

METABOLITY WITAMINY D₃ U DZIECI ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

VITAMIN D₃ METABOLITES IN CHILDREN WITH END-STAGE RENAL FAILURE

Dorota Polak-Jonkisz, Danuta Zwolińska, Renata Bednorz,
Henryk Owczarek¹, Wiesława Nahaczewska¹

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej AM we Wrocławiu

¹Zakład Analityki Medycznej AM we Wrocławiu

Streszczenie: Wraz z postępującą degradacją czynnego miększu nerek dochodzi do zaburzeń w powstawaniu czynnego metabolitu witaminy D₃, co prowadzi do rozwoju osteodystrofii nerkowej (ON). Celem pracy była ocena surowiczych stężeń: 1.25(OH)₂D₃ i 25(OH)D₃ w powiązaniu z funkcją przytarczyc oraz z gęstością mineralną kości u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN). Badaniami objęto 32 dzieci w wieku 5-18 lat. Dzieci podzielono na grupy: I -16-dzieci zdrowych, II- 16 dzieci z PNN leczonych nerkozastępczo, otrzymujących alfakalcidol. Oznaczano: intact parathormon [iPTH], hydroksywitaminę D₃ [25(OH)D₃], dihydroksywitaminę D₃ [1.25(OH)₂D₃], fosfor nieorganiczny [P], wapń [Ca]. Badanie densytometryczne wykonano przy użyciu systemu Lunar DPX-L, dokonując pomiaru całego kości [TB]. Otrzymane wyniki wykazały: zwiększone stężenie intact PTH w surowicy, któremu towarzyszyła hiperfosforemia o cechach istotności statystycznej. Natomiast poziom wapnia całkowitego był nieco obniżony w porównaniu do stężeń u dzieci zdrowych. Średnie wartości stężenia obu metabolitów witaminy D w grupie dzieci chorych nie różniły się istotnie w porównaniu do stężenia u dzieci z grupy kontrolnej, choć stężenie postaci aktywnej witaminy D: 1.25(OH)₂D₃ było obniżone, ale bez cech istotności statystycznej. Wnioski: 1. Już nieznaczne obniżenie stężenia 1.25(OH)₂D₃ w surowicy prowadzi do hipersekrecji PTH u dzieci z PNN leczonych nerkozastępczo. 2. Pomimo suplementacji alfakalcidolem u dzieci leczonych nerkozastępczo może rozwinąć się ON.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, kalcydiol, kalcitriol, parathormon

Abstract: The active vitamin D metabolite production disturbances in progressive renal insufficiency lead to renal osteodystrophy. The aim of the present study was to estimate the serum levels of 1.25- dihydroxycholecalciferol (1.25(OH)₂D₃) and 25- hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃) in correlation with parathyroid function and mineral bone density in children with end-stage renal disease. The study comprised children aged 5-18 years who were divided into 2 groups: I - 16 healthy children, II - 16 CRF patients on hemodialysis or ADO treated with alphacalcidol. Intact parathormon (iPTH), 1.25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃, calcium (Ca), and phosphate (P) serum levels were measured. Densitometry was performed by Lunar DPX-L system and the skeleton has been investigated (TB). Results: iPTH hypersecretion was accompanied by statistically significant hyperphosphatemia. Serum calcium levels were lower than in healthy children although they didn't reach the significance level. Mean vitamin D metabolite values were comparable with those in the control group, although 1.25(OH)₂D₃ concentrations were slightly lower. Conclusions: 1. Even slightly decreased 1.25(OH)₂D₃ serum concentrations lead to iPTH hypersecretion in dialysed children. 2. Renal osteodystrophy in this group may appear despite alphacalcidol supplementation.

Key words: chronic renal failure, calcidiol, calcitriol, parathormon

Wstęp

Metabolity witaminy D₃ odgrywają istotną rolę w procesach wzrostu i mineralizacji szkieletu poprzez swoje oddzia-

ływanie na jelito, nerki, kości, skórę i przytarczycę (1, 2, 3). W warunkach fizjologicznych w surowicy obecne są trzy główne metabolity witaminy D: 25-hydroksycholekalcyferol [25(OH)D₃], 1,25-dihydroksycholekalcyferol [1.25(OH)₂D₃],

i 24,25-dihydroksycholekalcyferol [24.25(OH)₂D₃], które po konwersji w tkankach docelowych ulegają eliminacji z ustroju (1, 3). Metabolit wątrobowy, nie mający w fizjologicznym stężeniu wpływu na gospodarkę wapnia (Ca), uważany jest za najlepszy czynnościowy wskaźnik stanu witaminy D₃ w organizmie (1). 25(OH)D₃ (kalcydiol) ulega dalszej hydroksylacji w nerce, co prowadzi do powstania czynnego związku 1,25-dihydroksy witaminy D₃ (kalcytriol). Pozanerkową konwersję 25(OH)D₃ do 1.25(OH)₂D₃ wykazano również w tkance kostnej, łożysku, monocytach i tkankach ziarniczych (1). Oprócz 1.25(OH)₂D₃, w nerce mogą również powstawać inne dihydroksylowane pochodne witaminy D, takie jak, 24.25(OH)₂D₃ oraz 25.26(OH)₂D₃ (1, 3, 4). Najaktywniejszym stymulatorem syntezy kalcytriolu jest parathormon (PTH), peptyd PTH-podobny (PTHrP) oraz hipokalcemia i hiperfosforemia. Sam kalcytriol jest regulatorem sekrecji PTH, tworząc z nią układ sprzężenia zwrotnego (kalcytriol hamuje sekrecję PTH podczas gdy PTH pobudza syntezę 1.25(OH)₂D₃). Objawy hipowitaminozy D₃ mogą być następstwem zmniejszenia podaży witaminy D₃ z pożywieniem, upośledzonej syntezy skórnej, zaburzeń hydroksylacji, czy też nadmiernego katabolizmu (1). W efekcie dochodzi do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) oraz zaburzeń dojrzwania i mineralizacji nowopowstającej tkanki kostnej w miejscach jej przebudowy. Problem zmian w układzie kostnym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) występuje dość wcześnie, już przy obniżeniu klirensu kreatyniny poniżej 60ml/min./1.73m² (2, 3, 5). W miarę postępu niewydolności nerek zanik czynnego mięszu i towarzysząca hiperfosforemia, doprowadzają do spadku aktywności nerkowej 1 α -hydroksylazy, co prowadzi do zmniejszonego wytwarzania aktywnego metabolitu witaminy D₃ i do rozwoju osteodystrofii nerkowej (ON) (6). Ocena aktualnego tzw. profilu kostnego u chorych z PNN opiera się na wykładnikach biochemicznych (PTH, Ca, fosforu nieorganicznego (P), 25(OH)D₃, 1.25(OH)₂D₃) oraz na ocenie gęstości mineralnej kośćca (7, 8). Podstawową metodą takiej diagnostyki jest rozpowszechniona w ostatnich latach densytometria, która pozwala na nieinwazyjną ocenę stanu kośćca.

Celem pracy była ocena stężeń 1.25(OH)₂D₃ i 25(OH)D₃ w surowicy w powiązaniu z poziomem iPTH oraz z gęstością mineralną kośćca u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo.

Materiał i metody

Badaniami objęto 16 dzieci z PNN, leczonych nerkozastępczo, w wieku 5-18 lat (średnia wieku: 13,81 roku). Przyczyną PNN w badanej grupie pacjentów było: kłębuszkowe zapalenie nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek ze współistniejącą wadą układu moczowego, wady wrodzone dróg moczowych (4, 5, 7). Dzieciom z PNN leczonym nerkozastępczo, poza związkami wiążącymi fosfor (Calcium carbonicum, Renagel- Genzyme, USA), włączono do leczenia pochodną witaminy D₃-preparat Alphacalcidol firmy Polfa Poznań, który podawano doustnie początkowo w dawce 0,25 μ g/ dobę w zależności od aktywnych wykładników biochemicznych czynności przytarczyc. Leczenie nerkozastępcze prowadzone było u 1 pacjenta automatyczną dializą otrzewnową, a u 15 pacjentów przewlekłą hemodializą. Se-

Tabela 1. Średnie wartości stężeń metabolitów witaminy D₃, wapnia i fosforu nieorganicznego w surowicy w badanych grupach dzieci.

	25(OH)D ₃ [ng/ml]	1.25(OH) ₂ D ₃ [pg/ml]	iPTH [pg/ml]	Ca [mg%]	P [mg%]
Kontrola	33.73±11.46	26.57±10.27	22.92±5.85	9.62±0.41	3.77±0.44
PNN	38.76±11.20	21.42±5.32	154.53±54.85*	8.63±2.03	5.54±1.76*

(*p<0.05)

Tabela 2. Wyniki badań densytometrycznych u dzieci z PNN.

Lp	Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	BMD (g/cm ²)
1	12	51	-1.40
2	18	46	-4.00
3	5	18	-1.01
4	11	20	-1.39
5	12	34	0.74
6	7	21	0.94
7	16	35	-0.74
8	17	37	-3.09
9	11	25	-0.41
10	11	22	0.81
11	15	34	-0.68
12	16	45	-1.3
13	18	53	0.98
14	18	51	0.74
15	16	46	0.96
16	18	56	1.00

sje hemodializ odbywały się 3 razy w tygodniu przez 4-5 godzin.

Grupę kontrolną stanowiło 16 dzieci zdrowych w odpowiednim wieku i płci.

U wszystkich dzieci oznaczono w surowicy krwi stężenie: Ca, P - metodą kolorymetryczną przy użyciu zestawu firmy Boehringer Mannheim Systems;

iPTH - metodą immunoradiometryczną przy użyciu testu IRMA firmy BioSource Europe S.A.

25(OH)D₃ - oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu testu RIA-CT firmy BioSource Europe S.A.

1.25(OH)₂D₃ - oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu testu RIA-CT firmy BioSource Europe S.A.

Krew do powyższych oznaczeń pobierano na czczo z nakłucia żyły łokciowej na skrzep. Po odwirowaniu przy szybkości 2000 obr./min. przez 15 min., surowicę mrozono w temperaturze -20°C. Materiał przed przystąpieniem do oznaczeń został odmrożony w temperaturze pokojowej.

Badanie densytometryczne wykonywano za pomocą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DEXA) przy użyciu aparatu Lunar DPX -L firmy Lunar. Badanie obejmowało cały szkielet (TB-total body) (TB) w projekcji AP. Wyniki wyrażono w postaci stężenia minerału kostnego (BMD) na jednostkę powierzchni (g/cm²) oraz jako wartość odchylenia standardowego (SD) od średniej dla wieku i płci. W wieku rozwojowym interpretowana jest Z score (liczba odchyleń standardowych od średniej dla wieku i płci), jeśli Z score dla BMD jest poniżej 2SD od średniej (Z score < -2.0) - rozpoznawana jest osteoporoza (OP); natomiast osteopenia (OPE), przy Z score w granicach: < -1.0 do -2.0 (9).

Analiza statystyczna.

Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym (x \pm SD).

Analizę różnic między średnimi dla badanych zmiennych przeprowadzono przy użyciu testu t- Studenta. Za różnicę istotną statystycznie znamiennej przyjęto wartość p<0,05.

Wyniki

Wartości średnie stężenia parametrów biochemicznych w badanej grupie dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki badań densytometrycznych u dzieci z PNN przedstawiono w tabeli 2.

W grupie pacjentów leczonych nerkozastępczo średnie wartości stężeń iPTH i P w surowicy krwi były znamienne podwyższone w porównaniu do stężeń w grupie kontrolnej.

Stężenie Ca w grupie dzieci leczonych nerkozastępczo było obniżone w porównaniu do dzieci zdrowych, ale średnie wartości nie różniły się istotnie statystycznie. Średnie wartości stężenia obu metabolitów witaminy D w grupie dzieci chorych nie różniły się istotnie w porównaniu do stężeń u dzieci z grupy kontrolnej, choć stężenie postaci aktywnej witaminy D: $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ było niższe.

Badanie densytometryczne wykazało zmiany o charakterze osteopenii u 3 pacjentów (pozycja: 1, 4, 12), a o charakterze osteoporozy u 2 pacjentów (pozycja: 2, 8).

Dyskusja

W PNN zaburzenia przemiany witaminy D_3 i gospodarki wapniowo-fosforanowej, częściowo modyfikowane przez powtarzające się dializy, prowadzą do rozwoju osteopatii. Ostatnie lata wykazały, że u wielu dzieci leczonych nerkozastępczo obserwuje się w różnym stopniu zaawansowane zmiany w układzie kostnym (10). Nieprawidłowe leczenie tych zaburzeń doprowadza do trwałych deformacji w obrębie szkieletu (2, 10). Czynniki biorącymi udział w regulacji przemiany kostnej są hormony stymulujące resorpcję, takie jak: PTH, kalcytriol, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy oraz hormony stymulujące odnowę tkanki kostnej: kalcytonina, estrogeny, insulina (3, 11, 12). W PNN dochodzi do gromadzenia się tzw. toksyn mocznicowych, do których zaliczany jest m.in. PTH. Zgodnie z przewidywaniami w przeprowadzonych przez nas badaniach obserwowaliśmy znamienne podwyższone stężenie iPTH w surowicy u pacjentów leczonych nerkozastępczo. Według wielu autorów jednym z głównych zaburzeń hormonalnych u pacjentów z niewydolnością nerek jest podwyższenie stężenia PTH, spowodowane hiperplazją przytarczyc oraz redukcją czynnego miąższu nerkowego, biorącego udział w degradacji tego związku (4, 11, 13). Zdaniem Słatopolskiego i wsp. wysokie stężenie iPTH we krwi wynika częściowo ze zwiększonego wydzielania hormonu w wyniku rozrostu komórek przytarczyc, ale także ze zmniejszonego katabolizmu, wtórnego do zmniejszonej liczby nefronów oraz wpływu mocznicy na metabolizm PTH w wątrobie (13).

Nadmierna sekrecja PTH należy do patogenetycznych mocznicowych zmian kostnych i zwapnień pozaszkieletowych. Rola kalcemii w regulacji stężeń PTH i $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jest powszechnie uznawana, ale dzięki wykryciu i sklonowaniu receptora wapniowego (Ca-R), poznano ostatnio nowe aspekty tej regulacji (3). Po związaniu Ca przez Ca-R dochodzi, poprzez aktywację fosfolipazy C, do wzrostu stężenia Ca w komórkach przytarczyc i supresji sekrecji PTH (3). Tak więc, hipokalcemia pobudza, a hiperkalcemia hamuje powstawanie natywnego PTH (PTH-1-84), aktywnego biologicznie hormonu. W badaniach własnych u dzieci leczonych nerkozastępczo stwierdziliśmy niższe niż w grupie kontrolnej stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi, jednak bez cech istotności statystycznej. Hipokalcemia wpływa prawdopodobnie również na przerost przytarczyc obserwowany u pacjentów z PNN (11).

Fosforan nieorganiczny jest m.in. regulatorem biosyntezy kalcytriolu (hipofosforemia pobudza, hiperfosforemia hamuje syntezę $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Wchłanianie P z przewodu pokarmowego odbywa się głównie w jelicie cienkim pod wpływem PTH i aktywnych metabolitów witaminy D_3 . Hiperfosforemia należy do jednego z głównych laboratoryjnych wykładników zaawansowania niewydolności nerek. Fosforan nieorganiczny wpływa na sekrecję PTH za pośrednictwem, nie tylko zmian kalcemii (zmniejszając kalcemię), ale również poprzez bezpośrednie oddziaływanie na stabilność transkryptu PTH-mRNA (3). W badanej grupie pacjentów z PNN doszło do istotnego wzrostu stężenia P w porównaniu do stężenia w grupie kontrolnej. Wysokim stężeniem PTH

towarzyszyły wysokie wartości stężenia fosforanu, co zostało potwierdzone przez wielu badaczy (3, 5, 12). Wprawdzie pacjenci mieli zaleconą dietę ubogofosforanową wraz z poleceniem przyjmowania związków wiążących fosfor (Calcium carbonicum, Renagel), ale najprawdopodobniej nie w pełni stosowali się do wskazówek terapeutycznych (8).

Miejszem powstawania aktywnego metabolitu witaminy D_3 są nerki, gdzie dochodzi do hydroksylacji kalcydiolu w pozycji 1 α . W PNN, degeneracja czynnego miąższu nerkowego nieuchronnie prowadzi do zaburzeń w przemianie witaminy D_3 (11). W konsekwencji niedobór kalcytriolu, a następnie hipokalcemia są silnym bodźcem stymulującym zwiększone wydzielanie PTH przez przytarczycy (1, 3). Według wielu autorów oddziaływanie zmian stężenia $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na sekrecję PTH odbywa się na poziomie transkrypcji genu kodującego PTH, natomiast zmian kalcemii i fosfatemii na poziomie mRNA przez specyficzne receptory (1, 3). U chorych z PNN obserwuje się zmniejszenie liczby tych receptorów i brak wrażliwości na supresyjne działanie kalcytriolu. Nasze badania wykazały obniżenie kalcytriolu u pacjentów z PNN leczonych nerkozastępczo w porównaniu do stężeń u dzieci zdrowych, ale różnica nie była istotna statystycznie. To obniżenie jest obok hiperfosforemii jedną z przyczyn obserwowanej wcześniej hipersekrecji PTH, ponieważ patomechanizm zaburzeń gospodarki Ca-P jest wzajemnie powiązany (1, 3, 11). Zaburzenie hydroksylacji $25(\text{OH})\text{D}_3$ w cewkach proksymalnych może być przyczyną spadku stężenia $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, z następującą hipokalcemią u naszych pacjentów leczonych nerkozastępczo. W badanej przez nas grupie dzieci stężenie Ca w surowicy, choć nie różniło się istotnie, było niższe niż w grupie dzieci zdrowych. Hamująco na syntezę $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wpływa również hiperfosforemia potwierdzona w badaniach własnych. Spostrzeżenia nasze są zgodne z obserwacjami Normana i wsp., którzy w badaniu pacjentów przewlekle hemodializowanych z manifestacją kliniczną osteodystrofii nerkowej wykazali obniżenie aktywnego metabolitu witaminy D we krwi (14). Natomiast w badanej przez nas populacji pacjentów poziom 25-hydroksycholekalcyferolu był w granicach normy. Podobne spostrzeżenia poczynił Urena i wsp. u dorosłych pacjentów leczonych nerkozastępczo (15).

Osteoporozę wieku rozwojowego cechuje duża dynamika obrazu klinicznego i szczególnie podatność szkieletu na odkształcanie (7, 16). Osteoporoza przyczynia się w znacznym stopniu do upośledzenia wzrostu oraz opóźnienia dojrzewania szkieletu. Przebieg kliniczny u dzieci jest bardzo różnicowany - od postaci bezobjawowych do bardzo ciężkich (17). Również w PNN zaburzenia gospodarki Ca-P znajdują odzwierciedlenie w układzie kostnym. Aktywny metabolit witaminy D_3 jakim jest kalcytriol odgrywa istotną rolę w patogeniezie osteodystrofii nerkowej (ON) (1, 3, 11). Występowanie pełnoobjawowego niedoboru witaminy D_3 poprzedzone jest zazwyczaj okresem subklinicznych zmian niecharakterystycznych (1). Ze względu na obraz zmian histopatologicznych ON nie jest jednostką jednorodną (10). Wśród postaci ze zwiększonym obrotem kostnym wyróżnia się umiarkowaną nadczynność przytarczyc i *osteitis fibrosa* - ciężką nadczynność przytarczyc. Pomiędzy tymi postaciami występuje jedynie różnica ilościowa stwierdzanych zmian. U dzieci najczęściej obserwuje się postacie osteodystrofii nerkowej zależne od nadczynności przytarczyc. Objawy kliniczne osteopatii obserwowane są głównie w zaawansowanych postaciach, a należą do nich bóle kostne, osłabienie siły mięśniowej i patologiczne złamanie (10, 17). Nadal obecnie w rozpoznawaniu osteoporozy decyduje obraz radiologiczny, który dopiero przy 20-30% ubytku masy kostnej daje widoczne zmiany w radiogramach. Wprowadzona w ostatniej dekadzie ocena ilościowa gęstości minerału kostnego pozwala na wcześniejsze stwierdzenie deficytu wapnia w

szkieletcie. Badania densytometryczne przeprowadzone u naszych pacjentów wykazały zmiany o charakterze osteoporozy u 2 pacjentów, a osteopenii u 3 pacjentów. Obserwowana osteopenia jest objawem obniżenia mineralizacji kośćca, które przy braku prawidłowej farmakoterapii może stanowić grupę ryzyka osteoporozy inwolucyjnej (18). Według Ziółkowskiej H. ocena gęstości kośćca całego ciała nie jest badaniem, które mogłoby sugerować określony typ osteopatii, klinicznie istotne wydają się nie bezwzględne wartości gęstości mineralnej kości, ale kierunek i szybkość zachodzących zmian (10). Różnice pomiędzy osteoporozą a osteopenią wyznacza wynik badania densytometrycznego (9). Istotna jest równocześnie przeprowadzona diagnostyka laboratoryjnych markerów gospodarki kostnej (7). Badania nasze wykazały, że zmianom o

charakterze osteoporozy i osteopenii towarzyszyły cechy laboratoryjne charakterystyczne dla nadczynności przytarczyc. W przypadkach chorobotwórczej patologii jaką jest przewlekła niewydolność nerek rozchwianie procesów remodelacyjnych znajduje swoje odzwierciedlenie w ujemnym bilansie szkieletowym, prowadzącym do rozwoju osteoporozy (7).

Wnioski

1. Już nieznaczne obniżenie stężenia 1.25(OH)₂D₃ w surowicy krwi prowadzi do podwyższonego stężenia w surowicy iPTH u dzieci z PNN leczonych nerkozastępczo.

2. Pomimo suplementacji alfacalcidolem u dzieci leczonych nerkozastępczo może rozwinąć się ON.

PIŚMIENNICTWO:

1. Marcinowska-Suchowierska E. Witamina D - aktualny stan wiedzy. Wykorzystanie witaminy D w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2002, 107, 2 (2), 111-115.
2. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13 (suppl. 3), 3-8.
3. Kokot F., Ficek R. Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000, 104, 3 (9), 621-630.
4. Spizer A., Travis L. B. Manifestations of renal disease and renal insufficiency. W: *Pediatric kidney disease*, red. Chester M. Edelmann 1992, London, Churchill Livingstone Inc. 654-658.
5. Slatopolsky E., Rutherford W. E., Hruska K. How important is phosphate in the pathogenesis of renal osteodystrophy? *Arch. Intern. Med.* 1978, 138, 848-852.
6. Hruska K. New concept in renal osteodystrophy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 2755-2760.
7. Lebieadowski M., Szybuńka B. Klinika osteoporozy u dzieci. *Klin. Ped.* (rok 1994), 5 (4), 294-299.
8. Myśliwiec M. Leczenie osteodystrofii nerkowej. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002, 6 (2), 106-109.
9. Chlebna-Sokół D., Jakubowska E., Rusińska A., Sikora A. Osteoporoza samoistna i osteopenia u dzieci i młodzieży - doświadczenia własne. *Prz. Pediatr.* 2000, 30 (3), 213-218.
10. Ziółkowska H. Zasady diagnostyki i leczenia zaburzeń metabolizmu kości u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. *Klin. Ped.* 2002, 5 (4), 284-289.
11. Hamady N. A. T., Kanis J. A., Beneton M. N. C., Brown C. B., Juttmann J. R., Jordans J. G. .M., Josse S., Meyrier A., Lins R. L, Fairey I. T. Wpływ stosowania Alfacalcidolu na naturalny przebieg osteodystrofii mocznicowej u chorych z łagodną i umiarkowaną przewlekłą niewydolnością nerek. *BMJ (wydanie polskie)* 1995, 310, 358-363.
12. Tsukamoto Y. Pathophysiology and treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10 (3), 22-24.
13. Slatopolsky E., Kavin M. Postępowanie w hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Abbott Laboratories Renal Care.* 1995.
14. Norman M., Mazur A., Spencer B., Gruski A., Anast C., Baron R., Resmussen H. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J. Pediatr.* 1980, 97 (2), 226-236.
15. Urena P., Bernard-Poenu O., Cohen-Solal M., De Vernejoul M. C. Palsma bone-specific alkaline phosphatase changes in hemodialysis patients treated by alfacalcidol. *Clin. Nephrol.*, 2002, 57 (4), 261-273.
16. Lorenc R. S. Pediatryczne aspekty osteoporozy. *Ped. Pol.* 1996, 71 (2), 83-92.
17. Boduch G., Działkowiak H., Czerwiński E., Grodzicka T. Przyczyny i obraz kliniczny osteopenii i osteoporozy u dzieci. *Endokr. Diabetol.* 1999, 5 (2), 73-78.

Adres do korespondencji:

Dr Dorota Polak-Jankisz
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52,
50-369 Wrocław,
tel. (071) 328 26 61, fax (071) 328 47 78
<http://www.nefped.am.wroc.pl>
e-mail: nefped@nefped.am.wroc.pl

