

# DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE NA IDADE PEDIÁTRICA

HELENA CANHÃO, JOÃO EURICO FONSECA, M. VIANA QUEIROZ  
Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Neste artigo de revisão os autores abordam a definição de osteoporose, os métodos de quantificação da massa óssea e os fármacos habitualmente utilizados na terapêutica da osteoporose nas idades pediátricas.

*Palavras-chave: osteoporose, criança, densitometria, diagnóstico, terapêutica*

## SUMMARY

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN CHILDHOOD

The authors review osteoporosis definition, the techniques to quantify bone mass, the assessment of therapy efficacy and the drugs used to manage osteoporosis in paediatric ages.

*Key-words: osteoporosis, children, densitometry, diagnosis, therapy*

## DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

A osteoporose (OP) é uma doença óssea sistémica que se caracteriza por alterações da quantidade e da qualidade do osso que condicionam diminuição da resistência e aumento da fragilidade ósseas, o que predispõe a um aumento do risco de fractura<sup>1,2</sup>. As fracturas osteoporóticas vertebrais e dos ossos longos são causa de morbilidade e em idades avançadas, associam-se a diminuição da esperança de vida<sup>3-7</sup>. Nas crianças, a osteoporose é na grande maioria dos casos iatrogénica ou secundária a outra patologia e esta, em muitos casos, acarreta também paragem ou diminuição do crescimento linear.

O diagnóstico de osteoporose nas mulheres pós-menopáusicas, de acordo com os critérios de um grupo de peritos da Organização Mundial de Saúde (OMS), é efectuado através da absorciometria de dupla energia radiológica (densitometria óssea ou DEXA)<sup>2,8</sup>. Com este método determina-se habitualmente o valor da densidade mineral óssea (BMD) a nível da coluna lombar, que é representativa do osso trabecular e a nível do colo do fémur, representativa do osso cortical. O valor da BMD do indivíduo é comparado com o valor médio da BMD de um conjunto de indivíduos jovens do mesmo sexo, com valores no pico de massa óssea. Desta relação obtém-se o *T score*, ou seja o número de desvios-padrão abaixo dos valores do grupo controlo jovem. Considera-se que a mulher sofre de osteopénia se o seu *T score* está compreendido entre -1 e -2,5, de osteoporose se é inferior a -2,5 e a massa óssea é normal para valores de *T score* superiores a -1 (Quadro I). A diminuição da massa óssea medida desta forma, correlaciona-se directamente com o risco de fractura, sendo que para cada diminuição da BMD em 1 desvio-padrão, duplica o risco de fractura<sup>9,10</sup>.

**Quadro I** – Classificação de Osteoporose em mulheres pós-menopáusicas baseada na absorciometria de dupla energia radiológica – DEXA (OMS, 1994<sup>8</sup>)

<b>T score</b>	<b>Classificação</b>
>-1	normal
>-2,5 e <-1	osteopénia
<-2,5	osteoporose
<-2,5 + fractura	osteoporose grave ou estabelecida

Nas crianças esta definição de osteoporose não é aplicável, uma vez que pela sua idade, não atingiram ainda o pico de massa óssea ou o valor máximo da densidade mineral óssea, o que se verifica cerca dos 25 anos<sup>11</sup>. Nas crianças que sofrem de osteoporose os valores máximos considerados normais para o seu sexo, podem nunca ser atingidos.

Para avaliar a BMD e diagnosticar osteoporose nas

crianças e nos adolescentes utilizamos outro parâmetro, o *Z score*. Este é o número de desvios padrão resultante da comparação entre o valor da BMD da criança a avaliar, com os valores médios da BMD de uma população padrão com o mesmo sexo e idade. Os valores são considerados anormais quando o *Z score* é inferior a -1. Nestes casos não há limiares tão bem definidos e validados para osteopénia e osteoporose, mas considera-se que a criança sofre de osteoporose quando o *Z score* é inferior a -2. O risco de fractura duplica para cada diminuição de um desvio-padrão na BMD<sup>7</sup>.

## MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO OSSO

Para diagnosticar osteoporose, monitorizar a evolução da doença e avaliar a eficácia da terapêutica podem ser utilizados métodos de quantificação. Os mais utilizados nas crianças são a absorciometria fotónica simples (SPA), a absorciometria radiológica de dupla energia de que falámos atrás (DEXA) e a tomografia computadorizada quantitativa (QCT). Os valores normais padrão para crianças e adolescentes estão estabelecidos para a SPA no rádio e para a DEXA na coluna lombar e no rádio, tendo sido adaptados da técnica anterior<sup>12</sup>.

A DEXA é actualmente o método mais frequentemente utilizado na avaliação da osteoporose nas crianças. É um exame não invasivo e que se efectua num curto período de tempo, o que o torna muito útil na aplicação pediátrica. Permite avaliar o osso trabecular e cortical. A avaliação entre o terço médio e distal do rádio apresenta 95% de osso cortical e 5% trabecular, a coluna lombar entre L1 e L4 apresenta 95% de osso trabecular e 5% de osso cortical, o colo do fémur 75% cortical e 25% trabecular. É possível estabelecer uma correlação entre a densitometria e o risco de fractura individual. Os resultados fornecidos podem ser comparados com os valores habituais para a idade e sexo da criança (*Z score*). Este método apresenta no entanto alguns problemas. Habitualmente, o *software* instalado no densitómetro não fornece automaticamente, os valores normais para as idades pediátricas. O médico que relata o exame deve consultar as tabelas fornecidas pelo fabricante que permitem calcular o *Z score* em função da idade da criança<sup>13</sup>. As tabelas não abrangem habitualmente todas as idades e podem dispôr-se de valores de BMD normais por exemplo apenas para os sete e os dez anos e não para os oito anos. Para o colo do fémur não estão habitualmente disponíveis valores normais de BMD para comparação, não sendo por isso possível calcular o *Z score*. Nesses casos pode registar-se a evolução do valor da BMD da criança ao longo do tempo, mas este

varia não só com o conteúdo mineral ósseo mas também com a área do osso, que naturalmente aumenta com o crescimento da criança. Outra limitação ainda, é o facto da maioria das tabelas serem efectuadas com base em populações americanas, com valores de BMD normais que podem não corresponder aos valores mais adequados para as crianças portuguesas.

Recentemente tem sido muito discutido o valor de DEXAs seriadas na monitorização e na avaliação da eficácia da terapêutica<sup>14,15</sup>. Em adultos, ensaios controlados de fármacos têm demonstrado uma redução de fracturas proporcionalmente superior para o aumento da massa óssea detectado pela DEXA<sup>16,17</sup> e inversamente, estudos com flúor demonstraram aumento da massa óssea, sem redução do risco de fractura<sup>18</sup>. Estes achados significam provavelmente que a redução do risco de fractura se relaciona não apenas com o aumento da quantidade do osso, mas também com alterações da microarquitetura que mantêm ou melhoram a qualidade do osso<sup>19,20</sup>. Nas crianças, a utilização de DEXAs seriadas para a monitorização da doença e avaliação da eficácia terapêutica deve ter em linha de conta não só estas limitações, como também as anteriores, relacionadas com a idade e o crescimento.

A histomorfometria óssea avalia a estrutura e a mineralização do osso, correspondendo a osteoporose, a diminuição da quantidade total de osso formado. Mas este método, que implica uma biópsia óssea, é invasivo e eticamente inaceitável na maioria dos casos para diagnóstico de osteoporose e monitorização da terapêutica.

A QCT implica a exposição a radiações e é um método utilizado sobretudo em protocolos de investigação. Novos métodos computadorizados de imagem, utilizando reconstrução tridimensional e imagens de alta resolução, fornecem informação sobre a microarquitetura do osso de forma não invasiva, podem num futuro próximo vir a ter aplicação clínica e tornarem-se o método de eleição para o diagnóstico e monitorização de OP.

### MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea<sup>21</sup> disponíveis no mercado são:

**a) marcadores de formação óssea:** fosfatase alcalina e mais especificamente a sua isoenzima óssea e a osteocalcina sérica;

**b) marcadores de reabsorção óssea:** piridolinas urinárias como a desoxipiridolina, N-telopéptidos urinários (NTX) e C-telopéptidos urinários (CTX). Há alguns anos a hidroxiprolinúria era muito utilizada, sobretudo na monitorização da doença óssea de Paget, mas a validade dos

resultados era muito dependente da técnica de doseamento e os outros marcadores descritos provaram ser mais fiáveis e específicos, pelo que a utilização da hidroxiprolinúria tem vindo a ser substituída, nomeadamente pela do NTX<sup>22</sup>.

Os marcadores de remodelação óssea têm vindo a ser utilizados em ensaios clínicos com fármacos anti-osteoporóticos e são úteis para, por exemplo, demonstrar em dois grupos (placebo e grupo-tratamento) diferenças significativas entre os valores médios dos marcadores, ao longo do tempo, sob a acção ou não do fármaco. Apresentam a vantagem relativamente à DEXA, de poderem detectar resposta em três meses (e por vezes ainda mais precocemente), enquanto que com a DEXA essa detecção só é possível em seis meses ou mais frequentemente, um ou dois anos. Mas na prática clínica com doentes individuais, a utilidade dos marcadores é limitada. A variabilidade entre indivíduos é muito marcada e há grande sobreposição entre indivíduos normais e osteoporóticos, pelo que não se podem retirar conclusões diagnósticas de um doseamento isolado<sup>23</sup>. No entanto podem servir para identificar *fast-losers* e calculando o valor inicial, podem ser úteis para monitorizar ao longo do tempo, a intervenção terapêutica. Mas se nos adultos estes doseamentos apresentam muitas limitações e não estão validados, nas crianças as dificuldades são ainda mais acrescidas. Comparativamente com os adultos, as crianças normais apresentam valores mais elevados dos marcadores de remodelação óssea e os valores obtidos nos doseamentos não permitem retirar qualquer conclusão sobre a existência de osteopénia ou de osteoporose nessa criança. Têm sido utilizados em protocolos para monitorização seriada, na avaliação de intervenções terapêuticas para osteoporose e, sobretudo, para a osteogénese imperfeita<sup>24</sup>.

### FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA

A osteoporose pode ocorrer por defeito na formação óssea, como é exemplo a osteogénese imperfeita, ou por um desequilíbrio na relação entre a formação e a reabsorção ósseas, com predomínio desta última, como ocorre na osteoporose secundária à corticoterapia.

A reabsorção e a formação ósseas são processos acoplados e interrelacionados. O sistema constituído pelo receptor activador do factor nuclear - kappaB (RANK), RANK ligando (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da osteoporose<sup>25</sup>. O RANK ligando (RANKL) é uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que, ao ligar-se ao receptor RANK existente nos precursores dos osteoclastos, transmite um sinal que induz a sua diferenciação em osteoclastos, potenciando assim a

reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) é um receptor solúvel que ao ligar-se ao RANKL, impede a ligação deste ao RANK, inibindo por isso a osteoclastogénese. A possibilidade de utilizar a osteoprotegerina como arma terapêutica na osteoporose, está actualmente a ser investigada em animais<sup>26</sup>.

Actualmente os fármacos disponíveis no mercado são predominantemente anti-reabsortivos.

Nas crianças, a terapêutica da osteoporose baseia-se no controlo da doença de base que condiciona a perda óssea, no controlo de factores condicionantes de osteoporose como a corticoterapia e na utilização de fármacos que aumentem a relação formação/reabsorção ósseas. Nas idades pediátricas deve enfatizar-se a necessidade de uma alimentação equilibrada com um aporte suficiente de cálcio e, de acordo com a sua capacidade funcional, a manutenção de exercício físico regular. No caso de existirem fracturas, a analgesia e a medicina física e reabilitação desempenham um papel importante. A terapêutica da osteoporose deveria ser efectuada idealmente com um fármaco que aumentasse a massa óssea acima do limiar fracturário e de forma a restaurar a microarquitetura óssea. Os agentes anti-reabsortivos de que dispomos actualmente, conduzem a uma redução secundária da actividade osteoblástica, pois a formação e a reabsorção são processos acoplados. Para se poder obter um aumento da massa óssea superior aos 6 a 8% atingidos pelos agentes que diminuem a reabsorção, seria necessária uma estimulação selectiva dos osteoblastos.

Os agentes inibidores da reabsorção são o cálcio, a vitamina D, a calcitonina e os bifosfonatos. Os estrogéneos nestas faixas etárias têm reduzida aplicação. Os fármacos estimuladores da formação óssea são o flúor, a hormona de crescimento e sem praticamente aplicação nestas idades, os esteróides anabolizantes e os fragmentos recombinantes da paratormona (PTH).

O aporte diário de cálcio deve permitir compensar as perdas obrigatórias e suprir as necessidades do osso em crescimento. As necessidades diárias de cálcio que devem ser ingeridas na dieta ou na forma de suplementos, encontram-se no Quadro II<sup>27</sup>.

**Quadro II** – Necessidades diárias de cálcio (adaptado de JAMA, 1994<sup>27</sup>)

Idade (anos)	Necessidades Cálcio (mg/dia)
1-5	800
6-10	1200
11-24	1500

O cálcio, na terapêutica da OP, é um agente que inibe a reabsorção óssea, mas como já foi referido anteriormente, numa fase posterior inibe também a formação óssea. Quando utilizado como agente isolado, os estudos não são consensuais quanto à sua eficácia na diminuição da frequência das fracturas. Deve ser administrado na dose de 500 a 1000 mg/dia. Deve ser associado quando se prescrevem outros fármacos para a osteoporose.

A vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio. Quando se utiliza esta terapêutica, a calcémia e a calciúria devem ser monitorizadas para evitar o seu aumento. As indicações mais importantes da terapêutica com vitamina D na osteoporose, são a OP senil e a OP secundária à corticoterapia. É nesta última situação que é utilizada quer na prevenção, quer na terapêutica da OP das crianças. Deverá ser administrada na dose de 400 U/dia, associada à administração de cálcio.

A calcitonina é um potente inibidor da actividade osteoclástica, sendo por isso mais eficaz nas patologias com alta taxa de remodelação óssea. Nas mulheres pós-menopáusicas está demonstrada a sua eficácia na diminuição das fracturas vertebrais<sup>28</sup>. Tem um efeito analgésico e poucos efeitos secundários. Habitualmente é utilizada na dose de 200 UI/dia, em administração por via nasal. O seu uso tem vindo a diminuir porque é um fármaco caro, as doses e os esquemas de administração são controversos, ocorre um efeito *plateau* após cerca de dois anos de administração e é menos eficaz do que os bifosfonatos orais. Nas crianças não há estudos controlados sobre a sua eficácia. Há descrições de casos isolados em que foi documentado o seu benefício na terapêutica da osteogénese imperfeita, OP fracturária grave de diversas etiologias e na algoneurodistrofia. Não parece ser eficaz na osteoporose induzida pela corticoterapia. Deve ser administrada conjuntamente com o cálcio e eventualmente vitamina D, mas potencia o efeito calciúrico desta.

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato endógeno. Apresentam uma alta afinidade na ligação aos cristais de hidroxiapatite. São resistentes à hidrólise enzimática e permanecem no osso durante longo período de tempo. Desconhecem-se os efeitos secundários a longo prazo e, também, se poderão induzir alterações na remodelação e crescimento ósseos. Devido a este facto, a sua utilização em crianças continua a ser efectuada com precauções<sup>29</sup>. Os estudos iniciais e com maior duração de utilização de bifosfonatos foram efectuados em crianças com osteogénese imperfeita. O pamidronato EV em esquema intermitente é actualmente o mais utilizado e, em vários trabalhos, demonstrou ser eficaz e seguro<sup>24,30,31</sup>. Há alguns estudos abertos que demonstraram eficácia em dife-

rentes patologias da terapêutica com pamidronato, olpadronato e clodronato, avaliada pela melhoria clínica, diminuição da reabsorção e aumento da densidade óssea<sup>32-35</sup>. Tem-se registado melhoria clínica, crescimento linear normal e as biópsias não registam alterações da mineralização. Mais recentemente, o alendronato oral tem sido utilizado em crianças com OP grave, habitualmente na dose de 5 mg/dia. Estudos prospectivos com este fármaco em crianças, têm revelado diminuição da remodelação e aumento da massa óssea, sem registo de efeitos secundários significativos<sup>36</sup>. Excluindo o cálcio e a vitamina D, os bifosfonatos são actualmente os fármacos mais utilizados na terapêutica da OP nas crianças e os mais eficazes nos casos de OP fracturária grave.

O flúor é um potencial estimulador da formação óssea. O fluoreto de sódio em altas doses aumenta a massa óssea no esqueleto axial. É controverso se previne as fracturas vertebrais<sup>37</sup>. O osso resultante é estruturalmente inferior com cristalização aumentada, diminuição da elasticidade, diminuição da resistência e defeitos na mineralização da matriz. Alguns trabalhos sugeriram que aumentava a frequência das fracturas periféricas, nomeadamente do colo do fémur, mas não foi estabelecida com segurança uma relação de causa-efeito. É necessária maior investigação para a sua aplicação na terapêutica da OP estabelecida. Eventualmente, doses mais baixas ou diferentes formulações, poderão não exercer efeitos tóxicos sobre os osteoblastos, conferir competência mecânica e proteger das fracturas vertebrais. Mas a estreita janela terapêutica vai, provavelmente, continuar a limitar a utilidade do fármaco. Estudos com fluoreto de sódio 40 a 60 mg/dia em ciclos de quatro meses de terapêutica e quatro meses de interrupção, associados a terapêutica contínua com cálcio e vitamina D obtiveram bons resultados em adultos<sup>38</sup>. Em França, o flúor em doses baixas é utilizado com alguma frequência nas crianças, mas não há resultados publicados sobre a sua segurança e eficácia.

A hormona de crescimento tem sido utilizada no tratamento da osteogénese imperfeita<sup>39</sup> e, em alguns casos em que a osteoporose se associa a diminuição do crescimento linear das crianças, como por exemplo na OP induzida pela corticoterapia<sup>40</sup>. Apesar de não ser uma indicação aprovada para utilização desta hormona, têm sido reportados casos isolados e algumas séries com aumentos da massa óssea. Frequentemente os resultados são transitórios, com perda do efeito com a interrupção da terapêutica e não há dados sobre a prevenção de fracturas.

Mais recentemente, os fragmentos da PTH<sup>41</sup> e o estrôncio<sup>42</sup> têm sido estudados na terapêutica da OP, nos adultos. Há já ensaios clínicos publicados que demons-

tram diminuição do risco de fracturas e poderão em breve estar disponíveis no mercado. Mas não há dados sobre a sua utilização em crianças.

## CONCLUSÕES

A osteoporose é uma patologia que, nas crianças, surge mais frequentemente associada a outras doenças ou é iatrogénica.

A dificuldade em estabelecer o diagnóstico e a restrita disponibilidade de opções terapêuticas, podem tornar o problema grave, nomeadamente com o risco de desenvolver fracturas. É importante que pediatras, médicos de família e especialistas hospitalares como gastroenterologistas, endocrinologistas, pneumologistas, alergologistas, neurologistas, ortopedistas e reumatologistas que tratam crianças com risco aumentado de desenvolver OP, estejam alerta para este problema e que contribuam com o diagnóstico e terapêutica precoce, para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy: NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 200; 285(6): 785-95
2. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50
3. SILVEIRA A, LOPES NC: Fracturas proximais do femur no idoso. Influência de um protocolo de cirurgia imediata e reabilitação em ambulatório na morbidade e mortalidade. *Rev Port Ortop Traum* 1997; 5:27-33
4. CENTER JR, NGUYEN TV, SCHNEIDER D et al : Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-82
5. POÓR G, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, MELTON LJIII: Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995; 319: 260-5
6. BROWNER WS, PRESSMAN AR, NEVITT MC, CUMMINGS SR: Mortality following fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156:1521-5
7. TAVARES V, MATOS ACA, BRANCO JC et al: Mortalidade e custos hospitalares das fracturas da anca. *Acta Reuma Port* 1990; 15 (supl 1): 66
8. KANIS JA, MELTON LJ III, CHRISTIANSEN C et al : The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41
9. KANIS JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36
10. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series 843. Geneva, WHO, 1994
11. BONJOUR JP: Bone mineral acquisition in adolescence. In *Osteoporosis*. Edited by Marcus R, Feldman D, Kelsey J. San Diego. Academic Press 1996: 465-76
12. WAHNER HW, FOGELMAN I: Bone mineral measurements



- in the growing skeleton. In *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice*. Ed Martin Dunitz. London 1994 pp 219-229
13. WAHNER HW, FOGELMAN I: Measurement of bone mineral in the lumbar spine: the AP spine scan. In *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice*. Ed Martin Dunitz. London 1994 pp 88-120
14. MILLER PD, BONNICK SL, ROSEN CJ: Consensus of an international panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 207-14
15. DEAL CL: Using bone densitometry to monitor therapy in treating osteoporosis: pros and cons. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3 (3): 233-9
16. CUMMINGS SR, PALERMO L, BROWNER H, et al: Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group*. *JAMA* 2000; 283 (10): 1318-21
17. CUMMINGS SR, PARFITT AM: Bone density regression to the mean and the individual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 4001-2
18. KANIS JA: Treatment of symptomatic osteoporosis with fluoride. *Am J Med* 1993; 95 (5A): 53S-61S
19. MOSEKILDE L: Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcified Tissue Int* 1993; 53 (Suppl 1): S121-S126
20. CHESNUT CH 3rd, ROSE CJ: Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fractures. *JBMR* 2001; 16: 2163-72
21. In *Bone Markers: biochemical and clinical perspectives*. Ed Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L. Martin Dunitz. London 2001
22. CLEMENS JD, HERRICK MV, SINGER FR, EYRE DR: Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 2058-63
23. GARNERO P, MULLEMAN D, MUNOZ F, SORNAY-RENDU E, DELMAS PD: Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(10): 1789-94
24. ASTROM E, SODERHALL S: Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2002; 86(5): 356-64
25. ROUX S, ORCEL P: Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res*. 2000; 2(6): 451-456
26. SAIDENBERG-KERMANAC'H N, CORRADO A, BESSIS N, DE VERNEJOU M-C, BOISSIER M-C, COHEN-SOLAL M: TNF-alpha Antibodies and OPG Decrease Bone Loss Associated Inflammation Through Distinct Mechanisms in Collagen Induced Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; Suppl 1, vol 48: S148
27. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272(24): 1942-8
28. CHESNUT CH 3, SILVERMAN S, ANDRIANO K, et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group*. *Am J Med*. 2000; 109(4): 267-76
29. CIMAZ R: Bisphosphonates in the pediatric rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatol Online J* 2003; 1 (2): 29-33
30. GLORIEUX FH, BISHOP NJ, PLOTKIN H, CHABOT G, LANOUE G, TRAVERS R: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339 (14): 947-52
31. RAUCH F, PLOTKIN H, ZEITLIN L, GLORIEUX FH: Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4): 610-4
32. ZEITLIN L, RAUCH F, PLOTKIN H, GLORIEUX FH: Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 1030-6
33. LANDSMEER-BEKER EA, MASSA GG, MAASWINKEL-MOOY PD, VAN DE KAMP JJ, PAPAPOULOS SE: Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr*. 199; 156(10): 792-4
34. NOGUERA A, ROS JB, PAVIA C, ALCOVER E, et al: Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(4): 529-36
35. ALLGROVE J: Use of bisphosphonates in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 (Suppl 3): 921-8
36. BIANCHI ML, CIMAZ R, BARDARE M, et al: Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1960-6
37. DEQUEKER J, DECLERCK K: Fluor in the Treatment of Osteoporosis: An overview of thirty years clinical research. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123(47): 2228-34
38. BALENA R, KLEEREKOPER M, FOLDES JA, et al: Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteoporos Int*. 1998; 8(5): 428-35
39. MARINI JC, HOPKINS E, GLORIEUX FH, et al: Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen *J Bone Miner Res*. 2003; 18(2): 237-43
40. SIMON D, LUCIDARME N, PRIEUR AM, RUIZ JC, CZERNICHOV P: Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2492-9
41. NEER RM, ARNAUD CD, ZANCHETTA JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-41
42. REGINSTER JY, MEUNIER PJ: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int*. 2003; 14 Suppl 3: S56-65