

HIPOGLICEMIA SEVERĂ PERSISTENTĂ PRIN DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE

Dr. Corina Duncescu¹, Asist. Univ. Dr. Monica Mărăzan^{1,2}, Dr. Adela Chiriță-Emandi¹,
Asist. Univ. Dr. Ramona Stroescu^{1,2}, Prof. Dr. Ioana Micle^{1,2}

¹Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Introducere. În copilărie, hipoglicemia persistentă are un impact negativ major asupra dezvoltării structurale și funcționale a creierului. În perioada de sugar, hipoglicemia poate fi forma de prezentare a deficitului de hormon de creștere (GH).

Scop. Prezentarea evoluției sub tratament substitutiv cu GH în cazul unei fetițe cu hipoglicemie severă persistentă din perioada de sugar.

Material și metodă. Copilul se internează în clinica noastră la 3 ani în vederea stabilirii etiologiei și tratamentului hipoglicemiilor. Am realizat profilul somatometric, biologic și hormonal până în momentul prezentării în clinica noastră. Pe lângă somatometrie, am obținut determinări sanguine metabolice și hormonale repetate, testul de stimulare a secreției de GH cu arginină, radiografie de vârstă osoasă. Interpretarea rezultatelor a fost îngreunată de tratamentul cu Prednison „a la longue” (2 ani și 6 luni), instituit la debutul hipoglicemiilor.

Rezultate. Am stabilit diagnosticul de hipoglicemie severă persistentă prin deficit de GH și am instituit tratamentul substitutiv. Evoluția a fost spectaculoasă atât din punct de vedere al simptomatologiei, cât și somatometric, biologic și hormonal.

Concluzii. Managementul unui copil cu hipoglicemie severă persistentă este dificil și impune o abordare complexă. În cazul de față, certitudinea diagnostică a venit odată cu evoluția spectaculoasă sub tratament substitutiv cu hormon de creștere uman recombinat.

Cuvinte cheie: hipoglicemie persistentă, deficit GH, tratament substitutiv

INTRODUCERE

La sugari și copii mici, majoritatea producției endogene de glucoză este utilizată de metabolismul cerebral, existând chiar o corelație între producția de glucoză și greutatea creierului (1). Deoarece creierul crește cel mai rapid în primul an de viață și pentru că mare parte din turnover-ul glucozei este utilizat de metabolismul cerebral, hipoglicemiile repetate sau persistente au un impact negativ major asupra dezvoltării structurale și funcționale a creierului.

Hipoglicemia persistentă are cauze multiple. În perioada de sugar, hipoglicemia poate fi forma de prezentare a deficitului de hormon de creștere (GH), incidența acesteia putând să ajungă până la 50% în unele forme de panhipopituitarism (1, 2).

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm evoluția sub tratament substitutiv cu GH în cazul unei fetițe cu hipoglicemie severă persistentă din perioada de sugar.

Motivul internării: Iasmina H. se internează în clinica noastră la 3 ani, în aprilie 2010, în vederea stabilirii etiologiei și tratamentului hipoglicemiilor persistente.

Antecedente heredo-colaterale: este al treilea copil al unor părinți afirmativ sănătoși, având 2 surori fără probleme evidente de sănătate. Mama a prezentat 2 avorturi spontane de etiologie neprecizată.

Antecedente personale fiziologice: s-a născut la termen (vârsta gestațională 40 săptămâni), cu o greutate de 2.600 de grame și o talie de 47 cm. A primit la naștere un scor APGAR de 9.

Adresa de corespondență:

Dr. Corina Duncescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Str. Dr. Iosif Nemoianu Nr. 2, Timișoara

Antecedente personale patologice: Iasmina H. a fost internată în repetate rânduri, începând cu vârsta de 6 luni, pentru convulsii hipoglicemice de etiologie neprecizată pentru care a fost tratată cu prednison (5 mg/zi: 0,74-0,33 mg/kgc/zi) și diferite regimuri terapeutice anticonvulsivante.

Istoricul bolii: boala devine evidentă clinic la 6 luni, când copilul prezintă convulsii hipoglicemice tonico-clonice generalizate. În ciuda investigațiilor multiple, realizate în 3 clinici universitare din țară, etiologia hipoglicemiei persistente nu a putut fi stabilită. Medicația anticonvulsivantă nu a reușit să țină sub control simptomatologia copilului.

Examen obiectiv: somatometria relevă o greutate de 15 kilograme (percentila 75 pentru sex și vârstă) și o talie de 78 cm (sub percentila 3 pentru sex și vârstă). Scorul deviației standard (SDS) pentru talie a fost de - 4,65. Am remarcat un ușor retard în achizițiile psiho-motorii, examenul obiectiv fiind în rest ne semnificativ.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Profilul metabolic și hormonal înainte de internare

La evaluările ce au precedat internarea în clinica noastră, valoarea minimă a glicemiei bazale a fost de 14 mg/dl, insulinemia a fost în mod constant peste 3 μU/ml, iar raportul insulinemie/glicemie a fost, cu o excepție, sub 0,4. Corpii cetonici urinari nu au fost decelați în niciuna din probele prelevate, neputându-se preciza dacă acestea au fost probe critice. Valoarea GH dintr-o probă sangvină critică (în care glicemia a fost extrem de scăzută) a fost sub valorile punctuale normale. Valorile tiotropinei (TSH) și ale hormonului adrenocorticotropic (ACTH) au fost constant în limite normale. Valoarea cortizolului la ultima evaluare, în aprilie 2009, a fost extrem de scăzută.

Profilul metabolic și hormonal la internare

Am obținut în mod repetat valori sub 50 mg/dl ale glicemiei, probele sangvine și urinare fiind astfel probe critice. Insulinemia s-a menținut peste 3 μU/ml, raportul insulinemie/glicemie rămânând sub 0,4. În una dintre probele critice urinare au fost identificați corpi cetonici.

TSH-ul a fost în limite normale, iar valorile ACTH-ul și cortizolul au fost extrem de scăzute. Testul de stimulare a secreției de GH cu arginină, efectuat după sistarea progresivă a terapiei cu prednison, a relevat un deficit parțial de GH. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) s-a situat în limite normale (Tabelul 1).

TABELUL 1. Profilul metabolic și hormonal la internare¹

Investigație	Valori normale	Apr. 2010	Mai 2010
Glucoză mg/dl	50-100	15	40
Insulină μU/ml	3- 17	7,3	10,2
I/G Ratio	< 0.4	0,48	0,25
Corpi cetonici urinari	absent	prezent	-
TSH μU/ml	0,49- 4,67	2.11	-
Cortizol a.m. ng/dl	6,2-19,4	-	0,8
ACTH pg/ml	7,2-63,3	-	1
IGF1 ng/ml	49-289	156	-

¹I/G semnifică raport insulină/glucoză, GH hormon de creștere, IGF1 factor de creștere insulin-like, TSH tiotropina, ACTH hormon adrenocorticoid.

Radiografia de pumn a stabilit o vârstă osoasă de 3 ani, corespunzătoare sexului feminin.

Diagnostic pozitiv și diferențial: pe baza profilului somatometric (deficit statural), metabolic (raport insulinemie/glicemie sub 0,4, corpi cetonici prezenți în proba critică urinară) și hormonal (deficit de GH la testul de stimulare cu arginină) am stabilit diagnosticul de deficit sever de GH (Tabelul 2). Diagnosticul diferențial cu hiperinsulinismul idiopatic și deficitul statural iatrogen (postcorticoterapie) este prezentat în Tabelul 2.

TABELUL 2. Diagnostic pozitiv și diferențial²

	Iasmina H. (diagnostic pozitiv)	Hiperinsulinism	Deficit de ACTH ± GH	Terapia cu prednison
Greutate la naștere	↓	↑	normal/↑	-
Talie la naștere	↓	↑	normal/↑	-
Creșterea	încetinită	obezitate	încetinită	încetinită
I/G	0,06-1,1	> 0,4	< 0,4	-
Corpi cetonici urinari	prezenți (1 probă)	absenți	prezenți	-
GH	↓	ușor ↑	↓	↓
IGF1	normal	↑	↓	↓
ACTH	↓	normal	↓	↓
Cortizol a.m.	↓	ușor ↑	↓	↓

²I/G semnifică raport insulină/glucoză, GH hormon de creștere, IGF1 factor de creștere insulin-like, ACTH hormon adrenocorticoid

TRATAMENT

Am sistat progresiv terapia cu prednison. Am administrat synacten pentru stimularea secreției hipofizare de ACTH. Am instituit tratament substitutiv cu hormon de creștere uman recombinat (rhGH) în doză de 0,025 mg/kgc/zi, o dată pe zi, la ora 22:00. Am menținut tratamentul anticonvulsivant.

EVOLUȚIE

Evoluția a fost spectaculoasă atât din punct de vedere al simptomatologiei, cât și somatometric, biologic și hormonal. În Fig. 1 sunt prezentate comparativ profilurile glicemice înainte și după inițierea terapiei substitutive.

Sub tratamentul cu rhGH, episoadele de hipoglicemie au devenit din ce în ce mai rare, având manifestări ușoare, iar crizele convulsive au dispărut. Copilul este în continuare sub tratament anti-convulsivant.

În decurs de 9 luni, Iasmina H. a crescut 10 cm în înălțime, în martie 2011 având o talie de 93.5 cm (Fig. 2) și un SDS de -3.6.

Valorile glicemiei s-au menținut peste 100 mg. IGF1, ACTH-ul și cortizolul au avut valori normale la ultimele determinări.

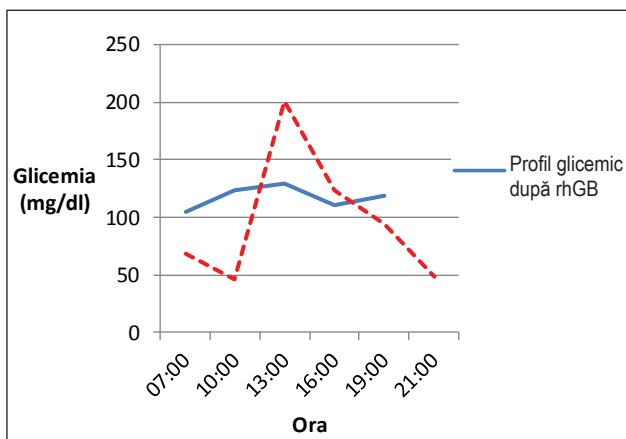


FIGURA 1. Profilurile glicemice înainte și după inițierea terapiei substitutive cu rhGH³

³rhGH semnifică hormon de creștere uman recombinat

DISCUȚII

Influența somatometriei la naștere asupra celei ulterioare

Iasmina H. a fost un nou-născut mic pentru vârsta gestațională. Deși 10% dintre acești copii nu recuperează talia și greutatea (3), nomogramele corespunzătoare demonstrează că evoluția sugarului a fost normală din punct de vedere somatometric până la momentul debutului bolii. În plus, atât Ogivlv, cât și Pena și col. raportează o decelerare a creșterii la sugarii cu deficit de GH în jurul vârstei de 6 luni (4, 5).

Definirea probelor biologice critice

Diagnosticul etiologic al hipoglicemiei persistente severe la sugar este extrem de dificil. Pentru stabilirea diagnosticului este necesară o gamă largă de investigații paraclinice (1). De asemenea, momentul în care sunt recoltate probele biologice este esențial. Pentru o acuratețe înaltă a diagnosticului, sunt necesare probe biologice critice, și anume probe sangvine și/sau urinare recoltate în momentul în care copilul este hipoglicemic (1, 6, 7). Acest mod particular de recoltare este extrem de dificil la sugar și copilul mic. Cu toate acestea, diagnosticul nostru se bazează pe rezultatele analizelor obținute din probe critice sangvine/urinare.

Probleme de interpretare a investigațiilor biologice

A fost demonstrat că valori punctuale ale GH, chiar din probe critice, sunt insuficiente pentru

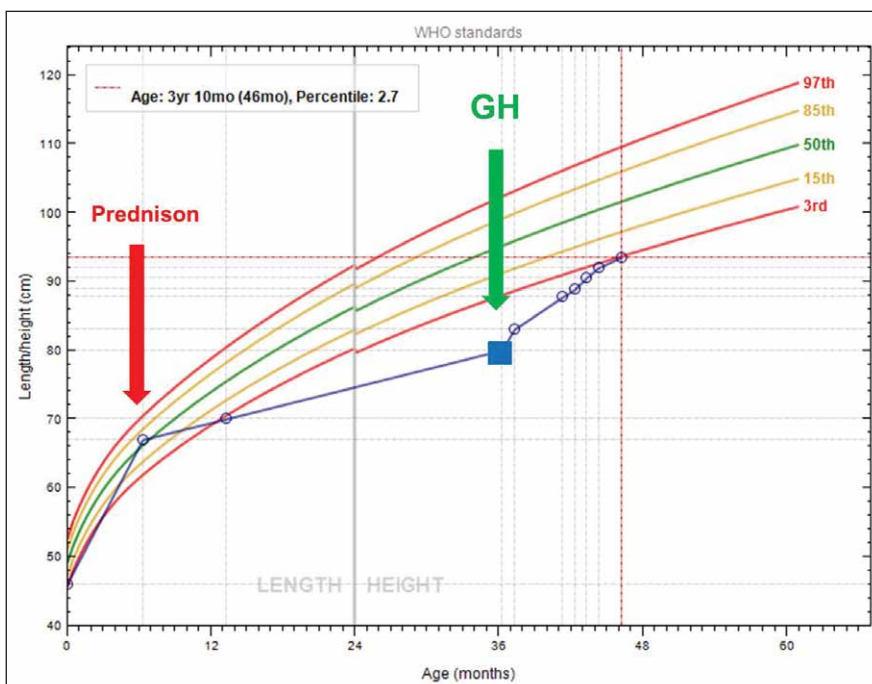


FIGURA 2. Evoluția taliei⁴

⁴GH semnifică hormon de creștere, WHO World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății), length – talia, age – vârstă

stabilirea diagnosticului de deficit de GH (8). De aceea am efectuat testul de stimulare cu arginină. Statusul hipoglicemic al copilului ne-a împiedicat să efectuăm testul de stimulare cu insulină.

Interpretarea rezultatelor investigațiilor paraclinice a fost îngreunată de tratamentul cu prednison „a la longue” (2 ani și 6 luni), instituit la vârsta de 7 luni, acesta putând determina deficit statural secundar și supresia axului hipotalamo-corticosuprarenal. Un deficit statural determinat de corticoterapie ar fi fost însoțit de o vârstă osoasă avansată. Aceasta a fost în concordanță cu vârsta cronologică în cazul nostru. În plus, Simmonds și col. au arătat că doze mult mai mari decât cele primite de pacienta noastră au permis o creștere normală (9).

Hiperinsulinismul idiopatic determină hipoglicemie persistentă, dar se asociază cu exces ponderal/obezitate, valori peste 0,4 ale raportului insulinemie/glicemie, absența corpurilor cetonice urinari. GH și ACTH sunt ușor crescuți, cortizolul are valori normale, iar IGF1 este crescut (1, 10, 11).

Valoarea normală a IGF1 în cazul nostru poate fi explicată de asocierea deficitului de GH cu o moderată hiperinsulinemie. În deficitul de GH, vârsta osoasă este mai mică decât cea cronologică. În cazul nostru, corespondența dintre vârsta osoasă și cea cronologică este explicată de tratamentul îndelungat cu prednison.

Mai multe studii internaționale au arătat că, sub tratament substitutiv, recuperarea creșterii este posibilă la copiii cu deficit congenital de GH (4, 5, 12). Astfel, evoluția favorabilă a fetei sub tratament cu rhGH reprezintă un element retrospectiv de diagnostic pozitiv.

CONCLUZII

Diagnosticul etiologic al hipoglicemiei severe persistente este dificil și impune o abordare complexă. În cazul de față, certitudinea diagnostică a venit odată cu evoluția spectaculoasă sub tratament substitutiv cu rhGH.

Persistent severe hypoglycemia due to growth hormone deficiency

Dr. Corina Duncescu¹, Asist. Univ. Dr. Monica Marazan^{1,2},

Dr. Adela Chirita-Emandi¹, Asist. Univ. Dr. Ramona Stroescu^{1,2}, Prof. Dr. Ioana Micle^{1,2}

¹*1st Pediatric Clinic, „Louis Țurcanu” Emergency Hospital for Children, Timișoara, Romania*

²*„Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania*

ABSTRACT

Introduction. In children, persistent hypoglycemia has a major negative impact on structural and functional brain development. In infants, hypoglycemia may be the presenting feature of growth hormone (GH) deficiency.

Aim. We present the outcome of GH substitution in a girl with persistent severe hypoglycemia since infancy.

Material and methods. The child was admitted in our clinic at age three in order to establish the etiology and proper treatment of the hypoglycemia. We assessed growth, as well as the biological and hormonal profile, until the presentation in our clinic. In addition to anthropometric measurements, we obtained repeated metabolic and hormonal serum tests, a GH stimulation test with arginine, bone age X-ray. Interpreting the results was difficult considering the long time treatment with prednisone (2 years and 6 months), started at the onset of the hypoglycemia.

Results. We established that the persistent severe hypoglycemia was due to GH deficiency and started recombinant human growth hormone (rhGH) substitution. The outcome was spectacular in terms of symptoms, anthropometric, biological and hormonal profile.

Conclusions. The etiologic diagnosis of persistent severe hypoglycemia is difficult and requires an extensive approach. In this case, the certainty of the diagnosis was established by the spectacular outcome on rhGH substitution.

Key words: persistent hypoglycemia, GH deficiency, rhGH

INTRODUCTION

In infants and young children, the vast majority of endogenous glucose production is used for brain metabolism; there is even a correlation between glucose production and brain weight (1). As the

brain grows the fastest during the first year of life and the most part of the glucose turnover is used by brain metabolism, repeated or persistent hypoglycemia has a major negative impact on the structural and functional brain development.

Persistent hypoglycemia has multiple causes. In infancy, hypoglycemia may be the presentation of growth hormone (GH) deficit; its incidence may reach up to 50% in some forms of panhypopituitarism (1, 2).

CASE PRESENTATION

We present the outcome of human recombinant growth hormone (rhGH) substitution in a girl with persistent severe hypoglycemia since infancy.

Grounds for admission: Iasmina H. of female gender is hospitalized in our clinic at 3 years, in April 2010, in order to establish the etiology and treatment of persistent hypoglycemia.

Family history: she is the third child of healthy genitors and has two sisters with no obvious health problems. Her mother presented two spontaneous abortions of unknown etiology.

Personal history: she was born at term (gestational age 40 weeks), having a weight of 2,600 grams and a height of 47 cm. She received at birth an APGAR score of 9. Iasmina H. was hospitalized several times since the age of 6 months for repeated hypoglycemic seizures of unknown etiology for which she was treated with prednisone (5 mg/day: 0.77-0.34 mg/bw/day) and different anticonvulsant regimens.

History of the disease: the disease became clinically evident at 6 months when the child had hypoglycemic generalized tonic and clonic seizures. Despite multiple investigations, conducted in three Romanian university clinics, the etiology of the persistent hypoglycemia could not be established. Anticonvulsant medications failed to control the child's symptoms.

Physical: the somatometric measurements revealed a weight of 15 kg (the 75th centile for sex and age) and a height of 78 cm (less than the 3rd centile for sex and age) as shown in Fig. 1.

The standard deviation score (SDS) for height was - 4.65. We noticed a slight psycho-motor delay, the physical examination being otherwise insignificant.

LABORATORY INVESTIGATIONS

Metabolic and hormonal profile prior to admission

In the evaluations that have preceded the admission to our clinic, the minimum value of basal blood glucose was 14 mg/dl, insulin levels were constantly above 3 μ U/ml, and the insulin/glucose ratio was, with one exception, under 0.4. Urinary

ketones were not detected in any of the samples, but we could not determine whether these were critical blood samples. The GH value from a critical blood sample (which had an extremely low blood sugar) was below the normal point. The values of serum tirotropin (TSH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) have been consistently within normal limits. Cortisol value at the last evaluation in April 2009 was extremely low.

Metabolic and hormonal profile at admission

We repeatedly obtained glucose values below 50 mg/dl of, thus blood and urine samples were critical blood samples. Insulin levels remained above 3 μ U/ml, the insulin/glucose ratio remained under 0.4. In one of the critical urine samples we identified ketones.

TSH was within normal limits and the values of ACTH and cortisol were extremely low. GH stimulation tests with arginine, performed after tapering prednisone therapy, revealed a GH deficiency. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) was within normal limits (Table 1).

TABLE 1. Metabolic and hormonal profile on admission¹

Critical blood sample	Normal range	Apr. 2010	May 2010
Glucose mg/dl	50-100	15	40
Insulin μ U/ml	3-17	7.3	10.2
I/G Ratio	< 0.4	0.48	0.25
Ketones In Urine	absent	present	-
TSH μ U/ml	0.49- 4.67	2.11	-
Cortisol a.m. ng/dl	6.2-19.4	-	0.8
ACTH pg/ml	7.2-63.3	-	1
IGF1 ng/ml	49-289	156	-

¹ I/G denotes insulin/glucose ratio, GH growth hormone, TSH tirotropin, ACTH adrenocorticotrophic hormone, IGF1 insulin-like growth factor

Wrist radiography showed a bone age of 3 years, corresponding to the female gender.

Positive and differential diagnosis

Based on the somatometric (short stature), metabolic (insulin/glucose ratio below 0.4, urinary ketones present in the critical urine sample) and hormone profile (GH deficient in arginine stimulation test), we established the diagnosis of severe deficiency GH (Table 2). Differential diagnosis with idiopathic hyperinsulinism and iatrogenic short stature (after prednisone therapy) is presented in Table 2.

TREATMENT

We tapered prednisone therapy. She received synacten for promoting ACTH secretion from the

TABLE 2. Positive and differential diagnosis²

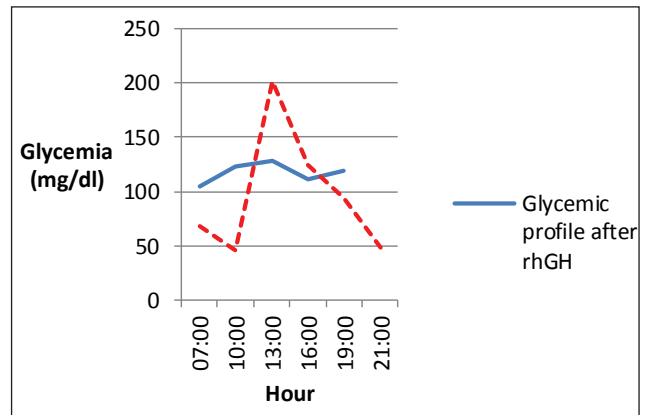
	Iasmina H. (positive diagnosis)	Hyper- insulinism "critical samples"	ACTH ± GH Deficiency	Pred- nisone Therapy
Birth Weight	↓	↑	normal/↑	-
Birth Height	↓	↑	normal/↑	-
Growth	impaired	obesity	impaired	impaired
I/G Ratio	0.06-1.1	> 0.4	< 0.4	-
Urinary Ketones	1 time present	absent	present	-
GH	↓	Slightly ↑	↓	↓
IGF1	normal	↑	↓	↓
ACTH	↓	normal	↓	↓
Cortisol a.m.	↓	Slightly ↑	↓	↓

²I/G denotes insulin/glucose ratio, GH growth hormone, IGF1 insulin-like growth factor, ACTH adrenocorticoid hormone, ↓ low, ↑ high

pituitary gland. We established substitution treatment with rhGH at a dose of 0.025 mg/kg/day once a day, at 10:00 p.m. We continued the anticonvulsant treatment.

Outcome: the outcome was spectacular in terms of symptoms, anthropometric, biological and hormonal profile. Glycemic profiles before and after the start of rhGH therapy are presented in Fig. 1. Under substitution therapy hypoglycemia episodes have become increasingly rare, with mild symptoms, while seizures disappeared. The child is still under anticonvulsant therapy.

Within 9 months, Iasmina H. grew 10 cm in height, in March 2011 measuring 93.5 cm (Fig. 2). The SDS for height was -3.6. Glucose values were

**FIGURE 1.** Glycemic profiles before and after the start of rhGH substitution³

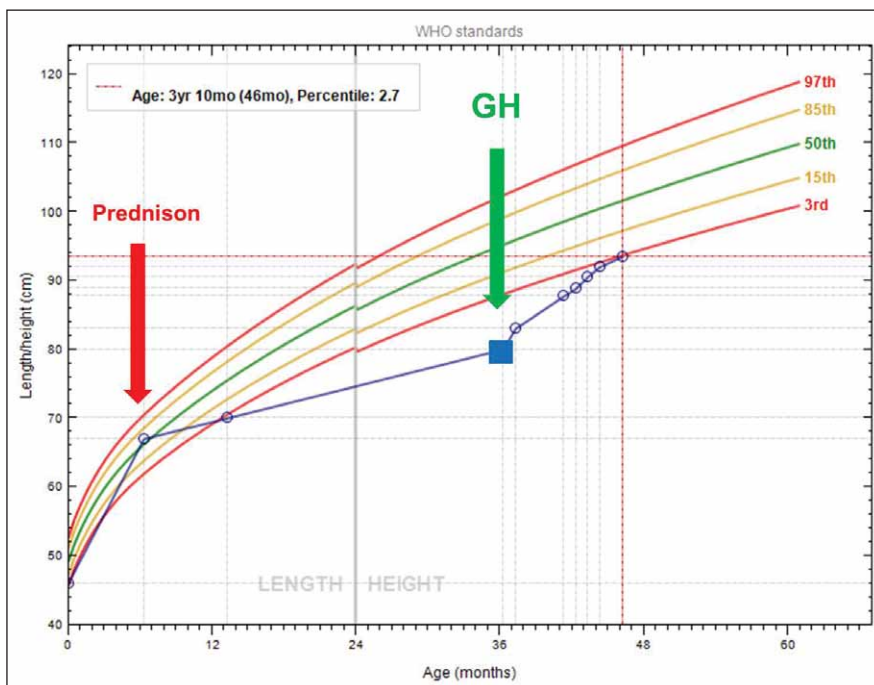
³rhGH denotes recombinant human growth hormone

maintained above 100 mg. IGF1, cortisol and ACTH levels at the last admission have been in normal range.

DISCUSSION

The influence of birth length on subsequent height:

I.H. was a small for gestational age newborn. While 10% of these children do not recover height and weight (3), the growth chart for height shows that the infant's development was normal until the onset of the disease. In addition, both Ogilvy and Pena et al. reported a deceleration of growth in GH-deficient infants around the age of 6 months (4, 5).

**FIGURE 2.** Height outcome⁴

⁴GH denotes growth hormone, WHO denotes World Health Organization

Defining critical biological samples

The etiologic diagnosis of severe persistent hypoglycemia in infants is extremely difficult. A wide range of laboratory investigations is necessary for a proper diagnosis (1). Also, the timing when biological samples are taken is essential. For high diagnosis accuracy critical biological samples are needed, namely blood and/or urine samples when the child is hypoglycemic (1, 6, 7). This particular type of collecting biological samples is extremely difficult in infants and small children. However, our diagnosis is based on results obtained from critical blood/urine samples.

Interpretation of biological investigations

It was demonstrated that singular GH values, even in critical samples are insufficient to establish the diagnosis of GH deficiency (8). Therefore we performed an arginine stimulation test. The hypoglycemic status of the child prevented us to perform the insulin stimulation test.

Interpreting the results was difficult considering the long time treatment with prednisone (2 years and 6 months), started at the onset of the hypoglycemia, established the age of 7 months. This therapy may cause secondary short stature and hypothalamo-adrenal axis suppression. In this case bone age would have been advanced. In our patient bone age is in concordance with chronological age.

Furthermore, Simmonds et al. showed that much higher doses than those received by our patient allowed a normal growth (9).

Persistent idiopathic hyperinsulinism is associated with hypoglycemia, but is linked with overweight/obesity, an insulin/glucose ratio above 0.4 and the absence of urinary ketones. GH and ACTH are slightly raised, cortisol is normal, and IGF1 is increased (1, 10, 11).

The IGF1 normal value in our case is explained by the association of GH deficiency with moderately high insulin levels. Bone age is decreased in GH deficiency. In our case, the correlation between bone and chronological age is explained by prolonged treatment with prednisone.

Several international studies have shown that with substitution treatment, growth recovery is possible in children with congenital GH deficiency (4, 5, 12). Thus, the favorable outcome of the patient under rhGH treatment is a positive element of retrospective diagnosis.

CONCLUSIONS

The etiologic diagnosis of persistent severe hypoglycemia is difficult and requires an extensive approach. In this case, the certainty of the diagnosis was established by the spectacular outcome on rhGH substitution.

REFERENCES

1. **Stoll B.J.** – The Endocrine System. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Kasper DL, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA:Elsevier; 2007:2308-2316
2. **Jean-Claude Carela, Frédéric Huetb, Jean-Louis Chaussain** – Treatment of Growth Hormone Deficiency in Very Young Children; *Horm Res* 2003; 60(suppl 1):10-17
3. **Argente J., Mehls O., Barrios V.** – Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr. Nephrol.* 2010 Apr; 25(4):679-685
4. **Ogilvy-Stuart A.L.** – Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm. Res.* 2003; 60(Suppl 1):2-9
5. **Pena-Almazan S., Buchlis J., Miller S., Shine B., MacGillivray M.** – Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Dec; 86(12):5691-5694
6. **Crofton P.M., Midgley P.C.** – Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch. Dis. Child.* 2004 May; 89(5):472-478
7. **Morris A.A., Thekera A., Wilks Z., Clayton P.T., Leonard J.V., Aynsley-Green A.** – Evaluation of fasts for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. *Arch Dis Child.* 1996 Aug; 75(2):115-119
8. **Kelly A., Tang R., Becker S., Stanley C.A.** – Poor Specificity of Low Growth Hormone and Cortisol Levels During Fasting Hypoglycemia for the Diagnoses of Growth Hormone Deficiency and Adrenal Insufficiency. *Pediatrics.* 2008 Sep 1; 122(3):e522-528
9. **Simmonds J., Grundy N., Trompeter R., Tullus K.** – Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2010 Feb; 95(2):146-149
10. **Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A.** – Hyperinsulinism in Infancy and Childhood: When an Insulin Level Is Not Always Enough. *Clin Chem.* 2008 Feb 1; 54(2):256-263
11. **Dunne M.J., Cosgrove K.E., Shepherd R.M., Aynsley-Green A., Lindley K.J.** – Hyperinsulinism in Infancy: From Basic Science to Clinical Disease. *Physiol. Rev.* 2004 Jan 1; 84(1):239-275
12. **Huet F., Carel J.C., Nivelon J.L., Chaussain J.L.** – Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. *Eur. J. Endocrinol.* 1999 Jan; 140(1):29-34