

## **Progetto di Ricerca**

**Osteoporosi secondarie in età pediatrica: studio dei fattori di rischio e del metabolismo osseo per un miglior trattamento e per la prevenzione in età adulta.**

### **Iron Man: Progetto Osso**

#### **Introduzione**

Definizione di osteoporosi in età pediatrica

Osteoporosi in età pediatrica: primitive e secondarie

Metodi di indagine dell'apparato scheletrico in età pediatrica

#### **Scopi dello studio**

Campi di applicazione: Osteoporosi secondarie

#### **Arruolamento dei Pazienti**

Valutazione delle patologie di base e dei fattori di rischio

#### **Metodi**

Esami di laboratorio

Metodiche utilizzate: Antropometria, DXA, REMS, Bioimpedenzometria, Periflux

Raccolta dati (Red Cap)

Analisi statistica

#### **Risultati attesi e Spunti di ricerca e sviluppo**

#### **Tempistiche e Costi**

#### **Conclusioni**

#### **Referenze**

## Introduzione

L'osso è un tessuto estremamente dinamico e adattativo, il cui metabolismo e omeostasi sono influenzati da numerosi fattori genetici, ormonali, meccanici, nutrizionali, immunologici e farmacologici.

La genetica influenza in modo significativo la salute delle ossa, determinando una corretta funzione delle cellule ossee, la qualità della matrice ossea e della cartilagine, l'omeostasi del calcio e della vitamina D, il metabolismo degli ormoni sessuali e i tempi della pubertà. Un'alimentazione e un'attività fisica ottimali sono altresì fondamentali per la corretta acquisizione della massa ossea nell'età della crescita. Tutti questi fattori (genetica, nutrizione, attività fisica) influenzano il raggiungimento del picco di massa ossea, un fattore determinante per la prevenzione della osteoporosi e del rischio di fratture in età adulta.

L'osteoporosi è un disturbo metabolico che aumenta il rischio di fratture dovute ad una maggiore fragilità ossea. Di solito colpisce gli anziani, soprattutto le donne in età postmenopausale, che sono particolarmente suscettibili all'osteoporosi.

Sebbene l'osteoporosi dell'adulto (AO) venga considerata come una "malattia pediatrica", perché può essere il risultato di una inadeguata acquisizione di massa ossea durante l'infanzia, esistono anche delle forme di osteoporosi che iniziano in età pediatrica (PO) che hanno alcune analogie e ma anche molte differenze rispetto a quella dell'adulto.

Molti disturbi pediatrici, sia genetici che acquisiti, possono compromettere la salute delle ossa e predisporre a fratture nelle prime fasi della vita. Negli ultimi anni si sono registrati progressi significativi nella comprensione delle basi genetiche e molecolari della fragilità ossea e nell'identificazione delle cause acquisite di osteoporosi nei bambini <sup>1</sup>.

I disturbi ossei pediatrici genetici e acquisiti sono relativamente comuni e causano una notevole morbilità, con problemi di fratture ripetute, perdita di autonomia, sofferenza a carico dei pazienti e delle famiglie.

L'osteoporosi in un bambino per tutti gli altri aspetti sano è definita come primitiva, mentre l'osteoporosi causata da una malattia sottostante e/o dal suo trattamento è definita come secondaria.

L'osteoporosi secondaria infantile riduce la forza delle ossa e comporta un aumento del rischio di fratture da fragilità già in età pediatrica e adolescenziale. La sua incidenza è in aumento, paradossalmente per un fattore molto positivo: l'incremento del tasso di sopravvivenza dei pazienti affetti da gravi malattie croniche. Il successo terapeutico in svariate patologie che fino a pochi anni orsono erano gravate da una mortalità precoce (pensiamo alle malattie oncoematologiche, la prematurità gravissima, la distrofia muscolare e la fibrosi cistica come esempi) comporta anche un maggiore uso di farmaci che possono danneggiare le ossa (cortisonici, methotrexate,...).

L'osteoporosi nei bambini e nei giovani adulti sta diventando quindi sempre più importante come problema, evidenziando la necessità di diagnosi, gestione, prevenzione e follow-up precoci.

### *Definizione di osteoporosi in età pediatrica*

La diagnosi di osteoporosi in età pediatrica si basa non solo sulle determinazioni densitometriche ossee come nell'adulto, ma comprende anche parametri relativi alle fratture <sup>2</sup>. Sono infatti necessarie per la diagnosi o una frattura vertebrale, o una storia

cl clinicamente significativa di fratture agli arti (due fratture alle ossa lunghe degli arti prima dei 10 anni oppure tre fratture alle ossa lunghe degli arti prima dei 18 anni), insieme al dato densitometrico (bone mineral density, BMD) calcolato rispetto ai valori normali per sesso, età ed etnia (Z-score) <sup>3</sup>. A differenza degli adulti, mancano infatti prove certe sull'associazione tra bassa densità ossea e rischio di frattura nei bambini. Inoltre, la maggiore capacità dell'osso pediatrico di rimodellarsi e ripararsi dopo una frattura è un'altra differenza significativa tra osteoporosi pediatrica e dell'età adulta <sup>4</sup>.

### *Osteoporosi in età pediatrica: primitive e secondarie*

L'Osteoporosi in un bambino per tutti gli altri aspetti sano è definita come primitiva, mentre una osteoporosi causata da una malattia sottostante e/o dal suo trattamento è definita come secondaria. Non affronteremo in questa sede le forme genetiche di osteoporosi (osteoporosi primitive, es. osteogenesi imperfetta <sup>5</sup>), ma solamente le forme di osteoporosi secondarie, in cui lo scheletro soffre e subisce danni in conseguenza di una malattia sottostante a carico di un altro apparato e/o dal trattamento che questa malattia richiede.

### *Percorso diagnostico e Metodi di indagine dell'apparato scheletrico in età pediatrica*

La diagnosi di osteoporosi in età pediatrica è il risultato di un percorso diagnostico che comprende vari passaggi <sup>6</sup>.

Il primo passo nella valutazione di un bambino con fragilità ossea è l'esclusione di un rachitismo (carenziale o genetico), della possibilità di lesioni non accidentali (maltrattamento) e della valutazione del contesto clinico che possa essere associato alla fragilità ossea o meno.

Il secondo passo è quello di valutare in modo completo l'anamnesi, l'esame fisico e il fenotipo scheletrico del bambino, cercando e valutando segni di osteoporosi primaria o secondaria (clinici e radiologici). Nel caso si sospetti una osteoporosi primitiva sarà considerata una indagine genetica alla ricerca di mutazioni nei geni conosciuti più frequentemente in causa in questa condizione (pannello di geni con tecnologia NGS). Nel caso si sospetti una forma secondaria bisogna ricordare che numerose condizioni possono causare o rendere più evidente una predisposizione alla fragilità ossea nel contesto di una malattia cronica. Alcune delle malattie più frequenti e i relativi trattamenti che predispongono all'osteoporosi secondaria nei bambini sono riportate in Tabella 1.

---

Tabella 1:

### **Principali cause di Osteoporosi Secondaria in età Pediatrica e Adolescenziale**

- osteoporosi secondarie a patologie croniche pediatriche
  - malattie infiammatorie croniche intestinali
  - celiachia
  - fibrosi cistica
  - osteopenia del prematuro (metabolic bone disease of prematurity)<sup>a</sup>
  - anoressia nervosa
  - malattie oncoematologiche, renali e cardiache

---

<sup>a</sup> Pregressa prematurità grave, Progresso deficit di crescita intrauterino grave

alterazioni dello stato nutrizionale <sup>b</sup> (carenze prolungate e severe di calcio e/o vitamina D, obesità)  
 sindromi malformative  
 fratture multiple di ndd  
 malattie neuromuscolari e/o diminuzione della mobilità  
 paralisi cerebrali infantili e tetraparesi spastiche  
 spina bifida  
 distrofia muscolare  
 malattie endocrine  
 malattie metaboliche congenite  
 utilizzo di farmaci lesivi sul metabolismo osseo (es. cortisonici per lunghi cicli)

Per la diagnosi di osteoporosi, oltre all'aspetto della storia clinica e fratturativa, è necessaria una quantificazione del grado di deficit di densità minerale ossea (Bone Mineral Density - BMD). La tecnica gold standard in questo caso è la DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) <sup>7 8</sup>, che può stabilire il grado di carenza di densità minerale ossea (in SDs) rispetto ad una popolazione di pari età, sesso ed etnia. Le sedi più utilizzate per una valutazione sono: tutto il corpo (total body), colonna e femore. Lo studio di sedi diverse permette di valutare l'impatto prevalente di una forma di osteoporosi dovuta a problemi infiammatori, metabolici e nutrizionali (dove è più colpita la colonna) da una dovuta a problemi motori o neuromuscolari (in cui è più colpita la sede femorale).

La DXA alla colonna impiega una dose di Rx molto più contenuta di una Rx rachide e può essere implementata con lo studio della morfometria vertebrale (Vertebral Fracture Assessment – VFA) che permette di obiettivare le alterazioni vertebrali mediante uno score, permettendo anche un confronto nel tempo <sup>9</sup>.

Altre tecniche stanno affiancando la DXA e probabilmente potranno sostituirla in futuro: tra queste la multispettrometria ecografica a radiofrequenza (REMS) <sup>10</sup>, che non impiega Rx ma una radiofrequenza, e il Bone Elastic Structure Test (BES test), di cui si avranno a breve norme certificate per un uso in pediatria. Queste metodiche sono disponibili presso la *UO Pediatria C - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Università di Verona*.

I markers del metabolismo osseo sono importanti per fornire una valutazione del turnover osseo, del riassorbimento (es. CTx) e della apposizione ossea (es. Bone ALP, Osteocalcina, P1NP). Essi sono importanti per aiutare nella scelta del farmaco migliore (anti riassorbitivo o anabolizzante) a seconda che il metabolismo osseo abbia un turnover aumentato o ridotto.

### *Follow up e scelte terapeutiche*

Una volta accertata la presenza di osteoporosi, il passo successivo è quello di determinare se il bambino abbia un potenziale di recupero spontaneo o debba essere sottoposto ad un trattamento farmacologico specifico. Lo scheletro del bambino ha un enorme capacità di recupero dall'osteoporosi, sia per il potenziale di crescita residuo, sia perché i fattori di rischio possono ridursi o addirittura non essere più presenti (es. guarigione da una malattia oncoematologica).

<sup>b</sup> Alimentazione parenterale totale (Sindrome dell'intestino corto), Alimentazione enterale totale con PEG (Disturbi dello sviluppo neurologico con difetti di deglutizione)

Nei casi in cui il bambino abbia un potenziale significativo di recupero (della BMD e del rimodellamento dei corpi vertebrali), è importante apportare le corrette supplementazioni (calcio e vitamina D e altri fattori – vitamina K<sub>2</sub>) e monitorare la situazione fino alla risoluzione dei fattori di rischio e alla “certificazione” dell’avvenuto recupero.

Se il bambino invece ha un potenziale limitato di recupero spontaneo dall'osteoporosi, sarà opportuno pensare ad un trattamento con l'attuale standard di cura, la terapia con bifosfonati (per via endovenosa) o altri farmaci più innovativi.

Una volta deciso per il trattamento specifico, la terapia con bifosfonati viene iniziata con una dose che va poi modulata in relazione ai dati densitometrici e degli indici di metabolismo osseo, fino alla completa risoluzione dei fattori di rischio o, nel caso che questo non avvenga, fino all'età di transizione e anche a volte in età adulta.

Altre possibilità terapeutiche sono in fase di avanzato studio nell'età adulta, ma anche pediatrica (denosumab – antiriassorbitivo, anticorpi anti sclerostina – antiriassorbitivi e anabolizzanti, teriparatide – anabolizzante solo in età adulta, ormone della crescita – anabolizzante) con protocolli scientifici internazionali condotti anche presso il nostro Centro.

## Scopi dello studio

Scopi di questo progetto di ricerca sono:

- studio dei fattori predisponenti allo svilupparsi di una osteoporosi secondaria in età pediatrica;
- valutazione della progressione e delle possibilità recupero mediante correzione di fattori potenzialmente lesivi sullo scheletro (correzione di carenze nutrizionali o ormonali);
- individuazione dei criteri per un trattamento farmacologico in termini di tempistiche, modalità e dosaggi;
- valutazione della risposta ai trattamenti farmacologici.

La prima fase di ricerca riguarderà lo studio dei pazienti con malattie potenzialmente lesive sullo scheletro (Tabella 1) per cercare di chiarire quali fattori siano più importanti per una evoluzione negativa o positiva della situazione scheletrica. Si tratta quindi in massima parte di una fase di studio retrospettivo della nostra casistica.

Il secondo momento comprenderà un periodo in cui un sarà condotta una correzione di fattori lesivi aggiuntivi sullo scheletro, come ad esempio una carenza di calcio e vitamina D con una supplementazione di questi e altri fattori.

L'individuazione della necessità o meno di un trattamento anti riassorbitivo (bisfosfonati) e quale possa essere il momento migliore migliore per iniziarla farà parte della terza fase.

Una quarta riguarderà la risposta al trattamento con farmaci anti riassorbitivi o anabolizzanti sull'osso. Lo studio dei markers del metabolismo osseo fornirà la chiave per scegliere il farmaco migliore (anti riassorbitivo o anabolizzante), a seconda che il metabolismo osseo abbia un turnover aumentato o ridotto, e per modulare la terapia nel follow-up.

## Metodi:

### *Pazienti*

Il numero totale di pazienti con osteoporosi secondaria studiati sarà di circa 60, seguiti presso il *Centro per lo studio delle malattie scheletriche dell'età evolutiva* della Pediatria C. L'intervallo di età dei pazienti sarà dai 6 ai 18 anni.

La diagnosi sarà posta secondo i criteri accettati dalla letteratura internazionale <sup>11</sup>.

La diagnosi di osteoporosi nel bambino e adolescente è definita come:

- presenza di una o più fratture da compressione vertebrale (con perdita di almeno il 20% della altezza del corpo vertebrale in qualunque punto) in assenza di malattia locale o trauma ad alta energia oppure
- BMD Z-score  $\leq -2$  SDs e storia di fratture significativa (in assenza di trauma ad alta energia):
  - 2 o più fratture delle ossa lunghe prima dei 10 anni;
  - 3 o più fratture delle ossa lunghe prima dei 19 anni.

La tipologia di pazienti con condizioni di osteoporosi secondarie sono *indicativamente* così suddivise (n pazienti):

Malattie infiammatorie croniche intestinali (n: 10)

Anoressia nervosa (n: 8)

Tetraparesi spastica (10 pazienti)  
 Alimentazione enterale totale con Peg (Disturbi dello sviluppo neurologico con difetti di deglutizione) (n: 5)  
 Alimentazione parenterale totale (Sindrome dell'intestino corto) (n: 3)  
 Sindromi malformative (n: 5)  
 Pregressa prematurità grave o deficit di crescita intrauterino grave (n: 5)  
 Malattie onco ematologiche pediatriche (n: 10)  
 Fibrosi cistica (n: 10)

### Fasi dello studio

*Fase 1:* conoscitiva, in parte retrospettiva.

Saranno in una prima fase valutate le condizioni di base dei pazienti. Saranno prese in considerazione la diagnosi iniziale, l'età di insorgenza della patologia che provoca l'osteoporosi, l'anamnesi prenatale e neonatale, il profilo accrescitivo, il profilo nutrizionale, le terapie eseguite, in particolar modo le terapie cortisoniche, antiepilettiche eventuali e ogni forma di trattamento che possa essere influente sull'osso sia in senso positivo che negativo (in particolare di terapie fisiche riabilitative e ortopediche). Sarà presa in considerazione anche la variabile dell'esposizione alla luce solare in relazione ai valori di vitamina D riscontrati. Sarà posta attenzione per il profilo nutrizionale, tra cui in particolar modo l'apporto di calcio e le supplementazioni con vitamina D. In particolar modo per l'introito di calcio saranno utilizzati questionari dedicati e validati <sup>12 13</sup>. Nei casi in cui questo sia possibile, sarà valutata l'attività fisica e sedentarietà mediante accelerometria <sup>14</sup>.

### *Esami di laboratorio*

A questi dati anamnestici saranno aggiunti parametri laboratoristici. Oltre ai normali esami di routine e in particolare gli esami per valutare la malattia primitiva e la sua evoluzione, saranno valutati gli esami del metabolismo osseo (CTx, P1NP, osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea, 25 OH vitamina D, paratormone), i livelli di ferritina, di IGF-1 e il profilo tiroideo. Alcuni esami di laboratorio non eseguiti di routine presso l'AOUI di Verona (DKK1, Sclerostina, RANK, Osteoprotegerina) saranno eseguiti presso il Laboratorio Universitario di Ricerca Medica (LURM) da Personale Universitario.

Gli esami di laboratorio saranno eseguiti all'inizio dello studio ed indicativamente ogni 6 mesi durante lo studio.

I dati di base saranno studiati per valutare le influenze possibili sullo scheletro sia in senso positivo che negativo con studi di correlazione. Le stesse correlazioni saranno ricercate sui dati in itinere durante lo studio.

### *Tecniche di misurazione della densitometria ossea e delle variabili di resistenza dell'osso.*

La misurazione della densitometria ossea sarà eseguita con tecnologia DXA. In una prima fase sarà eseguita una misurazione anche in doppio mediante tecnologia REMS.

Tale tecnica è in via di sviluppo e probabilmente si spera che sostituirà la DXA, essendo una tecnica priva di radiazioni ionizzanti. Sarà valutata anche la geometria trabecolare ossea mediante tecnologie BESTest.

Oltre a queste determinazioni sarà eseguito anche lo studio della composizione corporea mediante Bioimpedenzometria e uno studio del microcircolo mediante Periflux.

La valutazione densitometrica e le altre determinazioni saranno eseguite all'inizio dello studio ed indicativamente ogni 6 mesi per la durata dello studio.

Tutte queste valutazioni, laboratoristiche e di studio della densità e delle proprietà ossee permetterà di avere un quadro molto preciso non solo della densitometria ossea e quindi del contenuto di calcio, ma anche di parametri quali l'elasticità e la resistenza ossea, oltre che alla componente muscolare e adiposa (composizione corporea).

*Fase 2.* In base al quadro e alla gravità della osteoporosi sarà valutato un approccio terapeutico di minima, con supplementazione di calcio e vitamina D per un periodo di almeno sei mesi.

(Supplementazione di calcio in caso di apporto non sufficiente secondo i LARN in modo da raggiungere un apporto soddisfacente; supplementazione con vitamina D con almeno 1000 unità al giorno).

*Fase 3.* In base all'evoluzione della densitometria dopo 6 mesi:

In caso di guadagno di più del 10% rispetto di valori basali si continuerà con la supplementazione di calcio e vitamina D;

In caso di mancato guadagno o guadagno insufficiente (Inferiore al 10% rispetto al valore basale), si prenderà in considerazione, anche in relazione al livello di deficit della densità minerale ossea (in SDS: Se SDs inferiore a -2), un eventuale trattamento con bisfosfonati. (Neridronato alla dose di 2 mg/kg da effettuarsi ogni tre mesi per via endovenosa). Il periodo di trattamento sarà di almeno un anno con rivalutazione, trascorso tale periodo, degli esami del metabolismo osseo e della DXA.

*Fase 4.* Tutti i dati saranno raccolti mediante una scheda raccolta dati e informatizzati su piattaforma Red Cap della Università di Verona su data base predisposto ad hoc. Tale piattaforma rende possibile un uso da parte di più operatori con modalità diverse (computer, tablet, smartphone).

I dati saranno valutati dal punto di vista statistico mediante appropriati metodi. I risultati, sia in itinere che finali, e le conclusioni saranno oggetto di redazione di articoli scientifici da sottoporre a riviste scientifiche internazionali

Nel corso dello studio saranno seguite le più recenti linee guida internazionali <sup>15</sup>.

Il protocollo di studio sarà sottoposto preventivamente al *Comitato etico per la sperimentazione clinica delle province di Verona e Rovigo* referente per l'AOUI di Verona e dell'Università di Verona.

## **Risultati attesi e Spunti di ricerca e sviluppo**

Lo studio di una casistica così vasta e variegata dal punto di vista delle patologie primitive pone senz'altro problemi di numerosità statistica per trarre conclusioni significative per ogni patologia.

Si tratta quindi di rendere evidenti alcuni punti che siano comuni ai pazienti con osteoporosi secondarie in cui siano potenzialmente possibili interventi correttivi. Si cercherà quindi di correlare con l'andamento clinico, densitometrico e del metabolismo osseo alcune variabili che potrebbero essere:

nutrizionali

terapeutiche (tipi e dosaggi di terapie cortisoniche, antiepilettiche, ecc)

livelli e tipologia di esercizio fisico e movimento

apporti di calcio con la dieta e/o mediante supplementazione

livelli sierici di 25 OH vitamina D e/o supplementazioni con vitamina D  
correlazioni tra DXA e altre metodiche di studio della struttura ossea (REMS)

Le significatività delle varie correlazioni verranno evidenziate e trasposte in linee guida interne e in pubblicazioni scientifiche.

### Tempistiche e Costi

La durata dello studio è stimata in circa 3 anni, suddivisi in:

1° anno: valutazione e arruolamento dei Pazienti (Fase 1); Periodo di supplementazione con calcio e vitamina D (inizio Fase 2).

2° anno: Valutazione dopo periodo di supplementazione con calcio e vitamina D (fine Fase 2); Inizio periodo eventuale di trattamento con bisfosfonati (inizio Fase 3);

3° anno: Completamento del periodo di trattamento con bisfosfonati di 1 anno (fine Fase 3); Completamento della raccolta dati e valutazione statistica;

Alla fine di ogni anno sarà svolta una analisi in itinere dei dati raccolti riguardo alle varie fasi, che sarà oggetto della stesura di relazione da sottoporre come articolo scientifico a riviste internazionali. Indicativamente si considera che ognuno degli step dello studio (1: valutazione di base; 2: supplementazione con calcio e vitamina D; 3: trattamento per 1 anno con bisfosfonati) possa dare luogo ad una serie di dati meritevoli di una comunicazione scientifica.

Una analisi preliminare dei costi dell'intero studio è riportata nella Tabella 2.

Si deve considerare che parte delle apparecchiature da dedicare allo studio sono già in uso o acquisite dalla Pediatria C dell'Università di Verona:

Bioimpedenziometria

Periflux

DXA – (proff. Rossini e Gatti, Reumatologia Università di Verona)

L'utilizzo di queste apparecchiature non grava quindi sui costi dello studio.

Altre apparecchiature sono in fase di acquisizione o di utilizzo in comodato d'uso:

REMS

BES Test

**Tabella 2 - Analisi preliminare dei Costi dello Studio**

Fase	Personale	€		
	Posizione	Budget	mesi	Compiti - Utilizzo
1 - 2 - 3	Borsa di Dottorato di Ricerca	80.000,00	36	Preparazione del protocollo, presentazione al Comitato Etico, arruolamento dei Pazienti, Preparazione del Database raccolta dati, acquisizione e raccolta dei dati
1 - 2 - 3	Apparecchio REMS	46.500,00	36	Valutazione della micro-architettura ossea delle vertebre lombari e femore prossimale con multispettrometria ecografica a radiofrequenza - REMS)
1 - 2 - 3	Acquisto reagenti per	8.000,00	36	Markers del metabolismo osseo non determinati routinariamente

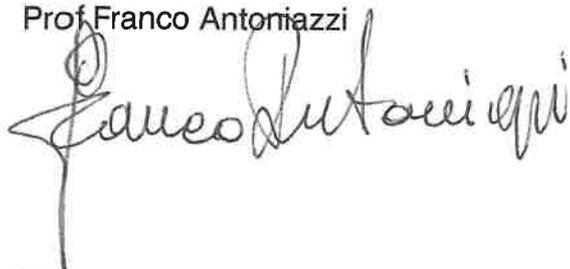
	determinazioni non routinarie			
1 - 2 - 3	Stampante a colori + toner	1.500,00	36	Stampa referti REMS
3	Analisi statistica	7.000,00	12	Analisi statistica
4	Costi di pubblicazione	5.000,00	12	Redazione, sottomissione e costo di pubblicazione di articoli scientifici
	<b>TOTALE</b>	148.000,00	€	

## Conclusioni

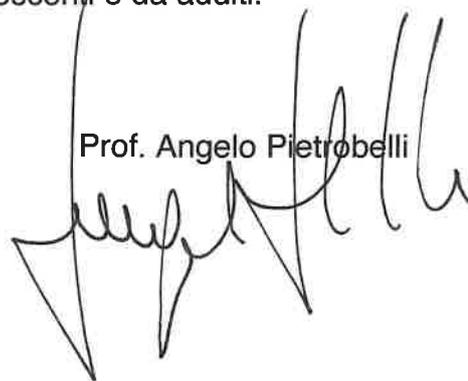
Con questo progetto di ricerca si cercherà di chiarire una serie di punti per migliorare la terapia nei pazienti con osteoporosi secondarie. L'obiettivo sarà quello di prevenire il più possibile l'inizio di un osteoporosi, trovare il miglior modo di correggerla in fase precoce o di trattarla con mezzi farmacologici in una fase in cui sia più evidente. Lo scopo finale sarà quello di rendere questi pazienti meno sottoposti al rischio di fratture, a una perdita di autonomia e migliorare quindi la qualità di vita da adolescenti e da adulti.

Verona, 20/3/2025

Prof. Franco Antoniazzi



Prof. Angelo Pietrobelli



## Referenze:

<sup>1</sup> Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? J Pediatr. 2012 Dec;161(6):983-90. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.057. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22974578.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974578/>

<sup>2</sup> Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. Nat Rev Rheumatol. 2013 Aug;9(8):465-75. doi: 10.1038/nrrheum.2013.45. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23591487.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591487/>

<sup>3</sup> Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. Eur J Pediatr. 2022 Jul;181(7):2549-2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384509; PMCID: PMC9192469.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35384509/>

<sup>4</sup> Ferjani HL, Cherif I, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Pediatric and adult osteoporosis: a contrasting mirror. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2024 Feb;29(1):12-18. doi: 10.6065/apem.2346114.057. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38461801; PMCID: PMC10925787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38461801/>

<sup>5</sup> Ben Amor M, Rauch F, Monti E, Antoniazzi F. Osteogenesis imperfecta. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun;10 Suppl 2:397-405. Review. PubMed PMID: 23858623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23858623/>

<sup>6</sup> Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 25;14:1266986. doi: 10.3389/fendo.2023.1266986. PMID: 38374961; PMCID: PMC10875302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38374961/>

<sup>7</sup> Weber DR, Boyce A, Gordon C, Högler W, Kecskemethy HH, Misra M, Swolin-Eide D, Tebben P, Ward LM, Wasserman H, Shuhart C, Zemel BS. 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 Oct-Dec;22(4):567-589. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.002. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31421951; PMCID: PMC7010480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421951/>
- <sup>8</sup> Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, Rosen HN, Shuhart C. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2024 Jan-Mar;27(1):101437. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101437. Epub 2023 Nov 2. PMID: 38011777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38011777/>
- <sup>9</sup> Saraff V, Högl W. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2015 Dec;173(6):R185-97. doi: 10.1530/EJE-14-0865. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26041077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041077/>
- <sup>10</sup> Díez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyère O, Cavalli L, Cooper C, Cortet B, Dawson-Hughes B, Dimai HP, Gonnelli S, Hadji P, Halbout P, Kaufman JM, Kurth A, Locquet M, Maggi S, Matijević R, Reginster JY, Rizzoli R, Thierry T. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019 Oct;31(10):1375-1389. doi: 10.1007/s40520-019-01294-4. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422565; PMCID: PMC6763416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422565/> <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01294-4>
- <sup>11</sup> Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS; International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014 Apr-Jun;17(2):219-24. doi:10.1016/j.jocd.2014.01.007. Epub 2014 Mar 20. Erratum in: *J Clin Densitom.* 2014 Oct-Dec;17(4):517. PMID: 24657108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657108/>
- <sup>12</sup> Bertoli S, Petroni ML, Pagliato E, Mora S, Weber G, Chiumello G, Testolin G. Validation of food frequency questionnaire for assessing dietary macronutrients and calcium intake in Italian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 May;40(5):555-60. doi: 10.1097/01.mpg.0000153004.53610.0e. PMID: 15861015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15861015/>
- <sup>13</sup> Pampaloni B, Bartolini E, Barbieri M, Piscitelli P, Di Tanna GL, Giolli L, Brandi ML. Validation of a food-frequency questionnaire for the assessment of calcium intake in schoolchildren aged 9-10 years. *Calcif Tissue Int.* 2013 Jul;93(1):23-38. doi: 10.1007/s00223-013-9721-y. Epub 2013 Mar 30. PMID: 23543130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543130/>
- <sup>14</sup> Agbaje AO, Perng W, Tuomainen TP. Effects of accelerometer-based sedentary time and physical activity on DEXA-measured fat mass in 6059 children. *Nat Commun.* 2023 Dec 12;14(1):8232. doi: 10.1038/s41467-023-43316-w. PMID: 38086810; PMCID: PMC10716139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38086810/>
- <sup>15</sup> Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallanes-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, Medrano-San Ildefonso M, González-Fernández MI, Román-Pascual A, Alcañiz-Rodríguez P, Nieto-Gonzalez JC, López-Corbeto M, Graña-Gil J. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Feb 24;18(1):20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9. PMID: 32093703; PMCID: PMC7041118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093703/>