

# 成長ホルモン補充により維持透析が可能となった 糖尿病合併成人成長ホルモン分泌不全症の 1 例

田中 智美 吉田 紗矢香 西垣 啓介 久山 環  
前田 益孝

Successful maintenance hemodialysis therapy with supplemented growth hormone  
in a diabetic patient with growth hormone insufficiency

Tomomi TANAKA, Sayaka YOSHIDA, Keisuke NISHIGAKI, Tamaki KUYAMA, and Yoshitaka MAEDA

Internal Medicine, JA Toride Medical Center, Ibaraki, Japan

## 要 旨

症例は 38 歳、女性。5 歳頃より急激な体重増加を認め、病的肥満、低身長のため精査するも診断に至らなかった。20 代より健診で尿糖を指摘されるも放置した。34 歳時には 2 型糖尿病の進行を認め、腎症や網膜症の合併もみられたが、再度治療中断した。38 歳時にうつ血性心不全を契機に入院した際、すでに高度蛋白尿を伴う慢性腎不全(CKD ステージ 4)であった。利尿薬に反応せず限外濾過(ECUM)にて除水したが、腎機能はさらに悪化し維持透析導入となった。一方、顕在化した病的肥満に対する精査で重症成人成長ホルモン分泌不全症(aGHD)の診断となったが、糖尿病を合併しているため治療介入せず経過観察となった。経過中、著しい慢性低血圧、起立性低血圧症状が出現し、意識消失を繰り返し、自立歩行不能となった。成長ホルモン(GH)欠乏の影響を否定できず、厳格な血糖管理下に GH 補充を開始したところ、徐々に血圧は上昇、安定化し、外来血液透析が可能となった。

近年では維持透析患者の蛋白・エネルギー失調症(PEM)に対する GH 投与の効果が注目されており、GH 投与による腎不全患者の生命予後改善も期待されている。aGHD 患者で維持透析を施行している症例の報告はなく、GH 欠乏が腎不全患者に及ぼす影響は不明だが、本例は、GH 補充により血圧が安定し、体外循環が可能となったと考えられる非常に稀な症例であるため報告する。

Growth hormone (GH) insufficiency is difficult to identify especially in adults, because its clinical manifestations overlap with metabolic syndrome and diabetes mellitus. We experienced a case of a 38-year-old woman who abruptly gained weight from the age of five, and was diagnosed as type 2 diabetes mellitus (DM) during her 20s. When the patient visited JA Toride Medical Center at age 38, her renal function had been severely damaged, and caused congestive heart failure. Hemodialysis (HD) therapy was introduced, and GH insufficiency was identified, based on her obesity profile since her childhood and hormone surveillance. GH supplementation was initially avoided, because of her concurrent problems of DM and advanced renal failure. However, because of her restricted activities in daily living (ADL) and frequent hypotension episodes, a decision was taken to start supplementary administration of GH, which consequently succeeded in stabilizing blood pressure and extended her ADL. Although GH supplementation has recently been reported to be effective in improving protein energy malnutrition in dialysis patients without GH insufficiency, there is no report concerning GH insufficiency in dialysis patients. This is the first case report of GH insufficiency, in which GH supplementation enabled the patient to continue HD.

**Key words :** adult growth hormone deficiency, diabetes, hemodialysis

## はじめに

糖尿病を合併した成長ホルモン分泌不全症(GHD)患者に対する GH 補充は国内外でも意見が分かれるが、血糖コントロール悪化が懸念されることから本邦では原則禁忌となっている。しかし、血糖の厳格なモニタリングを行いながら慎重に投与すれば、必ずしも血糖に大きな影響を及ぼさないばかりか、GHD に伴う種々の臨床症状の改善につながり、予後や生活の質(quality of life : QOL)に良い影響を与える可能性もあり、GH 補充の適応に関しては議論の余地がある。また近年海外では、維持透析患者の蛋白・エネルギー失調症(PEM)に対する GH 投与が除脂肪体重や血清 Alb 値、健康関連 QOL(HRQOL)の改善、ひいては死亡率を低下させる可能性があるとして、糖尿病性腎症を含む維持透析患者への GH 補充による効果の検討が行われている<sup>1)</sup>。

われわれは、幼少期から未治療で経過した成人 GHD (aGHD)患者が、2 型糖尿病による慢性腎不全から透析導入に至った 1 例を経験し、GH 欠乏の影響が否定できない著しい慢性低血圧および起立性低血圧症に対して、十分な血糖モニタリングを行いながら GH 補充を開始した。補充開始後、徐々に起立性低血圧症状は緩和され、最終的には外来血液透析(HD)が可能となった。aGHD で維持透析を行っている症例は検索しえた限りでは報告がないが、本例では GH 補充により慢性低血圧および重度の起立性低血圧症状が緩和され、外来 HD を継続できているきわめて稀な症例であるため、報告する。

## 症 例

**患 者 :** 38 歳, 女性

**主 訴 :** 病的肥満, 呼吸困難

**現病歴 :** 出生経過に異常はなかった。5 歳頃より 1 カ月に 2~3 kg ずつ体重増加を認め、病的肥満となった。9 歳頃に身長 148 cm で停止し、複数の医療機関で精査を行うも原因不明であった。24 歳時、尿糖を指摘されたが放置していた。34 歳時に肺炎で入院した際、HbA1c 15.9 %, 蛋白尿および糖尿病性眼底変化を指摘され、治療開始されたがすぐに治療中断してしまった。38 歳頃、口渇や易疲労感が

出現し、下腿浮腫や発熱も認めたため近医受診し入院加療となった。腎機能悪化、肺水腫、血小板低下があり、播種性血管内凝固症候群や急性肺障害などの病態が疑われ、ステロイドパルス療法を施行されたうえで、PSL 5 mg 内服下で当院紹介受診となり、当科へ入院となった。

**既往歴 :** アデノイド(10 歳)、肺炎(18 歳, 34 歳)、右下肢蜂窩織炎(37 歳)

**家族歴 :** 父 ; 高血圧

**生活歴 :** 喫煙なし、飲酒なし

**月経歴 :** 初経 9 歳, 23 歳頃に体重の急激な減量に伴い不順となったが(年 6 回程度, 少量 14 日間ほど持続), 30 代後半からは 35 日周期, リズム整, 過多月経なし。

**入院時現症 :** 意識清明, 身長 146.8 cm, 体重 93 kg, BMI 43.6, 血圧 168/94 mmHg, 脈拍 43/分・整, 呼吸 15/分, SpO<sub>2</sub> (room) 100 %, 体温測定不可。眼瞼結膜に貧血を認めた。頸動脈はやや怒張していた。肺野全体に coarse crackles を聴取した。心雑音なし。腹部は膨満・軟, 圧痛は認めなかった。著明な下腿浮腫を認めた。

**入院時検査所見 (Table 1) :** WBC 3,470/ $\mu$ L, Hb 8.5 g/dL, Plt  $4.0 \times 10^4$ / $\mu$ L と汎血球減少を認めた。低アルブミン血症、腎機能障害および肝機能障害を認めた。検尿では尿蛋白(3+), 尿潜血(2+)であり多彩な円柱を認め、入院後の蓄尿検査では尿蛋白 2 g/日であった。内分泌学的検査では、GH および IGF-1 の低下、高プロラクチン血症を認めた。なお、この時点で PSL 5 mg および甲状腺ホルモン製剤を前医より処方され継続していた。

心電図では HR 44 bpm の洞性除脈があり、胸部 X 線で著しい心拡大、両側肺野の透過性低下がみられた。頭部 MRI では下垂体腫瘍を含め、有意な所見を認めなかった。腹部 CT では左副腎腺腫を認めた。

**経 過 :** 未治療の糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群と診断した。高度全身浮腫、両側大量胸水貯留を認め、利尿薬への反応も乏しかったため、水分管理目的に週 3 回の限外濾過(ECUM)を導入した。除水が進むにつれ全身状態は改善し、汎血球減少や肝障害は改善したが、腎機能悪化に伴い HD の併用を開始し、その後は本人の希望により腹膜透析(PD)へ移行した。

また、本例は前医より、PSL 5 mg, 甲状腺ホルモン製剤(チラーゲン S<sup>®</sup> 25  $\mu$ g)を処方されていたが、投与基準が不

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood cell count		T-Cho	166 mg/dL	Urinalysis	
RBC	306 × 10 <sup>6</sup> /μL	LDL-Cho	92 mg/dL	pH	5.5
Hb	8.5 g/dL	TG	87 mg/dL	Specific gravity	1.103
Ht	25.4 %	CRP	0.84 mg/dL	Protein	(3+)
WBC	3,470/μL	Glu	150 mg/dL	Glucose	(-)
Pit	4.0 × 10 <sup>4</sup> /μL	HbA1c	6.0 %	Occult blood	(2+)
Blood chemistry		Endocrinological test		Ketone	(-)
TP	4.3 g/dL	TSH	0.138 μIU/mL	RBC[HPF]	1~4
Alb	2.1 g/dL	FreeT3	1.49 ng/dL	WBC[HPF]	20~29
BUN	77 mg/dL	FreeT4	0.88 ng/dL	Tubular epithelial cell	1~4
Cre	2.10 mg/dL	(Under thyroid hormonal replacement therapy)		Hyaline cast[LPF]	10~
Na	136.2 mEq/L	GH	0.05 ng/mL	Granular cast[LPF]	10~
K	4.58 mEq/L	IGF-1	52 ng/mL	Waxy cast[WF]	1~
Cl	105.8 mEq/L	ADH	1.1 pg/mL		
AST	34 IU/L	Cortisol	8.4 μg/mL		
ALT	114 IU/L	ACTH	3.1 pg/mL		
γ-GTP	47 IU/L	(Under 5 mg of steroid hormone replacement therapy)			
Amy	84 IU/L	Aldosterone	95.3 ng/dL		
CK	20 IU/L	LH	1.27 mIU/mL		
ALP	424 IU/L	FSH	1.91 mIU/mL		
Ferritin	307.43 ng/mL	Prolactin	289.0 ng/mL		
		Anti-GAD antibody	(-)		

明確であったため中止し経過観察を行った。その結果、ACTH/コルチゾール値には変化がなかったが、fT3 および fT4 の低下がみられ、甲状腺刺激ホルモン(TSH)も正常下限となったため、軽度の中枢性甲状腺機能低下症が存在するものと考え、甲状腺ホルモン補充は再開した。

溢水が解除されてから内臓脂肪型の高度肥満が顕在化していたため、改めて内分泌学的検索を行うと、GH 低値、IGF-1 低値が持続しており、GH 分泌不全が疑われた。精査のため筑波大学内分泌代謝科へ入院し、内分泌学的検査を施行したところ、GH および IGF-1 の著しい低下、GHRP-2 負荷試験での無反応、インスリン低血糖試験での無反応から、重症 aGHD と診断された(Table 2)。また、ACTH/コルチゾールもインスリン低血糖試験の頂値 90 分で反応遷延があり、中枢型副腎皮質機能低下症の合併も考えられたが、前値の 2 倍以上で反応性はあるとされ、また前々日に Dex 1 mg 抑制試験を施行した影響も否定できず、この

時点では有意な結果とは判断しなかった。また、左副腎腺腫の指摘があり、ACTH が正常下限で推移していたこと、

Table 2. Endocrinological test

	GHRP-2 tolerance test					
	GH (ng/mL)					
GH < 0.03 ng/mL						
IGF-1 70 ng/mL						
Cortisol 12.1 μg/mL						
ACTH 9.1 pg/mL						
Insulin tolerance test						
	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glu (mg/dL)	137	113	81	46	66	125
GH (ng/mL)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Cortisol (μg/mL)	2.1	2.0	2.2	2.1	7.7	6.5
ACTH (pg/mL)	2.4	2.1	2.3	4.1	17.2	9.5
TRH (thyrotropin-releasing hormone)/GnRH (gonadotropin-releasing hormone) loading test						
	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
TSH (μIU/mL)	0.38	0.80	1.13	1.26	1.25	1.16
PRL (pg/mL)	178.4	217.5	227.2	235.4	235.0	230.6
LH (mIU/mL)	8.2	12.2	17.4	19.0	20.8	21.4
FSH (mIU/mL)	7.4	8.5	9.2	11.3	12.1	13.1

コルチゾールは日内変動も消失していたことから、プレクリニカルクッシング症候群の鑑別のために Dex 1 mg 抑制

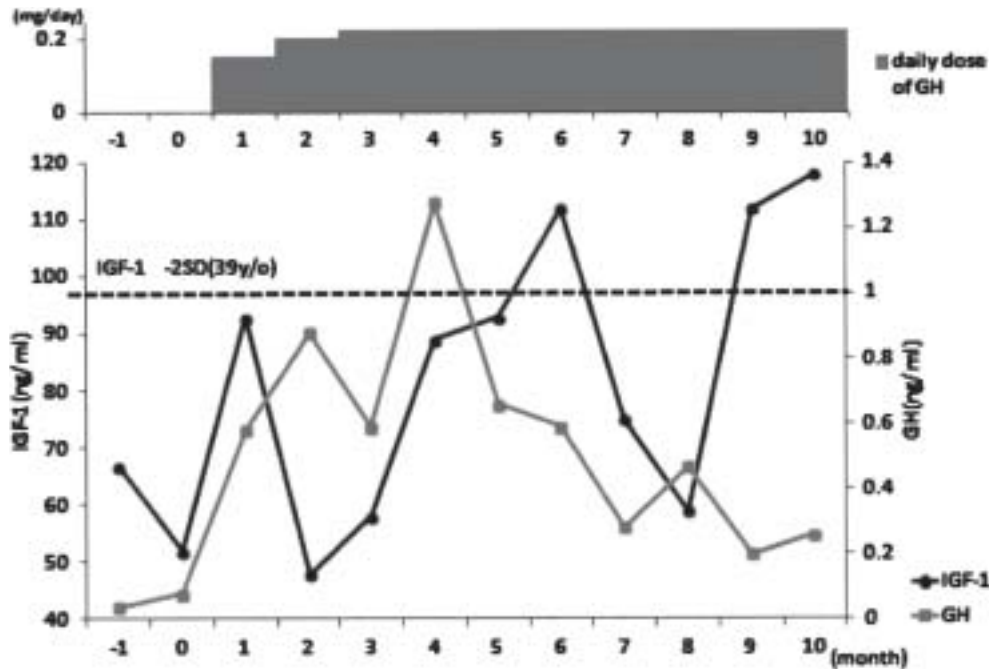


Fig. 1. Clinical course

GH : growth hormone, IGF-1 : insulin-like growth factor-1

試験を施行しているが、Dex 1 mg による抑制はあると判断された。プロラクチンは TRH 負荷試験の前値からすでに高値であり、負荷に対しては低反応であったが、明らかなプロラクチノーマはなく、臨床症状もないことから経過観察となった。また TSH は TRH 負荷試験で低反応であり、中枢性甲状腺機能低下症として矛盾しなかった。GnRH 負荷試験では黄体形成ホルモン(LH)の軽度低反応を認めるも、有意な異常はないと判断された。

これらの結果を踏まえ、新たに治療しうる病態としては aGHD があるが、わが国において糖尿病患者への GH 補充療法は禁忌とされているため、対症療法のみで経過観察する方針となった。

しかし、半年ほどの経過で徐々に収縮期血圧(座位で測定)が 60~80 mmHg まで低下し、ふらつきを認めるようになった。慢性的な全身浮腫を認めていたが、体重や胸部 X 線所見、除水量に大きな変化はなく、心臓超音波検査でも血管内容量の低下を示唆する所見は認めなかった。心機能も正常であったため、昇圧薬の投与を開始して経過観察した。その後、PD カテーテルトンネル感染から腹膜炎を発症し入院したが、入院中に起立性低血圧による失神を頻回に呈するようになり、著しい低血圧症状から座位保持すら困難となった(昇圧薬内服下での安静時収縮期血圧 80~100 mmHg, 座位にて測定不能)。カテーテル抜去を検討したが、体外循環が困難であるため、抗菌薬腹腔内投与によ

り腹膜炎が軽快したのちは、抗菌薬経口投与下に PD を継続した。

慢性低血圧および起立性低血圧の原因として深部腱反射の低下も認めており、糖尿病性自律神経障害の関与は否定できなかったが、きわめて重篤な症状であるため、重症 aGHD の影響も考慮され、ADL 改善および血圧の維持、HD 施行を目指し、診断的治療としてヒト組み換え GH 製剤の投与を開始した。

重症 aGHD の治療ガイドラインに準じ、 $3\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日より投与を開始し、年齢の $-2\text{SD}$ に相当する血中 IGF-I 値を目標に調整を行った(Fig. 1)。投与開始後 1 カ月程度で徐々に失神発作はみられなくなり、昇圧薬内服下ではあるが歩行可能となり、座位で収縮期血圧 70~80 mmHg を維持できるようになったため退院した(Fig. 2)。2 カ月後に PD カテーテルトンネル感染による腹膜炎の再発があり、再入院のうえカテーテルを抜去し HD へ移行したが、HD でも血圧低下はなく(透析中収縮期血圧 90~150 mmHg)安定して施行することが可能であった。開始当初は HD 終了後に座位をとると収縮期血圧 60~70 mmHg まで低下し、意識消失することもあったが、徐々に著しい血圧低下はみられなくなり、独歩での帰宅も可能となった。なお、経過中は心胸比 47%、透析間の体重増加 1.5 kg 前後(ドライウエイトの 3%以内)を保っていた。以後、当院にて週 3 回の外来 HD を継続している。



month	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Systolic BP(mmHg) in the sitting position	60-80	-	60-80	80-100	100	130-180	70-80	100-120	90-110	90-110	100-120	90-110
amezinium metilsulfate(mg)	20	20	20	20	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
midodrine hydrochloride(mg)	4	4	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0
Droxidopa(mg)	600	600	600	600	600	300	600	300-600	300-600	300-600	200-400	200-400

Fig. 2. Blood pressure measurements in the sitting position and the daily dosage of vasopressor  
 PD : peritoneal dialysis, HD : hemodialysis, DW : dry weight, CTR : cardiothoracic ratio

なお、血糖コントロールの悪化はなく、糖尿病治療薬の追加も不要であった。

## 考 察

今回われわれは、幼少期より未治療で経過した aGHD 患者が糖尿病性腎症による末期腎不全に至った例を経験した。GHD は、2 種類以上の GH 分泌負荷試験における GH 頂値が 3 ng/mL 以下であり、小児期発症であれば成長障害を伴うものと定義され、GH 頂値 1.8 ng/mL 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/mL 以下) を重症例とみなす。本例は重症 aGHD の基準を満たしている。わが国では、GHD に対する GH 治療は 1975 年より開始されているが、成長障害の改善が目的であったため、投与は小児期に限られていた。しかし、GH は生涯にわたって分泌され<sup>2)</sup>、蛋白や糖、脂質代謝などに関与し、身体の恒常性維持に重要な働きを有しており、実際に GH 不足では動脈硬化の進展から心血管系疾患による標準化死亡率が高いことも報告され<sup>3)</sup>、欧米に続き 2006 年 4 月より重症 aGHD への補充治療が承認されている。

本例では経過中に徐々に慢性的な血圧低下、さらに著明な起立性低血圧を呈するようになったが、GH 補充により臨床症状の改善を認めている。aGHD における臨床症状として血圧低下は一般的ではないが、左室容積を減らし、特に労作時の左室駆出率 (EF) を著しく低下させるという報告はみられた<sup>4)</sup>。本例では心臓超音波検査にて明らかな EF

の低下は認めなかったが、立位をとるときなど、体動時に明らかな血圧低下を認めており、運動耐容能が著しく低下していた可能性は考えられた。本例ではほかに糖尿病性神経障害の要素も当然加味すべきであるし、血圧低下の原因を一元的に説明することは困難であるが、一般に成人発症例のほうが IGF-1 の低下が少ないと報告されており<sup>5)</sup>、本例のように未治療のまま経過した小児期発症の重症 aGHD では、長期にわたり GH 欠乏状態が持続するため、より重篤な臨床症状を呈する可能性、または慢性経過により典型的な臨床症状を発現しにくい可能性が考えられ、aGHD と臨床症状の関連性の解釈は非常に難しい。GH 補充により実際に血圧が安定化したことは、aGHD と低血圧の関連を裏付けるものと考えられた。

本例は重症 aGHD の診断基準を満たすことから、GH 補充の適応と考えられたが、糖尿病性腎症による末期腎不全患者であったことから、当初治療を見送られた。わが国では、血糖コントロールの悪化を理由に糖尿病合併患者への GH 補充は原則禁忌とされている。GH が血糖上昇作用を持つためであるが、厳格に血糖モニタリングを行いながら少量より投与を開始し、必要に応じ糖尿病治療薬を併用することで、糖尿病患者であっても比較的 safely GH 補充を行うことができ、QOL や予後の改善などが期待できることから、欧米をはじめとした各国では糖尿病患者への使用が認められており、わが国でも議論が行われている。また近年海外では、維持透析患者の PEM に対する少量 GH 補充が、除脂肪体重や血清 Alb 値、健康関連 QOL (HRQOL) の改善、

さらには死亡率の低下につながる可能性があるとして、糖尿病性腎症を含めた維持透析患者に対する効果を検討するための大規模無作為臨床試験が行われている<sup>1)</sup>。実際に、過去にも HD 患者や CKD ステージ 3~5 期の慢性腎臓病患者に対する GH 投与を行った報告は複数あり、体組成の改善、エリスロポエチンの上昇やレプチンの上昇、副甲状腺ホルモン(PTH)感受性の上昇などが認められ、生命予後の改善が期待されている<sup>6~10)</sup>。いずれの報告でも糖尿病性腎症を原疾患とする患者が含まれており、一部の患者で糖尿病治療薬の調整を要しているものの、コントロール困難な症例はなかった。糖尿病合併例では、易感染状態にあること、心血管イベント発症リスクが高いことなどから、厳格な血糖管理下であれば、体脂肪率の是正や動脈硬化の抑制など、GH 補充による恩恵はより大きいと考えられ、今後その適応に関しては議論の余地があるように思われた。なお HD において、IGF-1 の低下はごく軽度にとどまるものの、活性型 IGF-1 が著明に低下することが示されており<sup>11)</sup>、HD 患者に対して適正量の GH 補充を行うことは、前述の効果に加えて、透析後の疲労感の軽減などの効果も期待され、更なる症例の蓄積が待たれる。また CKD 患者への GH 投与に関しては、高用量投与で尿毒症性心筋炎が悪化することがあるとの報告もあるが<sup>12)</sup>、一定の見解は得られていない。本例では背景疾患としての aGHD に対する治療を目的とした投与であったため、IGF-1 値のモニタリングを行いながら aGHD 治療ガイドラインに準じた投与を行ったが、経過中に尿毒症性心筋炎を含めた有害事象は認めず、血圧の安定化により安全に HD を施行することが可能となった。腎性貧血や CKD-MBD に対する明らかな影響は本例では認められなかった。

aGHD で維持透析を行っている症例は検索しえた限りでは報告がないが、本例では GH 補充により血圧維持が可能となり、外来 HD が可能となった非常に稀な症例であると考えられた。しかし、必ずしも内分泌学的異常と臨床症状が一元的に結びつかない点も多く、糖尿病合併症など複数の要素が修飾されている可能性があり、病態を十分に把握することが難しい。維持透析患者への GH 製剤の長期投与に関しても十分な報告がなく、安全性や有効性が確立されていないため、今後も定期的に GH、IGF-1 を含めた内分泌の検査に加え、糖尿病や CKD に伴う種々の合併症の多面的な評価を継続的に行い、慎重な経過観察を行っていきたい。

## 結 語

幼少期より未治療で経過した aGHD に、2 型糖尿病を原疾患とする末期腎不全を合併した症例を経験した。GH 補充が結果的に CKD 管理にも良好な効果を与えた貴重な症例と考えられる。GHD は稀な病態ではあるが、適切な治療介入により著しい ADL の改善が見込める場合もある。糖尿病患者および末期腎不全患者への GH 補充については、更なる検討が望まれる。

## 謝 辞

筑波大学での内分泌学的検査および入院中の腹膜透析管理をご快諾いただいた筑波大学内分泌代謝糖尿病内科、腎臓内科の諸先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, Djurhuus CB, El Nahas M, Feldt-Rasmussen B, Lange M, Mitch WE, Wanner C, Wiedemann J, Ikizler TA. OPPORTUNITY™: A randomized clinical trial of growth hormone on outcome in hemodialysis patients. *Clin J An Sac Nephrol* 2008 ; 3 : 1741-1751.
2. Ho KK, Hoffman DM. Aging and growth hormone. *Horm Res* 1993 ; 40 : 80-86.
3. Rosen T, Bengtsson BÅ. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 ; 336 (8710) : 285-288.
4. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Longobardi S, Esposito V, Merola B. Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 1997 ; 155(Suppl 1) : S33-S37.
5. Fideleff HL, Chervin A, Giaccio A, Sobrado P, Barmat R, Boquete H. Adult growth hormone deficiency. Metabolic alterations and evaluation of different risk groups. *Medicina* 2004 ; 64 : 13-19.
6. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi Fanelli F, Luciani G. Malnutrition in hemodialysis patients : what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 371-386.
7. Niemczyk S, Sikorska H, Wiecek A, Zukowska-Szzechowska E, Zalecka K, Górczynska J, Kubik M, Czerwińska B, Gósek K, Veldhuis JD, Wagner DA, Gaudreau P, Hakonen T, Kay SW, Jouhikainen T, Schaefer F. A super-agonist of growth hormone-releasing hormone causes rapid improvement of nutritional status in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77(5) : 385-387.
8. Fischer DC, Nissel R, Puhmann A, Mitzner A, Tiess M, Schmidt R, Haffner D. Differential effects of short-term

- growth hormone therapy on the cardiovascular risk profile in patients with chronic kidney disease : a pilot study. *Clin Nephrol* 2009 ; 72 (5) : 344-352.
9. Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis : Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1297-1306.
  10. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W, Gafter U, Lai KN, Wiedemann J, Christiansen JS, El Nahas M ; the Adult Patients in Chronic Dialysis (APCD) Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2161-2171.
  11. Ifarsen P, Chen JW, Tietze I, Christiansen JS, Flyvbjerg A, Frystyk J. Marked reductions in bioactive insulin-like growth factor I (IGF-I) during hemodialysis. *Growth Horm IGF Res* 2010 ; 20 (2) : 156-161.
  12. Rabkin R, Awwad I, Chen Y, Ashley AE, Sun D, Sood S, Clusin W, Heidenreich P, Piecha, G Gross ML. Low-dose growth hormone is cardioprotective in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1774-1783.