać z upośledzenia jelitowego wchłaniania, jelitowej utraty białka, a w konsekwencji niedożywienia i deficytu kalorycznego, który mógł pogłębiać zależny od przewlekłego procesu zapalnego, zwiększony wydatek energetyczny [1]. Wskazywał na to ubytek masy ciała wynoszący około 4 kg/rok w okresie zahamowania wzrastania. Kolejnym czynnikiem hamującym wzrastanie, wykazany u przedstawianego pacjenta oraz w innych opisanych przypadkach [11], był izolowany niedobór GH. Mógł on być skutkiem obserwowanego w stanach niedożywienia zniesienia pulsacyjnego wydzielania GH [3], a także bezpośredniego hamującego działania GCS na wszystkich poziomach osi somatotropowej [1, 6]. Nie można było także wykluczyć istnienia u chorego niekorzystnej dla wzrastania oporności obwodowej na GH, spowodowanej nadmiernym u chorych z CD wydzielaniem cytokin, przede wszystkim IL-6, IL-1 i TNF- α . Stan ten charakteryzuje się spadkiem stężenia w surowicy rozpuszczalnej frakcji receptora dla GH (GH-R), czyli białka wiążącego GH, obniżonym stężeniem IGF-1, a także IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein 3*) i ALS (*acid-labile subunit*) oraz podwyższonym lub prawidłowym stężeniem GH i pozostałych białek wiążących (IGFBP-1, IGFBP-2 i IGFBP-6) [8, 9]. Za taką ewentualno-

ścią przemawiało stwierdzone u opisywanego pacjenta obniżenie stężenia IGF-1, które mogło być jednak spowodowane w znacznej mierze niedoborem GH, a ponadto konieczność stosowania wyższej od substytucyjnej dawki rhGH dla utrzymania podwyższonego w granicach +2 SD stężenia IGF-1. Także inni autorzy, którzy uzyskali trwałą poprawę wzrastania u dzieci z CD, stosowali dawki ponadsubstytucyjne [4–7, 11].

W opisanym przypadku decydującym dla hamowania wzrastania był wykazany niedobór GH wraz z opornością na jego działanie. Mógł za tym przemawiać brak zwiększenia szybkości wzrastania mimo redukcji dawek GCS oraz intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego (mesalazyna) i immunosupresyjnego (azatiopryna), jakkolwiek brak trwałej poprawy wzrastania obserwowano także u chorych z CD bez niedoboru GH, u których stosowano intensywną immunosupresję, dojelitową podaż GCS (budesonid) [1] oraz diety elementarnej [16, 17]. Za brak przyspieszenia wzrastania pod wpływem tego ostatniego leczenia mogło być odpowiedzialne zbyt słabe działanie przeciwzapalne stosowanych leków, nadal istniejące zmniejszenie pulsacyjnego wydzielania GH wraz z opornością obwodową na GH oraz przeważający nad efektem zmniejszania przez nie procesu zapalnego i autoimmunologicznego efekt hamowania osi somatotropowej przez GCS. Na taką ewentualność wskazuje trwale przyspieszenie wzrastania wraz ze zwiększeniem stężenia IGF-1 oraz zmniejszenie procesu zapalnego i oporności na GH u większości niskorosłych chorych z CD, u których skutecznie hamowano działanie kluczowego dla przewlekłego procesu zapalnego TNF- α , przy zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał w klasie IgG (Infliximab) [18]. Podobne korzystne efekty uzyskano także u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przy zastosowaniu leku o zbliżonym efekcie działania, czyli rozpuszczalnego receptora TNF- α (Etanercept) [10]. U tych chorych w obu grupach, u których nie uzyskano trwałego przyspieszenia wzrastania i poprawy wzrostu końcowego konieczne wydaje się być skojarzone leczenie preparatami blokującymi działanie TNF- α i rhGH.

W omawianym przypadku istotną poprawę szybkości wzrastania oraz wzrostu końcowego uzyskano, stosując dawkę rhGH wynoszącą 1 j./kg/tydz., która spowodowała trwały wzrost stężenia IGF-1 do wartości zbliżonej do +2 SD. Taki sposób leczenia zapewniał także złagodzenie przebiegu choroby podstawowej, na co wskazywało tylko 2-krotne w trwającym 3,5 roku leczeniu wystąpienie u pacjenta epizodów zaostrzeń. Umożliwiło to w efekcie końcowym całkowite odstawienie leczenia GCS. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy u dzieci [11] oraz u dorosłych chorych z CD leczonych rhGH [13]. Należy jednak wziąć pod

uwagę, że dla przyspieszenia wzrastania oraz dla zmniejszenia potencjalnego onkogennego działania IGF-1 korzystne jest równoważenie jego stężenia przez jednocześnie zwiększone stężenie IGFBP-3. Wydaje się więc, że dawka rhGH u niskorosłych chorych z CD powinna być ustalana indywidualnie, pod kontrolą nie tylko oceny wzrastania, ale także stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3 w surowicy krwi. Jakkolwiek w opisywanym przypadku nie stwierdzono zaburzeń metabolizmu glu-

kozy, w ustalaniu dawki rhGH należy jednak wziąć pod uwagę także jego potencjalnie niekorzystne działanie na przemianę węglowodanową, zwłaszcza u chorych z CD po 2 latach skojarzonego leczenia rhGH oraz GCS [19, 20]. W przyszłości korzystne mogłoby być stosowanie mieszanin rekombinowanych postaci IGF-1 wykazujących korzystne działanie dla wzrastania oraz przemiany węglowodanowej wraz z IGFBP3 w proporcjach odpowiednio dobranych dla indywidualnego chorego [21].

Piśmiennictwo

- Cezard J.P., Touati G., Alberti C., Hugot J.P., Brinon C., Czernichow P.: Growth in Paediatric Crohn's Disease. *Horm. Res.* 2002; 58 (supl. 1): 11–15.
- Motil K.J., Grand R.J., Davis-Kraft L., Ferlic L.L., Smith E.O.: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681–691.
- Van den Berghe G., Baxter R.C., Weekers F., Wouters P., Bowers C.Y., Velhuis J.D.: A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (1): 183–192.
- Ballinger A.: Fundamental mechanism of growth failure in inflammatory bowel disease. *Horm. Res.* 2002; 58: 7–10.
- Savage M.O., Beattie R.M., Camach-Hubner C.: Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 89–92.
- Allen B.J., Jules J.R., Breen T.J.: Treatment of glucocorticoid — induced growth suppression with growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2824–2829.
- Eivindson M., Nielsen J.N., Gronback H.: The insulin-like growth factor system and markers of inflammation in adult patients with inflammatory bowel disease. *Horm. Res.* 2005; 64: 9–7.
- Baxter R.C., Hawker F.H., To C., Stewart P.M., Holman S.R.: Thirty-day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients. *Growth Horm. IGF Res.* 1998; 8 (6): 455–463.
- Rodriguez-Arnan J., Yarwood G., Ferguson C., Miell J., Hinds C.J., Ross R.J.: Reduction in circulating IGF-I and hepatic IGF-I mRNA levels after caecal ligation and puncture are associated with differential regulation of hepatic IGF-binding protein -1, -2 and -3 mRNA levels. *J. Endocrinol.* 1996; 151 (2): 287–292.
- Czernichow P.: Growth and GH treatment in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. W: Ranke M.B., Price D.A., Reiter E.O. red. *Growth hormone therapy in pediatrics-20 years of KIGS.* Karger 2007; 286–291.
- Szalecki M., Mierzejewska-Rudnicka A., Nawrotek J.: Efekt leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu 14 letniego pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna i niedoczynnością somatotropinową przysadki. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2006; 12 (2): 64–67.
- Mauras N., George D., Evans J.: Growth hormone has anabolic effects in glucocorticoid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism* 2002; 51: 127–135.
- Slonim A.F., Bulone J., Damure M.B.: A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 1: 1664–1666.
- Saha M.T., Haapasaari J., Hannula S., Sarna S., Lenko H.L.: Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled follow-up study. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1413–1417.
- Hilczer M., Lewiński A.: Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegląd Pediatr.* 2004; 34 (3/4): 170–175.
- Belli D.C., Siedman E., Bouthillier L. i wsp.: Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603–610.
- Heuschkel R.B., Menache C.C., Megejian J.T., Baird A.E.: Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 8–15.
- Rutgers P., Van Assche G., Vermeire S.: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1593–1610.
- Horber F.F., Marsh M., Haymond M.W.: Differential effects of prednisone and growth hormone on fuel metabolism and insulin antagonism in humans. *Diabetes* 1991; 40: 141–149.
- Allen D., Julis J., Breen T., Attie K.: Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2824–2829.
- Saukkonen T., Shojaee-Moradie F., Williams R. M.: Effects of recombinant human IGF-I/IGF-binding protein-3 complex on glucose and glycerol metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2365–2370.