

Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem

J. FEBER¹, P. GEIER¹¹Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

SOUHRN

Feber J., Geier P.: **Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem**

Tento článek se zabývá nežádoucími účinky léčby glukokortikoidy na kosti u dětí s nefrotickým syndromem. Zvláštní pozornost je věnována poruchám růstu, změnám kostní denzity a patologickým zlomeninám v této populaci. Glukokortikoidy negativně ovlivňují kostní metabolismus především útlumem kostní novotvorby a ovlivněním činnosti osteoklastů. Nové poznatky do této problematiky vneslo poznání triády osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK. Prostřednictvím inhibice OPG a následnou stimulací exprese RANK-L na osteoblastech glukokortikoidy stimulují osteoklastogenezi. Z dostupných literárních údajů se zdá, že poruchami kostního metabolismu jsou zvláště ohroženi pacienti se steroid-dependentním a steroid-rezistentním nefrotickým syndromem, kteří vyžadují opakovanou/dlouhodobou léčbu kortikoidy. Jsou diskutovány možnosti zmírnění nežádoucích účinků léčby nefrotického syndromu glukokortikoidy a to steroid-šetřící léčebné režimy, léčba vitamínem D, kalcíem, bisfosfonáty a kalcitoninem.

Klíčová slova: kostní denzita, růst, kortikoidy, nefrotický syndrom, děti

SUMMARY

Feber J., Geier P.: **Bone metabolism disorders in children with nephrotic syndrome**

The article deals with the adverse effects that glucocorticoid therapy has on the bones of children with nephrotic syndrome. Special attention is paid to growth disorders, alterations in bone density and pathological fractures in this population. Glucocorticoids negatively affect bone metabolism, in particular by suppressing bone formation and affecting the activity of osteoclasts. This was better understood by studying the osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK triad. Through inhibition of OPG and subsequent stimulation of RANK-L expression in osteoblasts, glucocorticoids stimulate osteoclastogenesis. The available literary data suggest that bone metabolism disorders pose a threat especially to patients with steroid-dependent and steroid resistant nephrotic syndrome, requiring repeated/long-term corticoid therapy. Potential ways of reducing the adverse effects of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome are discussed, such as steroid-sparing regimens and treatment with vitamin D, calcium, bisphosphonates and calcitonin.

Keywords: bone density, growth, corticoids, nephrotic syndrome, children

Osteologický bulletin 2009;14(2): 58–62

Adresa: Janusz Feber, MD, FRCPC, Associate Professor of Pediatrics, Division of nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road, Ottawa, ON K1R 1C8, Canada; e-mail: jfeber@cheo.on.ca

Došlo do redakce: 2. 4. 2009

Přijato k tisku: 15. 5. 2009

Úvod

Nefrotický syndrom (NS) je poměrně častým glomerulárním onemocněním u dětí od 2 do 10 let. Incidence NS se odhaduje na 1–7/100 000 dětské populace [1–3]. Nejčastější příčinou nefrotického syndromu v dětském věku je nemoc minimálních změn glomerulů. Ve velké většině případů je NS u dětí steroid-senzitivní (SSNS); to znamená, že dobře reaguje na léčbu glukokortikoidy (GC) [1,4]. Přibližně u 10–20 % dětí je NS steroid-rezistentní (SRNS) [3,5] a k navození remise je nutno použít kombinaci imunosupresiv a GC. V případě SSNS se pro léčbu první ataky v současné době nejčastěji používá standardní léčba, která spočívá v podávání prednisonu 60 mg/m²/den po dobu 4–6 týdnů a prednisonu 40 mg/m²/48 hodin dalších 4–6 týdnů [4,6]. Léčba úvodní ataky NS tedy trvá minimálně 2–3 měsíce. Někteří autoři doporučují dokonce delší úvodní léčbu pro terapii SSNS. Uvádějí, že delší úvodní léčba snižuje počet následných relapsů. Tento efekt je patrný při prodloužení

úvodní terapie na dobu 6 až 7 měsíců [7]. U SRNS je úvodní léčba GC protrahovaná a trvá obvykle několik měsíců až let. GC se v těchto případech používají v kombinaci s jinými imunosupresivy, např. cyclosporinem A (CyA), cyklofosfamidem nebo mykofenolát mofetilem (MMF). V řadě případů se u dětí s NS po navození remise a ukončení terapie GC objeví relapsy. Vyskytnou-li se dva po sobě jdoucí relapsy do 14 dnů od skončení léčby, nebo během snižování dávky GC, hovoříme o steroid-dependentním NS (SDNS). Tito pacienti vyžadují poměrně intenzivní GC terapii po různě dlouhou dobu pro navození remise a pro udržení dlouhodobé remise NS.

Léčba kortikoidy i NS sám o sobě mohou ovlivňovat kostní metabolismus. Klinické známky poruch kostního metabolismu jsou obvykle mírné a proto mohou uniknout pozornosti. Cílem tohoto článku je podat přehled současných znalostí o poruchách kostního metabolismu u dětí s NS.

Poruchy růstu

Poruchy růstu u dětí s NS mohou být způsobeny a) samotnou nemocí a b) léčbou GC.

Nefrotický syndrom jako příčina poruch růstu

Poruchy růstu byly pozorovány u dětí s NS již před zavedením GC do jeho léčby [8]. Proto se předpokládalo, že u dětí s NS se vyvine proteinová malnutrice, která je způsobena velkými ztrátami bílkovin a hypoalbuminemií [9]. Pozdější práce ale prokázaly, že se nejedná o pouhou prostou malnutrici, ale i o ztráty specifických růstových faktorů. Haffner prokázal, že u dětí s NS je v moči pětikrát vyšší koncentrace IGF-I a IGF-II než u kontrol [10]. V séru pacientů s NS se dále nacházejí zvýšené koncentrace IGF-binding proteinu (IGF-BP), které mají schopnost inhibovat účinky IGF v cílových orgánech kompeticí na receptoru IGF typu 1. Tato porucha vazby IGF na cílové receptory se pravděpodobně podílí významně na poruchách růstu a tkáňovém katabolismu během nefrotického stavu [10].

Z výše uvedeného vyplývá, že mechanizmy vedoucí k poruše růstu u dětí jsou komplexní a zahrnují jak proteinovou malnutrici (především u pacientů s SRNS, u kterých se dlouhodobě nedaří navodit remisi), tak ztrátu specifických růstových faktorů a změny v zastoupení jednotlivých proteinů v séru pacientů s nefrotickým syndromem.

Léčba glukokortikoidy

GC mohou negativně ovlivnit růst přímým působením na buněčný metabolismus, inhibicí účinku růstového hormonu, nebo somatomedinu a/nebo ovlivněním kalcio-fosfátového metabolismu [11]. GC redukuje proteosyntézu v osteoblastech. Tato redukce je pravděpodobně mediována prostřednictvím GC receptoru, který ovlivňuje funkci mnoha důležitých genů v osteoblastech, včetně genů kódujících syntézu kolagenu typu 1, osteocalcinu, osteopontinu, alkalické fosfatázy a kolagenázy [12]. To má za následek snížení osteoneogeneze, množství osteoidního lemu a tloušťky trabekulární kosti [13].

V posledních letech se objevují práce, které prokazují, že léčba GC způsobuje nerovnováhu mezi koncentrací RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) a RANK-Ligand, což vede ke snížení novotvorby kostí [14].

Vliv GC na funkci osteoklastu je mnohem komplikovanější a publikace na toto téma přinášejí protichůdné závěry [15]. Histomorfometrické vyšetření lopaty kosti kyčelní u dětí s patologickou zlomeninou (jejíž příčinou bylo dlouhodobé podávání GC) ukazuje významnou redukci v poměru plocha osteoklastu/plocha kosti s nízkým kostním obrátem. Na druhou stranu objevení parakrinní triády osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK rozšířilo poznání o účinku GC na kost. RANK-ligand se s vysokou afinitou váže na RANK a společně s macrophage colony-stimulating factor stimuluje osteoklastogenezu. Třetí molekula, OPG, má silný inhibiční vliv na osteoklastogenezu a skeletální resorpci. Tento inhibiční vliv uplatňuje svým působením jako falešný receptor pro RANK-ligand [15].

Studie in vitro ukázaly, že GC způsobují výraznou inhibici OPG s následující stimulací exprese RANK-ligand na lidských osteoblastech [16]. Předpokládá se, že toto je jeden z mechanismů, kterým GC stimulují osteoklastogenezu ve-

doucí k hyper-resorpčnímu stavu [15].

GC mají přímý efekt na funkci chondrocytu [17] a nepřímý efekt na růst prostřednictvím osy růstový hormon/IGF I [18]. Dlouhodobá léčba GC může také vést k myopatii [19]. GC tak redukuje dva důležité mechanické faktory (svalová síla a změny v délce kosti) které normálně podporují mineralizaci kostí během vývoje [20]. Navíc GC snižují vstřebávání vápníku ve střevě a zvyšují vylučování vápníku močí což indukuje hypokalcémii. Ta je stimulem pro zvýšenou sekreci parathormonu, který potom stimuluje kostní resorpci [14].

Výsledkem působení NS a léčby GC na kost je zpomalení růstu (přínejmenším dočasné) během GC léčby. Ale ne všichni pacienti odpovídají stejně na léčbu GC (pravděpodobně z důvodu různé saturace GC receptory). Navíc, po vysazení kortikoidů v době, kdy ještě nejsou uzavřeny růstové štěrby se dá očekávat zlepšení/normalizace výšky. Z klinického pohledu se tak jako nejdůležitější jeví otázka, zda léčba GC může ovlivnit předpokládanou konečnou výšku pacienta (biologický růstový potenciál). Konečná výška u dětí s NS je závislá na odpovědi na léčbu GC, steroid-dependenci, délce GC léčby, věku při začátku NS a věkovém období, kdy probíhá intenzivní GC léčba.

Děti se steroid-rezistentním NS (SRNS)

SRNS je nejtěžší forma NS a pacienti, kteří trpí touto formou NS vyžadují obvykle vyšší dávky GC a jejich léčba trvá déle (a obvykle vyžadují i další imunosupresivní medikaci). Navíc ti, kteří nedosáhnou remise jsou ohroženi konečným selháním ledvin (ESRD), což dále významně zhoršuje růst.

Tejani et al. zjistili, že pacienti s SRNS vykazují výraznější růstovou retardaci na konci sledování a častěji končí v ESRD, než pacienti s SSNS po první biopsii [21].

Schärer et al. analyzovali longitudinální růst (sledování 2–19 let) u 45 dětí s SRNS a ukázali, že konečná výška u dětí nebyla alterována, pokud se u nich nevyvinulo ESRD [9]. U 16 pacientů s normální hladinou sérového kreatininu, byla průměrná konečná výška, vyjádřena jako standardní směrodatná odchylka (SDS), o 0,3 SDS vyšší, než SDS naměřená 6 měsíců po začátku NS. Naproti tomu 9 dětí s ESRD ztratilo průměrně 1,3 SDS proti výšce na začátku onemocnění ($p = 0,017$). U prepubertálních pacientů bez selhání ledvin, se snížila průměrná výška během léčby GC o 0,3 SDS. Po ukončení léčby došlo k částečnému výškovému spurtu. Rozdíly v SDS výšky na začátku a na konci léčby byly nepřímo úměrné totální dávce prednisonu ($r = -0,50$, $p = 0,03$). Urychlení růstu po ukončení léčby GC ale nebylo pozorováno u dětí, které dostávaly GC během puberty. V závěru autoři konstatovali, že růst u dětí s SRNS je závislý na zachování ledvinové funkce a na kumulativní dávce steroidů během léčby [9].

Děti se steroid-dependentním NS (SDNS)

U dětí se závažným SDNS, je situace poněkud komplikovaná a konečná výška závisí na řadě faktorů. Autoři, kteří se zabývají touto problematikou uvádějí kontroverzní výsledky. Foote a spol. sledoval konečnou výšku u 80 pacientů s SDNS a uzavírá, že dlouhodobá léčba měla minimální nebo žádný vliv na konečnou výšku pacientů [22]. Emma

a spol sledovali longitudinálně výšku u 42 pacientů s SDNS a 14 pacientů s často relabujícím NS; 23 pacientů dosáhlo během sledování finální výšky [23]. Absolutní hodnoty výšky v centimetrech byly převedeny na standardní směrodatnou odchylku (SDS), což umožňuje srovnání pacientů různých věkových skupin. Finální výška byla u těchto 23 pacientů $-0,52 \pm 0,8$ SDS oproti výšce na začátku sledování. Dvanáct z těchto 23 pacientů nevyžadovalo steroidní léčbu během puberty. Jejich konečná výška byla $-0,08$ SDS. Pacienti, kteří měli relapsy a vyžadovali steroidní léčbu i během puberty měli finální výšku $-0,68$ SDS. Autoři uzavírají, že u pacientů s SDNS je riziko růstové retardace, obzvláště, pokud vyžadují steroidní léčbu během puberty [23]. Donatti a spol sledovali výšku u 85 pacientů s SSNS. V celé skupině pacientů se výška vyjadřená jako SDS nelišila od SDS výšky na začátku sledování. Nicméně skupina pacientů léčených steroidy i během puberty vykazovala na konci sledování významnou ztrátu výšky [24].

Kostní denzita (BMD)

Řada autorů popisuje sníženou BMD u dětí s SD nebo SRNS, které jsou léčeny GC po různou dobu ať již v denním podávání nebo alternativním dávkováním [25–27]. Naproti tomu závěr studie Leonardové a spol zní, že intremitentní podávání i vysokých dávek GC během růstového období není spojeno se snížením kostní denzity páteře nebo celotělové BMD ve vztahu k věku, velikosti kostí, pohlaví a stupni zrlosti [28]. Různé závěry různých studií mají svůj původ především v tom, že se většinou jedná o průřezové studie a že studie obvykle zahrnují poněkud heterogenní skupiny dětí s NS, které jsou léčeny různým celkovým množstvím GC během jejich nemoci před tím, než je vyšetřena kostní denzita.

V jedné z mála longitudinálních studií BMD u dětí s NS Gulati a spol prokazuje, že děti s vyšší kumulativní dávkou steroidů mají větší pravděpodobnost snížené BMD na konci sledování [29]. Ale současně ukazuje, že u velké většiny (92 %) dětí dojde ke zlepšení/normalizaci Z skóre jejich BMD přestože studie zahrnovala pacienty s různou expozicí GC (SDNS/SRNS, často relabující NS, NS s ojedinělými relapsy). Bak a spol popisuje významné snížení BMD během 2 měsíců léčby GC u dětí s NS bez ohledu na profylaxi vitamínem D a kalcium [30].

GC působí svými nežádoucími účinky primárně na trabekulární kost. V recentní studii, která používala k hodnocení BMD kvantitativní CT (pQCT) byla léčba GC spojena s významně vyšší kortikální volumetrickou BMD a kortikální plochou a sníženou trabekulární volumetrickou BMD [31]. Podobné výsledky publikoval i Hegarty a spol, kteří našli významné snížení trabekulární volumetrické BMD v oblasti distálního radia, ale ne snížení celkové volumetrické BMD v oblasti distálního radia na pQCT u mladých dospělých, kteří měli NS v dětství [27].

Zlomeniny kostí

Klinický význam snížené BMD a nežádoucí účinky GC u dětí s NS jsou stále ve fázi intenzivního studia. Na rozdíl od dospělých [32] není u dětí přesně stanovena hranice BMD, od které stoupá riziko kostních fraktur. Riziko zlomenin bylo zvýšeno u dětí léčených 30 mg a více predniso-

nu denně (odds ratio pro zlomeniny = 1,24; interval spolehlivosti = 1,00–1,52) a u pacientů, kteří byli léčeni čtyřmi nebo více cykly perorálních kortikoidů (odds ratio = 1,32; interval spolehlivosti = 1,03–1,69) [33]. Přesné údaje o výskytu patologických kostních zlomenin u dětí s NS vyvolaných podáváním GC nejsou známy, protože chybí prospektivní studie o přirozeném vývoji u této populace. Prevalence zlomenin u mladých dospělých, kteří prodělali NS v dětství se pohybuje od 30 % u žen do 79,2 % u mužů [27]. Nicméně, většina zlomenin byla spojena s traumatem, takže souvislost s podáváním GC v dětství je přinejmenším problematická.

Prevence a terapie kostní nemoci u dětí

Bacchetta a spol. [14] se pokusili analyzovat možnosti prevence steroidy-indukované kostní nemoci. Zpracovali systematický přehled literatury a našli 9 klinických (randomizovaných nebo nerandomizovaných) studií zahrnujících 456 pacientů. Vyhodnocovali následující intervence:

- vitamín D a kalcium,
- bisfosfonáty,
- rekombinantní růstový hormon (rhGH),
- kalcitonin,
- jiné.

Vitamín D a kalcium

Existuje pouze několik prací na toto téma u dětí s NS. Jediná prospektivní, randomizovaná studie analyzovala efekt podávání vitamínu D a kalcia na kostní metabolismus u 40 dětí s NS, které byly léčeny prednisonem (2 mg/kg/den po dobu 4 týdnů, poté stejnou dávkou v alternativním podávání po dobu dalších 4 týdnů) [30]. Pacienti byli randomizováni do léčené (vitamín D 400 IU a kalcium 1 g denně) a neléčené skupiny. BMD byla významně snížena u obou skupin, ale snížení BMD bylo významně menší u skupiny léčené než neléčené ($4,6 \pm 2,1\%$ vs. $13,0 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$). Autoři uzavírají, že podávání vitamínu D a kalcia snížilo ztrátu kostní denzity, ale úplně nezabránilo úbytku kostní denzity.

Gulati a spol sledovali prospektivně 88 dětí s NS, které byly léčeny prednisonem a u kterých byla zahájena suplementace kalcium (500 mg denně) a vitamínem D3 (200 IU denně) [29]. Zjistili, že u dětí, které dostávaly kalcium a vitamín D ($n = 73$) se významně zlepšilo BMD Z skóre na konci studie ve srovnání se skupinou dětí, které nedostávaly žádnou suplementaci ($n = 15$). Mezi skupinami nebyl rozdíl v průměrném věku při začátku nemoci, věku při měření BMD, zastoupení pohlaví, příjmem kalcia dietou, množstvím podaných kortikoidů za rok, věku při BMD na konci studie, počátečních sérových hodnotách vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy a PTH. Autoři uzavírají, že kalcium a vitamín D mohou pomoci zlepšit BMD u dětí s NS [29]. Nicméně se jedná o nerandomizovanou studii, 15 pacientů ve skupině neléčených pouze neužívalo kalcium a vitamín D a interval mezi prvním a druhým vyšetřením BMD byl $1,5 \pm 0,07$ let.

Jiné intervence

Zkušenost s jinými intervencemi než vitamínem D a kalcium je u dětí s NS minimální a omezena na jednotlivé ne-

randomizované studie. Loke a spol., například publikovali prospektivní pilotní otevřenou studii, ve které podávali rhGH (průměrná dávka 0,32 mg/kg a týden) po dobu jednoho roku 8 dětem s SDNS, které byly léčeny prednisonem a k udržení remise vyžadovaly průměrnou dávku prednisonu 0,46 mg/kg/den [34]. Po roce léčby se průměrná BMD v oblasti lumbální páteře a krčku femuru významně zvýšila.

Data o užití bisfosfonátů jsou u dětí s NS ještě více sporadická. Kim a spol. sledoval efekt pamidronátu na kortikoidy indukovanou osteoporózu u 44 dětí s různými nefropatiemi (IgA nefropatie, anafylaktoidní purpura, membranoproliferativní glomerulonefritida), které byly léčeny kortikoidy po dobu 3 měsíců [35]. Kontrolní skupina dostávala perorální kalcium a pamidronát i.v. po dobu 3 měsíců. Průměrná BMD lumbální páteře se snížila z $0,654 \pm 0,069$ g/cm² na $0,631 \pm 0,070$ g/cm² v kontrolní skupině ($p = 0,0017$), a zůstala nezměněna u léčených pacientů (před léčbou $0,644 \pm 0,189$ g/cm², po léčbě $0,647 \pm 0,214$ g/cm²). Pamidronát se jeví jako účinný v prevenci steroidy indukované osteoporózy u dětí s různými nefropatiemi vyžadujícími dlouhodobou léčbu vysokými dávkami steroidů. Nicméně účinnost bisfosfonátů u dětí s idiopatickým NS nebyla dosud studována.

Stejně jako v případě bisfosfonátů, tak i o použití kalcitonu u dětí s NS existují jen velmi kusé informace. Nishioka a spol. podávali 100 IU kalcitoninu intranasálně každý druhý den společně s 1-alfa-hydroxyvitamínem D3 pěti dětem ve věku 8 až 12 let s často relabujícími NS [36]. Kontrolní skupinou byly 4 děti s osteoporózou ve věku 10 až 14 let, které byly léčeny pouze 1-alfa-hydroxyvitamínem D3. Obě skupiny byly léčeny téměř stejnou kumulativní dávkou GC. Zatímco u skupiny léčené kalcitoninem byl během 16 měsíců studie zachován obsah kostního minerálu (BMC) obratlů, u neléčené skupiny došlo k významnému snížení. Autoři uzavírají, že kalcitonin potlačuje resorpci kosti a mohl by být užitečný v léčbě osteoporózy, v kombinaci s 1-alfa-hydroxyvitamínem D3 u dětí s NS vyžadujícím dlouhodobou terapii GC [36].

Z výše uvedených údajů se tedy zdá, že vitamín D a kalcium by mohly být užitečné u dětí s NS vyžadujících dlouhodobou GC léčbu. Současné poznatky by se daly shrnout do následujících doporučení:

- U dětí s SDNS zvážit použití „steroidy-šetřících“ imunosupresiv, např. mykofenolát mofetil [37].
- Suplementace vitamínem D (400 IU/den) u dětí s NS při GC léčbě. Dávka a délka léčby by měla být stanovena na základě vyšetření hladin 25-(OH) vitamínu D. Je známo, že sérové hladiny 25-(OH) vitamínu D jsou u dětí s NS nízké [38].
- Doporučovat normální příjem vápníku v dietě, rozumný pobyt na slunci a přiměřenou a pravidelnou fyzickou aktivitu.
- Systematické sledování BMD pomocí DXA u dětí s NS je přinejmenším sporné z důvodu technických omezení DXA u dětí [39], jelikož DXA nerozlišuje mezi kortikální a trabekulární kostí. Přitom léčba GC negativně ovlivňuje především trabekulární kost.
- Doporučuje se pečlivé monitorování jakýchkoliv známek zlomenin obratlů u dětí léčených dlouhodobě GC. Výsledky právě probíhající Kanadské multicentrické 4-le-

té studie (Steroid Induced Osteoporosis in Pediatric Population – STOPP study) by mohly přinést další informace o prevalenci, incidenci a závažnosti osteoporózy a zlomenin obratlů u dětí s NS.

Závěr

Přestože existuje řada prací zabývajících se nežádoucími účinky glukokortikoidů na růst a kostní metabolismus u dětí, je velice těžké formulovat jednoznačné závěry pro děti s NS. Důvodem je především relativní vzácnost a heterogenita nefrotického syndromu u dětí. Lze konstatovat, že nefrotický syndrom sám o sobě, i léčba glukokortikoidy působí jak poruchy růstu tak změny v kostním metabolismu. Tyto změny jsou plně reverzibilní, pokud se podaří navodit dlouhodobou remisi. U pacientů s SDNS je situace složitější, nežádoucí účinky jsou závislé na délce léčby, dávce glukokortikoidů, režimu podávání a věku ve kterém jsou pacienti léčeni. Z terapeutických intervencí k prevenci nežádoucích účinků GC se zdá být prospěšné udržování dostatečného příjmu vitamínu D a kalcia ve stravě event. suplementace vitamínem D a/nebo kalcie a co nejčasnější zavedení „steroid-šetřících“ léčebných režimů.

Vzhledem k nedostatku validních dat je velice žádoucí organizace multicentrických studií zabývajících se jednak přirozeným vývojem růstu a kostního metabolismu u dětí s NS a jednak jednotlivými intervencemi.

Literatura

1. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13:13–18.
2. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040–1044.
3. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003;42:1107–1113.
4. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* 1979;95:239–243.
5. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Nogueira PC. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1309–1313.
6. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993;152:357–361.
7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001533.
8. Bauer H. [Nephrotic syndrome and body growth.]. *Helv Paediatr Acta* 1954;9:127–134.
9. Schärer K, Essigmann HC, Schaefer F. Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:828–834.
10. Haffner D, Tönshoff B, Blum WF, Vickers M, Siebler T, Cronin MJ, Baxter RC, Mehls O. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins, serum acid-labile subunit and growth hormone binding protein in nephrotic children. *Kidney Int* 1997;52:802–810.
11. Travis LB, Chesney R, McEnery P, Moel D, Pennisi A, Potter D, Talwalkar YB, Wolff E. Growth and glucocorticoids in children with kidney disease. *Kidney Int* 1978;14:365–368.
12. Reid IR. Glucocorticoid effects on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1860–1862.
13. Chavassieux P, Pastoureau P, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporos Int* 1993;3:97–102.
14. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. [Long-term steroid therapy in children: is adjunct therapy relevant in nephrotic syndrome?]. *Arch Pediatr* 2008;15:1685–1692.
15. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res* 2005;64:209–221.
16. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin produc-

- tion by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382–4389.
17. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782–801.
 18. Leong GM, Mercado-Asis LB, Reynolds JC, Hill SC, Oldfield EH, Chrousos GP. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1905–1911.
 19. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61:485–492.
 20. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res* 2001;50:309–314.
 21. Tejani A, Nicastrì AD, Sen D, Chen CK, Phadke K, Adamson O, Butt KM. Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 1983;35:225–231.
 22. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;2:917–919.
 23. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:783–788.
 24. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2003;18:789–795.
 25. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 2003;41:1163–1169.
 26. Kano K, Yamada Y, Nishikura K, Kojima E, Arisaka O. Low bone mineral density in nephrotic children with steroid dependence and/or frequent relapsers. *Clin Nephrol* 2005;64:323–324.
 27. Hegarty J, Mughal MZ, Adams J, Webb NJ. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005;68:2304–2309.
 28. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:868–875.
 29. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1598–1603.
 30. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:350–354.
 31. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM, Leonard MB. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res* 2009;24:503–513.
 32. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–3229.
 33. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18:913–918.
 34. Loke KY, Yap HK, Zhou X, Tan SP, Chao SM, Lee KO. Efficacy and safety of one year of growth hormone therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1997;130:793–799.
 35. Kim SD, Cho BS. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c81–c87.
 36. Nishioka T, Kurayama H, Yasuda T, Udagawa J, Matsumura C, Niimi H. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatr* 1991;118:703–707.
 37. Ułinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:482–485.
 38. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 2005;20:56–63.
 39. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21–31.