

تشخیص و مدیریت پوکی استخوان در کودکان

چکیده:

در سال‌های اخیر، آگاهی درباره استئوپروز در کودکان افزایش یافته است، شرایطی که می‌تواند به ضعف شدن استخوان‌ها و ریسک بالاتر شکستگی‌ها در کودکان منجر شود. برای پزشکان اطفال بسیار ضروری است که از این موضوع آگاهی داشته باشند تا بتوانند افرادی را که در معرض خطر هستند شناسایی و بیماران مبتلا به استئوپروز را درمان کنند. عوامل ژنتیکی و اختلالات گوناگون در شکل‌گیری و کیفیت استخوان‌ها اثرگذارند. استئوزن ایمپرفکتا شایع‌ترین وضعیت ژنتیکی مرتبط با استئوپروز اولیه است. استئوپروز ثانویه می‌تواند در کودکان رخ دهد که از بیماری‌های مزمن رنج می‌برند. پرتونگاری می‌تواند به تشخیص این وضعیت کمک کند. پیشگیری کلید مدیریت استئوپروز در کودکان است. داروها می‌توانند از دست رفتن استخوان در کودکان پیشگیری کنند. تعریف استئوپروز در کودکان شامل کاهش توده استخوانی و شکستگی‌های قابل توجه است. عواملی مانند ژن‌ها، داروها، کم‌حرکی و استفاده از کورتیکواستروئیدها می‌توانند به بروز استئوپروز در کودکان بینجامند. گزینه‌های درمانی برای استئوپروز در کودکان محدودند، اما ممکن است عوامل آنابولیک و بیسفسونات‌ها از استفاده شود. نظارت و پیگیری دقیق برای پیشگیری از شکستگی‌های بیشتر ضروری است. برای پزشکان اطفال بسیار مهم است که با تشخیص و درمان استئوپروز در کودکان به‌خوبی آشنا باشند، همچنین عوامل سبک زندگی و اثربخشی روش‌های درمانی نیز بسیار اهمیت دارند.

واژگان کلیدی: استئوپروز، استئوپروز در کودکان، استئوزن ایمپرفکتا، شکستگی‌ها در کودکان، ویتامین D

پذیرش مقاله: ۱۵ روز قبل از چاپ

دکتر محمد مهدی ابراهیمی نسب،^۱ دکتر علی شیبیب،^۱ دکتر پویا طباطبائی ایرانی،^۱ دکتر تقی بغدادی

معرفی

۱. مرکز تحقیقات تعویض مفاصل، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

در سال‌های اخیر، آگاهی درباره استئوپروز در کودکان افزایش یافته است. اختلالات ژنتیکی و اکتسابی استخوان در کودکان می‌توانند باعث ضعف شدن استخوان‌ها شوند و آن‌ها را بیشتر در معرض شکستگی قرار دهند. در صورت بی‌توجهی به این شرایط، ممکن است به کاهش توده استخوانی، نقص‌های ظاهری و تأثیر کلی در کیفیت زندگی کودک بینجامد که عوارض بلندمدتی به همراه دارد. برای پزشکان اطفال بسیار حیاتی است که از این مسائل آگاه باشند تا بتوانند بیماران مبتلا به استئوپروز یا در معرض خطر ابتلا به آن را شناسایی و درمان کنند^(۱-۳).

قبل از رسیدن به ۱۸ سالگی، حدود ۹۵ درصد از اندازه استخوانی، توده استخوان و عضلات بدن برای توسعه سیستم عضلانی و استخوانی قوی اختصاص یافته‌اند. عواملی همچون پیشینه ژنتیکی، عملکرد اندام‌ها، بیماری‌های مزمن سیستمیک، داروها، اختلالات عضلانی و متابولیک همگی در شکل‌گیری و کیفیت استخوان اثر دارند. علت اصلی استئوپروز اولیه اغلب نوعی نقص ژنتیکی زیرساختی است که استئوزن ایمپرفکتا (OI) شایع‌ترین وضعیت مرتبط با آن است. حدود ۲۴ ژن با OI ارتباط دارند^(۳-۵).

استئوپروز ثانویه یا اکتسابی می‌تواند در افرادی که دچار بیماری‌های مزمن سیستمیک در نتیجه خود بیماری یا درمان آن هستند ایجاد شود. کودکان و نوجوانانی که به استئوپروز مبتلا هستند ممکن است با شکستگی‌های مکرر، بدشکلی‌ها و درد کمر مواجه شوند. شناسایی شکستگی‌های مهره‌ای در پرتونگاری‌های جانبی ستون فقرات می‌تواند نشان‌دهنده استئوپروز باشد^(۶).

این بیماری اغلب با بیماری استخوان‌های شکننده اشتباه گرفته می‌شود، استئوپروز در کودکان می‌تواند با استفاده از تکنیک‌های ساده پرتونگاری به سرعت شناسایی شود و از بروز مشکلات بیشتر جلوگیری کند. پیشگیری کلید مدیریت استئوپروز در کودکان قادر به حرکت و کودکان غیرعملکردی است، زیرا بسیاری از مشکلات اسکلتی در کودکان به دلیل آگاهی نادرست از فیزیولوژی طبیعی استخوان و مفاصل نادیده گرفته می‌شود. با شناخت فرایند طبیعی رشد استخوان، پزشکان می‌توانند ناهنجاری‌ها را قبل از پیشرفت شناسایی و به آن‌ها رسیدگی کنند. این شناسایی زودهنگام درمان به‌موقع را ممکن می‌سازد و از بروز عوارض جلوگیری شود. این مقاله به تشخیص و درمان استئوپروز در کودکان و به استفاده از روش‌های درمانی دارویی برای جلوگیری از دست دادن استخوان می‌پردازد. هم‌زمان با افزایش نرخ بقای بیماری‌های سیستمیک، شیوع استئوپروز نیز در حال افزایش است. بنابراین، باید بر نظارت بر سلامت استخوان در مراقبت‌های پس از درمان تأکید شود^(۸).

نویسنده مسئول:

پویا طباطبائی ایرانی

Email:
pouya.tabatabaei94@
gmail.com

تعریف

اولین کنفرانس اجماع بین‌المللی در خصوص استئوپروز در ۱۹۹۲ پیشنهاد کرد که استئوپروز حالتی تعریف شود که در آن توده استخوان و تغییرات ساختاری درون استخوان و مقاومت استخوان در برابر استرس به گونه‌ای است که خطر شکستگی‌های استخوانی افزایش می‌یابد. استئوپنیایی اصطلاحی است که برای توصیف توده استخوانی کل کمتر از توده استخوانی پیک نرمال در زنان جوان بالغ استفاده می‌شود. استئوپنی پیش‌درآمد استئوپروز در نظر گرفته می‌شود. استئوپروز در کودکان به کاهش توده استخوانی در بیمارانی که هنوز به بلوغ اسکلتی نرسیده‌اند اطلاق می‌شود^(۹).

بر اساس تعاریف انجمن بین‌المللی دنسیتومتری بالینی (ISCD)، استئوپروز در کودکان زمانی تشخیص داده می‌شود که فردی نمره Z تراکم معدنی استخوان (BMD) برابر با ۲- یا کمتر داشته و دچار شکستگی‌های بالینی معنادار شده باشد. این شکستگی‌ها می‌توانند شامل دو شکستگی استخوان‌های بلند یا بیشتر قبل از ۱۰ سالگی یا سه شکستگی استخوان‌های بلند یا بیشتر قبل از ۱۹ سالگی باشند. علاوه بر این، استئوپروز در کودکان می‌تواند با یک شکستگی فشاری مهره‌ای یا بیشتر که بدون تروما یا انرژی بالا یا بیماری موضعی، بدون توجه به نمره Z تراکم معدنی استخوان، رخ داده است^(۱۰-۱۵).

هدف از این تعریف تفکیک بین کودکانی است که دارای شرایط پزشکی از پیش موجود هستند و کودکانی که به دلیل فعالیت‌های معمول کودکی یا جراحات‌های عمدی دچار شکستگی استخوان شده‌اند. با این حال، مشکلات مختلفی در این تعریف وجود دارد. برای مثال، نیاز به نمره Z تراکم معدنی استخوان (BMD) کمتر یا مساوی ۲- به عنوان بخشی از تعریف استئوپروز مشکلاتی ایجاد می‌کند. این نمره می‌تواند بر اساس داده‌های مرجع استفاده شده برای محاسبه نمره Z تراکم معدنی استخوان تا انحراف معیار ۲ تغییر کند^(۱۵-۱۷).

موضوع دیگری که باید در نظر گرفته شود احتمال عدم تشخیص صحیح شرایطی است که کودک را مستعد ابتلا به استئوپروز می‌کند. برای مثال، این وضعیت می‌تواند زمانی رخ دهد که کودکان تراکم معدنی استخوان (BMD) پایینی دارند، اما هنوز دچار شکستگی دوم یا سوم نشده‌اند، یا زمانی که نمره Z تراکم معدنی استخوان، با وجود شکستگی‌های مکرر، بالاتر از ۲- است. در نتیجه، مهم است که دستورالعمل‌های فعلی را دنبال کنیم و تنها به تراکم معدنی استخوان (BMD) تکیه نکنیم، بلکه در عوض زمینه بالینی کلی شامل شدت و پیش‌بینی نتیجه بیماری زمینه‌ای یا درمان را نیز مد نظر قرار دهیم^(۱۸).

علت‌شناسی و عوامل خطر

استئوپروز اولیه (PO) یک اختلال استخوانی ایدیوپاتیک است که در بزرگسالان شایع است. با این حال، استئوپروز بزرگسالان معمولاً تداوم نقص در توسعه توده استخوانی در دوران کودکی در نظر گرفته می‌شود.

استئوپروز اولیه (PO) به شرایط ناشی از شکنندگی ارثی استخوان‌ها اطلاق می‌شود که توسط نقص‌های درونی در اسکلت با ترکیب غیرطبیعی بافت استخوانی به وجود می‌آید. ژن‌های علت‌زا بر مسیرهای گوناگونی مانند سنتز کلاژن نوع I، مینرالیزاسیون استخوان، اختلال در عملکرد استئوبلاست‌ها یا استئوسیت‌ها تأثیر می‌گذارند^(۱۹-۲۰). کودکان مبتلا به استئوپروز اولیه گروهی متنوع هستند که ویژگی‌های اسکلتی و غیراسکلتی آن‌ها می‌تواند از اشکال خفیف تا شدید متغیر باشد. این شرایط می‌تواند به بیماری‌های جدی استخوانی و تجمع کم توده استخوانی منجر شود. شناسایی زودهنگام این شرایط برای شروع درمان و مراجعه به مراقبت‌های تخصصی بسیار مهم^(۲۰-۲۲).

استئوزن ایمیپرکتا (OI) شایع‌ترین نوع اولیه استئوپروز است. علائم رایج این بیماری شامل شکستگی‌های مکرر، ناهنجاری‌های اسکلتی، کوتاهی قد، اسکلهای آبی، دنتینوزن ایمیپرکتا، اختلالات شنوایی و لیگامان‌های شل است. با این حال، علائم خاصی که هر بیمار تجربه می‌کند بسته به نوع OI می‌تواند متفاوت باشد^(۲۳).

بسیاری از بیماری‌ها و داروها می‌توانند به استئوپروز ثانویه (SO) منجر شوند. اگرچه اصطلاحات مربوط به علت‌شناسی و پاتوفیزیولوژی استئوپروز در کودکان گاهی نامشخص است، شرایط متعددی وجود دارند که می‌توانند به تغییرات در توده استخوانی، استحکام و یا میکرومعماری استخوانی در کودکان بینجامند، که ممکن است آن‌ها را در دوران رشد یا در مراحل بعدی زندگی مستعد شکستگی کنند. این اختلالات استخوانی «علائم‌دار» در کودکان نباید علل استئوپروز در کودکان در نظر گرفته شوند، بلکه باید اشکال گوناگون استئوپروز ثانویه در کودکان دیده شوند^(۲۴).

کودکان و نوجوانان می‌توانند با شکستگی‌هایی به پزشک مراجعه کنند. مهم است که بدانیم شکستگی‌ها، اگرچه به‌طور خاص به سلامت غیرطبیعی استخوان‌ها مرتبط نیستند، معمولاً می‌توانند با کاهش توده استخوانی یا کیفیت استخوان (یعنی شکستگی ناشی از فشرده‌سازی استخوان سالم) همراه باشند. برخی از مثال‌های شکستگی‌هایی که در این دسته قرار می‌گیرند عبارت‌اند از شکستگی فشاری مهره‌ای، نارسایی ساکرال و شکستگی‌های اسکاپولار (کتف). به علاوه، انواع دیگر شکستگی‌ها شامل واکنش استرسی رمپوبیک، شکستگی‌های گوشه‌ای فمورال پروکسیمال، شکستگی‌های فیبولار، شکستگی‌های پیلونی (سه‌سطحی) و زیرانواع‌های شکستگی گردن تالوس هستند. این زیرانواع‌های مختلف شکستگی‌ها پیچیدگی و تنوع شکستگی‌هایی را نشان می‌دهند که در کودکان و نوجوانان دیده می‌شود. شناخت انواع متفاوت شکستگی‌ها برای تشخیص دقیق، مدیریت مناسب و دستیابی به نتایج بهینه برای این بیماران جوان بسیار مهم است.

عدم تحرک اغلب به استئوپروز منجر می‌شود. نظریه مکانواستات پیشنهاد می‌کند که استحکام استخوان توسط نیروی عضلانی مدیریت می‌شود. زمانی که فرد بی‌تحرک است، عضلات او کشش کافی برای وارد کردن فشار به استخوان‌ها را فراهم نمی‌کنند که استئوسیت‌ها این اتفاق را شناسایی و سیگنال‌هایی را ارسال می‌کنند که موجب نازک‌تر شدن و تراکم کمتر استخوان‌ها می‌شود^(۲۵،۲۶).

می‌شود. همچنین، پرسش درباره درد کمر که ممکن است نشان‌دهنده شکستگی‌های مهره‌ای باشد نیز ضروری است. علاوه‌براین، دریافت تاریخچه دقیق از سایر شرایط پزشکی، فعالیت بدنی، رژیم غذایی، داروها، رشد و تکامل و تاریخچه پزشکی خانواده مانند شکستگی‌ها و اختلال شنوایی لازم است. معاینه فیزیکی باید شامل اندازه‌گیری‌های دور سر و تناسبات بدن، همچنین ارزیابی دندان‌ها، چشم‌ها، انعطاف‌پذیری مفاصل، ستون فقرات، پوست و وضعیت بلوغ باشد^(۴۱).

تشخیص

توصیه می‌شود که آزمایش‌های آزمایشگاهی برای استئوپنی، به‌ویژه در افرادی که با تصویر بالینی و یافته‌های رادیولوژیک متفاوت مراجعه می‌کنند، انجام شود. این آزمایش‌ها باید شامل تحلیل سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، فسفات، آلکالین فسفاتاز و PTH باشد. در مواردی که بیماری کبدی شدید وجود دارد، انجام الکتروفورز پروتئین سرم و پانل متابولیک جامع نیز ضروری است؛ چراکه این آزمایش‌ها می‌توانند اطلاعات ارزشمندی به ما بدهند. علاوه‌براین، برای شرایط خاص دیگر، ممکن است منطقی باشد که آزمایش‌هایی برای حساسیت به گلوتن، بیماری سلیاک، سطح مس، سطح کالبروکتیکتین مدفوع و TSH در نظر گرفته شود. حفظ سطوح 250HD سرم در بالاتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بسیار مهم است، به‌ویژه در مناطق سردسیر و در طول ماه‌های زمستان که دستیابی به سطوح بهینه دشوار است. حفظ این سطوح می‌تواند از طریق ترکیبی از منابع غذایی، قرار گرفتن در معرض نور خورشید و استفاده از مکمل‌های توصیه‌شده محقق شود^(۴۲).

در برخی موارد، شکستگی‌ها یا درد استخوانی ممکن است علائم اولیه یک بیماری زمینه‌ای باشند. بنابراین، توصیه می‌شود آزمایش‌های دیگری مانند آزمایش‌های سرعت رسوب گلوبول قرمز، شمارش کامل خون همراه با تفکیک لکوسیت‌ها، TSH، T4 آزاد و غربالگری بیماری سلیاک انجام شود. اگر هیپوگنادیسم مشکوک باشد، توصیه می‌شود سطح LH، FSH، تستوسترون (برای پسران) یا استرادیول (برای دختران) بررسی شود. اگر بیماری کوشینگ مشکوک باشد، توصیه می‌شود سطح کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شود. آزمایش‌ها باید براساس علائم ارائه‌شده انجام شوند و داده‌های مرجع پزشکی کودکان متناسب با جمعیت آن‌ها استفاده شود^(۴۳،۴۴).

جذب‌سنجی با اشعه ایکس دوگانه (DXA) به‌طور گسترده به‌عنوان روش استاندارد طلایی برای تشخیص استئوپروز و کاهش توده استخوان شناخته می‌شود و در حال حاضر برای ارزیابی وضعیت اسکلتی در حوزه پزشکی کودکان استفاده می‌شود. برای تشخیص استئوپروز در زنان پیش از یائسگی و ارزیابی توده استخوان پایین در زنان پس از یائسگی، براساس دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO)، اندازه‌گیری‌های ستون فقرات کمری (L1 تا L4) و گردن فمورال توصیه می‌شود. در بین گروه مرجع نرمال کودکان سوئدی، رشد عامل اصلی تأثیرگذار در اندازه‌گیری توده استخوان ستون فقرات کمری است.

بنابراین، کودکانی که شرایطی مانند فلج مغزی دارند با کاهش رشد ضمیمه‌ای پریوستئال در استخوان‌های اندام تحتانی خود مواجه هستند که به کاهش ضخامت قشری استخوان منجر می‌شود. به همین دلیل، شکستگی‌ها اغلب در ناحیه فمورال دیستال و تیبیا رخ می‌دهد^(۲۷،۲۸). کودکانی که به دیستروفی عضلانی دوشن مبتلا هستند به دلیل بی‌حرکی، استفاده بلندمدت از استروئیدها و توسعه هیپوگنادیسم به نظارت دقیق متخصص استخوان کودکان نیاز دارند^(۲۹). تأثیر منفی گلوکوکورتیکوستروئیدها (GCs) بر استخوان به دلیل یک دوره اولیه از تخریب بیش از حد استخوان و سپس یک دوره کاهش رشد استخوانی رخ می‌دهد^(۳۰،۳۳).

در کودکان، تجویز دوزهای بالا از کورتیکوستروئیدها از طریق وریدی یا خوراکی، همچنین درمان‌های پالس مکرر، با بروز استئوپروز مرتبط بوده است^(۳۴).

داده‌های کافی در خصوص تأثیر دوزهای پایین و متوسط استروئیدها وجود ندارد. با این حال، براساس داده‌های جمعیت بزرگسالان، استفاده مداوم از کورتیکوستروئیدهای سیستمیک در دوزهای متوسط تا پایین نیز عاملی بازدارنده در رشد و عاملی تأثیرگذار بر رشد استخوان شناخته شده است^(۳۵،۳۶). علاوه‌براین، استفاده بلندمدت از کورتیکوستروئیدهای استنشاقی (ICS) در کودکان می‌تواند تأثیری منفی در تراکم معدنی استخوان داشته باشد. این عوارض در کودکانی که دوزهای بالای ICS برایشان تجویز شده بود مشاهده شد، اما در کودکانی که دوزهای پایین یا متوسط دریافت کرده بودند این تأثیر مشاهده نشد^(۳۷-۳۹). وقتی شدت آسم در نظر گرفته می‌شود، افزایش نرخ شکستگی‌ها در میان کودکانی که از ICS استفاده می‌کنند مشاهده نمی‌شود^(۴۰).

ارزیابی جامع از ارائه بالینی و بروز علائم

استئوپروز در کودکان

شکستگی استخوانی تحت تأثیر شدید توده استخوانی، همچنین بیماری‌ها، سن و عوامل ژنتیکی در کودکان و نوجوانان است. بی‌قاعدگی‌ها یا بدشکلی‌های استخوانی می‌توانند به درد و مشکلات دیگر ستون فقرات منجر شوند از جمله عدم تقارن، کیفوز یا اسکولیوز. درد استخوانی و بدشکلی‌ها از علل شایع مراجعه کودکان بیمار به ارائه‌دهندگان خدمات پزشکی و تخصصی است، که سطح خدمات شامل مجموعه‌ای از خدمات پزشکی اورژانسی، مراقبت‌های فوری و مراقبت‌های اولیه تا خدمات تخصصی اسکلتی عضلانی، ارتوپدی، خدمات مربوط به رشد، غدد درون‌ریز و همچنین روماتولوژی اطفال، نورولوژی و خدمات توان‌بخشی است. درمان باید به تسکین درد، ارائه مراقبت‌های مربوط به آسیب و پیشگیری از آسیب‌های بیشتر اسکلتی عضلانی معطوف باشد.

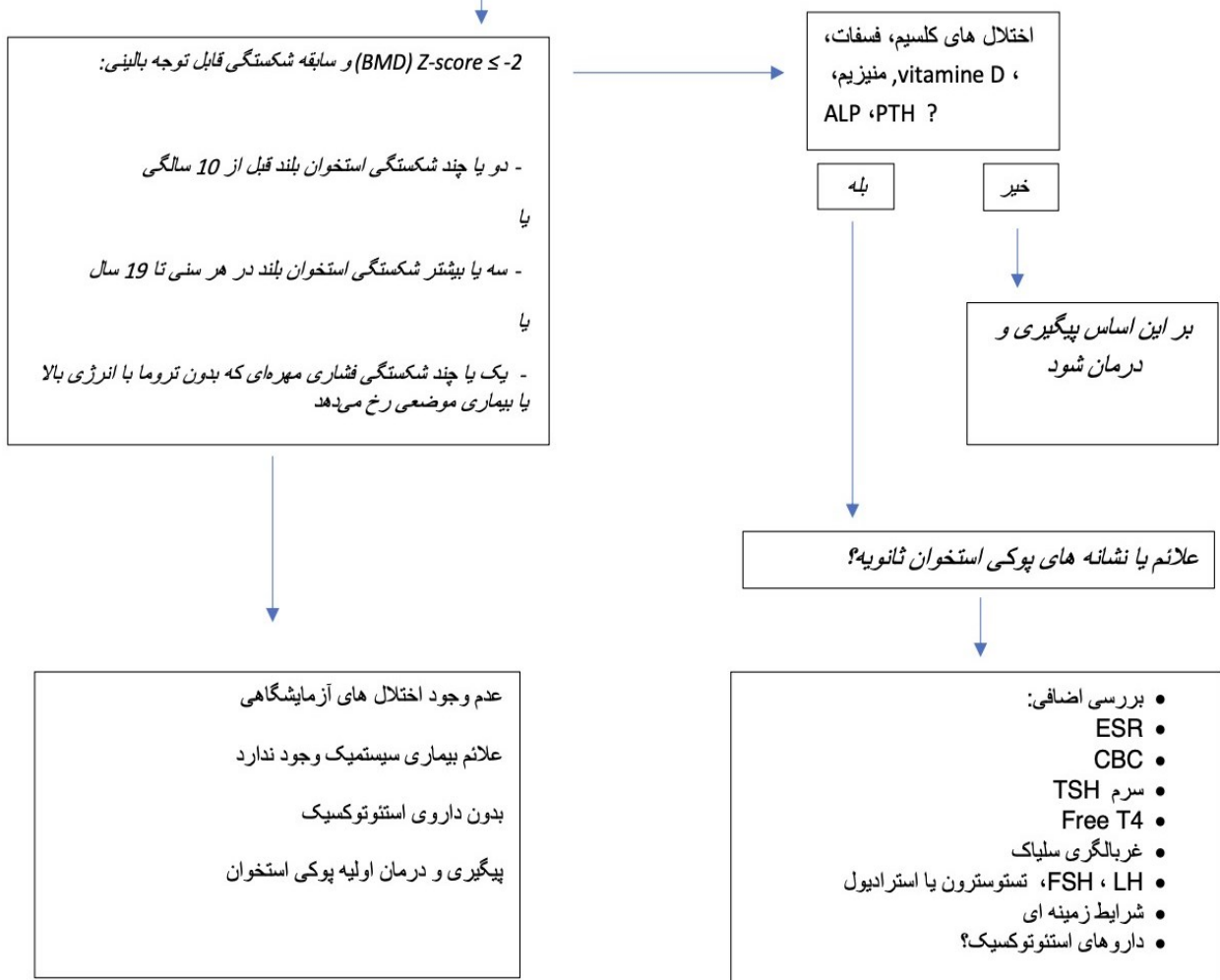
وقتی کودکی برای ارزیابی استئوپروز بررسی می‌شود، جمع‌آوری تاریخچه پزشکی جامع بسیار مهم است. این جمع‌آوری شامل بررسی تعداد، مکان، علت و یافته‌های رادیوگرافی هرگونه شکستگی قبلی

مشکوک به پوکی استخوان / شکستگی های بالینی قابل توجه

بررسی سابقه پزشکی و خانوادگی قابل توجه، شرح حال مفصل/ بررسی سیستم ها، معاینه فیزیکی کامل

- اختلال در متابولیسم یون های معدنی (مانند راشیتیزم، هیپوفسفاتازی) را رد کنید.
- مصرف رژیم غذایی، مصرف مکمل را ارزیابی کنید.
- معاینه فیزیکی برای تغییر شکل قوس، گشاد شدن مچ دست و مچ پا،
- کلسیم و فسفات سرم و ادرار، منیزیم، کراتینین سرم و ادرار، هورمون پاراتیروئید، آکالین فسفاتاز، 25 هیدروکسی ویتامین D، $D(OH)1.25$
- اشعه ایکس برای راشیتیزم.

تشخیص پوکی استخوان



شکل ۱: راهنمایی برای تشخیص استنوپروز اولیه و ثانویه در کودکان

جدول ۱: علل شایع و شرایط مرتبط با استئوپروز ثانویه در کودکان

اختلال عملکرد ارگان‌های حیاتی	اختلالات غدد درون‌ریز	اختلالات التهابی	سبک زندگی	داروها
<ul style="list-style-type: none"> اختلالات هماتولوژیک (ضایعه سرطانی، تالاسمی) بیماری‌های کبدی و کلیوی تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها دیابت شیرین، فیبروز کیستیک سندروم روده کوتاه بیماری التهابی روده اختلالات عصبی عضلانی (مانند دیستروفی عضلانی دوشن، فلج مغزی) 	<ul style="list-style-type: none"> هیپوگوناדיسم هایپر تیروئیدیسم کمبود هورمون رشد هایپر پاراتیروئیدیسم هیپر کورتیزولمی اندوزن آمنوره به علت آنورکسی نروسا هیپر کورتیزولیسم 	<ul style="list-style-type: none"> واسکولیت سیستمیک آرتریت جوانان سیستمیک درماتومیوزیت جوانان لوپوس اریتماتوز سیستمیک بیماری بافت همبند مختلط بیماری التهابی روده بیماری سلیاک 	<ul style="list-style-type: none"> قرارگیری محدود در معرض نور خورشید مصرف ناکافی کلسیم و ویتامین D کمبود فعالیت بدنی تغذیه ضعیف و نامناسب 	<ul style="list-style-type: none"> گلوکوکورتیکوئیدها داروهای ضدصرع داروهای ضد انعقاد متوترکسا داروهای ضد تروروپروسی مهارکننده‌های کلسینورین مهارکننده‌های پمپ پروتون شیمی‌درمانی

وزن و بازگشت به تولید طبیعی استروژن می‌تواند چگالی استخوان را در نوجوانان مبتلا به آنورکسیا نروسا بهبود بخشد و تجویز مکمل‌های ویتامین D و کلسیم می‌تواند به بازسازی مجدد استخوان کمک کند. بیسفوسفونات‌ها به‌طور کلی به‌عنوان درمان اولیه برای کودکانی که از نظر عمومی سالم هستند و فقط چگالی استخوان پایینی دارند توصیه نمی‌شوند. این داروها باید در مواردی که استئوپروز شدید یا شرایط خاصی مانند استئوزنر ایملرفکتا وجود دارد تجویز شوند؛ در این موارد شکستگی‌های مکرر و فروپاشی مهره‌ها ممکن است علی‌رغم درمان بیماری رخ دهد. پزشکان کودکان باید اطمینان حاصل کنند که بیماران در معرض خطر ویتامین D و کلسیم کافی دریافت کنند، حتی اگر مقدار استاندارد برای کودکان با این شرایط توصیه نشده باشد. در حال حاضر، میزان توصیه‌شده روزانه برای ویتامین D ۴۰۰ واحد بین‌المللی در روز برای نوزادان کمتر از یک سال و ۶۰۰ واحد بین‌المللی در روز برای کودکان یک سال به بالا است. مصرف کلسیم نیز باید مطابق با مقدار توصیه‌شده روزانه برای کودکان سالم باشد که با توجه به سن متفاوت است. همچنین، همکاری با فیزیوتراپیست‌های تخصصی کودکان می‌تواند فعالیت در کودکانی را که در معرض خطر بالاتر استئوپروز و شکستگی هستند با ایمنی بیشتر افزایش دهد.

استراتژی اصلی در درمان کودکان مبتلا به استئوپروز بهبود وضعیت مواد معدنی استخوان است. اگرچه استئوپروز در دوران کودکی به دلیل بیماری‌های مزمن اغلب برگشت‌ناپذیر است، می‌توان از تشدید آن پیشگیری کرد که این کار به بهبود رشد در کودکان پیش از بلوغ منجر می‌شود یا کاهش از دست دادن توده استخوان و شکستگی‌ها را که با بیماری مزمن در کودکان بلوغی و پس از بلوغ همراه است به حداقل

علاوه‌براین، هنگام ارزیابی کودکان با استفاده از DXA، مهم است ناحیه‌ای را در نظر بگیریم که کمترین میزان سختی اشعه را برای گردن فمورال فراهم می‌کند. هنگام استفاده از DXA برای ارزیابی کاهش توده استخوان، ضروری است که سرعت رشد قدی و سن استخوانی همراه با نمرة Z توده مواد معدنی استخوان (BMD) و نمرة Z چگالی ظاهری توده مواد معدنی استخوان (BMAD) گزارش شود. باید توجه داشت که مرحله بلوغ بیمار نیز می‌تواند در نمرة Z توده مواد معدنی استخوان (BMD) تأثیر بگذارد. به‌علاوه، عواملی که موجب اختلال در اندازه‌گیری می‌شوند، مانند حرکت در حین اندازه‌گیری، اسکولیوز و قطعات فلزی می‌توانند نتایج تفسیرناپذیری را ایجاد کنند (۴۱-۴۴).

اگر ارزیابی DXA-LS امکان‌پذیر نباشد، نواحی جایگزین برای اندازه‌گیری شامل بخشی از ساعد که نزدیک مچ دست است، قسمت بالایی لگن و انتهای جانبی فمور هستند (۱۸).

در دوران رشد، توصیه می‌شود از حد برش نمرة Z برابر با ۲- استفاده شود، در حالی که حد برش نمرة T برابر با ۲/۵- برای شناسایی استئوپروز در بزرگسالانی که ممکن است مستعد شکستگی‌های پاتولوژیک باشند مناسب است.

روش‌های درمانی استئوپروز در کودکان

استراتژی‌های بهبود سلامت استخوان در کودکان با چگالی پایین استخوان

تیم درمانی، که کودک با چگالی پایین استخوان را درمان می‌کند، باید بر مدیریت بیماری زمینه‌ای تمرکز کند و درعین حال روش‌های عمومی برای بهبود سلامت استخوان‌ها را نیز به کار گیرد. برای مثال، افزایش

از هیپرکلسمی و سنگ کلیه جلوگیری شود. رژیم غذایی در مدیریت سلامت استخوان‌ها بسیار مهم است^(۴۶).

تغییرات تغذیه‌ای و سبک زندگی

کلسیم و ویتامین D برای رشد سالم استخوان‌ها بسیار حیاتی هستند. نیازها با توجه به سن، رژیم غذایی و میزان تماس با نور خورشید متغیر است. در دوره بلوغ و جهش‌های رشدی به مصرف کلسیم بیشتری نیاز است. بسیاری از بیماران کودک مصرف کلسیم پایینی دارند، بنابراین مصرف مکمل کلسیم در آن‌ها اهمیت زیادی دارد. حفظ سطح ویتامین D می‌تواند چالش‌برانگیز باشد، به‌ویژه در مناطقی که تابش آفتاب کمتری دارند. مصرف روزانه مکمل‌ها مهم است. غذاهای غنی از کلسیم و ورزش نیز به سلامت استخوان‌ها و کاهش شکستگی‌ها کمک می‌کنند^(۴۷-۴۹).

نظارت و پیگیری

بیماران با تراکم مینرال استخوان کم باید تحت نظارت و مطالعات پیگیری قرار گیرند. نمره Z اولیه DXA باید سالانه برای ارزیابی قد، وزن و شاخص توده بدن (BMI) یا وضعیت بلوغ بررسی شود. سنجش تراکم استخوان ستون فقرات با استفاده از فناوری DXA باید هر ۲۴ ماه یک بار انجام شود اگر نمره Z در حال بدتر شدن باشد. اندازه‌گیری طول استخوان‌های بلند می‌تواند برای پیگیری سرعت رشد مفید باشد. بیمارانی که سرعت رشد آن‌ها کمتر از ۵ سانتی‌متر در سال است باید تحت آزمایش‌های مناسب قرار گیرند. نمره‌های T اضافی DXA باید در صورت داشتن نمره Z برابر با -۲/۰ یا کمتر به دست آیند. ارزیابی سالانه آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان یا سرک کراس‌لینک تله‌پپتید C برای بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود سن بلوغ آن‌ها پایین‌تر از حد نرمال باشد توصیه می‌شود. مشاوره تغذیه‌ای برای افرادی که با افزایش وزن مشکل دارند مهم است. مشاوره باید در موارد اختلالات قاعدگی شدید، شروع نشدن قاعدگی در ۱۵ سالگی یا فقط یک دوره قاعدگی در ۶ ماه گذشته ارائه شود. نظارت بر تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) پس از قطع داروهای ضد استئوپروز ضروری است. انجمن آمریکایی تحقیق درباره استخوان و مواد معدنی توصیه می‌کند که برای بیمارانی که حداقل یک عامل خطر عمده استئوپروز دارند، هر ۲ سال یک بار DXA تکرار شود. در بیمارانی که نمره T گردن فمور در DXA کمتر از -۲/۰ باشد، لازم است بر DXA مکرراً نظارت شود^(۵۰-۵۲).

ارزیابی اثربخشی درمان

در حال حاضر، تصویربرداری با دگزا (DXA) یا تصویربرداری جذب پرتو ایکس دوگانه انرژی (Dual-energy X-ray absorptiometry) تنها تکنیک تصویربرداری تأییدشده است که در ارزیابی تشخیص و اثربخشی درمان استئوپروز معتبر است^(۵۳-۵۶).

می‌رساند. درمان استئوپروز ایدیوپاتیک نوجوانان و استئوپروز ثانویه نوجوانان ممکن است شامل ترکیبی از رژیم‌های غذایی پرکالری‌تر، بهبود تغذیه، افزایش فعالیت‌های تحمل وزن مثل تمرینات مقاومتی، درمان دارویی برای تقویت استخوان‌ها با استفاده از داروهای آنابولیک یا در مواردی که با فنوتیپ‌های مرتبط با LRP5 یا ژنتیک LRP5 همراه است ممکن است شامل استراتژی‌های دارویی برای مهار یا ویرایش ژنتیکی در شرایط خاص باشد^(۴۴-۴۵).

به تمام کودکانی که در دوران پیش از بلوغ قرار دارند و به استئوپروز ناشی از بیماری مزمن مبتلا هستند که هم استخوان‌های اسفنجی و هم استخوان‌های کورتیکال را تحت تأثیر قرار می‌دهد معمولاً توصیه می‌شود که از کالسیتریول به میزان ۰/۲۵ میکروگرم روزانه تا ۰/۵ میکروگرم هر دو روز یک بار استفاده کنند و کلسیم خوراکی به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم دو تا سه بار در روز در عرض ۳۰ دقیقه پس از غذا مصرف کنند. همچنین، افزایش فعالیت‌های تحمل وزن و مقاومتی با دقت و (زمانی که کودک پیش از بلوغ بتواند فعالیت‌های تحمل وزن و مقاومتی را تحمل کند) ارائه نوعی رژیم غذایی پرکالری‌تر برای برآورد نیازهای متابولیک تخمینی به منظور تقویت سلامت استخوان‌ها با وضعیت وزن بدن نرمال توصیه می‌شود.

در شرایط خاص، ممکن است داروهای آنابولیک اضافی مانند تستوسترون یا سایر استروئیدهای آنابولیک، فاکتور رشد مشابه انسولین ۱ یا ۳ و تریپاراتاید به‌طور موردی در کنار رژیم غذایی، فعالیت‌های تحمل وزن مقاومتی و بهبود وضعیت‌های بیماری زمینه‌ای نرمال شده در نظر گرفته شوند، به‌ویژه زمانی که تجربه بالینی و داده‌های علمی در دسترس باشند.

مداخلات دارویی

این موضوع در بیشتر مطالعات بلندمدت درباره درمان استئوپروز کودکان به‌خوبی بررسی نشده است. بیسفسونات‌ها در نوجوانان حتی از سن ۱۲/۵ سالگی استفاده شده‌اند، اما رژیم‌های درمانی و اثرات بلندمدت آن‌ها هنوز نامشخص است. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) کالسی‌تونین و رالوکسیفن را برای استفاده در کودکان توسط تأیید نکرده است. ممکن است درمان با ویتامین D برای بیمارانی که دچار کمبود ویتامین D هستند در نظر گرفته شود. میزان مصرف مناسب ویتامین D برای نوزادان ۴۰۰ واحد بین‌المللی در روز و برای کودکان یک سال به بالا ۶۰۰ واحد بین‌المللی در روز است. اندازه‌گیری روزانه سطح ویتامین D ضروری نیست، اما در کودکانی که دچار شکستگی‌های قابل توجه هستند، ممکن است معقول باشد. در موارد شدید، ممکن است درمان با کلسیم خوراکی یا وریدی ضروری باشد. در موارد کمبود یا ناکافی بودن کلسیم باید مراقبت‌های لازم انجام شود تا

از جمله ترمیم شکستگی‌های مهره‌ای، اهمیت بیشتری می‌یابد. بنابراین، پزشکان اطفال نقش‌ی اساسی در افزایش تجمع توده استخوانی و اطمینان از سلامت بهینه عضلانی-اسکلتی در کودکان مبتلا به استئوپروز ایفا می‌کنند.

منابع

- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(9):540-57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81. PubMed PMID: 21670757; PubMed Central PMCID: PMC3443407.
- Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1943-52. doi: 10.1210/jc.2010-2546. PubMed PMID: 21734001; PubMed Central PMCID: PMC3135196.
- van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Molecular syndromology*. 2011;2(1):1-20. doi: 10.1159/000332228. PubMed PMID: 22570641; PubMed Central PMCID: PMC3343766.
- Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1729-39. doi: 10.1002/jbmr.412. PubMed PMID: 21520276.
- Claeys L, Storoni S, Eekhoff M, Elting M, Wisse L, Pals G, et al. Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta. *Human genetics*. 2021;140(8):1121-41. doi: 10.1007/s00439-021-02302-2. PubMed PMID: 34169326; PubMed Central PMCID: PMC8263409.
- Saraff V, Hogler W. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):R185-97. doi: 10.1530/EJE-14-0865. PubMed PMID: 26041077.
- Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):516-26. doi: 10.1002/acr.20171. PubMed PMID: 20391507; PubMed Central PMCID: PMC3958950.
- Ward LM. Part I: Which Child with a Chronic Disease Needs Bone Health Monitoring? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(3):278-88. doi: 10.1007/s11914-021-00667-x. PubMed PMID: 34245406.
- Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-Lopez B, Mir-Perello C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Perez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9. PubMed PMID: 32093703; PubMed Central PMCID: PMC7041118.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014;17(2):275-80. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004. PubMed PMID: 24631254.

انجمن بین‌المللی سنجش چگالی استخوان (ISCD) توصیه می‌کند که حداقل فاصله‌ای یک‌ساله برای اندازه‌گیری نمره T با استفاده از DXA در دو ناحیه مختلف بدن، مانند مهره‌های کمری (L1-L4) و استخوان ران پروکسیما (TPF)، برای نظارت بر اثربخشی درمان در نظر گرفته شود. محتوای مواد معدنی استخوان (BMC) معمولاً براساس وزن کل بدن نرمال‌سازی و به نمره Z تبدیل می‌شود که براساس جنس، سن و اندازه بدن مشابه در جمعیت کودکان تنظیم می‌شود. باید توجه کرد که بزرگ شدن ستون فقرات ممکن است با بهبود نمره Z محتوای مواد معدنی استخوان (BMC) پس از درمان ضدجذب منعکس نشود و در نتیجه تراکم مواد معدنی استخوان حجمی مهره‌ای، که با توموگرافی محاسباتی کمی (QCT) ارزیابی می‌شود، باید شاخصی مناسب‌تر در ارزیابی در نظر گرفته شود. قرارگیری مکرر در معرض پرتو یکی از نگرانی‌های اصلی در تصویربرداری کمی است (۵۸،۵۷،۴۱).

استراتژی‌های مدیریت درازمدت

با وجود اینکه استفاده از داروهای آنابولیک رسماً تأیید نشده است، این داروها عموماً برای اثرات تحریک رشد در کودکان کوتاه‌مدت مبتلا به استئوپروز شناخته شده‌اند. این داروها همچنین نشان داده‌اند که می‌توانند قد نهایی را در کودکان مبتلا به استئوپروز ایمپرکتای (OI) شدید بهبود بخشند و برای کودکان مبتلا به آنورکسی نوروزا و تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) پایین که در دوران بلوغ هستند استفاده شوند. داروی استاندارد آنابولیک برای این منظور rhIGF-1 است. به‌طور جایگزین، آنالوگ‌های آزادکننده هورمون لوتئینه (LHRHa) می‌توانند برای کودکانی که به دلیل بلوغ زودرس دچار تأخیر رشد شده‌اند استفاده شوند. بیسفسونوات‌ها درمان استاندارد طلایی برای استئوپروز در کودکان هستند، اما استفاده از آن‌ها به دلیل احتمال آسیب به اسکلت در حال رشد باید محدود شود. در عوض، دارویی در حال توسعه است که می‌تواند بدون عوارض جانبی در بلندمدت استفاده شود. مدیریت استئوپروز در کودکان باید شامل درمان شکستگی، توجه به شرایط پرخطر، تغذیه مناسب، ورزش و جلوگیری از سیگار کشیدن و مصرف الکل باشد. اندازه‌گیری منظم تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) و ارزیابی خطر شکستگی برای پیشگیری از شکستگی‌های بیشتر بسیار مهم هستند (۶۰،۵۹،۵۰،۴۶).

نتیجه‌گیری

برای پزشکان اطفال، داشتن دانش گسترده در خصوص اختلالات استخوانی ژنتیکی و اکتسابی در کودکان اهمیت بسزایی دارد، زیرا وجود این شرایط می‌تواند به مشکلاتی جدی منجر شود و لاز است خیلی زود شناسایی شوند. در زمینه استئوپروز در کودکان، مشاوره یا ارجاع به متخصص استخوان کودکان کاملاً ضروری است. این امر به دلیل توانایی فوق‌العاده کودکان در بهبودی طبیعی و همچنین بهبودی با کمک دارو،

11. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical D. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219-24. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.007. PubMed PMID: 24657108.
12. Larsen AV, Mundbjerg E, Lauritsen JM, Faergemann C. Development of the annual incidence rate of fracture in children 1980-2018: a population-based study of 32,375 fractures. *Acta Orthop.* 2020;91(5):593-7. doi: 10.1080/17453674.2020.1772555. PubMed PMID: 32500789; PubMed Central PMCID: PMC8023904.
13. Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, et al. The determinants of peak bone mass. *The Journal of pediatrics.* 2017;180:261-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.056. PubMed PMID: 27816219.
14. Berthold O, Frericks B, John T, Clemens V, Fegert JM, Moers AV. Abuse as a Cause of Childhood Fractures. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(46):769-75. doi: 10.3238/arztebl.2018.0769. PubMed PMID: 30602409; PubMed Central PMCID: PMC6329369.
15. Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *LWW;* 1997. p. 79-83. doi: 10.1097/01202412-199704000-00002. PubMed PMID: 9165435.
16. Ma J, Siminoski K, Alos N, Halton J, Ho J, Lentle B, et al. The choice of normative pediatric reference database changes spine bone mineral density Z-scores but not the relationship between bone mineral density and prevalent vertebral fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(3):1018-27. doi: 10.1210/jc.2014-3096. PubMed PMID: 25494661; PubMed Central PMCID: PMC4519277.
17. 19. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 1):182-8. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70020-x. PubMed PMID: 10431112.
18. 20. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Hogler W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2088-97. doi: 10.1210/clinem/dgz294. PubMed PMID: 31865390; PubMed Central PMCID: PMC7121121.
19. 21. Arundel P, Bishop N. Primary osteoporosis. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents.* 2015;28:162-75.
20. 22. Boudin E, Fijalkowski I, Hendrickx G, Van Hul W. Genetic control of bone mass. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;432:3-13. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.021. PubMed PMID: 26747728.
21. 23. Kampe AJ, Makitie RE, Makitie O. New Genetic Forms of Childhood-Onset Primary Osteoporosis. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):361-9. doi: 10.1159/000439566. PubMed PMID: 26517534.
22. 24. Makitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):546-61. doi: 10.1007/s00223-021-00885-6. PubMed PMID: 34236445; PubMed Central PMCID: PMC9013319.
23. 25. van Dijk FS. Genetics of Osteoporosis in Children. *Endocr Dev.* 2015;28:196-209. doi: 10.1159/000381046. PubMed PMID: 26138843.
24. 26. Formosa MM, Christou MA, Makitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(2):285-98. doi: 10.1007/s40618-023-02179-0. PubMed PMID: 37668887; PubMed Central PMCID: PMC10859323.
25. 27. El-Gazzar A, Hogler W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):625. doi: 10.3390/ijms22020625. PubMed PMID: 33435159; PubMed Central PMCID: PMC7826666.
26. 28. Zacharin M. Assessing the skeleton in children and adolescents with disabilities: avoiding pitfalls, maximising outcomes. A guide for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(6):326-31. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01506.x. PubMed PMID: 19490404.
27. 29. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. *J Pediatr.* 2005;147(6):791-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.014. PubMed PMID: 16356433.
28. 30. Crabtree N, Adams JE, Padidela R, Shaw N, Högler W, Roper H, et al. Growth, bone health & ambulatory status of boys with DMD treated with daily vs. intermittent oral glucocorticoid regimen. *Bone.* 2018;116:181-6. doi: 10.1016/j.bone.2018.07.019. PubMed PMID: 30055340.
29. 31. Weber DR, Thomas S, Erickson SW, Fox D, Oleszek J, Pandya S, et al. Bone Health and Endocrine Care of Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the MD STAR net. *Journal of neuromuscular diseases.* 2018;5(4):497-507. doi: 10.3233/JND-180317. PubMed PMID: 30149461; PubMed Central PMCID: PMC6277257.
30. 32. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289-99. doi: 10.1007/s11914-014-0228-x. PubMed PMID: 25001898.
31. 33. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2013:473-81. doi: 10.4103/0971-5916.198664. PubMed Central PMCID: PMC5320861.
32. 34. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0. PubMed PMID: 17566815.
33. 35. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I, Better Anti-Rheumatic Farmac OTSG. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R128. doi: 10.1186/ar2542. PubMed PMID: 18986531; PubMed Central PMCID: PMC2656227.
34. 36. Tantawy AA, El Bostany EA, Matter RM, El Ghoroury EA, Ragab S, El Sherif NH. Bone mass and biochemical markers of bone turnover in children and adolescents with chronic immune thrombocytopenia: relation to corticosteroid therapy and vitamin D receptor gene polymorphisms. *Platelets.* 2013;24(4):282-7. doi: 10.3109/09537104.2012.690544. PubMed PMID: 22671537.
35. 37. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108. PubMed PMID: 12378366.
36. 38. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):208-14. doi: 10.1002/art.22294. PubMed PMID: 17195223.

37. 40. Kwda A, Gldc P, Baui B, Kasr K, Us H, S W, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):411. doi: 10.1186/s12887-019-1760-8. PubMed PMID: 31684902; PubMed Central PMCID: PMC6829958.
38. 41. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):595-600. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.043. PubMed PMID: 27979015.
39. 42. Wolfram PM, Allen DB. Effects of inhaled corticosteroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Advances in pediatrics.* 2017;64(1):331-45. doi: 10.1016/j.yapd.2017.03.006. PubMed PMID: 28688596.
40. 43. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int.* 2004;15(10):785-91. doi: 10.1007/s00198-004-1606-5. PubMed PMID: 14985948.
41. 44. Ciancia S, van Rijn RR, Hogler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2549-61. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2. PubMed PMID: 35384509; PubMed Central PMCID: PMC9192469.
42. 45. Formosa MM, Bergen DJM, Gregson CL, Maurizi A, Kampe A, Garcia-Giralt N, et al. A Roadmap to Gene Discoveries and Novel Therapies in Monogenic Low and High Bone Mass Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:709711. doi: 10.3389/fendo.2021.709711. PubMed PMID: 34539568; PubMed Central PMCID: PMC8444146.
43. 46. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2147-79. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9. PubMed PMID: 27125514.
44. 49. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20969262. doi: 10.1177/1759720X20969262. PubMed PMID: 33224280; PubMed Central PMCID: PMC7649886.
45. 50. Ciancia S, Hogler W, Sackers RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):501-11. doi: 10.1007/s00431-022-04743-x. PubMed PMID: 36472650.
46. 51. El Miedany Y, Miedany E. *New Horizons in Osteoporosis Management*: Springer; 2022.
47. 52. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients.* 2020;12(6):1743. doi: 10.3390/nu12061743. PubMed PMID: 32532150; PubMed Central PMCID: PMC7353177.
48. 53. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2020;76 Suppl 2(Suppl. 2):30-41. doi: 10.1159/000505635. PubMed PMID: 33232959.
49. 54. Cuadrado-Soto E, López-Sobaler AM, Jiménez-Ortega AI, Aparicio A, Bermejo LM, Hernández-Ruiz Á, et al. Usual dietary intake, nutritional adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D of Spanish children aged one to < 10 years. Findings from the EsNuPI Study. *Nutrients.* 2020;12(6):1787. doi: 10.3390/nu12061787. PubMed PMID: 32560110; PubMed Central PMCID: PMC7353376
50. 55. Haseltine KN, Chukir T, Smith PJ, Jac.ob JT, Bilezikian JP, Farooki A. Bone Mineral Density: Clinical Relevance and Quantitative Assessment. *J Nucl Med.* 2021;62(4):446-54. doi: 10.2967/jnumed.120.256180. PubMed PMID: 33310738; PubMed Central PMCID: PMC8049374.
51. 56. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, Rotatori J, Ness K, Robinson C, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer.* 2020;126(1):202-10. doi: 10.1002/cncr.32512. PubMed PMID: 31536650.
52. 57. Kline GA, Lix LM, Leslie WD. Patient outcomes in the years after a DXA-BMD treatment monitoring test: improved medication adherence in some, but too little too late. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2020;36(8):1425-31. doi: 10.1002/jbmr.4333. PubMed PMID: 34029406.
53. 58. Sawicki P, Talalaj M, Zycinska K, Zgliczynski WS, Wierzbaw W. Current Applications and Selected Technical Details of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Med Sci Monit.* 2021;27:e930839. doi: 10.12659/MSM.930839. PubMed PMID: 34131097; PubMed Central PMCID: PMC8216008.
54. 59. Löffler M, Sollmann N, Mei K, Valentinitsch A, Noël P, Kirschke J, et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine. *Osteoporosis International.* 2020;31:233-50. doi: 10.1007/s00198-019-05212-2. PubMed PMID: 31728606.
55. 60. Tse JJ, Smith ACJ, Kuczynski MT, Kaketsis DA, Manske SL. Advancements in Osteoporosis Imaging, Screening, and Study of Disease Etiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19(5):532-41. doi: 10.1007/s11914-021-00699-3. PubMed PMID: 34292468.
56. 61. Ghalenavi E, Mirfeizi Z, Hashemzadeh K, Sahebari M, Joker MH. Diagnostic Value of Radiographic Singh Index Compared to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Diagnosing Osteoporosis: A Systematic Review. *Arch Bone Jt Surg.* 2024;12(1):1-11. doi: 10.22038/ABJS.2023.70632.3309. PubMed PMID: 38318309; PubMed Central PMCID: PMC10838578.
57. 62. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Management of endocrine disease: Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *European journal of endocrinology.* 2020;183(4):R95-R106. doi: 10.1530/EJE-20-0299. PubMed PMID: 32621590; PubMed Central PMCID: PMC7694877.
58. 63. Munoz-Garcia J, Heymann D, Giurgea I, Legendre M, Amselem S, Castaneda B, et al. Pharmacological options in the treatment of osteogenesis imperfecta: A comprehensive review of clinical and potential alternatives. *Biochem Pharmacol.* 2023;213:115584. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115584. PubMed PMID: 37148979.
59. 64. Surber C, Osterwalder U. Challenges in Sun Protection. *Curr Probl Dermatol.* 2021;55:1-43. doi: 10.1159/000517590. PubMed PMID: 34698021.
60. 65. Arshad F, Bishop N. Osteogenesis imperfecta in children. *Bone.* 2021;148:115914. doi: 10.1016/j.bone.2021.115914. PubMed PMID: 33722772.