مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (1) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (1) 2007

تبدلات الكتلة العظمية عند مرضى الديلزة

الدكتور عبد الرزاق حسن*
الدكتور حسين سعيد **
لؤي خليلو ***

(تاريخ الإيداع 18 / 12 / 2006. قبل للنشر في 15 / 2 / 2007)

□ الملخّص □

من أجل استقصاء التغيرات في الكتلة العظمية [كثافة المركبات المعدنية للعظم (BMD)] عند مرضى الديلزة، تمت دراسة الكتلة العظمية عند (53) مريضاً من قسم الديلزة في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، وقد كانوا جميعهم مصابين بقصور كلوي نهائي، ومعالجين بالديلزة الدموية الدورية.

تبين نتيجة الدراسة وجود علاقة سلبية واضحة بين الكثافة العظمية (BMD) وكل من: عمر المريض، الجنس الأنثوي ومستوى هرمون الدريقات المصلي. في حين كانت العلاقة الإيجابية واضحة بين BMD وكل من: تركيز الخضاب، جرعة [α-1-OH-D3] (ون–ألفا)الأسبوعية وجرعة الكالسيوم التعويضية. في حين أن العلاقة لم تكن واضحة تماماً بين الـ BMD وجرعة الهيبارين الأسبوعية وبإيجاد عامل الارتباط (R) إحصائياً بين كل العوامل السابقة وBMD كانت النتائج مطابقة لنتائج الدراسة التجريبية.

كلمات مفتاحية: الديلزة، كثافة المركبات المعدنية للعظم BMD، هرمون الدريقات PTH، عامل الارتباط .R

* مدرس في قسم الأمراض الباطنية –كلية الطب– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.
** أستاذ في قسم الأمراض الباطنية –كلية الطب– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.
*** طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنية –كلية الطب– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (1) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (1) 2007

Bone Mass Changes in Hemodialysis Patients

Dr. Abdalrazak Hassan*
Dr. Hussein Said **
Loay Khalilo ***

(Received 18 / 12 / 2006. Accepted 15/2/2007)

□ ABSTRACT □

In order to investigate the changes in the bone mass in the hemodialysis patients, the bone mass has been studied in 53 patients of in the Hemodialysis Section at AL-Assad University Hospital in Lattakia. All patients were suffering from final renal deficiency and under treatment for periodic hemodialysis.

The result of this study has shown the existence of a clear negative relation between the BMD and each of the patients' age, the female gender, and the level of the serum parathyroid hormone (PTH); while there has been a clear positive relation between the BMD and each of the hemoglobin concentration, the weekly one- Alpha dose and the weekly Heparin dose. By finding the Relation Coefficient (R) statistically between all the above factors and BMD, all the results came conformable to the experimental study results.

Keywords: Hemodialysis, Bone Mineral Density (BMD), Parathyroid Hormone (PTH), Relation Coefficient (R).

*Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.
**Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.
***Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تترافق الهشاشة العظمية بمراضة ونسبة وفيات معتبرة وحددت الدراسات الوبائية الكبيرة العديد من عوامل الخطورة التي تزيد من فقدان المكونات المعدنية في العظام بما في ذلك التقدم في السن والجنس المؤنث وفقدان الوظيفة التناسلية الباكر والأجسام النحيلة وتناقص النشاط الفيزيائي ونقص الوارد الكلسي والتدخين والإفراط في تعاطي الكحول والمعالجة المديدة بالفشرانيات السكرية[1] وقد تتأثر كثافة المركبات المعدنية في العظام (BMD)، لدى مرضى الديلزة بشكل سلبي بعدد من العوامل الإضافية إلا أن هذه العوامل لم تدرس بشكل مكثف.

لقد ارتبط مرض كسر العظام عند مرضى الديلزة في الماضي بزيادة تركيز مادة الألومنيوم[2] ولكن منذ علاج هذه المشكلة عن طريق تنقية المياه وتجنب خالبات الفوسفور الحاوية على الألومنيوم، فإن الدراسات التي أشارت إلى وجود انتشار متزايد لمرض تكسر العظام لدى مرضى الديلزة الدموية كانت قليلة جداً. وهذه الدراسات قد أشارت إلى زيادة احتمال انتشار الكسور، وذكرت زيادة حدوث كسر النهاية العلوية لعظم الفخذ من (3-4) مرات لدى مرضى المرحلة الأخيرة من الداء الكلوي[3] ومع أن احتمال الخطورة كان الأعلى في العقد الثالث لدى مرضى الديلزة، فإن احتمال الخطورة المطلق كان الأعلى لدى أولئك الذين جاوزوا سن السبعين.

هناك زيادة أساسية في احتمال كسر مفصل الورك ترتبط مع تقدم السن لدى عموم الناس، بالإضافة لإحتمالات كسر العظم التي يفرضها تزايد عدد المعمرين الذين يتلقون علاج الديلزة طويل الأمد.

إن ترقق القشرة العظمية المسؤول الأكبر عن نقص المركبات المعدنية للعظم (BMD) لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن[4] يؤدي إلى زيادة خطر احتمال كسر العظام.

تأكدت في السنوات الأخيرة أهمية العلاقة بين الكثافة العظمية وكل من: اضطراب استقلاب الفيتامين د وإفراز هرمون الدريقات (PTH)[5]. ومع ذلك فقد أخفقت دراسات عدة في إيجاد ارتباط بين نقص الكثافة العظمية ومستوى هرمون الدريقات (PTH)[6-7]، الأمر الذي يشير إلى إمكانية تأثير عوامل أخرى.

إن مرض العظم اللاحركي(Adynamic bone disease)(الناجم عن قلة الحركة) الذي يعرف على أنه شكل متميز من أشكال الحثل العظمي الكلوي يمكن أن يترافق بتناقص كثافة المركبات المعدنية في العظم (BMD)، إلا أنه لا توجد معطيات أكيدة على ذلك.

يتعرض مرضى الديلزة بسبب التقدم في السن وبلوغ مرحلة ما بعد الإياس لدى النساء ونمط الحياة الخاملة والمعالجة بما في ذلك الستر وئيد القشري لخطر الإصابة بهشاشة العظام ولكن ما يعرف عن أهمية هذه العوامل قليل جداً. إن قياس الكثافة العظمية (كثافة المركبات المعدنية للعظم BMD) من خلال قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطيف(DXA) مهم جداً في استقصاء أمراض العظام لأنها أظهرت قدرتها على تحديد عتبة حدوث كسر العظام، كما أنها تستعمل لتحديد مرحلة التخلخل العظمي[8].

لقد بنيت التعريفات التي تتبناها منظمة الصحة العالمية (WHO)على قاعدة T-SCORES، وقد قسمت المرض إلى طبيعي (T-SCORE>-1)،فقرالعظم(-1≤T-SCORE<-2.5)،تخلخل العظام(T-SCOR≤-2.5).

هدف البحث:

دراسة انتشار نقص كثافة المركبات المعدنية في العظم وتلازمه مع عدد من العوامل لدى مجموعة غير متجانسة

مؤلفة من (53) مريضاً من مرضى الديلزة.

عينة البحث:

لقد تم أخذ المرضى الذين أجري عليهم هذا البحث من قسم الديلزة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية، وقد كان جميع المرضى مصابين بفشل كلوي مزمن في مرحلته الأخيرة، ويتلقون علاج الديلزة لأكثر من شهرين. وهم بحالة تسمح لهم بإجراء وإنهاء المقابلات.

لم يكن سبب الفشل الكلوي معروفاً لدى (6) مرضى (11.3%)، ويعود لالتهاب كلوي كبيبي لدى (6) مرضى (11.3%)وإلى كلية عديدة الكيسات لدى (4) مرضى (7.54%)، واعتلال كلية سكري لدى (14) مريضاً (26.41%)، وحصيات كلوية أو عائق انسدادي لدى (11) مريضاً (20.75%) واعتلال كلوي بفرط التوتر الشرياني لدى (12) مريضاً (22.64%) وقد كانت مدة العلاج بالديلزة تتراوح من شهرين حتى ثماني سنوات ونصف، وقد بلغت ساعات العلاج بالديلزة من (4-10) ساعات أسبوعياً.

جمع المعلومات:

تم جمع المعلومات وتفاصيل المعالجات عن طريق إجراء مقابلات مع المرضى، ومراجعة ملفاتهم وسجلات المعالجة.

طريقة الدراسة:

تم قياس الكثافة العظمية للفقرات القطنية (عظم اسفنجي) لدى كل مريض بواسطة امتصاص الأشعة السينية ثنائية الطيف(DXA)، وقد أجريت تحاليل متدرجة لتحديد عوامل الخطورة التي تترافق مع نقص الكتلة العظمية، ثم تم إيجاد عامل الارتباط بين كل من هذه العوامل مع كثافة العظم باستخدام القوانين الإحصائية المناسبة.

النتائج:

من بين (53) مريضاً، (13) مريضاً كان لديهم ترقق عظام (TSCORE≤-2.5) أي ما يعادل (24.52%) من مرضى الدراسة.و (29) مريضاً (54.7%) كان لديهم فقر عظم(TSCORE<-2.5≤-1) و(11)مريضاً(20.75%) كانت كثافة المركبات المعدنية للعظم عندهم طبيعية (TSCORE>-1).

لقد وجدنا علاقة سلبية واضحة بينBMD وكل من: مستوى PTH المصل، والجنس المؤنث والعمر المتقدم.في حين كانت العلاقة إيجابية بين BMD وكل من: تركيز الخضاب، وجرعة ون ألفا الأسبوعية وجرعة الكالسيوم التعويضية. هذا ولم تكن العلاقة واضحة تماماً بين BMD وكل من: جرعة الهيبارين الأسبوعية ومستوى كالسيوم المصل. وسنعرض النتائج بالتفصيل في سياق المناقشة.

المناقشة:

لقد تزايدت الهشاشة القشرية في فرط نشاط الدريقات[9]، ولذلك ليس من المدهش أن قياس PTHالمصل هو محدد مهمّ لكثافة المركبات المعدنية للعظم. ففي دراستنا وجدنا أن كل المرضى الذين كان لديهم نقص في كثافة

المركبات المعدنية للعظم BMD(81.2 %من مرضى الدراسة) كان لديهم مستوى عال من PTH المصل(الجدول رقم [4])، وقد ذكرت العديد من الدراسات ترافق سلبياً مماثلاً مع مستويات PTH.باستخدام طرق مختلفة لقياس -10] BMD[11ودراسات أخرى لم تستطع إيجاد مثل هذه العلاقة[12-7-6]، ومن جهة أخرى، فقد ذكرت بعض الدراسات أن الاستئصال السابق لجارات الدرق قد ترافق إيجابياً مع قيم BMD. وعلى كل يبقى فرط نشاط الدريقات الثانوي النمط الأشيع للمرض العظمي الكلوي عند مرضى التحال[5]، وهذا يقترح حماية الجهاز الهيكلي بتصحيح فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند هؤلاء المرضى.

الجدول رقم (1)العلاقة بين متوسط الكثافة العظمية ومستوى PTH المصل

	76<PTH	76≥PTH	عامل الارتباط (R)
عدد المرضى	41	12	-0.23
متوسط الكثافة العظمية	-1.9	-1.151	

لقد أظهرت الدراسة علاقة سلبية واضحة بين عمر المريض وكثافة المركبات المعدنية للعظم (الجدول رقم[2])، حيث إن (10) مرضى من أصل (13) مريضاً الذين كان لديهم تخلخل عظام في دراستنا كانت أعمارهم أكثر من (60) سنة.وربما تعود هذه النتائج لكون أكثر من ثلثي مرضى الدراسة كانت أعمارهم تتجاوز (55) سنة، حيث إنّه من المثبت أن للعمر دوراً هاماً في إمراضية تخلخل العظام، ويبدو أنه يحدث لدى البالغين الطبيعيين بنسبة (1-2%) سنويا بعد عمر 40 سنة وتزداد إلى (2-4%) خلال (5-8) سنوات عقب الإياس لدى النساء[1].

الجدول رقم (2): علاقة الكثافة العظمية مع أعمار المرضى

	عمر> 55 سنة	عمر≤ 55 سنة	عامل الارتباط(R)
عدد المرضى	29	24	-0.26
متوسط الكثافة العظمية	-1.94	-1.121	

كما أظهرت الدراسة وجود علاقة سلبية واضحة بين الجنس الأنثوي ونقص كثافة المركبات المعدنية للعظم(الجدول رقم [3]) حيث إنّ (23) مريضة من أصل (24) مريضة اللواتي دخلن في دراستنا كان لديهن نقص في كثافة المركبات المعدنية للعظم. وربما تعود قوة هذه العلاقة لكون معظم النساء اللواتي أجريت عليهن الدراسة قد كنّ في مرحلة الإياس منذ أكثرمن ثماني سنوات، وقد يكون لنقص الأستروجين دور مهمّ في هذه النتائج سيما وأن أياً من مريضات الدراسة لم تكن تتناول معالجة بالهرمون البديل. وعلى كل حال هناك دليل من الدراسات التي أجريت على البشر والحيوانات أن نقص الأستروجين يزيد حساسية العظم لمستويات مصل هرمون الدريقات (PTH) [13]. ولهذه النتائج دلالة عملية مهمّة لأن نقص الأستروجين الذي يلي انقطاع الطمث يمكن تصحيحه.

الجدول رقم (3): العلاقة بين الجنس الأنثوي ومتوسط الكثافة العظمية

	الجنس المؤنث	الجنس المذكر	عامل الارتباط(R)

عدد المرضى	25	28	-0.51
متوسط الكثافة العظمية	-2.024	-1.4	

لقد بينت الدراسة وجود علاقة إيجابية واضحة بين تركيز الخضاب وكثافة المركبات المعدنية للعظم(الجدول رقم[4])حيث إن معظم مرضى الدراسة الذين كانت كثافة المركبات المعدنية للعظم عندهم ضمن الطبيعي كان خضابهم >(9)غ%مل، وقد يعزى ذلك بشكل غير مباشر للنشاط البدني للمريض حيث إنّ المريض الأكثر خضاباً يفترض أن يكون أكثر نشاطاً.

الجدول رقم (4): يبين العلاقة بين تركيز الخضاب ومتوسط الكثافة العظمية

	المرضى الذين تركيز الخضاب عندهم <8	المرضى الذين تركيز الخضاب عندهم ≥ 8	عامل الارتباط(R)
عدد المرضى	26	27	0.17
متوسط الكثافة العظمية	-1.37	-2.164	

كما وجدت علاقة إيجابية بين جرعة[α-1-OH-D3] [1-ALPHA]التي يتناولها المريض وكثافة المركبات المعدنية للعظم(الجدول رقم[5])، حيث كان لدينا ثلاثة مرضى في الدراسة لا يتناولون[1-ALPH]، اثنان منهم كان لديهما تخلخل عظام مثبت(TSCORE<-2,5). في حين أن المرضى الذين كانوا يتناولون [1-ALPHA] بجرعة (2) مغ أو أكثر أسبوعياً كانت كثافة المركبات المعدنية للعظم عندهم طبيعية أو منخفضة بشكل خفيف، وقد ذكرت إحدى الدراسات أن تناول عقار [1-ALPHA] قد أوقف تناقص كثافة المركبات المعدنية في عظام العمود الفقري القطني لدى (165) مريضاً ذكراً[14].

الجدول رقم (5) العلاقة بين جرعة [1-ALPHA] التي يتناولها المريض ومتوسط الكثافة العظمية

	المرضى الذين يتناولون [1-ALPHA] ≤ (2) ملغ /الأسبوع	المرضى الذين يتناولون [1-ALPHA]< (2) ملغ /الأسبوع	عامل الارتباط (R)
عدد المرضى	31	22	0.14
متوسطالكثافةالعظمية	-1.51	-1.94	

وبينت الدراسة أيضاً وجود علاقة إيجابية بين جرعة كربونات الكالسيوم التعويضية وبين كثافة المركبات المعدنية للعظم(الجدول رقم[6])حيث إن متوسط كثافة المركبات المعدنية للعظم لدى المرضى الذين كانوا يتناولون كربونات الكالسيوم بجرعة > (1.5) غ /اليوم كان أفضل نسبياً من المرضى الذين يتناولون جرعة أقل من (1.5)غ/اليوم من كربونات الكالسيوم.

الجدول رقم (6): العلاقة بين متوسط الكثافة العظمية وجرعة كربونات الكالسيوم التي يتناولها المريض

	المرضى الذين يتناولون>(1.5)غ/اليوم	المرضى الذين يتناولون ≥ (1.5)غ/اليوم	عامل الارتباط (R)
عدد المرضى	22	31	
متوسط الكثافة العظمية	-1.91	-1.657	0.27

أما العلاقة بين جرعة الهيبارين الأسبوعية وكثافة المركبات المعدنية للعظم فقد كانت سلبية بشكل ضعيف وفقاً لدراستنا (الجدول رقم[7]).وعلى كل حال من المثبت أن الجرعات العالية من الهيبارين تترافق مع نقص كثافة المركبات المعدنية للعظم[15].

الجدول رقم (7): العلاقة بين جرعة الهيبارين التي يأخذها المريض ومتوسط الكثافة العظمية

	المرضى الذين يأخذون > (15000) وحدة أسبوعياً	المرضى الذين يأخذون< (15000) وحدة أسبوعياً	عامل الارتباط (R)
عدد المرضى	33	20	
متوسطالكثافةالعظمية	-1.767	-1.6	-0.04

دراسة مقارنة:

لقد تمت مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة أجريت على مرضى الديلزة في مشفى (City Hospital Nottiingham) ومن وحدة تابعة له في مركز (Kings Mill) في المملكة المتحدة.

وقد كانت النتائج متقاربة تماما غير أن الدراسة الأوروبية وجدت علاقة ايجابية بين جرعة الهيبارين وكثافة المركبات المعدنية للعظم في حين أننا وجدنا علاقة سلبية في دراستنا،وقد يكون السبب عائداً لكون مرضى الدراسة الأوروبية كانوا كلهم يأخذون جرعة من الهيبارين لا تتجاوز(1000)وحدة دولية أسبوعياً.في حين أن معظم مرضانا كانوا يتجاوزون هذه الجرعة.أضف إلى ذلك أن الدراسة الأوروبية تدرس جرعة الهيبارين بالترافق مع كتلة الجسم وفق علاقة معينة.حيث ثبت وجود علاقة ايجابية بين الجرعات الخفيفة من الهيبارين وبين وزن المريض.وهذا قد يفسر الخلاف في النتائج.

وقد وجدنا في دراستنا علاقة إيجابية بين جرعة كربونات الكالسيوم التعويضية وبين كثافة المركبات المعدنية للعظم في حين لم تشاهد مثل هذه العلاقة في الدراسة الأوربية، وقد يكون السبب عائداً لكون كل مرضى الدراسة الأوربية كانوا يتناولون جرعة من كربونات الكالسيوم < (500)مغ/اليوم

كما وجدت الدراسة الأوربية علاقة إيجابية بين وزن المريض وكثافة المركبات المعدنية للعظم في حين لم تتناول دراستنا وزن المريض.وفيما يلي جدول رقم (8) يبين نتائج دراستنا ونتائج الدراسة التي أجريت في المملكة المتحدة.

جدول رقم (8): مقارنة بين نتائج الدراسة المحلية ودراسة المملكة المتحدة وفق الدراسة الإحصائية

	عـامل الارتباط	
	دراسة المملكة المتحدة	الدراسة المحلية
العمر	0.32	-0.26
جرعة الهيبارين الأسبوعية	+0.09	-0.04
PTH	-0.27	-0.23
الجنس المؤنث	-0.23	-0.51
الخضاب	0.16	0.17
جرعة ون ألفا	0.17	0.14
جرعة كربونات الكالسيوم	0.09	0.27
الوزن	0.44	
فوسفور المصل	0.15	0.18

التوصيات:

1– يبقى فرط نشاط الدريقات الثانوي المرض العظمي الأهم لدى مرضى التحال الدموي المزمن والذي يجب تصحيحه عند هؤلاء المرضى من أجل حماية الجهاز الهيكلي لديهم.

2– من المهم جداً إعطاء معالجة بالهرمون البديل لدى النساء اللواتي تجاوزن سن اليأس، وخاصةً اللواتي لديهن عوامل خطورة لتخلخل العظام وعلى رأسها الداء الكلوي النهائي وما ينجم عنه من فرط نشاط الدريقات وغيره.

3– عند مرضى التحال الدموي يجب دائماً التركيز على النشاط البدني والمحافظة على خضاب جيد قدر الإمكان لما لذلك من تأثير إيجابي على كثافة المركبات المعدنية للعظمBMD.

4– نأمل أن تؤدي هذه المعطيات في المستقبل إلى زيادة الاهتمام بالعوامل المرتبطة بمرض تخلخل العظام وأن تبذل الجهود لتحديد المرضى الذين يواجهون خطر تزايد احتمالات التعرض لكسر العظام وذلك لإجراء المداخلات العلاجية لهم....

المراجـع:

1- HAHN, T.J. *Metabolic bone disease*.; KELLY. W.N.; HARRIS. E.D.; RUDDY. S.; SLEDGE.C.B. *Eds Textbook of Rheumatology Saunders*, 1993, 1593 -1627.

2- PARKINSON, I.S.; WARD, M.K.; FEEST,T.G.; FAWCETT,R.W.P.; KERR,D.N.S. *Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy, an epidemiological survey*. Lancet, 1979, 406-409.

3-GUPTA, A.; KALLENBACH, L.R. ; DIVINE, G.W. .*Increased risk of hip fractures in U.S. Medicare end- stage renal disease patients.* J Bone Miner Res, 1997, 12.

4-PARFITT,A.M. *A structural approach to renal bone disease.* J Bone Miner Res, 1998,1213-1220.

5-SHERRARD, D.J.; HEREZ, G. *The spectrum of bone disease in end-stage-an evolving disorder*, 1993,436-442.

6-EECKHUT, E.; VERBEELEN, D.; SENESCE,J. Kaufman.; JONCKHEER,M.H. *Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis Nephron*, 1989,158-161.

7-LINDERGARD, B.; JOHNELL, O.; NILSSON,B.E.; WINKLUND,P.E. *Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment Nephron*,1985,122-129.

8-KARUS, J.A.; MELTON,J.L.;CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C.; KHALTAEV, N. *The diagnosis of osteoporosis.* J Bone Miner Res 1994,1137-1141.

9-BROCKSTEDI, H.; CHRISTIANSEN,P.; MOSEKILDE,L. *Reconstruction of cortical bone remodeling in untreated primary hyperparathyroidism and following surgery. Bone,*1995,109-117..

10-ASAKS0, M.; IIDA,H. *Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients maintenance hemodialysis.* Clin Nephrol, 1992, 149-153.

11-WITTISH,A.; VEGA,E. *Ultrasound measurement of the tibia in chronic hemodialysis patients.* J Bone Miner Res, 1996,247.

12-CHAO,S.H.; TSAI, K.S.; SHIENG,P.U.; LEE, C.J.;LEE, C.S. *Bone Mineral Density Profile in uremic and renal transplant patients*. Transplant Proc, 1994,2009-2011.

13-KOTOWICS,M.A.; KLEE, C.G.; KAO, P.C. *Relationship between serum intact parathyroid concentrations and bone remodeling in type 1 osteoporosis: evidence that skeletal sensitivity is increased Osteoporos,* 1990,14-22.

14-MORITA, A.; TABATA,T.; INOUI,T.; NISHIZAWA,Y.; MORII, H. *The effect of oral hydroxycalciferol treatment on bone mineral density in hemodialysis patients.* Clin Nephrol,1996,389-393.

15-DAHLMAN,T.C. *Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboimbolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin.* Am J Obstet Gynecol, 1993,1265-1270.