

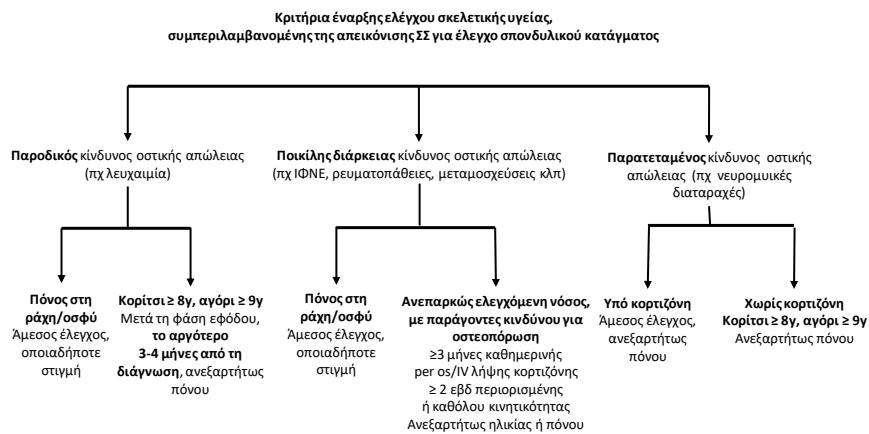
ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η οστεοπόρωση δεν αφορά μόνο τους ηλικιωμένους ή τους ενήλικους, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στην παιδική ηλικία. Οι προτεινόμενες οδηγίες αφορούν παιδιά λαμβάνοντα χρονίως γλυκοκορτικοειδή, στα πλαίσια υποκειμένου νοσήματος. Από πλευράς καθημερινής πρακτικής, τα κλινικά «σενάρια» των παιδιών που χρειάζονται χρονίως γλυκοκορτικοειδή είναι τρία (εικόνα 1):

α) παιδιά λαμβάνοντα μεγάλες δόσεις, για μικρό χρονικό διάστημα (πχ σε κακοήθειες όπως η λευχαιμία),

β) παιδιά με διαλείπουσα χορήγηση, σε ποικίλες δόσεις (πχ σε ρευματοπάθειες, νεφρωσικό σύνδρομο, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου)

γ) παιδιά στα οποία χορηγούνται μεγάλες δόσεις, για μεγάλο χρονικό διάστημα (πχ μυϊκή δυστροφία Duchenne)¹.



Προσαρμοσμένο από Ward LM
Current Osteoporosis Rep 2021, 19: 278-288

A. Πότε και πόσο συχνά πρέπει να υποβάλλονται τα παιδιά που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή σε μέτρηση οστικής πυκνότητας;

- Παιδιά που προβλέπεται να λάβουν συστηματικά γλυκοκορτικοειδή (per os, IV) για τουλάχιστον 3 μήνες σε μεγάλες δόσεις (>8-10 mg/m²/d σε ισοδύναμο υδροκορτιζόνης) ή > 5 mg/d πρεδνιζολόνης (baseline μέτρηση) ή λαμβάνοντα ήδη χρονίως συστηματικά γλυκοκορτικοειδή (follow up μέτρηση)².
- Παιδιά λαμβάνοντα χρονίως γλυκοκορτικοειδή που παραπονιούνται για πόνο στη ράχη ή στην οσφύ.
- Ο έλεγχος της οστικής πυκνότητας με DXA συνιστάται να γίνεται σε ετήσια βάση

- DXA μπορεί να γίνει και σε έξι μήνες αν:
 - ✓ ο ασθενής εμφανίσει σύνδρομο Cushing (με σημαντική αύξηση του BMI)
 - ✓ αν εν τω μεταξύ αναφερθεί πόνος στη ράχη ή στην οσφύ

B. Αξιολόγηση μέτρησης οστικής πυκνότητας-ορισμοί

Σύμφωνα με τις παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες του International Society of Clinical Densitometry³ (ISCD), η διάγνωση της παιδικής οστεοπόρωσης είναι κλινική και γίνεται:

A) Όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής ενέργειας, ανεξαρτήτως οστικής πυκνότητας

B) Όταν υπάρχει κλινικά σημαντικό ιστορικό καταγμάτων χαμηλής ενέργειας στα μακρά οστά (τουλάχιστον δύο, για ηλικία <10 ετών και τουλάχιστον τρία, για ηλικία <19 ετών), σε συνδυασμό με χαμηλή οστική πυκνότητα (Z-score BMD οσφύος ή/και ολόσωμης λήψης, χωρίς την κεφαλή <-2) για το φύλο, τη φυλή, την ηλικία και το μέγεθος του ασθενούς.

- Απαιτείται προσαρμογή του BMD Z-score σε παιδιά με ακραίο ανάστημα (διόρθωση για ανάστημα <10η ΕΘ και >90η ΕΘ).
- Θέσεις μέτρησης BMD: οσφύς και ολόσωμο, χωρίς την κεφαλή. Εναλλακτικές θέσεις, αν δεν είναι εφικτή η μέτρηση: κερκίδα, ισχίο⁴.
- Στα παιδιά χρησιμοποιείται μόνο το BMD Z-score. Όταν το BMD Z-score<-2, χαρακτηρίζεται ως «χαμηλό για τη χρονολογική ηλικία», ενώ τιμές μεταξύ -2 και +2 θεωρούνται φυσιολογικές για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και το μέγεθος του ασθενούς.
- Ανάλογα με το διαθέσιμο παιδιατρικό λογισμικό DXA, η μέτρηση είναι δυνατή σε παιδιά ηλικίας >3-5 ετών. Σε μικρότερα παιδιά αξιολογούνται οι ακτινογραφίες των περιοχών κατάγματος (ως προς την ύπαρξη ή μη οστεοπενίας) ή ο ακτινολογικός έλεγχος της σπονδυλικής στήλης επί στασιμότητας ύψους, κύφωσης ή πόνου για την παρουσία σπονδυλικού κατάγματος.

Κάταγμα χαμηλής ενέργειας στα μακρά οστά: προκαλείται μετά από πτώση εξ ιδίου ύψους, με ταχύτητα όχι μεγαλύτερη από αυτή της βάδισης («fall from standing height»)⁵. Αφορά μείζονα οστά, επομένως δεν προσμετρώνται εκείνα του κρανίου, των πλευρών, του στέρνου και των φαλάγγων των δακτύλων.

Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής ενέργειας: προκύπτει χωρίς σοβαρή κάκωση. Ο σπόνδυλος έχει σφηνοειδές ή αμφίκοιλο σχήμα. Αν τα κατάγματα είναι πολλαπλά ή μεγάλης βαρύτητας, οδηγούν σε κύφωση ή/και στασιμότητα ύψους. **Πρόσφατο κάταγμα (incident fracture)** είναι το νέο κάταγμα σε προηγουμένως φυσιολογικό σπόνδυλο ή η επιδείνωση κατά Genant ενός προϋπάρχοντος κατάγματος, σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της διαχρονικής παρακολούθησης

Γ. Η σημασία των σπονδυλικών καταγμάτων (vertebral fractures, VFs)

Τα σπονδυλικά κατάγματα έχουν κεντρικό ρόλο στην οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή, τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Είναι ασυμπτωματικά στο 75%

των περιπτώσεων⁶, επειδή τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αναλγητική δράση, επομένως πρέπει να αναζητούνται ενεργά και σε τακτά χρονικά διαστήματα. Ακόμα και τα ασυμπτωματικά κατάγματα έχουν προγνωστική αξία, καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο για μελλοντικά κατάγματα («καταρράκτης» σπονδυλικών καταγμάτων, VF cascade)^{1,7}.

Κατηγοριοποίηση κατά Genant:

- 1^ο βαθμού: πτώση του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου ύψους του σπονδυλικού σώματος κατά 20-25%
- 2^ο βαθμού: πτώση κατά 25-40%
- 3^ο βαθμού: πτώση >40%
- Spinal Deformity Index, SDI: το άθροισμα όλων των Genant scores των σπονδύλων Θ4-Ο4, για την αξιολόγηση της αποκατάστασης του σχήματος των σπονδύλων σε βάθος χρόνου⁸

Συστάσεις παρακολούθησης για σπονδυλικό κάταγμα:

- Μέσω λογισμικού DXA (VFA, vertebra fracture assessment) ή με πλάγια α/α ΘΜΣΣ και ΟΜΣΣ
- Στην έναρξη των γλυκοκορτικοειδών (baseline) και ανά έτος^{9,10}
- Νωρίτερα, εάν παρατηρηθεί¹:
 - ✓ άλγος στη ράχη ή στην οσφύ
 - ✓ ελάττωση του BMD Z-score > 0.5 SD σε δύο διαδοχικές μετρήσεις
 - ✓ σ.Cushing, με αύξηση του BMI SD, το οποίο αξιολογείται κάθε 6 μήνες¹

Δ. Συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος προ της έναρξης των γλυκοκορτικοειδών

Κατόπιν της λήψης αναλυτικού ιστορικού και κλινικής εξέτασης, ελέγχεται το βασικό βιοχημικό σκελετικό προφίλ, ήτοι¹¹:

- Σε ορό πρωινής αιμοληψίας μετά από ολονύκτια νηστεία: Ca, P, Mg, ALP, κρεατινίνη, αλβουμίνη, τρανσαμινάσες, γGT, 25(OH)D, PTH
- 2^η πρωινή ούρηση υπό νηστεία: Ca/creat ή ούρα 24ώρου για ασβέστιο (ιδίως σε παιδιά με χαμηλή μυϊκή μάζα)
- Ο έλεγχος αυτός μπορεί να γίνεται ανά 6-12 μήνες, ανάλογα με την κλινική εικόνα

Για την χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στα παιδιά δεν υπάρχει επί του παρόντος διεθνής ομοφωνία, ωστόσο θεωρείται καλή πρακτική η μέτρηση των επιπέδων στην έναρξη της παρακολούθησης του σκελετού (πχ PINP, οστεοκαλσίνης, CTx, bTRAP5b κλπ.), για την περίπτωση που μελλοντικά απαιτηθεί θεραπεία με διφωσφονικό¹², ώστε να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής, καθώς και η συμμόρφωση στη λήψη της.

Ε. Πρόληψη καταγμάτων σε παιδιά που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή

Μέτρα απαραίτητα για την πρόληψη της εμφάνισης ή επιδείνωσης των καταγμάτων είναι:

- Η εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς η ανεπάρκειά τους μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να αυξήσει τον κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας μετά τη χορήγηση διφωσφονικών. Οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό συνιστάται να διατηρούνται >20ng/ml¹³. Η συνιστώμενη ελάχιστη καθημερινή πρόσληψη βιταμίνης D είναι 600 IU (ηλικία >1 έτους) και η καθημερινή πρόσληψη ασβεστίου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 700mg σε παιδιά 1-3 ετών, 1000mg σε παιδιά 4-8 ετών και 1300mg σε παιδιά άνω των 9 ετών, είτε μέσω των τροφών, είτε μέσω συμπληρωμάτων¹⁴.
- Η χρήση φαρμάκων που υποκαθιστούν τα γλυκοκορτικοειδή (steroid sparing drugs), π.χ. βιολογικοί παράγοντες, όπου αυτό είναι δυνατό.
- Χρήση βραχέων σχημάτων χορήγησης γλυκοκορτικοειδών, εναλλαγή χορήγησης – διακοπής γλυκοκορτικοειδών (σχήματα με 10 ημέρες λήψη– 10 ημέρες διακοπή), χρήση γλυκοκορτικοειδών με μικρότερη επίδραση στα οστά (πχ. vamorolone¹⁵), όπου η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει.
- Πολύ σημαντική είναι η τακτική παρακολούθηση σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες για τον πρώιμο εντοπισμό των σπονδυλικών καταγμάτων και την πρόληψη της εξέλιξής τους.

ΣΤ. Θεραπεία

Η ειδοποιός διαφορά μεταξύ ενηλίκων και παιδιών είναι ότι τα παιδιά, όχι μόνο ανακτούν οστική πυκνότητα, αλλά έχουν και τη δυνατότητα αναδιαμόρφωσης των σπονδύλων και ανάπλασης των καταγμάτων (reshaping), ορισμένες φορές ακόμα και χωρίς θεραπεία. Ακόμα, όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπεία σε σχέση με την ολοκλήρωση της αύξησης, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ανάπλασης¹⁶. Τα γλυκοκορτικοειδή του φύλου διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην οστική πυκνότητα¹⁷. Γνωρίζουμε ότι τόσο τα γλυκοκορτικοειδή, όσο και η χρόνια νόσος/φλεγμονή, μπορεί να καθυστερήσουν την εμφάνιση ή την εξέλιξη της εφηβείας. Σε σημαντική καθυστέρηση, μπορεί να απαιτηθεί και η χορήγηση τεστοστερόνης στα αγόρια και οιστρογόνων στα κορίτσια για επαγωγή της εφηβείας και προστασία των οστών. Οι δόσεις εξατομικεύονται και θα εξαρτηθούν από την ηλικία και το στάδιο εφηβείας του κάθε παιδιού.

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στα παιδιά είναι πολύ περιορισμένες σε σχέση με τους ενήλικες. Τα διφωσφονικά παραμένουν η κυρίαρχη θεραπεία σε παιδιά με οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή και χορηγούνται «εκτός ενδείξεων» (off-label), σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική. Οι κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι τα ενδοφλέβια διφωσφονικά, παμιδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο το δεύτερο.

Τα per os διφωσφονικά δεν αποτελούν πρώτη επιλογή καθώς είναι λιγότερο αποτελεσματικά στην ανάπλαση των σπονδύλων¹⁸ και χορηγούνται μόνο σε περιπτώσεις αντένδειξης χορήγησης των IV διφωσφονικών (πχ. νεφρική ανεπάρκεια) ή αδυναμίας προσέλευσης στο νοσοκομείο για IV χορήγηση. Πριν τη χορήγηση θα πρέπει να έχει γίνει έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και να έχουν εξασφαλιστεί φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και βιταμίνης D. Επίσης, προκειμένου για έφηβες ασθενείς, πρέπει να έχει αποκλειστεί προηγουμένως ενδεχόμενη κύηση.

Η χρήση της δενοσουμάμπης έχει αναφερθεί μόνο σε μεμονωμένα περιστατικά με οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή και σε μια μικρή ομάδα επιβιωσάντων από παιδικό καρκίνο, οπότε προς το παρόν δεν συνιστάται ως πάγια θεραπευτική επιλογή^{19,20}. Η τεριπαρατίδη, η αμπαλοπαρατίδη και το romosozumab δεν έχουν ένδειξη σε αυτές τις ηλικίες.

Z. Ενδείξεις χορήγησης διφωσφονικών

Τα διφωσφονικά πρέπει να χορηγηθούν όταν στην πλάγια ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης ή την VFA υπάρχουν σημεία σπονδυλικών καταγμάτων (VF) (απώλεια ύψους >20%, αμφίκοιλη ή σφηνοειδής παραμόρφωση) ή αυτόματο κάταγμα μακρού οστού, εφόσον η πιθανότητα αυτόματης αποκατάστασης των καταγμάτων εκτιμάται ότι είναι μικρή, όπως στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Επιμονή των παραγόντων κινδύνου (≥3 μήνες γλυκοκορτικοειδών, ↓κινητικότητα, ανεπαρκής έλεγχος χρόνιου νοσήματος)
- Μεγαλύτερη ηλικία (κορίτσια ≥8 ετών, αγόρια ≥9 ετών, λιγότερο παραμένον αυξητικό δυναμικό)
- Μεγάλη βαρύτητα VF κατά Genant

H. Οδηγίες χορήγησης διφωσφονικών

Ζολεδρονικό οξύ

Το ζολεδρονικό οξύ είναι το πιο ισχυρό διφωσφονικό και χορηγείται μέσα σε 30 λεπτά ενδοφλεβίως. Η πρώτη χορήγηση συνήθως προκαλεί αντίδραση οξείας φάσης (πυρετό, μυαλγίες, αρθραλγίες, έμετο, κοιλιακό άλγος) και σε σπάνιες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε παιδιά με μυοπάθειες, έχει αναφερθεί και μυοσφαιρινουρία. Γι' αυτό συνιστάται η πρώτη έγχυση να γίνεται με πολύ μικρότερη δόση (test dose) και να συνοδεύεται από καλή ενυδάτωση και προληπτική χορήγηση αναλγητικών. Οι επόμενες δόσεις είναι συνήθως ασυμπτωματικές. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εισάγονται για την πρώτη δόση και αν δεν παρουσιάσουν σοβαρή υπασβεστιαμία ή έντονα συμπτώματα οξείας φάσης μπορούν να εξέλθουν την επόμενη μέρα. Οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να γίνουν σε μονάδες ημερήσιας νοσηλείας.

Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα¹¹ :

Σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας:

Πρώτη δόση: 0.0125mg/kg IVχορηγούμενη σε 45' (σε 50ml NS 0,9%)

Ετήσια δόση: 0.1 mg/kg/έτος (ηλικία > 2ετών)

0.05mg/kg/έτος (ηλικία<2 ετών)

Δόση με βάση την ηλικία:

<2 ετών: 0.0125 mg/kg/3μηνο (σε 50ml NS 0,9%,σε 45 λεπτά)- max δόση/έγχυση: 2mg

2-5 ετών: 0.035 mg/kg/4μηνο (σε 100mlNS 0,9%, σε 45 λεπτά)- max δόση/έγχυση: 2mg

>5 ετών: 0.05 mg/kg/6μηνο (σε 100ml NS 0,9%, σε 30 λεπτά) – max δόση/έγχυση: 4mg

Ειδικές κατηγορίες (για ηλικία > 5 ετών -αν πρόκειται για μικρότερα παιδιά, βλ. παραπάνω):

A) Ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne ή άλλες καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης ή σοβαρής αντίδρασης οξείας φάσης

- Χορήγηση 0.025 mg/kg ανά 3 μήνες το πρώτο έτος και μετά 0.05 mg/kg ανά 6 μήνες μέχρι διορθωμένο Z-score BMD> 0 (συνολική ετήσια δόση 0,1mg/kg)
- Όταν το διορθωμένο Z-score BMD είναι>0, χορήγηση 0.025 mg/kg κάθε 6 μήνες

B) Ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή με προοπτική μελλοντικής διακοπής:

- Χορήγηση 0.05 mg/kg ανά 6 μήνες μέχρι διορθωμένη Z-score BMD> 0
- Αν το διορθωμένο BMD είναι >0 SDS, χορήγηση 0.025 mg/kg κάθε 6 μήνες.

Η διάρκεια χορήγησης εξομοιώνεται ανάλογα με την υποκείμενη κατάσταση, τη διάρκεια χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών, το Z-score BMD και το στάδιο ήβης.

Προσοχή!

Σε περίπτωση ορθοπαιδικής επέμβασης με οστεοτομίες η χορήγηση διφωσφονικών θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 μήνες πριν ή μετά την επέμβαση για να μην καθυστερήσει η επούλωση. Μετά από κατάγματα, τα διφωσφονικά μπορούν να χορηγηθούν εφόσον υπάρχουν ενδείξεις επούλωσης (σχηματισμός πώρου). Θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται οι οδοντιατρικές παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν χειρισμούς στη γνάθο, κοντά στην έγχυση.

Διφωσφονικά χορηγούμενα per os¹⁸

Χορηγούνται σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών.

A) Ρισεδρονάτη

Δόση χορήγησης:

Παιδιά< 20kg: χορήγηση 17.5 mg (1/2 tb) μία φορά τη βδομάδα

Παιδιά>20kg: χορήγηση 35 mg (1 tb) μία φορά τη βδομάδα

B) Αλενδρονάτη

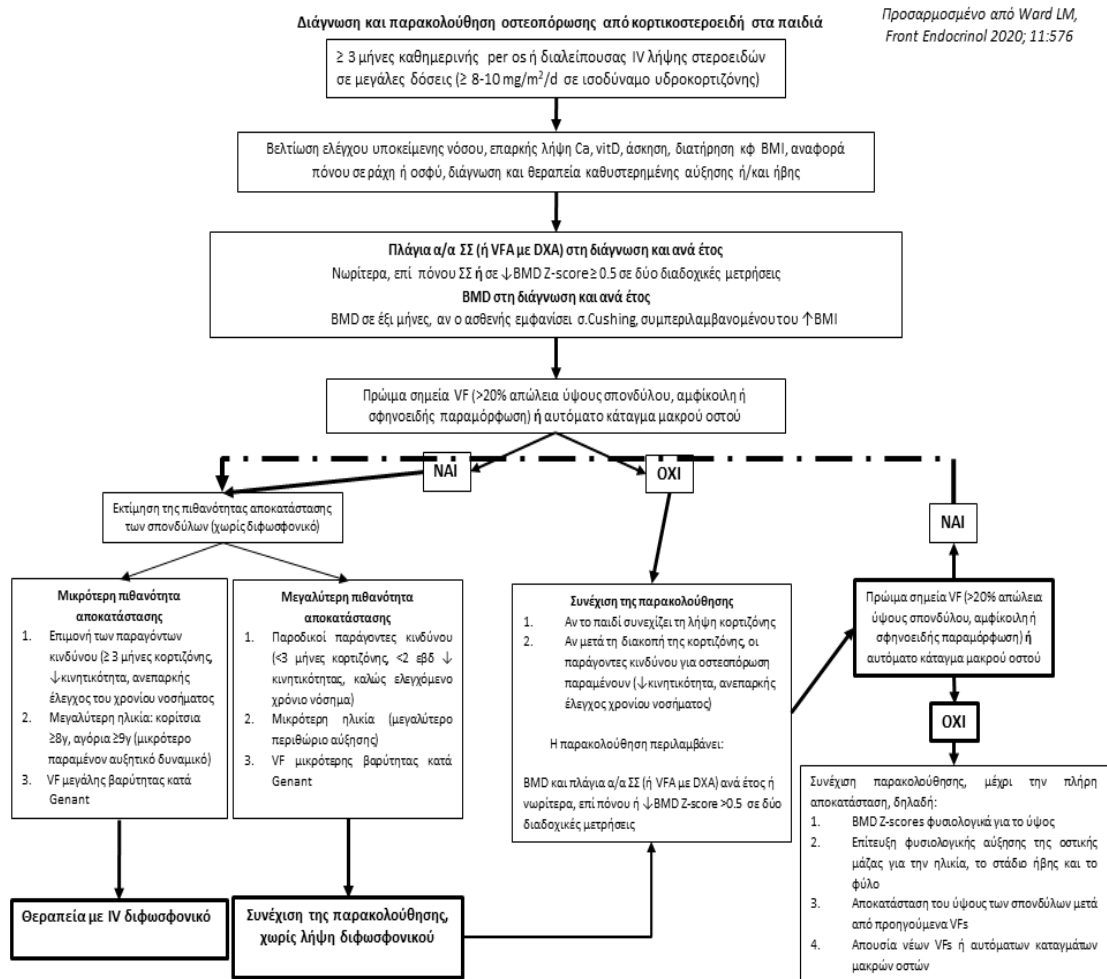
Παιδιά< 40kg: χορήγηση 35 mg (1/2 tb) μία φορά τη βδομάδα

Παιδιά>40kg: χορήγηση 70 mg (1 tb) μία φορά τη βδομάδα

Οδηγίες χορήγησης για αποφυγή οισοφαγίτιδας:

- Χορήγηση σε άδειο στομάχι με 1 ποτήρι νερό, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το επόμενο γεύμα.
- Αποφυγή κατάκλισης για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη.

Αλγόριθμος της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή στα παιδιά με μια ματιά (συνολική προσέγγιση διάγνωσης και θεραπείας)¹



ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol* 2020; 11: 576. doi: 10.3389/fendo.2020.00576
2. Buckley L, Greenwald M, Hochberg M et al. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: 2001 update American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1496–1503
3. Bishop N, Arundel P, Clark E et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2):275–80

4. Weber DR, Boyce A, Gordon C et al. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* 2019; 22(4):567-589
5. Ward LM, Ma J, Lang B et al. Bone Morbidity and Recovery in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *JBMR* 2018; 33 (8), 1435–1443
6. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res* 2005; 20:1216-22
7. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3408–17
8. Ward LM. Part 2: When Should Bisphosphonates Be Used in Children with Chronic Illness Osteoporosis? *Curr Osteoporosis Rep* (2021) 19:289–297
9. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11):1515–1526
10. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019; 22(4):453–471
11. Sakka S, Cheung M. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020, Vol. 12: 1–21
12. Bowden SA, Akusoba CI, Hayes JR, et al. Biochemical markers of bone turnover in children with clinical bone fragility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 715–722
13. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *JCEM* 2016; 101: 394-415
14. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *The National Academies Press*, 2011, Washington
15. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ et al. Efficacy and safety of vamorone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne Muscular Dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(10): 1005-1014
16. Palomo T, Fassier F, Ouellet J et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. *JBMR* 2015; 30: 2150-2157
17. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Sex steroids and the acquisition of bone mass. *Horm Res* 1997; 48 (suppl 5): 65-71
18. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2147-2179
19. Huang TH, Liu HC, Hou JY et al. Efficacy and safety of denosumab therapy for low bone mineral density in childhood cancer survivors: a report of preliminary experience. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27927
20. Kumaki D, Nakamura Y, Sakai N et al. Efficacy of denosumab for glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent patient with Duchenne Muscular Dystrophy: a case report. *JBJS Case Connect* 2018; 8: e22

Επιμέλεια κειμένου:

Δουλγεράκη Άρτεμις, MD, PhD, MRCPCH, FRCPCH: Τομέας Νοσημάτων Μεταβολισμού Οστών και Μετάλλων, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Αθήνα

Σακκά Σοφία, MD, PhD, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Νοσοκομείο Παιδών «ΜΗΤΕΡΑ»