

Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia chorób metabolicznych kości u dzieci i młodzieży

Current rules for the diagnosis and treatment of bone metabolic diseases in children and adolescents

Danuta Chlebna-Sokół, Elżbieta Woźniak, Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi

Department of Paediatric Propedeutics and Bone Metabolism Diseases, Medical University of Lodz

Słowa kluczowe

dzieci, choroby metaboliczne kości, dysplazje kostne, densytometria, witamina D, bisfosfoniany

Key words

children, bone metabolic diseases, skeletal dysplasia, densitometry examination, vitamin D, bisphosphonates

Streszczenie

Choroby metaboliczne kości są grupą chorób, dla których wspólną cechą są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i mineralizacji kośćca. Mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty, a w każdej z grup – wyłączny (niesyndromiczny) lub związany z innymi nieprawidłowościami (syndromiczny). Należą do nich m.in. dysplazje kostne uwarunkowane genetycznie oraz choroby nabyte z zaburzoną mineralizacją i strukturą kostną oraz gospodarką wapniowo-fosforanową. W pracy przedstawiono aktualne możliwości diagnostyki chorób metabolicznych kości oraz ich leczenia. Zwrócono uwagę na istotne znaczenie badania lekarskiego, w tym wywiadu, badania biochemicznego, radiologicznego, densytometrycznego, a także coraz bardziej powszechną diagnostykę genetyczną. Opisano zasady interpretacji wyniku badania densytometrycznego kości w wieku rozwojowym. Podkreślono wyłącznie objawy charakter leczenia oraz konieczność wielospecjalistycznej (pediatrycznej, ortopedycznej, rehabilitacyjnej) współpracy. Omówiono leczenie bisfosfonianami w wieku rozwojowym, terapię enzymatyczną, suplementację witaminą D i K oraz wapniem.

Abstract

Common trait of metabolic bone diseases is the disruption of calcium-phosphate balance and bone mineralisation, which might lead to bone and vertebrae fractures and bone deformations. They could be either congenital or acquired and in both groups exclusive (nonsyndromic) or associated with other abnormalities (syndromic). For instance, they include skeletal dysplasia with decrease or/and abnormal bone density, rickets, osteoporosis and disorder of disorganized development of skeletal components. The paper presents current possibilities of metabolic bone diseases' diagnostics and treatments. Biochemical, radiology and densitometric tests along with increasingly popular genetic diagnostics were acknowledged. The paper also describes the principles of interpretation of the result of densitometric examination in developmental age. Also, the exclusively symptomatic focus of the treatment and the necessity of multidisciplinary cooperation (paediatric, orthopaedic, physical therapy) were highlighted. Finally, bisphosphonates treatment in adolescence, enzymatic therapy and vitamin D and K, as well as calcium supplementation were discussed.

Endokrynol. Ped. 2018.17.1.62.47-58.

© Copyright by PTEIDD 2018

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.1.62.47-58.

© Copyright by PTEIDD 2018

Choroby metaboliczne kości (ch.m.k.) charakteryzują zaburzenia w zakresie metabolizmu i procesów rozwojowych chrząstki, tkanki kostnej i chrząstki wzrostowej, które są najczęściej uwarunkowane genetycznie, a także są to te choroby, w których dochodzi do zachwiania procesów resorpcji i tworzenia kości, zarówno w znaczeniu ilościowym, jak też równowagi pomiędzy tymi procesami, co z reguły wiąże się z zaburzeniami mineralizacji, a tym samym masy kostnej oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Istotne znaczenie dla dalszego postępowania w większości tych chorób ma to, aby były one rozpoznawane we wczesnym okresie życia, w szeregu z nich – wskazany jest okres niemowlęcy, a nawet noworodkowy do diagnostyki pojawiających się objawów, np. w przypadku dysplazji kostnych. Klasyfikacja chorób metabolicznych kości nie jest jednoznacznie uporządkowana i niejednakowo przedstawiana przez różnych autorów [1–3]. Przedstawiono tu podział zmodyfikowany przez autorów pracy na podstawie klasyfikacji wg R.R. Brown, F. Monel [2] oraz zrewidowanej w roku 2015 klasyfikacji genetycznych zaburzeń szkieletu [3].

Choroby metaboliczne kości w wieku rozwojowym

Grupa A. Choroby z zaburzoną mineralizacją tkanki kostnej i gospodarką wapniowo-fosforanową, zaliczane do nabytych, są to • osteoporoza • mała masa kostna • zaburzenia metabolizmu kostnego w przebiegu chorób nowotworowych i endokrynnych oraz cukrzycy • osteodystrofia nerkowa • choroba metaboliczna kości wcześniaków • krzywica niedoborowa • samoistna kifoza piersiowa (choroba Scheuermanna) • martwice aseptyczne.

Grupa B. Choroby metaboliczne kości uwarunkowane genetycznie, dla których przyjęto termin **dysplazje kostne**, to m.in. takie jednostki, jak • wrodzona łamliwość kości • achondroplazja i hypochondroplazja • pseudoachondroplazje • hipofosfatazja • krzywice hipofosfatemiczne • Zespół Ehlersa-Danlosa • Zespół Marfana • choroba Caffeya • wieloogniskowa dysplazja nasadowa • dysplazje włókniste • dysplazja kręgowo-nasadowa • dysplazja diastroficzna • neurofibromatoza • osteopetroza • Zespół Aperta • Zespół Schwachman-BodianDiamanda • Zespół Buschke-Olendorffa (osteopolikilosis), i ogromna liczba innych chorób należących do grupy uwarunkowanych genetycznie chorób rzadkich, spotykanych sporadycznie.

Należy jednak wyraźnie podkreślić, że wg klasyfikacji z 2015 r. (samoistna) młodzieńcza idiopatyczna osteoporoza jest zaliczana do dysplazji kostnych.

Główne metody diagnostyki chorób metabolicznych

Niezależne od szczegółowego podziału można metody diagnostyki chorób metabolicznych podzielić na następujące grupy: 1. Objawy kliniczne, w tym złamania kości, dolegliwości bólowe, osłabienie siły mięśniowej, nadmierna wiotkość więzadeł, zmniejszenie napięcia mięśniowego. 2. Informacje z wywiadów dotyczące występowania objawów chorobowych, objawy i choroby towarzyszące, stosowane przewlekłe leki, aktywność ruchowa, dieta oraz szeroki wywiad rodzinny. 3. Badania obrazowe, w tym: zdjęcie rentgenowskie, badanie densytometryczne, ultradźwiękowe i ustrasonograficzne oraz w niektórych przypadkach tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. 4. Wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej, takie jak jonogram surowicy (głównie stężenie wapnia, fosforu i magnezu), jonogram moczu (dobowa zbiórka i wskaźniki po przeliczeniu na kreatyninę), stężenie 25OHD, 1,25(OH)₂D, i PTH. 5. Markery obrotu kostnego, czyli wybrane wskaźniki procesu tworzenia i resorpcji. 6. Diagnostyka molekularna.

W badaniu lekarskim podział na wywiady i objawy kliniczne jest teoretyczny, gdyż w praktyce są one ściśle ze sobą związane. Wyodrębniamy je w pracy dla uporządkowania i przejrzystości treści.

Wywiady: pediatryczny i rodzinny

Dla ustalenia dalszego postępowania diagnostycznego, zarówno pod względem pilnego przeprowadzenia, jak też zakresu, istotne znaczenie posiadają informacje uzyskane z wywiadu, dotyczące zasadniczych objawów klinicznych. W przypadku *złamań* ważne jest ustalenie lokalizacji, liczby, czasu wystąpienia, a przede wszystkim okoliczności i siły urazu. W ch.m.k. występują złamania patologiczne, czyli dokonane przy upadku z wysokości własnego ciała, z niewielką siłą urazu, tzw. niskoenergetyczne. Złamania takie dotyczą przede wszystkim kości długich i kręgow. *Dolegliwości bólowe* są bardzo zróżnicowane, ale głównie są zgłaszane jako bóle podudzi,

stóp lub kręgosłupa, niekiedy dużych stawów. Szczególne trudności w ustaleniu intensywności bólu występują w okresach małego dziecka i przedszkolnym, w których ich przyczyną mogą być wady stóp i kończyn lub niedobór witaminy D. W przypadku zgłaszania bólu przez małe dziecko powinien być przeprowadzony dokładny wywiad obejmujący okoliczności wystąpienia takich dolegliwości, czasu trwania i ustąpienia oraz momentu pierwszych objawów. Często te informacje nie są całkowicie obiektywne; natomiast ustalenia tego typu mają istotne znaczenie w rozmowie z dziećmi starszymi.

Oslabienie siły mięśniowej i napięcia mięśniowego oraz nadmierna wiotkość stawów jak też zaburzenia chodu są z reguły bardzo rzadko podawane przez rodziców czy samych pacjentów. Należy je zaliczyć raczej do objawów klinicznych wykazanych na podstawie badania przedmiotowego.

W chorobach metabolicznych kości, zwłaszcza uwarunkowanych genetycznie (dysplazjach), bardzo ważne znaczenie posiada wywiad rodzinny: informacje dotyczące powtarzających się złamań, szczególnie w młodszym wieku, u członków rodziny, zniekształcenia kostne, objawy dysmorficzne twarzoczaszki, zaburzone proporcje ciała, niebieskie zabarwienie twardówek, niedorozwój zębiny i wtórnie szkliska zębów.

W wywiadach pediatrycznych nie można zapomnieć o chorobach współistniejących i przebiegających, stosowanym leczeniu i sposobie żywienia, a także aktywności czy zwłaszcza nieaktywności ruchowej.

Objawy kliniczne chorób metabolicznych kości, które są zauważalne badaniem przedmiotowym, powinny być ściśle łączone z informacjami z wywiadu. Z reguły bowiem przyczyną pierwszego kontaktu z pacjentem jest ich łączne występowanie, np. dolegliwości bólowe i zniekształcenia kośćca albo złamanie, zaburzenie chodu obserwowane przez rodziców i potwierdzone badaniem dziecka.

Do najbardziej niepokojących objawów klinicznych należą złamania, które z reguły są rozpoznawane i zaopatrywane przez chirurga lub ortopedę, natomiast pediatra analizuje przyczynę ich występowania, lokalizację, nawrotowość i ocenia stan kośćca w czasie badania. Liczne, powtarzające się złamania niskoenergetyczne dotyczące prawie wszystkich kości kończyn, obojczyków, kręgow są charakterystyczne dla wrodzonej łamliwości kości. W jej najcięższych postaciach pojawiają się już w okresie wewnątrzmacicznym i tuż po urodzeniu

dziecka oraz w dalszych okresach rozwojowych. Towarzyszą im charakterystyczne dla tych postaci zniekształcenia kośćca, wiotkość więzadeł, obniżone napięcie mięśniowe i inne dodatkowe objawy (np. niebieskie twardówki, kształt głowy, w tym twarzoczaszki). Złamania są objawem wielu chorób kości i zawsze wymagają wnikliwej diagnostyki wielokierunkowej.

Ważne znaczenie diagnostyczne, zwłaszcza dla dysplazji kostnych, posiadają różnorodne objawy dysmorficzne głowy (*rozstawienie gałek ocznych – szerokie lub zbyt bliskie, nisko osadzone uszy, zniekształcenie płatków usznych, niedorozwój żuchwy, mimika twarzy, niedorozwój chrząstki nosa, opadające powieki i wiele innych*), zaburzenia proporcji ciała, a także współistniejące zniekształcenia kośćca. Stwierdzenie takich objawów w różnorodnych zestawieniach daje podstawę do rozpoznania choroby rzadkiej, która powinna być, o ile to możliwe, potwierdzona badaniem genetycznym. Zwrócenia uwagi wymagają zniekształcenia szkieletu, począwszy od pojedynczych, izolowanych objawów (kolana koślawe, stopy płaskokoślawe, szpotawe podudzia, zniekształcenie kości czaszki) do obecnych jednocześnie wielu różnych zniekształceń, które mogą sugerować, wraz z innymi objawami, chorobę rzadką, ale częściej dowodzą nabytych zaburzeń mineralizacji kośćca.

Problemem diagnostycznym (wrodzone, nabyte) są wybitne zniekształcenia klatki piersiowej, m.in.: tzw. kurza, szewska, dzwonowata. W wielu ch.m.k. charakterystycznym objawem jest obniżone napięcie mięśniowe, u starszych dzieci wykazane badaniem – osłabienie siły mięśniowej, a także nadmierna wiotkość więzadeł i hipermobilność stawów. Zaburzenia chodu z kołysaniem się, asymetrią, stereotypem bólowym są charakterystyczne dla dystrofii mięśniowej, ale inne odchylenia w sposobie chodzenia dziecka spotyka się w wielu różnych chorobach, w tym przede wszystkim w dysplazjach kostnych. W zaawansowanej postaci osteoporozy jest także zaburzony chód, głównie z powodu nieprawidłowego stawiania stóp (bez fazy propulsji). Wszystkie nieprawidłowości ze strony układu kostnego, niezależnie od tego, czy sugerują ważne rozpoznanie, czy są pojedynczym, raczej niegroźnym objawem, powinny być poddane diagnostyce biochemicznej i obrazowej.

W ostatnich latach przywiązuje się dużą wagę do dokładnego przeprowadzenia wywiadów, a także badania przedmiotowego w diagnostyce ch.m.k.

Badania obrazowe

Najstarsze, ale nadal bardzo przydatne w diagnostyce chorób kości, jest **zdjęcie rentgenowskie (rtg)**. Badanie to jest niezbędne do rozpoznania złamania, chociaż zdarzają się przypadki, zwłaszcza u małych dzieci, które nie są zauważone na zdjęciach rtg. Oprócz złamań w różnych odcinkach szkieletu zdjęcie rtg ma ważne znaczenie w wykrywaniu zniekształceń kośćca, w tym kręgosłupa. Jest niezbędne do oceny układu kostnego u dzieci z wrodzoną łamliwością kości, nawet u najmłodszych (babygram), u których może stanowić solidną podstawę rozpoznania choroby. Na zdjęciu rtg opisywana bywa również gorsza mineralizacja, ale z reguły gdy jej obniżenie przekracza 30%. Zasadne, przy znacznym obniżeniu gęstości mineralnej, jest wykonanie boczno-tylnego zdjęcia dolnych kręgów piersiowych i kręgów lędźwiowych, tzw. pogranicza piersiowo-lędźwiowego, w projekcji bocznej, dla oceny wysokości kręgów, które mogą być zniekształcone (dwuwklęsłe, klinowe, kompresyjne).

Badanie densytometryczne określa ilościowo gęstość mineralną kości i jest bardzo rozpowszechnione w diagnostyce chorób metabolicznych kości, szczególnie tych, które przebiegają z zaburzeniem mineralizacji; jest uznawane za „złoty standard” w rozpoznawaniu osteoporozy [4]. W tej metodzie zastosowana jest absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (*Dual Energy X-ray Absorpcjometry, DXA*), którego dawka efektywna jest w miarę bezpieczna, gdyż tylko bardzo nieznacznie przekracza naturalne promieniowanie kosmiczne. Badanie to ocenia ilościowo całkowitą zawartość minerałów w kości (*Bone Mineral Control, BMC*) oraz gęstość mineralną kości (*Bone Mineral Density, BMD*), przy czym normalizacja do

wieku i płci to wskaźnik Z-score u dzieci i osób młodych, a T-score u dorosłych. W badaniach dzieci mają praktyczne zastosowanie pomiary całego szkieletu / ciała (*total body*) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa (*spine*) w projekcji przednio-tylnej [5]. W przypadku nieprawidłowości rozwoju dla obiektywnej oceny wyniku badania należy dokonać dodatkowej normalizacji, uwzględniając wiek fizjologiczny: wzrostowy, wagowy, a przede wszystkim (jeśli to możliwe) wiek kostny.

Na podstawie informacji z piśmiennictwa opracowano (modyfikacja autorów) kryteria densytometryczne rozpoznawania osteoporozy, osteopenii i małej masy kostnej. Jak można zauważyć w tabeli I, kryteria densytometryczne prawidłowej gęstości mineralnej oraz osteoporozy i małej masy kostnej są jasno określone dla każdej z grup. Natomiast w przypadku dzieci i młodzieży, a także młodych dorosłych nie ustalono rozpoznania przy wartościach Z-score w granicach pośrednich między prawidłowymi a Z-score poniżej i równym -2,0. U osób dorosłych obowiązuje rozpoznanie osteopenii, jednak w przypadku wieku rozwojowego nie należy stosować określenia *osteopenia*, o czym zdecydowano w wytycznych i zaleceniach w ostatnim dziesięcioleciu [6]. Ze względu na fakt, że wartości Z-score w zakresie <-1,0 do -2,0 nie można uznać za prawidłowe, proponujemy stosowanie terminu *obniżona gęstość mineralna*, bezpiecznego zarówno dla zakresu dalszej diagnostyki, jak też obserwacji dziecka i potrzeby kolejnego pomiaru DXA.

Zaniechanie stosowania terminu *osteopenia*, wprowadzenie określenia *mała masa kostna* (przy wartości Z-score ≤-2,0) oraz ustalenie kryteriów rozpoznania osteoporozy u dzieci i młodzieży zo-

Tabela I. Kryteria densytometryczne rozpoznawania osteoporozy, osteopenii i małej masy kostnej
Table I. Densitometric diagnostic criteria of osteoporosis, osteopenia and low bone mass

U dzieci i młodzieży Z-score	U młodych dorosłych Z-score	U starszych osób dorosłych T-score
Prawidłowa gęstość mineralna		
Od +1,0 do -1,0	Od +1,0 do -1,0	Od +1,0 do -1,0
???	???	Osteopenia
Z-score < -1,0 do -2,0	Z-score < -1,0 do -2,0	T-score < -1,0 do -2,5
Osteoporoza / Mała masa kostna		
Z-score ≤ -2,0	Z-score ≤ -2,0	T-score < -2,5

stały opracowane i wprowadzone jako obowiązujące przez Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej (*International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) [6]. Rozpoznanie osteoporozy nie może opierać się wyłącznie na podstawie kryterium densytometrycznego, wymaga obecności w wywiadzie klinicznie istotnych złamań oraz niskich wartości BMC lub BMD. Istotne klinicznie złamania to: kompresyjne złamanie co najmniej 1 kręgu, 2 lub więcej kości długich do wieku 10 lat, 3 lub więcej złamań kości długich do wieku 19 lat. Niska wartość minerałów (BMC) lub mała gęstość mineralna (BMD) – mała masa kostna są tak określane, gdy ich wartość w Z-score jest równa lub poniżej -2,0 przy odniesieniu do wieku, płci i rozmiarów ciała [6].

A zatem rozpoznanie osteoporozy w wieku rozwojowym musi uwzględniać gęstość mineralną, w ujęciu Z-Score równym lub poniżej -2,0 i złamania. Należy jednak zaznaczyć, że niekiedy zdarzają się tylko złamania bezobjawowe kręgow, o czym należy pamiętać wykonując zdjęcie rtg pogranicza piersiowo-lędźwiowego przy niskich wskaźnikach gęstości mineralnej. Jak wynika ze stanowiska ISCD, wartość Z-score $\leq -2,0$ bez złamania jest podstawą do rozpoznania **małej masy kostnej**, która wymaga ustalenia przyczyny tego stanu oraz leczenia.

Badanie ultradźwiękowe kości wykorzystuje pomiar fali ultradźwiękowej przechodzącej przez kość i tkanki miękkie (a nie odbitej od narządów wewnętrznych, jak w ultrasonografii). Pomiar wykonywane są w miejscach szkieletu, w których kość otoczona jest cienką warstwą tkanek miękkich (kość piętowa, rzepka, paliczki oraz u młodszych dzieci kość piszczelowa i promieniowa). Badanie to ocenia zarówno stan mineralizacji (gęstości mineralnej), jak też struktury kośćca, a wyniki wyrażone są w ilościowych wskaźnikach znormalizowanych odnośnie do płci i wieku [7]. Ze względu na stosunkową małą powszechność i rozpropagowanie w badaniach oraz ograniczoną możliwość w ocenie całego szkieletu badanie ultradźwiękowe kości ma zastosowanie jako uzupełniające ocenę densytometryczną, z którą wykazuje dość wyraźne zgodności [8]. Ze względu na dobrą precyzję i powtarzalność oraz to, że jest nieinwazyjna, a aparaty są przenośne, metoda ultradźwiękowa znalazła zastosowanie w badaniach przesiewowych [9].

Klasyczne badanie ultrasonograficzne (USG) okazało się także przydatne w diagnostyce osteologicznej, a mianowicie jest obecnie wykorzystywane do rozpoznania złamań kości, przede wszyst-

kim długich, głównie u niemowląt. Badanie USG ma ważne znaczenie diagnostyczne w chorobach stawów, zmianach okołostawowych i różnego rodzaju zaburzeniach w zakresie narządów ruchu występujących w dysplazjach kostnych.

Nie można pominąć potrzeby wykonania wysoce specjalistycznych badań obrazowych, takich jak **rezonans magnetyczny** czy **tomografia komputerowa**, a wskazania do ich zastosowania niejednokrotnie występują w ch.m.k. Natomiast obecnie wyjątkowo u dzieci zdarza się ocena gęstości mineralnej przy użyciu ilościowej tomografii komputerowej (*Quantitative Computed Tomography, QCT*), zarówno z powodu narażenia na dużą dawkę promieniowania rentgenowskiego, jak też brak norm tej metody dla dzieci.

Wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej

Są to podstawowe badania biochemiczne w chorobach metabolicznych kości. Są one wykonywane według powszechnie przyjętych metod w prawie każdym laboratorium (włącznie z metabolitami witaminy D). Oznaczane są stężenia jonów wapnia, fosforu i magnezu zarówno w surowicy, jak też jednocześnie w moczu. Preferowane są wyniki wydalania tych jonów w dobowej zbiórce moczu, ale należałoby też w bliskim czasie oznaczyć u tego samego dziecka wydalanie (z jednej porannej porcji moczu) tych samych jonów w przeliczeniu na stężenie kreatyniny w moczu i ocenę wskaźników, co ma ważne praktyczne znaczenie w obserwacji ambulatoryjnej. Spośród jonów wydalanych w moczu wymaga podkreślenia stężenie wapnia, zarówno w diagnostyce, jak też w monitorowaniu leczenia. Hiperkalciuria to objaw wymagający wyjaśnienia przyczyny, właściwego postępowania i wnikliwej obserwacji. Natomiast wydalanie fosforu z reguły wiąże się z wysokofosforanową dietą i jest regulacją stężenia fosforu w surowicy.

W tej grupie badań należy szczególną uwagę zwrócić na konieczność oznaczenia w surowicy metabolitu wątrobowego witaminy D (25OHD) i uzyskanie prawidłowych, optymalnych wartości (30 do 80 ng/ml) [10]. Leczenie niedoboru witaminy D jak też prowadzenie profilaktyki niedoboru tej witaminy jest obecnie dużym wyzwaniem dla lekarzy, zwłaszcza pediatrów, wobec powszechnego występowania jej niedoboru i licznych, różnorodnych objawów tego niedoboru w zakresie narządów ruchu [11].

Stężenie *parathormonu* w surowicy należy do często oznaczanych wskaźników, natomiast *metabolit nerkowy witaminy D* (kalcytriol, 1,25 (OH)₂D)

– znacznie rzadziej, gdyż metabolit ten jest mało stabilny i podlega wieloczynnikowej regulacji. Jednak ocena tego metabolitu jest niezbędna do rozpoznania niektórych dysplazji kostnych, szczególnie tych, w których ma miejsce zaburzona homeostaza wapniowo-fosforanowa.

Fosfataza zasadowa (FZ) oznaczana jest powszechnie razem z jonami w moczu i w surowicy, chociaż enzym ten, zwłaszcza jego frakcja kostna, zaliczany jest do markerów kościotworzenia. U dzieci i młodzieży frakcja kostna FZ stanowi duży, znaczący odsetek w ogólnej aktywności i dlatego też jej wartości są ważne w rozpoznawaniu zarówno nabytych, jak też wrodzonych chorób metabolicznych kości.

Markery obrotu kostnego (metabolizmu kostnego)

Wskaźniki procesu tworzenia i resorpcji kości uznane za najbardziej miarodajne zamieszczono w tabeli II. W praktyce klinicznej oznaczane są przede wszystkim: fosfataza zasadowa (całkowita), osteokalcyna, pyrlinksy.

Markery te mają o wiele większe znaczenie w monitorowaniu leczenia lub w kontrolnych badaniach biochemicznych aniżeli w diagnostyce ch.m.k., a zwłaszcza dysplazjach kostnych, co wynika w głównej mierze z braku właściwych norm uwzględniających okresy intensywnego wzrastania. W przypadku osteokalcyny i fosfatazy zasadowej podawane są wartości należne w odniesieniu do klas wieku, co nie zawsze jest zgodne z okresami intensywnych przyspieszeń rozwoju biologicznego. Wydaje się, iż większe znaczenie diagnostyczne markery obrotu kostnego wykazują w ustalaniu rozpoznań przebiegających z zaburzeniem mineralizacji [12].

Diagnostyka molekularna

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp w zakresie wiedzy dotyczącej uwarunkowań genetycznych chorób narządów ruchu. Największą wartość uzyskały badania genetyczne w rozpoznawaniu dysplazji kostnych. Wprawdzie poznanie mutacji genów wielu chorób nie jest jednoznaczne z możliwościami badawczymi, to jednak coraz częściej badania takie są wykonywane i pozwalają na jednoznaczne ustalenie rozpoznania, przede wszystkim choroby rzadkiej. W niektórych chorobach wynik badania genetycznego potwierdzający rozpoznanie nie ma zbyt dużego znaczenia dla rodzaju leczenia, tak jest np. w przypadku wrodzonej łamliwości kości. W 90% przypadków choroby przyczyną są mutacje w genach kodujących kolagen typu 1 (COL1A1, COL1A2), ale opisano setki różnych mutacji w genach innych białek kostnych (niekolagenowych). Taka duża liczebność genów i ich mutacji jest podstawą do tworzenia wielu typów tej choroby [13], ale znaczenie kliniczne, co potwierdzają wszyscy badacze, ma 4 ewentualnie 5 typów i niezależnie od ustalonej mutacji genu kwalifikacja do leczenia opiera się na objawach klinicznych owych typów.

Natomiast przykładem wybitnej korzyści terapeutycznej badań genetycznych są wykryte mutacje genów powodujące choroby o podobnym obrazie klinicznym, takie jak: krzywice hipofosfatemiczne, hipofosfatazja czy krzywice pseudoniedoborowe [3]. Potwierdzenie rozpoznania krzywicy pseudoniedoborowej typu 1A, czyli wykrycie mutacji genu CYP 27B1 kodującego α 1hydroksylazę wit. D, jest bezwzględny wskazaniem do leczenia tej choroby preparatami metabolitu nerkowego (kalcytriolu). Z kolei te-

Tabela II. Markery obrotu kostnego

Table II. Bone turnover markers

Wskaźniki kościotworzenia	Powszechnie używane skróty
<ul style="list-style-type: none"> • frakcja kostna fosfatazy zasadowej • osteokalcyna • N – końcowy propeptyd prokolagenu typu I 	<ul style="list-style-type: none"> b-ALP (bone alkaline phosphatase) OC (osteocalcin lub bone GLA protein) PINP (procollagen I aminoterminal propeptide)
Wskaźniki resorpcji kości	Skróty
<ul style="list-style-type: none"> • pirydynolina dezoksyperydynolina • C – końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I • N – końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I 	<ul style="list-style-type: none"> PYD (pyridinoline) DPD (deoxypyridinoline) CTX (collagen type I crosslinked C-telopeptide) NTX (collagen type I crosslinked N - telopeptide)

W badaniach naukowych wykonuje się ponadto: stężenie osteoprotegeryny i sRANKL (układ: RANK, OPG, RANKL), sklerostyn i inne.

rapia preparatami metabolitu wątrobowego jest konieczna przy rozpoznaniu krzywicy pseudoniedoborowej typu 1B, co jest możliwe wówczas, gdy badaniem genetycznym stwierdzi się mutację genu CYP2R1, kodującego 25-hydroksylazę witaminy D. Bardzo ważne dla leczenia (fosforanami) jest ustalenie rozpoznania krzywicy fosforanowej czy hipofosfatazji (substytucją enzymatyczną); w tych chorobach ustalenie rodzaju mutacji genetycznej jest bardzo ważne i przesądza o rodzaju skutecznego leczenia.

Leczenie

Choroby metaboliczne kości są heterogenną grupą chorób uwarunkowanych genetycznie lub nabytych i dlatego ich leczenie ma charakter wielospecjalistyczny, objawowy w dysplazjach z obniżoną lub zaburzoną mineralizacją lub przyczynowy w zdefiniowanych anomaliach gospodarki mineralnej kości. Dostosowane jest do wieku dziecka, typu zaburzeń, aktywności choroby i współistniejących problemów zdrowotnych.

Domeną leczenia pediatrycznego jest farmakoterapia wspomagana systematyczną rehabilitacją oraz zabiegami i zaopatrzeniem ortopedycznym. Wspólnym celem terapii jest poprawa jakości życia dzieci i młodzieży poprzez zahamowanie progresji schorzenia uwarunkowanego genetycznie lub przewlekłego oraz powrót do zdrowia – w nabytych zaburzeniach mineralnych. Zróżnicowane metody leczenia zmniejszają dolegliwości bólowe, zwiększają wytrzymałość mechaniczną kości, zapobiegają patologicznym złamaniom i powikłaniom ze strony innych narządów (wzroku, słuchu, nerwów obwodowych) [14].

Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii chorób metabolicznych kości są preparaty wapnia oraz witamin: D i K, kolejnymi zaś bisfosfoniany i przeciwciała monoklonalne. Terapia enzymatyczna i mieszanka fosforanowa stosowane są rzadziej; w grupie dysplazji z nieprawidłową mineralizacją i chorobie metabolicznej kości wcześniaków.

Wapń

Wskazaniem do stosowania związków wapnia w wieku rozwojowym jest obniżona gęstość mineralna kości oraz leczenie bisfosfonianami. W osteoporozie suplementacja samego wapnia albo z witaminą D lub/i witaminą K jest zarówno metodą prewencji, jak i leczenia tej choroby [15]. W tabeli III przedstawiono zalecaną podaż wapnia, która zapobiega krzywicy i osteoporozie u dzieci i młodzieży [16,17].

Suplementacja wapnia jest zależna od regionu geograficznego i nawyków żywieniowych, dlatego polskie zalecenia wskazują na konieczność stosowania większych dawek wapnia niż te, które mają charakter globalny. W publikacji Munnsa i wsp zdefiniowano podaż wapnia na poziomie 500 mg/dobę jako poziom wystarczający w zapobieganiu krzywicy, niewystarczający w granicach 300–500 mg i niedoborowy 300 mg/dobę [17]. W Polsce głównym źródłem wapnia w diecie są mleko i jego przetwory. Suplementacja wapnia w postaci soli jest zatem zalecana w sytuacji ograniczonego spożycia produktów mlecznych lub zwiększonego zapotrzebowania w obniżonej mineralizacji kości [15,18]. Decydując o wyborze preparatu wapnia, powinno się zwrócić uwagę na zawartość wapnia elementarnego w różnych solach. W węglanie wapnia jest go 39,7%, w fosforanie trójwapniowym 36,3%, w cytrynianie 21,1%, a w glukonianie wap-

Tabela III. Zalecana podaż wapnia w profilaktyce krzywicy i osteoporozy

Table III. Recommended for calcium supplementation in prophylaxis rickets and osteoporosis

Wiek	Podaż wapnia	
	Polska	Global consensus statement
0–6 miesięcy	400 mg/dobę	200 mg/dobę
6–12 miesięcy	600 mg/dobę	260 mg/dobę
1–3 lata	800–1000 mg/dobę	
4–9 lat	800 mg/dobę	300 mg/dobę
10–18 lat	1200 mg/dobę	

nia tylko 8,9%. Najczęściej stosowany jest węglan, który po połączeniu z sokiem żołądkowym tworzy najlepiej wchłaniany chlorek wapnia [15,18].

Witamina D

Aktywna postać witaminy D $1,25(OH)_2D$ jest hormonem kalcytropowym, który wpływa bezpośrednio na komórki kości (proliferyzację i różnicowanie osteoblastów, syntezę osteokalcyny, osteopontyny, dojrzewanie i funkcje osteoklastów, pobudzenie osteoklastogenezy, reguluje ekspresję białek osteocyta i procesy mineralizacji), pośrednio regulując wchłanianie i resorpcję wapnia [10,19]. W leczeniu zaburzeń mineralizacji kości jest stosowana łącznie z wapniem. Terapia witaminą D jest obecnie prowadzona pod kontrolą stężenia jej metabolitu wątrobowego ($25(OH)D$) w surowicy krwi. Stężenie powyżej 30 ng/ml (75nmol/l) sprzyja optymalnej gęstości mineralnej kości i redukuje ryzyko złamań kości [10,15], a także może wykazywać działanie plejotropowe.

Opracowano zalecenia dotyczące stosowania witaminy D w populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka niedoboru witaminy D, a także zdefiniowano pojęcia deficytu ($>10\text{ ng/ml}$), niedoboru ($>20\text{ ng/ml}$), stężenia suboptymalnego (od 20 do 30 ng/ml) i optymalnego (30–50 ng/ml) oraz dużego (50–100 ng/ml) witaminy D [20]. Zasady te ułatwiają profilaktykę i leczenie witaminą D, jej dawki lecznicze dostosowane są do stopnia jej niedoboru, wieku i masy ciała pacjenta. Wahają się w granicach 1000–10000IU/dobę, a czas trwania terapii wynosi 1–3 miesiące, po których kontrolowane jest stężenie $25(OH)D$ [20].

W leczeniu stosowane są preparaty farmakologiczne, takie jak Devicap, Vigantol czy Juvit D lub Vigantoletten, natomiast w profilaktyce oraz terapii przewlekłej możliwa jest podaż suplementów diety. W powszechnym użyciu znajdują zastosowanie preparaty złożone zawierające oprócz witaminy D także sole wapnia. W niektórych chorobach metabolicznych kości powinny być włączone także aktywne metabolity witaminy D. Należą do nich • Calcifediol $25(OH)D$ – stosowany w zaburzeniach wchłaniania, niewydolność wątroby • $1\alpha(OH)D$ – przewlekła niewydolność nerek • $1,25(OH)_2$ calcytriol – przewlekła niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy [10,15,19].

Należy przy tym pamiętać, że witaminę D powinno przyjmować się tuż po lub z posiłkami, podczas których lepiej się wchłania.

Witamina K

Witamina K, podobnie jak witamina D, jest w ostatnich latach uznawana za grupę związków (K1 – fitometadion, K2 – metachinon, MK-n oraz K3 – menadion) mających bezpośredni wpływ na mineralizację kości i ryzyko ich złamań [21,22]. MK-n jest liderem grupy, w której n oznacza liczbę nienasyconych reszt izoprenoidowych przy węglu C3, MK-4 syntetyzowana jest przez bakterie saprofityczne przewodu pokarmowego, a MK-7 występuje w produktach zwierzęcych i fermentacji soi. Witamina K jest konieczna do karboksylacji reszt kwasu glutaminowego osteokalcyny, co prowadzi do wiązania jonów wapnia hydroksyapatytu kości. Wpływa zatem na mineralizację kości oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową. Reguluje ponadto, w mechanizmie receptorowym poprzez NF- κ B, procesy osteoblastogenezy i osteoklastogenezy [22,23]. National Academy of Science rekomenduje dzienne spożycie witaminy K na poziomie od $2\mu\text{g/dobę}$ u noworodków do $75\mu\text{g/dobę}$ u młodzieży niezależnie od płci i $90\mu\text{g/dobę}$ u dorosłych kobiet oraz $120\text{ }75\mu\text{g/dobę}$ u mężczyzn. Nie zapewnia to jednak optymalnego poziomu witaminy K, ponieważ zależy on od wieku i przynależności etnicznej [22,23]. Celem zapewnienia udziału witaminy K nie tylko w procesach krzepnięcia, ale także w metabolizmie kostnym oraz profilaktyce kalcyfikacji naczyń dawka dzienna witaminy K powinna wynosić około 1 mg/dobę [21]. Dane literatury z Japonii, gdzie spożycie witaminy K w postaci natto jest stosunkowo duże, wskazują, że niski poziom tej witaminy łączy się z niską gęstością mineralną szyjki kości udowej u mężczyzn i kręgosłupa u kobiet oraz zwiększonym ryzykiem złamań kości [22,23]. Dlatego w tym kraju w leczeniu osteoporozy stosowane są bisfosfoniany lub inne leki antyresorpcyjne wraz z witaminami D i K [21,23,24].

Biorąc pod uwagę doniesienia o wpływie suplementacji witaminy K na redukcję ryzyka złamań oraz wzrost gęstości mineralnej kości, w Polsce powszechnie dostępne są preparaty witaminy K. Mają one charakter preparatów złożonych z wapniem i witaminą D i zarejestrowane są jako suplementy diety do stosowania w osteoporozie inwolucyjnej i pomenopauzalnej. Witamina K jako samodzielny preparat farmakologiczny lub w połączeniu z witaminą D stosowana jest u dzieci w okresie niemowlęcym ze względu na wpływ na układ krzepnięcia. W chwili obecnej nie ma dostępnych wyników badań dotyczących stosowania witaminy K w innych grupach wiekowych, ale są one prowadzone, także w naszej klinice, w populacjach dzieci i młodzie-

ży. Ich wyniki pozwolą na opracowanie własnych rekomendacji dotyczących stosowania witaminy K w chorobach metabolicznych kości w wieku rozwojowym.

Bisfosfoniany

Analogi nieorganicznego pirofosforanu – bisfosfoniany – stosowane są w leczeniu chorób metabolicznych od około 30 lat, a co najmniej 15 lat w naszej klinice ponad połowa z nich [25,26]. Leki te są określane jako antyresorpcyjne, ponieważ łączą się trwale ze zmineralizowaną powierzchnią kości, silnie hamując aktywność osteoklastów, skracając czas ich życia oraz przyspieszając apoptozę. Podzielone są na dwie grupy: bezazotowe i azotowe (alendronian, ibandronian, pamidronian, zolendronian i ryzedronian), których właściwości antyresorpcyjne są znacznie większe [25]. Zostały zatem wykorzystane w leczeniu dysplazji kostnych z obniżoną lub/i zaburzoną mineralizacją kości także u dzieci i młodzieży [27,28]. Najczęściej stosowany w warunkach szpitalnych pamidronian podawany jest co 2–4 miesiące, w trydniowych cyklach, w dawce od 0,25 mg/kg ciężaru ciała do 1 mg/kg c.c. Dawka leku oraz odstępy pomiędzy cyklami dostosowane są do wieku dziecka [28,29]. Autorzy pracy wraz zespołem stosują bisfosfoniany w leczeniu zarówno wrodzonej łamliwości kości (już od okresu noworodkowego), jak i osteoporozy o ciężkim przebiegu [30]. Cykliczna terapia prowadzona wiele lat wiąże się jednak z koniecznością pobytów w szpitalu (3–6 razy w ciągu roku), utrudnia funkcjonowanie rodziny, a starszym dzieciom udział w zajęciach szkolnych; powinna być także dostosowana do koniecznych zabiegów ortopedycznych. Dlatego coraz częściej bierze się pod uwagę inne, mniej kosztowne i łatwiejsze organizacyjnie leki z tej grupy [31,32]. Zolendronian jest podawany w jednorazowej dawce co 6 miesięcy. Niezależnie od tego, jaka postać leku jest stosowana w terapii obniżonej gęstości mineralnej kości, celem leczenia jest przyrost masy kostnej i redukcja ryzyka złamań zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych. Każdy z bisfosfonianów powinien być stosowany w połączeniu z preparatami wapnia i co najmniej witaminy D, w niektórych krajach także witaminy K.

Pozostałe leki

W ostatnich latach u dzieci i młodzieży w leczeniu dysplazji z obniżoną mineralizacją szkieletu stosowane jest ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG₂ skierowane przeciwko RANKL, co prowadzi do zmniejszenia aktywności komórek kościogub-

nych – osteoklastów. Lek jest podawany podskórnie w dawce 1 mg/kg ciężaru ciała co 12 tygodni [33]. W Polsce ta terapia jest w fazie badań klinicznych u pacjentów z wrodzoną łamliwością kości.

W hipofosfatazji, dysplazji kostnej z nieprawidłową mineralizacją, w której przyczyną zaburzeń jest niedobór tkankowo specyficznej fosfatazy alkalicznej, stosowana jest natomiast substytucja enzymatyczna – asfotaza alfa. Leczenie prowadzone jest w Stanach Zjednoczonych, Unii Europejskiej, Japonii i Kanadzie. Dawkowanie leku to 1–2mg/kg ciężaru ciała 3 lub 6 razy w tygodniu [34,35].

Spośród innych chorób metabolicznych kości specjalistycznego leczenia wymaga choroba metaboliczna kości wcześniaków, wynikająca między innymi z niedoborów wapnia, fosforanów i witaminy D, przede wszystkim u dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g, oraz krzywice hipofosfatemiczne. W obu tych zaburzeniach stosowana jest mieszanka fosforanowa [36–38].

Jak wynika z przedstawionego przeglądu, leczenie farmakologiczne ch.m.k. w wieku rozwojowym powinno być dostosowane do rozpoznania potwierdzonego specjalistycznymi badaniami, w tym genetycznymi, wieku dziecka, aktywności choroby oraz możliwości organizacyjnych rodziny.

Leczenie ortopedyczne

Dzieci i młodzież z chorobami metabolicznymi kości, jak wspomniano, wymagają opieki wielospecjalistycznej, w tym leczenia i zaopatrzenia ortopedycznego dostosowanego do aktywności choroby podstawowej i możliwości dziecka. Może ono mieć charakter nagły, w sytuacji konieczności zaopatrzenia świeżego złamania kości, lub zaplanowany, gdy kości długie wymagają stabilizacji lub/i korekcji osi kończyn. Najczęściej zabiegi planowane dotyczą pacjentów z różnymi postaciami dysplazji kostnych, w tym przede wszystkim wrodzonej łamliwości kości [2,14,39]. Są to m.in. stabilizacje śródszpikowe prętem Rusha, zabiegi z użyciem gwoźdźcia Fassier-Duvala czy osteotomie korekcyjne [39]. Celem tak prowadzonego leczenia ortopedycznego jest także prewencja kolejnych złamań kości i narastania deformacji kostnych, po to by umożliwić pacjentowi samodzielność (stanie, chodzenie). Dla starszych dzieci istotne są także efekty estetyczne tych zabiegów.

Rehabilitacja

Stałym elementem leczenia przewlekłych chorób układu kostnego jest systematyczna rehabilitacja. Powinna być ona dobrana indywidualnie do

choroby podstawowej, wieku i możliwości pacjenta. Jest trzecią fazą leczenia, której celem jest zapobieganie zaburzeniom funkcji narządów ruchu, rozwijanie, utrzymanie i przywrócenie sprawności fizycznej oraz profilaktyka kalectwa. U dzieci i młodzieży mogą być stosowane kinezyterapia, fizyoterapia oraz zaopatrzenie ortopedyczne. Zgodnie z informacjami podanymi na stronie internetowej stowarzyszenia osób z wrodzoną łamliwością kości najbardziej efektywne ćwiczenia w tej chorobie to ćwiczenia ogólnorozwojowe, indywidualne z wykorzystaniem piłek, wałków, klinów, terapia manualna i nauka chodu [40]. W okresie niemowlęcym praca z dzieckiem przebiega według sekwencji rozwojowych, u dzieci z postacią postępująco-deformującą wrodzonej łamliwości kości prowadzi do samodzielnego siadania, stania ze wspomaganie i użyciem zewnętrznych stabilizatorów [41,42].

U starszych dzieci rehabilitacja nie ogranicza się tylko do medycznej, ale powinna obejmować także sferę psychologiczną i społeczną, w tym integrację w grupie rówieśniczej.

Podsumowanie

Najważniejsze zmiany w zakresie diagnostyki i leczenia chorób metabolicznych kości u dzieci

i młodzieży to • szeroka diagnostyka molekularna • stanowisko ICSD w kwestii rozpoznawania osteoporozy i małej masy kostnej w wieku rozwojowym • badania ultradźwiękowe kości jako uzupełniające badanie DXA • badania ultrasonograficzne w rozpoznawaniu złamań kości, chorób stawów, mięśni • wdrożenie kompleksowego leczenia, z lekami antyresorpcyjnymi włącznie, w chorobach metabolicznych kości przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania złamań kości, poprawiając jakość życia i rozwój ruchowy • złożona terapia poprzez poprawę mineralizacji kośćca umożliwia przeprowadzenie zabiegów ortopedycznych, co zwiększa szansę na pełne uruchomienie dziecka • leczenie chorób metabolicznych w wieku rozwojowym jest wieloletnie, wielospecjalistyczne i prowadzi do poprawy jakości życia przewlekle chorych dzieci i młodzieży poprzez ograniczenie ich niepełnosprawności i kalectwa.

Finansowanie – fundusz statutowy UM w Łodzi nr 503/1-090-02/503-11-001

Praca była wygłaszana na Posiedzeniu Komitetu Rozwoju Człowieka PAN, 11 stycznia 2018 r.

Piśmiennictwo / References

1. Chlebna-Sokół D.: Choroby metaboliczne kości w wieku rozwojowym. W: Choroby metaboliczne kości, red. J. Badurski. Wydawnictwo Medyczne BORGISC, Warszawa 2005, 97-120.
2. Brown R.R., Monsell F. Understanding the skeletal dysplasias. *Current Orthopaedics*, 2003;17, 44-55.
3. Bonafe L., Cormier-Daire V., Lachman R. et al.: Nosology and classification of genetic skeletal disorders. *AJMG*, 2015;176,12, 2869-2892.
4. Czerwiński E.: Zasady rozpoznawania osteoporozy. *Med. Po Dypł.*, 2005;14,5, 141-148.
5. Konstantynowicz J., Piotrowska-Jastrzębska J.D.: Badania densytometryczne w populacji wieku rozwojowego. *Klin. Ped.*, 1999;7, 220-224.
6. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S.: International Society for Clinical Densitometry 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment and Management of Musculoskeletal Health.*, 2014; 17,2, 219-224.
7. Jaworski M., Lorenc R.S.: Postępy w pomiarach kości piętowej ilościową metodą ultradźwiękową u dzieci i młodzieży. *Przegl. Lek.*, 2000;57,2, 93-99.
8. Chlebna-Sokół D., Rusińska A., Błaszczak A. et al.: Ocena porównawcza ilościowych badań kości u dzieci metodą DEXA i ultradźwiękową. *Przegl. Ped.*, 2003;33,1, 54-59.
9. Kiliańska A., Chlebna-Sokół D.: Ocena wyników badania ultradźwiękowego kości piętowej oraz wybranych wskaźników rozwoju biologicznego u dzieci łódzkich w wieku 10-13 lat. *Przegl. Ped.* 2006;36,1, 27-34.
10. Płudowski P., Misiorowski W., Konstantynowicz J. et al.: Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D – wybór właściwych rekomendacji. *Post. Nauk Med.*, 2016;10, 738-746.
11. Chlebna-Sokół D., Michalski I., Rusińska A. et al.: Ocena stężenia witaminy D w surowicy dzieci hospitalizowanych z powodu objawów sugerujących zaburzenia w układzie kostnym. *Endokrynol. Pol.*, 2016;15,4(57), 23-32.
12. Karczmarewicz E.: Wartość diagnostyczna markerów obrotu kostnego – uzgodnienia 2000. W: Diagnostyka Osteoporozy, 2000, 233-247.
13. Beska K., Rusińska A., Michalski I., Chlebna-Sokół D.: Uwarunkowania genetyczne wrodzonej łamliwości kości – przegląd aktualnego piśmiennictwa. *Endokrynol. Ped.*, 2014;3(48), 57-64.
14. Cho S.Y., Jin D.K.: Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2015;20, 187-191.
15. Marcinowska-Suchowierska E., Sawicki A.: Wapń i witamina D w prewencji złamań osteoporotycznych. *Post. Nauk Med.*, 2012;3, 273-279.
16. Dobrzańska A., Lukas W., Socha J., Wąsowska-Królikowska K., Chlebna-Sokół D. et al.: Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii dotyczące profilaktyki krzywicy i os-

- teoporoz. *Standardy Med.*, 2004;1, 443-445.
17. Munns CF, Show N., Kiely M. et al.: Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016;101(2), 394-415; doi: 10.1210/jc.2015-2175
 18. Lorenc R.S., Gluszek P, Karczmarewicz E. et al.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. *Medycyna Praktyczna*, 2013; wyd. spec.1, 3-44.
 19. Walicka M., Czerwiński E. Marciniowska-Suchowierska E.: Witamina D – wpływ na kości. *Post. Nauk Med.*, 2012;3, 232-236.
 20. Pludowski P, Karczmarewicz E. Bayer M. et al.: Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej: rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D. *Endokrynol. Pol.*, 2013;4,64, 1-9.
 21. Anuszczyńska E.: Rola witaminy K w zapobieganiu osteoporozie. *Gazeta Farmaceutyczna*, 2011;6, 40-42.
 22. Fusaro M., Mereu M.C., Aghi A. et al.: Vitamin K and bone. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, 2017;4, 200-2006.
 23. Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L. et al.: Vitamin K and osteoporosis: myth or reality. *Metabolism -Clinical and Experimental*, 2017;70, 57-71.
 24. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y.: Role of vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr. Drug. Saf.*, 2006;1(1), 87-97.
 25. Drake M.T., Clerke B.L., Khosla S.: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 2008;83(9), 1032-1045.
 26. Loba-Jakubowska E.: Bisfosfoniany – nadzieja na skuteczne leczenie osteoporoz w wieku rozwojowym. *Przeg. Ped.*, 2003;33(4), 261-264.
 27. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H. et al.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *NEJM*, 1998;14, 947-952.
 28. Jakubowska-Pietkiewicz E, Chlebna-Sokół D.: New trends in the treatment of osteogenesis imperfecta type III – own experience. *Ortopedia Rehabilitacja Traumatologia*, 2008;6, 593-601.
 29. Rauch F., Travers R., Plotkin H. et al.: The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J. Clin. Invest.*, 2002;11, 1293-1299.
 30. Rusińska A., Jakubowska-Pietkiewicz E, Michalus I. et al.: Zróżnicowanie objawów klinicznych wrodzonej łamliwości kości u dzieci – trudności diagnostyczne na podstawie doświadczeń własnych. *Post. Nauk Med.*, 2016;10, 716-722.
 31. Saraff V., Sahota J., Crabtree N. et al.: Efficacy and treatment of zoledronate versus pamidronate in pediatric osteoporosis. *Arch. Dis. Child*, 2001;103(1), 92-94.
 32. Otaify G.A., Aglan M.S., Ibrahim M.M. et al.: Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *OsteoporosInt*, 2016;27(1), 81-92.
 33. Hoyer-Kuhn H., Stark C., Franklin J. et al.: Correlation of bone mineral density on quality of life in patients with osteogenesis imperfecta during treatment with Denosumab. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2017;15 (suppl 1), 123-129.
 34. Machorowska-Pieniążek A., Korniluk A., Chmielińska A.: Hypofosfataza – obserwacje kliniczne, przegląd piśmiennictwa. *Forum Ortodontyczne*, 2016;12, 112-121.
 35. Whyte M.P.: Hypophosphatasia : an overview for 2017. *Bone*, 2017;102, 15-25.
 36. Czech-Kowalska J., Dobrzańska A.: Osteopenia wcześniaków – choroba metaboliczna kości wcześniaków. *Przeg. Ped.*, 2006;36,3, 223-227.
 37. Chin L.K., Doan J., Stewart A. et al.: Outcomes of standardized approach to metabolic bone disease of prematurity. *J. Paediatr. Child Health*, 2018 Jan;2; doi:10.1111/jpc.13013
 38. Wrzosek K., Rysz I., Kollątaj W., Kollątaj B., Klatka M.: Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku. *Endokrynol. Ped.*, 2016;15,3,56, 55-64.
 39. Sułko J., Oberc A.: Advantages and complications following Fassier-Duval intramedullaryroding in children. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 2015;5, 523-530.
 40. Stowarzyszenie Osób z Wrodzoną Łamliwością Kości (OL). Strona internetowa www.osteogeneza.org
 41. Jelonek E., Graff K.: Obraz kliniczny i wybrane elementy fizjoterapii dzieci z wrodzoną łamliwością kości, czyli co każdy pediatra wiedzieć powinien. *Ped. po Dypl.*, 2012;16, 42-52.
 42. Graff K., Jelonek E.: Leczenie dzieci z wrodzoną łamliwością kości, czyli co każdy pediatra wiedzieć powinien. *Ped. po Dypl.*, 2013;17, 49-57.