



*Revista Saúde & Ciência
UFCG (CCBS/UFCG)*

Ano I, v.I, n. 1,
janeiro - julho de 2010.

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL

VALDEREZ ARAUJO DE LIMA RAMOS¹, PAULO ALBERTO DE LIMA RAMOS²

Resumo

O objetivo do trabalho foi avaliar a densidade mineral óssea em pacientes portadores de artrite reumatóide juvenil (ARJ). Foi realizado estudo transversal que incluiu 64 pacientes (46 do sexo feminino) com ARJ, idade média de $12,1 \pm 5,4$ anos, subdivididos em três grupos clínicos de acordo com o padrão de início dos sintomas nos primeiros seis meses da doença: oligoarticular, poliarticular e sistêmico. O grupo oligoarticular incluiu 35 pacientes, 25 do sexo feminino, com idade média de $11,2 \pm 5,1$ anos. O grupo poliarticular foi constituído por 17 pacientes, 14 do sexo feminino, com idade média de $5,6 \pm 0,9$ anos. O grupo sistêmico incluiu 12 pacientes, 7 do sexo feminino, com idade média de $12,3 \pm 4,6$ anos. A densitometria mineral óssea (DMO) foi realizada na coluna vertebral entre a segunda (L_2) e a quarta (L_4) vértebras lombares, utilizando-se aparelho de densitometria óssea de raios X de dupla energia. Os resultados foram comparados aos valores de normalidade e expressos em desvios padrão da média para a idade e sexo (SDS). O grupo oligoarticular apresentou DMO média ($SDS -0,317 \pm 0,336$) dentro dos limites da normalidade. O grupo poliarticular mostrou DMO média ($SDS -1,000 \pm 0,489$) no limite inferior da normalidade, enquanto que a DMO média se mostrou diminuída, com valores inferiores a -1 desvio padrão ($SDS -1,300 \pm 0,603$) no grupo de pacientes com a forma sistêmica de ARJ, indicando osteopenia. Em conclusão, pacientes portadores de ARJ devem ter suas densidades minerais ósseas seguidas atentamente pela possibilidade de osteopenia, especialmente aqueles com as formas mais graves de doença, poliarticular e sistêmica.

Palavras-chave: Artrite reumatóide juvenil, densidade mineral óssea, densitometria óssea

BONE MINERAL DENSITY IN JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS PATIENTS

Abstract

The aim of this work was evaluate bone mineral density in juvenile chronic arthritis patients (JCA). Transversal study was done, including 64 patients (46 females) affected by JCA, separated in three clinical groups, according to the onset of clinical symptoms in the first six months of disease: oligoarticular, polyarticular and systemic. The oligoarticular group included

¹ Doutora em Medicina. Professora Adjunta. Departamento de Pediatria e Genética do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba. Correspondência: Av. Fernando Luís H. dos Santos, 226/501 CEP:58.037.050, Bessa, João Pessoa (PB). E-mail: valderezjp@yahoo.com.br

² Doutor em Medicina Nuclear. Professor Adjunto. Unidade Acadêmica de Medicina. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Campina Grande.

35 patients, 25 female, with mean age of $11,2 \pm 5,1$ years. The polyarticular group was composed to 17 patients, 14 female, with mean age of $5,6 \pm 0,9$ years. The systemic group included 12 patients, 7 female, with mean age of $12,3 \pm 4,6$ years. Bone mineral densitometry (BMD) was performed in lumbar spine between the second (L_2) and fourth (L_4) lumbar vertebrae assessed by Dual X-ray absorbiometry. The results were compared to normality values and presented in standard deviation of mean to the age and sex (SDS). The oligoarticular group presented normal BMD (SDS $-0,317 \pm 0,336$). The polyarticular group exhibited lower BMD (SDS $-1,000 \pm 0,489$), but in the inferior limit of normality. The patients to the ARJ systemic type showed reduced BMD, with values lowed than -1 SDS (SDS $-1,300 \pm 0,603$), indicating osteopenia. In conclusion, JCA patients should have their bone mineral density closely followed for the possibility of osteopenia, especially the ones with the gravest forms of the disease, polyarticular and systemic.

keywords

Juvenile Chronic Arthritis, bone mineral density, bone densitometry

INTRODUÇÃO

O crescimento e a mineralização do esqueleto são processos contínuos que ocorrem durante a infância e a adolescência, adquirindo-se o conteúdo mineral ósseo máximo entre 20 e 25 anos de idade. A redução da mineralização óssea é fator de risco para o surgimento de fraturas osteoporóticas na idade adulta. Na prevenção desta patologia, faz-se necessário que todas as crianças alcancem um conteúdo ótimo de mineralização óssea (Carrascosa, 1994a). A mineralização do esqueleto é determinada por fatores nutricionais, hormonais e do estilo de vida (Carrascosa, 1994b).

Doenças crônicas que afetam os fatores determinantes da mineralização óssea durante a infância e adolescência podem predispor a uma deficiente mineralização óssea, já nessas idades, e serem responsáveis por osteopenia, com consequente risco para o aparecimento da patologia osteoporótica em idades precoces da vida. Dentre as doenças crônicas que afetam as crianças, a artrite reumatóide juvenil (ARJ) é a artropatia mais comum, na qual o processo inflamatório pode levar não somente a alterações articulares, como também a distúrbios do desenvolvimento, incluindo inibição do crescimento, com comprometimento da mineralização óssea, elevação da incidência de osteopenia e de fraturas (Elsasser, 1982; Veranos, 1987; Cassidy, 1995).

Em crianças e adolescentes portadores de ARJ, tem sido observada forte correlação entre o déficit de crescimento, o grau de destruição articular e a atividade inflamatória da doença, sendo o retardo do crescimento acompanhado por uma significativa redução da massa óssea (Bartnicka et al, 2007). Da mesma forma, tem sido demonstrado que a atividade da doença exerce um papel crítico na determinação de um início puberal

regular e na obtenção de densidade óssea ótima (Lurati et al, 2008), assim como, há evidência de uma forte relação entre o retardo do crescimento e a terapia crônica com esteróides (Umlawska et al, 2008).

Fraturas de estresse são importantes causas de morbidade em artrite reumatóide, sendo o diagnóstico frequentemente tardio e a forma de apresentação enganosa. Antecedente de uso de esteróides, particularmente em altas doses, confere um maior risco de fratura de estresse nesses pacientes (Kay et al, 2004).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a densidade mineral óssea em pacientes portadores da artrite reumatóide juvenil, analisando a influência da agressividade da forma clínica da doença.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal que incluiu 64 pacientes portadores de artrite reumatóide juvenil, 46 do sexo feminino e 18 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 1,6 e 28 anos (idade média de $12,1 \pm 5,4$ anos). O grupo de pacientes foi constituído por lactente (01), pré-escolares (13), escolares (24), adolescentes (20) e adultos jovens (5). Os pacientes adultos apresentavam em comum uma longa evolução da doença, variando de 120 a 312 meses e seguiam acompanhamento e controles clínicos rigorosos desde a infância. Os pacientes foram agrupados de acordo com o padrão de início dos sintomas dentro dos primeiros seis meses da doença: grupos oligoarticular, poliarticular e sistêmico.

O grupo oligoarticular foi constituído por 35 pacientes, 25 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 1,6 e 24,5 anos (idade média de $11,2 \pm 5,1$ anos). O período de evolução da doença variou entre 11 e 151 meses. Onze pacientes recebiam terapia com corti-

cóides e 24 estavam sob imunoterapia com metotrexato. grupo poliarticular foi constituído por 17 pacientes, 14 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 2,6 e 28 anos (idade média de $5,6 \pm 0,8$ anos). O período de evolução da doença variou entre 13 e 312 meses. Um destes pacientes fazia uso exclusivo de corticóides no momento do exame e 16 estavam submetidos a corticoterapia associada a imunoterapia com metotrexato.

O grupo sistêmico foi constituído por 12 pacientes, 7 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 3,3 e 20 anos (idade média de $12,3 \pm 4,6$ anos). O período de evolução da doença variou entre 2 e 150 meses. No momento do exame, 11 pacientes estavam submetidos a corticoterapia, 1 deles sob imunoterapia com metotrexato e 7 com associação de corticóides e metotrexato.

A densidade mineral óssea foi avaliada utilizando aparelho de densitometria de raios X de dupla energia modelo LUNAR DPX-L. A densidade óssea foi estudada na coluna vertebral, região de elevada proporção de osso trabecular, mais sensível às alterações metabólicas que o osso cortical. O exame foi realizado entre a segunda (L_2) e quarta (L_4) lombares em razão da ausência de sobreposições ósseas nesta área. Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal com elevação parcial dos membros inferiores para obter ótima separação das vértebras lombares, diminuindo a lordose fisiológica desta região.

O conteúdo mineral ósseo em gramas foi corrigido para a superfície estudada sendo expresso como densidade mineral óssea em gramas por cm^2 . Os resultados foram comparados aos valores de normalidade e expressos em desvios padrão da média para a idade e sexo (SDS).

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico STAT VIEW II TM da ABACUS CONCEPTS (Berkeley USA), obtendo-se dados estatísticos (média, desvio padrão e erro padrão) e na comparação entre os subgrupos. Os resultados foram apresentados como valores médios $\pm$ erro padrão para cada subgrupo clínico, tendo sido comparados por regressão linear simples e análise de variância (ANOVA). O nível de confiança assumido foi de 95% e as diferenças seriam consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 apresenta os valores médios $\pm$ erro padrão (EE) da densidade mineral óssea (em g/cm^2) e em SDS.

Tabela 1. Valores médios $\pm$ erro padrão (EE) da densidade mineral óssea (DMO) expresso em g/cm^2 e em desvio padrão da média para a idade e sexo (SDS) para os grupos oligoarticular, poliarticular e sistêmico.

	Grupo Oligoarticular	Grupo Poliarticular	Grupo Sistêmico
DMO (g/cm^2)	$0,713 \pm 0,046$	$0,756 \pm 0,57$	$0,705 \pm 0,065$
DMO (SDS)	$-0,317 \pm 0,336$	$-1,000 \pm 0,489$	$-1,300 \pm 0,603$

O grupo de pacientes portadores da forma oligoarticular mostrou valor médio da DMO dentro dos limites da normalidade ($\text{DMO} < -1$ SDS). Os pacientes com a forma poliarticular apresentaram uma DMO média no limite inferior da normalidade (DMO média igual a -1 SDS). Entretanto, a DMO média se mostrou diminuída, com valores inferiores a -1 SDS, no grupo de pacientes que apresentavam a forma sistêmica da ARJ, indicando a presença de osteopenia. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na DMO entre os grupos clínicos estudados.

A artrite reumatóide (AR) é uma doença complexa que apresenta uma grande variedade de perfis clínicos em suas manifestações extra-articulares que se constituem como determinantes essenciais para a classificação, curso clínico e prognóstico da doença. Para Perez Edo et al (1995) é difícil discernir se na gênese da osteopenia a doença *per se* desempenha um papel relevante ou se fatores a ela relacionados, como a deterioração funcional, o uso de medicamentos, são os principais protagonistas. Estudos de avaliação da massa óssea em pacientes com AR, utilizando diferentes modelos de quantificação, apresentam resultados discordantes, o que evidencia a heterogeneidade das populações e a complexidade dos fatores que determinam a massa óssea. Desse modo, é difícil avaliar a influência dos diversos fatores que podem atuar de maneira direta sobre a massa óssea nos pacientes com AR.

É evidente que os estudos transversais estão sujeitos a diversos sesgos, implícitos na natureza das diversas variáveis existentes nos perfis clínicos e evolução da AR. Algumas variáveis podem ser avaliadas com exatidão como: a duração da doença, idade, sexo, dados antropométricos e, inclusive, a quantidade e diversidade de medicamentos administrados. Por outro lado, há fatores mutáveis ao longo da evolução da doença, como a atividade biológica e a deterioração física, nos quais o valor designado ao realizar um estudo em corte transversal não é representativo do curso da doença (Perez Edo et al, 1995).

Para identificar os mecanismos da osteopenia associada a ARJ, Pep Mueller et al (1996) determinaram os parâmetros da mineralização e do conteúdo mineral ósseo em crianças com ARJ. Esses autores descreveram uma diminuição da DMO na cortical dos ossos (1/3 do rádio, extremidades superiores, inferiores e corpo inteiro) nesses pacientes. Para eles, as concentrações baixas de osteocalcina e da fosfatase alcalina óssea específica sugerem redução da formação óssea. As gradações clínicas de gravidade da doença se correlacionam negativamente com as medidas da massa óssea.

A diminuição da DMO nas formas clínicas mais graves observadas em nosso grupo de pacientes, especialmente na forma sistêmica, pode ser explicada pela maior agressividade da ARJ nesses pacientes. A maior gravidade da doença condiciona uma maior proporção de pacientes em uso de glicocorticóides, observada nestes subgrupos (sistêmica 91,7%, poliarticular 70,6% e oligoarticular 31,4%). Os glicocorticóides induzem perda de massa óssea e reduzem as reservas esqueléticas. A perda mineral é mais importante durante os primeiros meses do tratamento (Rickers et al, 1992). Em crianças, os glicocorticóides podem frear o desenvolvimento esquelético e o amadurecimento ósseo (Falcini et al, 1991).

Os glicocorticóides interferem na homeostasia do osso, diminuindo a formação e aumentando a reabsorção óssea (Gulko et al, 1996). Bianchi et al (1990) estudaram 36 crianças com ARJ, muitos deles em tratamento com glicocorticóides. Esses autores observaram níveis baixos de 25-hidroxivitamina D e níveis elevados do hormônio paratireoideo (PTH) em pacientes com doença sistêmica e poliarticular, em relação aos controles, indicando uma população deficiente em vitamina D. A deficiência da vitamina D supõe-se estar relacionada a administração de glicocorticóides.

Reed et al (1990) observaram uma diminuição dos níveis de osteocalcina (OC) e da massa óssea em crianças com doença ativa, porém concentrações normais naquelas com doença inativa. A presença de osteopenia em crianças com ARJ se correlaciona diretamente com a atividade da doença e a melhora clínica reverte a diminuição da mineralização óssea paralelamente ao aumento da concentração sérica de OC (Reed et al, 1993). Esses achados sugerem uma mineralização óssea diminuída durante a atividade da doença e durante os processos reparadores coincidentes com o controle da doença inflamatória.

Tzoufi et al (1994) estudando parâmetros bioquímicos do metabolismo ósseo em pacientes com ARJ,

concluíram que as crianças portadoras da forma sistêmica parecem ter um transtorno no osso e no seu metabolismo. Não se conhece bem a patogênese das alterações ósseas na ARJ. Certamente, múltiplos fatores estão envolvidos, tais como a reação inflamatória local (Stashenko et al, 1987; Robinson et al, 1990), a imobilização da articulação afetada e o tratamento crônico com medicamentos que podem afetar o metabolismo ósseo (D'Angelo et al, 1985). Outro aspecto a considerar é a influência da atividade da doença na redução da atividade física, resultando na diminuição das massas corporal e óssea (Bouxsein et al, 1994; Welten et al, 1994).

A perda óssea periarticular é uma manifestação precoce da AR, sendo mais rápida na fase inicial da doença e se correlaciona bem com as medidas de inflamação e de déficit funcional. Vários fatores estão implicados na gênese da reação inflamatória determinante deste efeito, tais como: substâncias vasoativas, fatores quimiotáticos e agentes que provocam dano celular e tecidual. Várias evidências sugerem que citocinas derivadas de leucócitos e das próprias células ósseas têm diferentes efeitos nas doenças ósseas sistêmicas (Raisz, 1988; Boyce et al, 1989). O fator tumoral de necrose (TNF- α) está especialmente envolvido na reabsorção osteoclástica e no processo de perda óssea (Frediani et al, 2006). Estudos têm mostrado que citocinas pró-inflamatórias estimulam a expressão do receptor da osteoprotegerina, uma proteína da superfamília dos receptores do TNF- α , nos sinoviócitos e células T ativadas. Os receptores da osteoprotegerina estimulam a formação e a ativação de osteoclastos, a ligação à membrana e a formação de receptores solúveis de osteoprotegerina que provocam osteoporose, assim como erosões ósseas (Green et al, 2001). A supressão eficiente da inflamação e o uso de agentes ósseos ativos podem reduzir a taxa de perda óssea (Green et al, 2001). Estudos recentes têm mostrado que o tratamento com bloqueadores do TNF- α parece aumentar a formação do osso, enquanto a reabsorção óssea parece diminuir. A redução da taxa de osteoporose em pacientes com AR parece estar relacionada com os mesmos mecanismos envolvidos na menor reabsorção óssea articular durante a terapia com anti-TNF- α , ou seja, a marcada diminuição do efeito do TNF- α no osso (Seriolo et al, 2006a; Seriolo et al, 2006b).

Dessa forma, densidade mineral óssea reduzida e evidência de turnover ósseo aumentado sugerem que pacientes com ARJ podem estar em risco para o desenvolvimento prematuro de osteoporose e fraturas associadas em etapas tardias da vida (Zak et al, 1999).

CONCLUSÃO

Concluimos que os pacientes portadores de ARJ devem ser seguidos, atentamente, quanto a densidade de massa óssea, especialmente aqueles com as formas mais graves da doença, formas poliarticular e sistêmica e, em particular, os que fazem uso a longo prazo de antiinflamatórios esteróides. Portanto, devem ser adotadas medidas clínicas para estimular a formação óssea em crianças e adolescentes com artrite reumatóide ativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTNICKA, M.; GÓRSKA, A.; URBAN, M.; GÓRSKI, S. Growth disorders in the course of chronic juvenile arthritis. **Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.** v.13, p.116-9, 2007.
- BIANCHI, M.L.; BARDARE, L.; CARACENI, M.P. Bone metabolism in juvenile rheumatoid arthritis. **J Bone Miner Res.** v.9, p.153-162. 1990.
- BOUXSEIN, M.L.; MARCUS, R. Overview of exercise and bone mass. **Rheum Dis Clin North Am.** v.20, p.787-802. 1994.
- BOYCE, B.F.; AUFDERMORTE, T.B.; GARRETT, I.R.; YATES, A.J.P.; MUNDY, G.R. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice. **Endocrinology.** v.123, p.1142-1150. 1989.
- CARRASCOSA, A.; DEL RIO L.; GUSSINYÉ, M.; YESTE, D.; AUDI, L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidade. **An Esp Pediatr.** v.40, p.246-252. 1994a.
- CARRASCOSA, A.; GUSSINYÉ, M.; DEL RIO, L.; YESTE, D.; AUDI, L. Es la osteoporosis una enfermedad que puede iniciarse en la edad pediátrica? **Endocrinologia.** v.41, p.103-105. 1994b.
- CASSIDY, J.T.; PETTY, R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: **Textbook of Pediatric Rheumatology.** 3ª Ed, New York: WB Saunders; 1995.
- D'ANGELO, A.; FABRIS, A.; SARTORI, L.; MALVASI, L.; TRAVAGLIA, P.; GAMBARI, P.F. Mineral metabolism and bone mineral content in rheumatoid arthritis. Effect of corticosteroids. **Clin Exp Rheumatol.** v.3, p.143-146. 1985.
- ELSASSER, U.; WILKINS, B.; HESP, R.; THUMHAM, D.I.; REEVE, J.; ANSELL, B.M. Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. **Arch Dis Child.** v.57, p.377-380. 1982.
- FALCINI, F.; TACCETTI, G.; TRAPANI, S.; TAFI, L.; VOLPI, M. Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids. **Clin Exp Rheumatol.** v.9, p.37-40. 1991.
- FREDIANI, B.; ROSSINI, M.; ADAMI, S.; BIANCHI, G.; MUNNO, O.; SINIGAGLIA, L.; ANTONELLI, M.; MINISOLA, G. Study of vitamin D status of rheumatoid arthritis patients. Rationale and design of a cross-sectional study by the osteoporosis and metabolic bone diseases study group of the Italian Society of Rheumatology (SIR). **Reumatismo.** v.58, p.314-8, 2006.
- GREEN, M.J.; DEODHAR, A.A. Bone changes in early rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol.** v.15, p.105-23. 2001.
- GULKO, P.S.; MULLOY, A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. **Clin Exp Rheumatol.** v.14, p.199-206. 1996.
- KAY, L.J.; HOLLAND, T.M.; PLATT, P.N. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. **Ann Rheum Dis.** v.63, p.1690-2. 2004.
- LURATI, A.; CIMAZ, R.; GATTINARA, M.; GERLONI, V.; TENUZZI, B.; SALMASO, A.; FANTINI, F. Skeletal mineralization in a prepubertal female population affected by juvenile idiopathic arthritis. **Reumatismo.** v. 60, p.224-9. 2008.
- PEPMULLER, P.H.; CASSIDY, J.T.; ALLEN, S.H.; HILLMAN, L.S. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism.** v.39, p.746-757. 1996.
- PEREZ EDO, L.; GUARCH, J.M.; SALA, D.R.; CASTELLA, J.C.; DALMAU, R.C.; ABELLÓ, J.C. Osteoporosis en la artritis reumatóide. **Rev Esp Reumatol.** v.22, p.401-405. 1995.
- RAISZ, L.G. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. **New England Journal of Medicine.** v.318, p.818-828. 1988.
- REED, A.; HAUGEN, M.; PACHMAN, L.M.; LANGFMAN, C.B. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. **J Pediatr.** v.116, p.574-580. 1990.
- REED, A.; HAUGEN, M.; PACHMAN, L.M.; LANGFMAN, C.B. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Journal Pediatr.** v.122, p.693-696. 1993.
- RICKERS, H.; DEDING, A.; CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P.; NAESTOFT, J. Corticosteroid-induced osteopenia and vitamin D metabolism effect of vitamin D₂, calcium, phosphate and sodium fluoride administration. **Clin Endocrinol.** v.16, p.409-415. 1992.
- ROBINSON, D.; MELLESON, P.; LIRENMAN, D.; CARTER, J. Nephrotic syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in two children. **Pediatrics.** v.85, p.844-871. 1990.
- SERIOLO, B.; PAOLINO, S.; SULLI, A.; FERRETTI, V.; CUTOLO, M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. **Ann N Y Acad Sci.** v.1069, p. 420-7. 2006.
- SERIOLO, B.; PAOLINO, S.; SULLI, A.; CUTOLO, M. La terapia con anti TNF-alfa há effetti positivi sul metabolismo osseo?. **Reumatismo.** v.58, p.199-205. 2006..

- STASHENCO, P.; DEWHIRST, F.E.; ROONEY, M.C.; HALEY, J.D. Interleukin 1- β is a potent inhibitor of bone formation in vitro. **J Bone Miner Res.** v.2, p.559-565. 1987.
- TZOUI, M.; SIAMOPOULOU-MAVRIDOU, A.; CHALLA, A.; LAPATSANIS, P.D. Changes of mineral metabolism in juvenile chronic arthritis. **Acta Paediatr. Suppl.**394, p.547-551. 1994.
- UMLAWSKA, W.; MICHALOWSKA, J.; PODWYSOCKA-HARASIMOWICZ, M. Physical development in children with juvenile idiopathic arthritis. **Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.** v.14. p. 161-4. 2008.
- VERANOS, S.; ANSELL, B.N.; REEVE, J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. **Calcif Tissue Int.** v.41, p.75-78. 1987.
- WELTEN, D.C.; KEMPER, H.C.G.; POST, G.B.; VAN MECHELEN, W.; TWISK, J.; KIPS, P.; TEULE, G.J. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. **J Bone Miner Res.** v.9, p.1089-1096. 1994.
- ZAK, M.; HASSAGER, C.; LOVELL, D.J.; NIELSEN, S.; HENDERSON, C.J.; PEDERSEN, F.K. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term follow up study. **Arthritis Rheum.** v.42, p.790-8, 1999.