

Pediatric Hastalarda Osteoporoz *Osteoporosis in Pediatric Patients*

Öz

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda azalma ve vücutta çeşitli kemiklerde kırık ile seyreden metabolik hastalıktır. Özellikle kronik hastalığı olan çocuklarda osteoporoz riski artmıştır. Çocuk hastalarda tanı ve tedavi izlemi yetişkinlerden farklılık göstermektedir.

Abstract

Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mineral density and increased bone fractures in body. Especially in children with chronic diseases there is an increased risk of osteoporosis. In pediatric osteoporotic patients, diagnosis and treatment is more different than adults.

Osteoporoz son yıllarda çocukluk çağında rastlanılmaktadır. Bunun nedeni çocukluk çağında rastlanılan kronik hastalıkların tedavisinin komplike bir hal alması ve bunun sonucu olarak yaşam sürelerinin uzaması ve osteoporozun gelişmesi için yeterli zamanın ortaya çıkmasıdır. Görüntüleme tekniklerinin artması sonucu çocukluk çağında osteoporozun tanısının konulması ile beraber pediatrik hastalarda osteoporoz farkındalığı artmıştır. Osteoporoz sonucu ortaya çıkan kırıklar, çocuk hastalarda ağrı ve yaşam kalitesinde kısıtlılığa yol açabilmektedir (1). Mümkün olduğunca hızlı ve doğru bir şekilde osteoporoz tanısının konulup tedaviye başlanması çok önemlidir. Osteoporoz tanısı için en sık kullanılan yöntem dual energy x ray absorptiometry (DXA)'dır ve tanıda kullanılan değerler genellikle erişkin osteoporoz için uygundur. Çocuklarda kronik hastalıklar ile kemik ölçümü ve kırık riski arasındaki ilişki tam olarak bilinmediği için artmış kırık riskinden bahsetmek pek mümkün değildir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonuçlarında uzun kemik kırıkları ile azalmış kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (2, 3). Bir diğer neden de çocuklardaki kemik yoğunluk ölçümünün vücut büyüklüğünden etkilenmesidir dolayısıyla kısa bir çocuğun daha küçük kemik mineral yoğunluğu olacaktır ve bu da çocuğa yanlış olarak osteoporoz tanısının koyulmasına neden olacaktır. Sonuç olarak çocukta osteoporoz var demek için azalmış kemik kütlesi ile

Uzm. Dr. Bahar DERNEK

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM*

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

*İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Bahçelievler, İstanbul*

Tel/phone: +90 212 496 50 00

mail: bahardernek@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Osteoporoz, Pediatrik hasta

Keywords:

Osteoporosis, Pediatric patients

Geliş Tarihi - Received

07/12/2017

Kabul Tarihi - Accepted

05/01/2018

bareber kırıkların varolması gerekmektedir (4). Çocukluk çağındaki birçok hastalıkta osteopeni varlığı DXA ile gösterilmiştir. Önemli olan osteopenia ve osteomalazinin ayırtedilebilmesidir. Osteomalazi vitamin D eksikliğine bağlı olarak mineralize kemik matriksinin azalmasıdır (1).

Primer Osteoporoz

Bu alandaki en sık rastlanılan hastalık osteogenesis imperfektadır (OI). OI'deki esas patoloji kemik matriks kompozisyonunda özellikle tip 1 kolajen sentezinde anormallik olmasıdır. OI insidansı 10000-20000 canlı doğumda 1 düzeyindedir. Düşük düzeyde travmaya sekonder kırıkların olması yanında eklem hipermobilitesi, pes planus ve mavi-gri sklera da hastalığa eşlik eder. 4 İdiyopatik juvenile osteoporoz 1/100000 insidanda görülmekle beraber nadir rastlanan bir durumdur. Erken puberte döneminde bel ağrısı, yürüme zorluğu ve vertebral kompresyon fraktürleri ile karakterizedir. Etiyolojisi nadirdir ve kemik histolojisinde azalmış kemik formasyonu ile karakterizedir. Böyle hastalarda spontan rezolüsyon olabileceği gibi bazı olgularda yürüme zorluğundan ciddi yetersizliğe kadar değişen problemler görülebilir. Hastalığın altında yatan mekanizmanın genetik olduğu düşünülmektedir (5,6). Osteoporozis psödoganglioma sendromu nadir rastlanılan bir sendromdur ve osteoporoz, vertebral kompresyon fraktürleri ve konjenital ile karakterizedir (7).

Sekonder Osteoporoz

Çocukluk çağı kronik hastalıklarından çoğu osteoporozu neden olabilmektedir. Bu hastalıklar çoğu zaman, artmış kırık riskinden çok, azalmış kemik mineral yoğunluğu ile tarif edilmişlerdir ve osteopenia olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir. Çocukluk çağı osteoporozuna yol açan çok sayıda etken bulunmaktadır ve bu etkenlerden birinin veya birkaçının beraber bulunması ile osteoporotic kırık gelişim riski değişmektedir. Bu faktörler; azalmış mobilite, enflamatuar sitokinler, sistemik kortikosteroidler, pubertedeki sorunlar, malnütrisyon veya düşük vücut ağırlığıdır (1, 4). Çocukluk çağında rastlanan çok sayıda hastalıkta mobilitenin azalmış olması söz konusudur. Bunlar serebral palsi, spinal kord yaralanması, kafa travması, spinal kaslar atrofi ve nedeni bilinmeyen çeşitli nörodizabilitelerdir. Mobilitenin azalması ile beraber alt ekstremitelerde yüklenme de azalır ve çocuk büyüdükçe ağırlık taşıyan uzun kemikler uzun, ince ve dayanıksız bir yapıya döner. Böyle hastalarda kırıklar, minimal travma varlığında, genellikle distal femur veya proksimal tibia da ortaya çıkar (1, 4, 8). Serebral palsi (SP)

olan çocuklarda yapılan bir çalışmada her yıl %4 kırık insidansının görüldüğü tespit edilmiştir (9). Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi ile yapılan bir çalışmada SP'li çocuklarda periostal çapın büyüme ile normal boyutuna ulaşmadığı tespit edilmiştir (10). Bu durum, uzun kemik gövdelerinin ince ve uzun olmasına ve torsiyonel yüklenmelere dayanıksız hale gelmesine neden olmaktadır. Duschenne kaslar strodide orta çocukluk döneminden geç çocukluk dönemine kadar olan sürede progressif olarak mobilite azalır. Böylelikle, kol ve bacaklardaki uzun kemiklerde %44 oranında artmış kırık riski görülebilmektedir (11). Mobilitesi azalmış çocuklarda lomber omurgadaki kemik mineral yoğunluğu genellikle korunur dolayısıyla sadece omurganın kemik kuvvetinin değerlendirilmesi için kullanılması doğru olmayacaktır (1). Çocukluk çağında çok sayıda enflamatuar hastalık görülmekte ve bu hastaların önemli bir kısmında da osteoporozu rastlanılmaktadır. En sık görülen ve osteoporotik kırıklara yol açan enflamatuar hastalıklar arasında idiyopatik juvenile artrit, sistemik lupus eritematozus ve Crohn hastalığı gelmektedir (4). Kanda IL-1, IL-6, IL-7, TNF α ve TNF β 'nin artmış seviyeleri osteoblast işlevlerini bozar ve osteoklast üretimini uyarır. Sonuç olarak kemik metabolizması sekteye uğrar (1). Örneğin Crohn hastalığındaki active T hücrelerinin INF alfa üretimini artırdığı tespit edilmiştir (12). Her ne kadar bu hastaların çoğu glukokortikoidler ile tedavi edilse de (kırıkların enflamatuar olayın kendisine mi yoksa glukokortikoid kullanımına sekonder mi olduğu konusu tartışmalıdır), steroid kullanımından önce osteoporotic kırıkların rastlandığı hastalar da mevcuttur (13). Glukokortikoidlerin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Osteoblastlar üzerine inhibe, osteoklastlar üzerine stimüle edici etkileri bulunmaktadır, sonuç olarak kemik formasyonu üzerinde azalma meydana getirirler. Özellikle intestinal yoldan kalsiyum absorpsiyonunu azaltırken, renal yoldan tubuler kalsiyum ekskresyonunu artırır. Ayrıca büyümeyi yavaşlatıp pubertenin gecikmesine neden olurlar. Potansiyel anti-enflamatuar etkilerinden dolayı birçok çocukluk çağı enflamatuar hastalığında kullanılırlar. Özellikle trabeküler kemik üzerine olumsuz etkileri olması dolayısıyla vertebral kemik fraktürlerine daha sık rastlanır (4). Juvenil idiyopatik artritli olan ve 0,62 mg/kg/gün dozunda kortikosteroid kullanan çocuk hastalarda vertebral fraktür gelişimi için ortalama sürenin 2,6 yıl olduğu tespit edilmiştir. Ancak altta yatan hastalığın mı yoksa kullanılan kortikosteroidin mi kemik kaybına yol açtığını ayırtmak mümkün olmayabilir (8). Birçok kronik çocukluk çağı

hastalığında puberte gecikmesi ortaya çıkabilir. Puberte gecikmesi primer gonadal hasar, kemoterapi veya hipofiz hasarına seconder gonadotropin yetmezliğine bağlı olabilir. Örneğin talasemi majored düzenli kan transfüzyonlarına bağlı olarak demirin sıırı yüklenmesi durumunda hipofiz hasarı ortaya çıkabilir. Turner sendromu ve Kleinfelter sendromunda sırasıyla ovaryan ve testiküler yetmezlik ortaya çıkması duurmunda da puberte gecikir. Talasemili genç erişikin ve çocuklarda ve genç erişikinlerde yapılan bir çalışmada gecikmiş pubertenin kemik kitlesindeki azalmanın en temel faktörü olduğu tespit edilmiştir. 14 Bununla beraber adolesanlarda artmış kırık riskinin gecikmiş puberte ile ilişkili olabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Osteoporozun bir diğer en önemli nedeni yetersiz beslenme ve vücut ağırlığının olması gerekenden düşük olması durumudur. Bu etiyolojinin en sık rastlanılanı anoreksia nervozadır ve bu durumda osteoporoz hipogonadizm nedeniyel tetiklenir. Malnütrisiyona yol açan diğer hastalıklar enflamatuvar barsak hastalığı, malignensi ve kistik fibrozistir. Bu hastalıklardaki temel sorun diyet kalsiyumunun ve proteinin yetersiz alınması ve hipogonadizmdir (1, 4). Çocuklarda osteoporoz ile karakterize olan juvenile idiyopatik artrit gibi birçok hastalıkta enflamatuvar sitokinler, glukokortikoidler, azalmış mobilite ve kötü beslenme en sık karşılaşılan özelliklerdir. Osteoporotik kırıkların sık görüldüğü bir diğer hastalık da lösemidir. Özellikle kemoterapi sonrasında kırık görülme sıklığının yaklaşık altı kat arttığı bilinmektedir (8). Kemoterapinin ilk altı ayında kemik kitlesinin azaldığı kanıtlanmıştır. Lösemili çocuklarda osteoporoz için ek risk faktörleri glukokortikoid kullanımı, kötü beslenme ve azalmış mobilitedir (1).

Tanı

Öncelikle hastanın risk faktörleri veya osteoporozu neden olan hastalık yönünden sorgulanması gerekmektedir. Tekrarlayan kırığı olan hastalarda ilk kırığın başlangıç yaşı, kırığın özelliği ve hangi koşulda (major veya minor travma) kırığın gerçekleştiği sorgulanmalıdır. Kırık sonrası süreçte kemiğin iyileşmesi veya kalan dizabilitesi değerlendirilmelidir. Doğum kilosu ve gestasyon dönemi veya premature doğum, neonatal dönemdeki sorunlar kaydedilmelidir. Glukokortikoid kullanımı ve süresi çok önemlidir. Kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda tedavi süresi ayrıntılandırılmalıdır. Organ veya kemik iliği transplantasyonu olan hastalarda immüsupresyonun süresi ve detayları hangi ilaçları aldığı not edilmelidir. Boy ve kilo ölçümü yapılmalı, puberte zamanı not edilmeli-

dir. Eklem hipermobilitesi, skolyoz, kifoz veya lokalize vertebra hassasiyeti de değerlendirilmelidir (8).

Radyoloji

Düz röntgen görüntülemeleri çocuklarda sıklıkla faydalı olabilmektedir. Uzun kemiklerin xray görüntülerinde kortikal incelmeye olması osteopenik hastalarda sıklıkla görülen bir bulgudur. İmmobil çocuk hastalarda uzun kemiklerde incelmeye olması da önemlidir. Osteopenik hastalarda kortikal incelmeye belirgin olabilir (5).

Lateral torakal ve lomber omurga röntgen ölçümleri karakteristik vertebral kompresyon fraktürlerini gösterebilir. Ek olarak kifoz, skolyoz veya belirgin osteopenia de röntgen tetkiklerinde tespit edilebilir. Osteogenezis imperfektada kafa röntgeni aydınlatıcı olabilir (5).

Biyokimya

Çocuk hastaların çoğunda biyokimyasal parametreler normal değerlerdedir (serum kalsiyum, fosfat, alkale fosfat, 25 hidroksi vitamin D, serum PTH). Lit1

Bifosfanat tedavisinden önce mutlaka D vitamin değerlerine bakılmalıdır. Kemik yapım ve yıkı dengesinin değerlendirilmesi için çeşitli biyokimyasal belirteçler kanda ve idrarda bakılmalıdır. Osteogenezis imperfektalı çocuklarda yapılan bir çalışmada Tip 1 kolajen sentezinin hastaların yaklaşık yarısından fazlasında azaldığı tespit edilmiştir. Ancak bu yöntem rutin kullanımda değildir. Çocuklarda kemik yapım ve yıkım belirteçleri osteoporoz şüphesinde ve tedavi takibinde kullanılabilir. Sekonder osteoporoz şüphesinde tam kan sayımı ve röntgen, sedimentasyon hızı ile C reaktif protein, Çölyak hastalığı açısından tarama, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve tiroid fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir (1).

Genetik Tanı ve Kemik Biyopsisi

Osteoporoz tanısının etiyolojisinin belirlenemediği durumlarda primer osteoporoz açısından mutlaka genetik tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. 8 Oİ açısından, DNA'nın mutasyon analizinde COL1A1 ve COL1A2'ye mutlaka bakılmalıdır. Her iki gen de, tip 1 kolajen üretimi için anahtar rol oynar. Deri biyopsisi de tip 1 kolajen sentezinin durumu açısından bilgi verir. 1 Oİ hastalarının %15'inde sonuçlar negative olarak tespit edilebilir. Genetik analiz maaliyetinin yüksek olması dolayısıyla, genetik tanı sadece klinik ve fizik muayene ile tanı konulamayan olgularda istenmelidir. Tanı konulamayan sınırlı olgularda iliak krestten genel anestezi altında yapılan kemik biyopsisi uygulanabilir (1, 5).

Kemik Dansitometresi

Kemik yoğunluğunun ölçümü osteoporoz şüphesi varlığında mutlaka yapılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem Dual energy Xray Absorbsiyometresi (DXA)'dır. DXA bazı özellikleri açısından çocukluk çağı osteoporozu tanısında problemlere yol açmaktadır. T skorunun yetişkinler için belirşenmiş olması dolayısıyla çocuklar için eşik değerler uygun değildir. Ayrıca farklı yöntemler ile sonuçlar da farklı çıkabileceğinden, modeller arasında ölçüm sonuçlarının birbirini tutmaması da söz konusu olabilmektedir. Dolayısıyla her hastanın aynı cihazdan ölçüm yapılması gerekmektedir. Ayrıca DXA ile yapılan ölçümlerde sonuçlar gm/cm^2 olarak yapılır ancak doğru olan gm/cm^3 olarak ölçümlerin yapılmasıdır. Alan baz alınarak yapılan ölçümlerde boy ve kilo arasında güçlü korelasyon vardır. Bu da kısa boylu çocukların kemiklerinin daha küçük olması ve aynı yaştaki ama daha uzun bir çocuğa göre kısa boylu olan çocuğunun kemik ölçümünün daha düşük elde edilmesine yol açar (1, 5, 8). Bu durumda kısa boylu çocukların yanlış olarak osteoporoz tanısı alıp tedaviye başlanması söz konusu olabilmektedir (1). Gafni ve ark'larının yaptığı bir çalışmada osteoporoz tanısı alan çocukların yaklaşık yarısının DXA sonuçlarının yanlış yorumlanması dolayısıyla osteoporoz tanısı aldığı tespit edilmiştir (15).

Tedavi

Çocuklarda osteoporozdan korunmak veya tedavi etmek amacıyla uygulanan yöntemler yetişkinlere uygulanankilere nazaran daha farklıdır. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi çocukluk çağı düşük kemik ölçümü tedavisine iyi yanıt verebilmektedir (16). Hastada sadece D vitamini ve kalsiyum eksikliği varsa tedavi ile replasman yapılır ancak sürekli bir tedavi önerilmemektedir. Çocukta mobilizasyon sorunu varsa uzun süre ayakta durma veya fiziksel aktivitenin artırılması kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olabilir (17). Bir diğer yöntem de hastaların vibrasyonlu bir platformda tedaviye alınmasıdır. 20 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada, iki ayrı grup randomizasyon ile oluşturulmuş. Bir gruba aktif vibrasyon diğer gruba ise sham vibrasyon uygulanmış (günde 10 dakika, haftada 5 gün, toplam 6 ay boyunca). Aktif vibrasyon grubunda tibia kemik mineral yoğunluğunda artış tespit edilmiş (18). Hipogonadizm olan bireylerde hormone tedavisi ile kemik mineral yoğunluk ölçümü artabilir. Büyüme hormone tedavisi de tedavi seçenekleri arasında yer alabilirken tedavi süresi ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır (1). Osteopo-

rotik fraktürü olan osteoporozlu çocuk hastalarda bifosfanat tedavisi uygun bir seçenktir. Piyasada birçok bifosfanat preparatı olmasına karşın en sık kullanılan IV Pamidronat tedavisidir. Çocuklarda farklı etiyojilere bağlı ortaya çıkan osteoporoz tedavisinde bifosfanatların kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde fraktür riskini azaltmada çok azının etkili olduğu bildirilmiştir. 1 Pamidronatın kullanıldığı Oİ'li 30 hastalık bir çalışmada lomber kemik mineral yoğunluk ölçümünde %42 düzeyinde bir artış tespit edilmiş ve kırık riski de yılda 1,7 oranında azalmış (19). İki yıllık randomize bir başka çalışmada osteoporozu olan Oİ'li 38 hasta ve serebral palsili 18 hastada oral bifosfanat olpadronat kullanılmış. Hastalarda %31 oranında kırık riskinde azalma tespit edilmiştir (20). İki yıllık randomize bir çalışmada Oİ'li çocuklarda oral bifosfanat olpandronat kullanılmış ve kırık riskinde %31 oranında azalma tespit edilmiş (21). Oİ'li 38 hasta ve serebral palsili 18 hasta ile yapılan bir çalışmada 2-8 aylık intervaller ile IV Pamidronat kullanılmış ve sırasıylakırık riskinde %79 ve %88 oranında bir azalma tespiti edilmiştir (22). IV Pamidronat gibi bifosfanatlar vertebral kompresyon kırıkların abağlı ağrıyı dindirmede faydalıdır. Bifosfanatların çok sayıda potansiyel yan etkisi bulunmaktadır. Bu tarz ilaçlar, ilk uygulamada akut faz cevabına benzer yanıtlara yol açabilir. Ayrıca, hipoparatiroidi veya vitamin D eksikliği olanlarda semptomatik hipokalsemi ortaya çıkabilir. Ayrıca osteotomi yapılan Oİ'li hastalarda kemik iyileşmesini geciktirebilmektedirler (23). Bifosfanatların uzun kemik büyümesine etkili olup olmadığı konusunda yeterli kanıt yoktur (24). Bifosfanat ile tedavi Oİ'li çocuklarda kırık riskinin düşük olduğu tespit edilmiştir (25). Bifosfanat ile tedavi edilen olgularda çene osteonekrozu gelişimi ile ilgili çok sayıda yeyin bulunmaktadır. Bu hastalarda çenede nekrotik ağırlı lezyonlar bulunmaktadır. Bu tarz durumlar sıklıkla IV Pamidronat veya zoledronik asit ile bazen de oral bifosfanat kullanan malignensi veya kötü dental hijyeni olan hastalarda rastlanır. Bifosfanat kaynaklı osteopetrozis de uygun tedavi edilmeyen çocuk hastalarda görülebilmektedir (26, 27).

Kaynaklar

1. N J Shaw. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:ep169–ep175. doi: 10.1136/adc.2006.105791
2. Goulding A, Cannan R, Williams SM, et al. BMD in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:143–8.
3. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, et al. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1489–95.

4. Allgrove J, Shaw NJ (eds): *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 176–195 (DOI: 10.1159/000381045)
5. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006;127:291–304.
6. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res* 2005;20:783–9.
7. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107:513–23.
8. Mäkitie, O. *Nat. Rev. Rheumatol.* 9, 465–475 (2013); published online 16 April 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.45
9. Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, et al. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006;9:396–403.
10. Binkley T, Johnson J, Vogel L, et al. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography(pQCT) in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2005;147:791–6.
11. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20:71–4.
12. Sylvester FA, Davis PM, Wyzga N, et al. Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? *J Pediatr* 2006;148:461–6.
13. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2122–6.
14. Bielinski BK, Darbyshire PJ, Mathers L, et al. Impact of disordered puberty on bone density in β thalassaemia major. *Br J Haemat* 2003;120:353–8.
15. Gafni R, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253–7.
16. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000952.
17. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, et al. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2004;89:131–5.
18. Ward K, Alsop C, Caulton J, et al. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res* 2004;19:360–9
19. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947–52.
20. Grissom LE, Kecskemethy HH, Bachrach SJ, et al. Bone densitometry in pediatric patients treated with pamidronate. *Pediatr Radiol* 2005;35:511–17.
21. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2 year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363:1427–31.
22. Grissom LE, Kecskemethy HH, Bachrach SJ, et al. Bone densitometry in pediatric patients treated with pamidronate. *Pediatr Radiol* 2005;35:511–17.
23. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1779–86
24. Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075–76.
25. Ward KA, Adams JE, Freemont TJ, et al. Can bisphosphonate treatment be stopped in a growing child with skeletal fragility? *Osteoporos Int* 2007;18:1137–40.
26. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw: do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278–81. 43
27. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457–63.