

Małgorzata Wójcik<sup>1</sup>, Agata Zygmunt-Górska<sup>1</sup>, Magdalena Wąs<sup>2</sup>, Katarzyna Doleżał-Oftarzewska<sup>1</sup>,  
Jerzy Starzyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii  
*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

# Wstępne wyniki leczenia ciężkiego niedoboru wzrostu u dzieci z młodzieńcym idiopatycznym zapaleniem stawów i niedoborem hormonu wzrostu

The treatment of severe growth failure in children with juvenile idiopathic arthritis and growth hormone deficiency – preliminary results

## STRESZCZENIE

WSTĘP. Niedobór wzrostu należy do głównych niespecyficznych objawów młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA) i dotyczy, w zależności od postaci i ciężkości choroby, 11–90% pacjentów. Wydaje się, że u około 70% tych chorych może być skuteczne leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH). Celem pracy była ocena wstępnych wyników leczenia ciężkiego niedoboru wzrostu w przebiegu JIA z towarzyszącym niedoborem GH przy zastosowaniu rhGH.

MATERIAŁ I METODY. Spośród 10 chorych (4 chłopców, 6 dziewcząt) w wieku 6–15,5 (średnia 12,2 roku) z niedoborem wzrostu [(-)7,7–(-)2,4] SDS do leczenia rhGH zakwalifikowano 5 chorych (2 chłopców, 3 dziewczynki) na podstawie wykazania u nich współistniejącego niedoboru GH. Wszyscy otrzymywali glikokortykosteroidy (GKS) w średniej dawce 0,08–1,4 mg/kg/24 h w przeliczeniu na prednizon, 3 chorych, u których zastosowano leczenie rhGH, oraz wszyscy nieleczeni rhGH otrzy-

mywali ponadto lek blokujący czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (Etanercept).

WYNIKI. W pierwszym roku leczenia rhGH w dawce 0,03–0,06, średnio 0,047 mg/kg mc./dobę, uzyskano zwiększenie szybkości wzrastania z 0–3,2; średnio 1 cm/rok do 0,3–16; średnio 3,3 cm/rok, wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 z 69,1–331,1; średnio 197,5 ng/ml do 335–716,9; średnio 526 ng/ml. W trakcie 16,6 pacjentolat (5 pacjentów, indywidualny czas leczenia 1,8–4,5; średnio 3,8 roku) w czterech przypadkach leczenie rhGH spowodowało zwiększenia wysokości ciała o 0,1–2,2 SD. U chorych nieleczonych rhGH nie obserwowano przyspieszenia wzrastania. WNIOSKI. U chorych z JIA stosowanie rhGH w dawce zbliżonej do 0,047 mg/kg mc./dobę poprawia szybkość wzrastania i wzrost końcowy. Wyniki leczenia mogą się różnić u poszczególnych chorych z JIA i są tym lepsze, im mniejszy jest niedobór wzrostu w momencie rozpoczęcia leczenia oraz mniejsze nasilenie procesu zapalnego.

**Słowa kluczowe:** młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, niedobór wzrostu, hormon wzrostu

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 2, 67–71

## ABSTRACT

INTRODUCTION. Short stature is one of the major, nonspecific features of juvenile idiopathic arthritis (JIA), that affects, in depen-

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Wójcik  
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii PAIP CMUJ  
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków  
tel.: 12 658 12 77 faks: 12 658 10 05  
e-mail [endodim@cm-uj.krakow.pl](mailto:endodim@cm-uj.krakow.pl)  
Copyright © 2010 Via Medica  
Nadesłano: 12.01.2010 Przyjęto do druku: 18.03.2010

dence on clinical presentation and severity, 11–90% of patients. The treatment with human recombinant growth hormone (rhGH) may be successful in almost 70% of such cases. the aim of the study was to analyze the initial results of the rhGH treatment in children with severe growth failure and GH deficiency secondary to JIA.

**MATERIAL AND METHODS.** From among 10 children (4 boys, 6 girls), age 6–15.5, mean 12.2 years, with growth deficiency [(-)7.7–(-)2.4] the SDS), 5 (2 boys, 3 girls) with coexisting GH deficiency received rhGH treatment. All patients were treated with glucocorticoids (GCS) with a mean dosage of 0.08–1.4 mg/kg/day (prednisone), 3 of the patients treated with rhGH, and all non-treated patients received biological treatment (Etanercept).

**RESULTS.** After one year of rhGH treatment with a dosage of 0.03–0.06, mean 0.047 mg/kg/day) the growth velocity increased from 0–3.2, mean 1 cm/year, to 0.3–16, mean 3.3 cm/year, as well as the insulin like growth factor type 1 concentration from 69.1–331.1 (mean 197.5) ng/ml to 335–716.9 (mean 526) ng/ml. In 16.6 patient-years of treatment (5 patients, individual treatment period 1.8–4.5; mean 3.8 years) there was improvement of growth from 0.1 to 2.2 SD in 4 cases.

**CONCLUSIONS.** In patients with JIA undergoing rhGH treatment, with a dosage of approximately 0.047 mg/kg/day, improves growth velocity, and final height. The results may be different in individual cases. They are better if the growth failure before treatment is less severe, and the inflammation process is less active.

**Key words:** Juvenile Idiopathic Arthritis, growth failure, growth hormone

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 2, 67–71

## Wstęp

Niedobór wzrostu należy do głównych, niespecyficznych objawów młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA, *juvenile idiopathic arthritis*) i dotyczy w zależności od postaci choroby, wieku zachorowania oraz rodzaju i czasu leczenia od 11 do 90% pacjentów [1, 2]. Zaburzeniom wzrastania najczęściej towarzyszą opóźnienie dojrzewania kośćca, dojrzewania płciowego, zmniejszenie mineralizacji kości, zwiększenia stosunku tłuszczowej/beztłuszczowej masy ciała oraz zaburzenia metabolizmu lipidów. Kluczowe znaczenie w patogenezie zahamowania wzrastania mają wywołane przewlekłym uogólnionym procesem zapalnym: nasilenie katabolizmu, zaburzenie funkcji wydzielniczej podwzgórza i przysadki oraz oporność obwodowa na hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), a także niekorzystne zmiany zapalne występujące lokalnie w obrębie chrząstek wzrostowych powodujące zahamowanie przyrostu kości na długość. Ponadto istotny niekorzystny wpływ wywierają stosowane w leczeniu duże dawki glikokortykosteroidów (GKS), które pomimo początkowego, krótkotrwałego korzystnego oddziaływania pro wzrostowego związanego ze zmniejszeniem aktywności procesu zapalnego, ostatecznie nasilają niekorzystne procesy prowadzące do zahamo-

wania wzrastania. Do głównych mechanizmów niekorzystnego wpływu GKS na oś GH/IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1 [IGF-1, *insulin like growth factor type 1*]) należy zwiększenie wydzielania somatostatyny, zmniejszenie wydzielania na skutek zmniejszenia ekspresji receptorów GH w komórkach wątroby oraz bezpośrednio hamowanie proliferacji chondrocytów płytki wzrostowej. Grupę o szczególnie niekorzystnej prognozie wzrostu końcowego stanowią chorzy z JIA, u których występuje niedobór GH, najczęściej spowodowany długotrwałym oddziaływaniem cytokin zapalnych oraz GKS. Wyniki opublikowanych dotychczas badań, w tym także polskich autorów, wskazują na możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia niedoboru wzrostu u chorych na JIA za pomocą rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH, *recombinant human growth hormone*) [3–7]. Jednak z uwagi na krótki okres obserwacji w badaniach kliniczno-kontrolnych (1–4 lata), małą liczebność badanych grup (10–18 osób) oraz tylko nieliczne badania z grupą kontrolną leczenie to ciągle ma charakter eksperymentalny [4–8].

Celem pracy była ocena wstępnych wyników leczenia ciężkiego niedoboru wzrostu w przebiegu JIA z towarzyszącym niedoborem GH za pomocą rhGH.

## Materiał i metody

Spośród 10 chorych (4 chłopców, 6 dziewcząt) w wieku 6–15,5 roku (średnia 12,2 roku) z niedoborem wzrostu [(-)7,7–(-)2,4] w przebiegu JIA o początku układowym lub wielostawowym do leczenia rhGH zakwalifikowano 5 osób (2 chłopców, 3 dziewczynki), u których na podstawie wyników co najmniej 2 testów stymulacyjnych (glukagon 0,03 mg/kg mc., klonidyna 0,15 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) rozpoznano niedobór GH. Wszyscy chorzy leczeni byli GKS w średniej dawce 0,08–1,4 mg/kg/24 godz. w przeliczeniu na prednizon, metotreksatem, a ponadto 3 chorych z grupy leczonej rhGH oraz wszyscy nieleczeni rhGH otrzymywali leczenie biologiczne (Etanercept) (tab. 1). U wszystkich chorych co 3 miesiące wykonywano 3-krotny pomiar wzrostu stadiometrem Harpenden. Wyniki interpretowano w odniesieniu do siatek centylowych dla warszawskich dzieci opracowanych przez Palczewską i Niedźwiecką [9]. Oceny wieku kostnego dokonano na podstawie metody Greulich-Pyle, a prognozę wzrostu końcowego (BA-PAH, *bone age predicted adult height*) oszacowano na podstawie wieku kostnego metodą Bailey-Pineau, uwzględniono także prognozę wzrostu końcowego na podstawie wzrostów rodziców (MPH, *mid parental height*). W grupie leczonej rhGH badania powtórzone po roku. Co 6 miesięcy wykonywano oznaczenie glikemii na czczo oraz hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>.

Tabela 1. Charakterystyka chorych z JIA leczonych rhGH

Pacjent	Płeć	Wiek zachorowania (lata)	Wiek rozpoczęcia leczenia anty-TNF- $\alpha$ (lata)	Dawka GKS w przeliczeniu na prednizon [mg/kg/d.] Średnia (zakres)	Wiek rozpoczęcia leczenia rhGH (lata) [czas trwania JIA (lata)]*	Wiek kostny (lata)	Wzrost [cm (SDS)]	GV [cm/rok]	BA PAH [cm]	MPH [cm] [SDS]	Pokwitanie w skali Tannera	IGF-1 [ng/ml] przy leczeniu rhGH
<b>Leczeni rhGH</b>												
A	♀	2	-	0,3 (0,2-0,35)	15 (13)	8	113,2 (-7,7)	0	150	160 [-0,1]	PI, Th1	227,9
B	♀	3	-	0,25 (0,2-0,3)	13,3 (10,3)	9,5	114,2 (-6,2)	3,2	132	165 [0,01]	PI, Th1	159,9
C	♀	7	9	0,5 (0,2-1,4)	10,4 (3,4)	8,5	114,3 (-4,1)	0	139,7	167,5 [0,5]	P1, Th1	195,7
D	♂	9	14	0,45 (0,08-0,5)	13,8 (4,8)	12	132,8 (-3,7)	2,4	155	174 [-0,7]	PII	333,1
E	♂	2	8	0,4 (0,1-0,6)	11,1 (9,1)	6	115,4 (-4,0)	1,7	164	185 [1,2]	PI	69,1
<b>Nieleczeni RhGH</b>												
F	♀	9	12	0,4 (0,2-0,6)	15,5 (6,5)	13	134 (-5,1)	2,5	137	158,5 [-1,0]	PI, TI	512,1
G	♀	7	11,5	0,3 (0,04-0,5)	14 (7)	10	134 (-4,7)	3,9	154,8	163 [-0,2]	PIII, ThIII	245,5
H	♀	1,8	9	0,08 (0,05-0,1)	14,8 (13)	13	147,3 (-2,4)	5	139,6	175 [1,8]	PI, ThI	292,6
I	♂	4	6	0,1 (0,05-0,4)	8 (4)	4	111,3 (-2,7)	5	-	165 [-2,3]	PI	217,7
J	♂	2,5	4	1,0 (0,4-1,2)	6 (3,5)	4	100,4 (-3,2)	0	-	175,5 [-0,5]	PI	425,1

\*w przypadkach nieleczonych rhGH wiek w momencie badania; Th — thelarche, P — pubarche; GV (growth velocity) — tempo wzrastania; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Tabela 2. Wyniki leczenia niedoboru wzrostu za pomocą rhGH u chorych z JIA

Pacjent	Włączenie leczenia rhGH					Po 1 roku leczenia		Wyniki leczenia rhGH		
	Wiek (lata)	Wiek kostny (lata)	Wzrost [cm (SDS)]	GV [cm/rok]	IGF-1 [ng/ml]	GV [cm/rok]	IGF-1 [ng/ml]	Czas leczenia (lata)	Wzrost końcowy [cm (SDS)]	Zmniejszenie niedoboru wzrostu (SDS)
A	15	8	113,2 (-7,7)	0	227,9	5,6	716,9	4,3	129,4 (-5,5)	2,2
B	15,3	9,5	114,2 (-6,2)	3,2	159,9	6,3	335	4,5	138 (-4,3)	1,9
C	10,4	8,5	114,3 (-4,1)	0	195,7	0,3	635,9	1,3 (nadal)	115,9 (-5,6)	-
D	13,8	12	132,8 (-3,7)	2,4	333,1	3,3	399	4 (nadal)	-	0,1
E	11,1	6	115,4 (-4,0)	1,7	69,1	16	541	2,5 (nadal)	-	2,0

GV (*growth velocity*) — tempo wzrastania; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

## Wyniki

W pierwszym roku leczenia rhGH w dawce 0,03–0,06, średnio 0,047 mg/kg mc./dobę, uzyskano zwiększenie szybkości wzrastania z 0–3,2; średnio 1 cm/rok do 0,3–16; średnio 3,3 cm/rok oraz wzrost stężenia IGF-1 z 69,1–331,1; średnio 197,5 ng/ml do 335–716,9; średnio 526 ng/ml. W trakcie 16,6 pacjentolat (5 pacjentów, indywidualny czas leczenia 1,8–4,5; średnio 3,8 roku) w czterech przypadkach (pacjenci A, B, D, E) stwierdzono korzystne działanie rhGH w zakresie zwiększenia wysokości ciała o wartość od 0,1–2,2 SD (*standard deviation*). W jednym przypadku (C) niedobór wzrostu pogłębił się o 1,5 SD, co miało najprawdopodobniej związek z przebyciami w okresie leczenia złamaniami kompresyjnymi trzonów kręgow łędźwiowych w przebiegu nasilonej osteoporozy oraz przerwaniem leczenia rhGH i zwiększeniem dawki GKS na okres 4 miesiące z powodu zaostrzenia choroby podstawowej (tab. 2). U chorych nieleczonych rhGH nie obserwowano przyspieszenia wzrastania. W trakcie leczenia rhGH u żadnego z badanych nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie metabolizmu glukozy, ocenianego na podstawie oznaczenia stężenia glikemii na czczo oraz HbA<sub>1c</sub>. W jednym przypadku (C) wystąpiło zaostrzenie choroby podstawowej, w pozostałych 4 nie obserwowano zaostrzeń, u wszystkich możliwe było zmniejszenie dawki, a w przypadku 1 chorego (D) odstawienie GKS.

## Dyskusja

Zaburzenia wzrastania w przebiegu JIA są wynikiem zarówno negatywnego wpływu cytokin prozapalnych (głównie interleukina 1 [IL-1, *interleukin 1*], IL-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*]), jak i stosowanego leczenia GKS. Cytokiny ha-

mują proces wzrastania poprzez swoje działanie ogólnoustrojowe, które polega na nasileniu procesów katabolicznych oraz na bezpośrednim wpływie zmniejszającym wydzielanie i działanie GH, IGF-1, białka 3 wiążącego IGF-1 (IGF-BP3, *IGF binding protein 3*) oraz steroidów płciowych, jak również poprzez działanie lokalne, hamując aktywność osteoblastów chrząstek wzrostowych kości długich [1, 5, 11, 12]. Terapia GKS choć w początkowej fazie leczenia może przynieść krótkotrwałą poprawę poprzez ograniczenie aktywności procesu zapalnego, to ostatecznie jest przyczyną pogłębienia i utrwalenia istniejących już zaburzeń, nasilając katabolizm przez zmniejszenie wydzielania GH oraz ekspresji jego receptorów i nasilenie oporności tkanek docelowych na GH. Niektórzy autorzy sugerują również występowanie zależnego od GKS zmniejszenia syntezy i wzrostu oporności na IGF-1 [13]. Na poziomie chrząstek wzrostowych GKS hamują ponadto aktywność osteoblastów oraz stymulują osteoklasty, co znacznie ogranicza przyrost kości na długość [13, 14]. Na podstawie opublikowanych dotychczas wyników badań wydaje się, że przynajmniej u 70% chorych z JIA niedobór wzrostu można skutecznie leczyć za pomocą rhGH [6]. Wydaje się, że takie leczenie jest tym skuteczniejsze, im krótszy jest czas między zachorowaniem a rozpoczęciem terapii rhGH oraz im mniejszy jest niedobór wzrostu w momencie rozpoczęcia leczenia [3, 15]. Wydaje się ponadto, że najbardziej korzystne rezultaty leczenia rhGH można uzyskać, rozpoczynając je w okresie największej aktywności choroby oraz łącząc z intensywnym leczeniem przeciwzapalnym GKS, a także, jeśli to możliwe, ze stosowaniem leków antycytokinowych [16, 17]. W prezentowanych przypadkach leczenie rozpoczęło stosunkowo późno (3,4–13 lat od zachorowania), przy znacznym niedoborze wzrostu (od -7,7 do -3,7 SDS), co z pewnością istotnie wpłynęło na końcowy rezultat leczenia rhGH. Tak duży niedobór wzrostu w momencie rozpoczęcia leczenia i uwarunkowany wiekiem chorych względnie

krótki okres leczenia przekładał się na znamienny niedobór wzrostu końcowego (u chorych A i B odpowiednio  $-5,5$  i  $-4,3$  SDS), pomimo korzystnego przyspieszenia wzrastania i poprawy PAH w okresie leczenia rhGH. Niektórzy autorzy sugerują ponadto, że dla uzyskania korzystnego efektu pro wzrostowego konieczne jest stosowanie u chorych z JIA większych niż substytucyjne dawek rhGH, czyli  $0,033$ – $0,046$  mg/kg/dobę [3]. Kolejnym czynnikiem istotnie wpływającym na skuteczność leczenia rhGH jest nasilenie procesu zapalnego, a co za tym idzie, dawka i czas leczenia GKS. Mogłoby to uzasadniać najmniej korzystny wynik leczenia rhGH uzyskany u pacjentki C o najcięższym przebiegu JIA, u której pomimo leczenia doszło do pogłębienia niedoboru wzrostu. Należy jednak wziąć pod uwagę 4 miesiące odstawienia leczenia oraz zmniejszenie wysokości ciała w wyniku kompresyjnych złamań trzonów kręgow. Zasadne zatem wydaje się dążenie w pierwszej kolejności do zmniejszenia aktywności procesu zapalnego przez zastosowanie leczenia biologicznego oraz jak najmniejszej skutecznej dawki GKS. Przedmiotem dyskusji pozostaje celowość przerywania leczenia rhGH w przypadku zaostrzenia choroby podstawowej prowadzącej do zwiększenia dawki GKS, jak miało to miejsce u chorej C. Jak wynika z danych chorej, działanie to nie wpłynęło znacząco na poprawę przebiegu choroby podstawowej, miało natomiast zdecydowanie niekorzystny wpływ na wzrastanie. Dane z piśmiennictwa sugerują

korzystny wpływ rhGH na nasilenie procesu zapalnego przez zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$ , IL-1 oraz IL-6. Niemniej jednak, z uwagi na ograniczoną liczbę wiarygodnych badań dotyczących odległych ( $> 2$  lat) skutków łącznego stosowania rhGH i GKS w dużych dawkach, a także stosowania rhGH w zaostrzeniach procesu zapalnego w JIA takie monitorowane leczenie należy stosować z ostrożnością z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu glukozy oraz innych, działań niepożądanych [6, 18]. Brak dostatecznej liczby badań dotyczących odległych rezultatów i bezpieczeństwa leczenia rhGH u chorych z JIA wymaga przeprowadzenia badań klinicznych przed jego wprowadzeniem do rutynowej praktyki.

## Wnioski

1. U chorych z JIA stosowanie rhGH w dawce zbliżonej do  $0,047$  mg/kg mc./dobę poprawia szybkość wzrastania oraz wzrost końcowy i nie wywiera niekorzystnego wpływu na przebieg choroby zasadniczej.
2. Wyniki leczenia rhGH mogą się różnić u poszczególnych chorych z JIA i wydają się być tym lepsze, im mniejszy jest niedobór wzrostu w momencie rozpoczęcia leczenia oraz mniejsze nasilenie procesu zapalnego. Jakkolwiek wymaga to dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. 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 in Pediatrics — 20 years of KIGS. Bazy-lea, Karger 2007; 286–291.
2. Simon D., Bechtold S.: Effects of growth hormone treatment on growth in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Horm. Res. 2009; 72 (supl. 1): 55–59.
3. Niedziela M., Obara-Moszyńska M., Rabska-Pietrzak B.: Leczenie zaburzeń wzrastania u pacjentów z młodzień-czym idiopatycznym zapaleniem stawów za pomocą ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH) — analiza przypadków. Endokrynologia Pediatria 2009; 3 (28): 45–54.
4. Davies U.M., Rooney M., Preece M.A., Ansell B.M., Woo P.: Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. J. Rheumatol. 1994; 21: 153–158.
5. Touati G., Prieur A.M., Ruiz J.C., Noel M., Czernichow P.: Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. JCEM 1998; 83: 403–409.
6. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M.: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with long-term glucocorticoids. J. Rheumatol. 2002; 29: 1296–1300.
7. Bechtold S., Ripperger P., Hafner R., Said E., Schwartz H.P.: Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. J. Pediatr. 2004; 143: 512–519.
8. Hilczer M., Lewiński A.: Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. Przegląd Pediatryczny 2004; 34 (3/4): 170–175.
9. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. Med. Wieku Rozw. 2001; 5 (supl. 1): 17–118.
10. Greulich W.W., Pyle S.I.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Wyd. 2, 1959.
11. Szalecki M., Starzyk J., Wójcik M.: Recombinant human growth hormone treatment in patients with growth deficiency and Crohn's disease — new perspectives. W: Cadwallar J.N. (red.). Crohn's disease. Novapublishers, Nowy Jork 2008; 207–225.
12. Wong S.C., Macrae V.E., McGrogan P., Ahmed S.F.: The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006; 43 (2): 144–155.
13. Olney R.C.: Mechanisms of impaired growth: effect of steroids on bone and cartilage. Horm. Res. 2009; 72 (supl. 1): 30–35.
14. Allen D.B., Mullen M., Mullen B.: Clinical aspects of allergic disease. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93: 967–976.
15. Simon D.: Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. Hormone Research 2007; 68 (supl. 5): 122–125.
16. Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Dollar L.A., Bennett A., Hintz R.L.: Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at the post receptor site. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 1033–1038.
17. Simon D., Prieur A.M., Quartier P. i wsp.: Early recombinant human growth hormone in glucocorticoids-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 2567–2573.
18. Simon D.: Safety of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis. Horm. Res. 2009; 72 (supl. 1): 65–68.