

Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza u detí – prevencia a liečba

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc., MUDr. Kristína Kubejová

1. klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN, Košice

Prolongovaná kortikoterapia prináša s priaznivými antiinflamačnými a imunosupresívnymi účinkami aj celý rad nežiaducich javov vrátane devastujúceho vplyvu na kostný metabolizmus, ktorý môže vyústiť do glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy. Na rozdiel od dospelých, odborné usmernenia pre liečbu glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy u detí chýbajú. Liečebný prístup pozostáva z preventívnych režimových opatrení (pohyb – kalcium – vitamín D) a farmakologickej terapie. Súčasťou liečebnej stratégie u každého dieťaťa, ktoré užíva kortikoidy má byť pravidelná fyzická aktivita a suplementácia kalcia spolu s vitamínom D. Kandidátmi na farmakologickú liečbu bisfosfonátmi sú pacienti so závažnou symptomatickou osteoporózou (bolesti kostí, opakované zlomeniny a kompresívne fraktúry stavcov) a tiež deti, u ktorých napriek preventívnym režimovým opatreniam pretrváva nízka hustota kostí. Farmakologická liečba patrí do rúk špecialistu zameraného na problematiku detskej osteoporózy.

Kľúčové slová: osteoporóza, glukokortikoidy, vápnik, vitamín D, bisfosfonáty.

Glucocorticoid-induced osteoporosis in children – prevention and treatment

Prolonged glucocorticoid therapy despite its potent anti-inflammatory and immunosuppressive actions has been associated with a profound alteration of bone metabolism, which could lead to a steroid-induced osteoporosis. While in adults, evidence-based guidelines exist to basic management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, the much less abundant data for children and adolescents with osteoporosis makes it more difficult to set clear guidelines for the pediatric population. The management of glucocorticoid-induced osteoporosis consists from a preventive regimen and pharmacological therapy. A regular physical activity and both the supplementation of calcium and vitamin D is recommended in all children receiving immunosuppressive doses of corticosteroids over 6 months. Bisphosphonate treatment may be considered for patients with symptomatic osteoporosis (bone pain, the recurrent fractures and vertebral compression) and children who failed to respond adequately to the general preventive measures. Pharmacotherapy should be managed by a specialist with knowledge of the skeletal disorders in childhood.

Key words: osteoporosis, glucocorticoids, calcium, vitamin D, bisphosphonates.

Pediatr. prax, 2013, 14(3): 96–98

Úvod

Zavedenie glukokortikoidov do klinickej praxe v 50-tych rokoch zásadne zlepšilo prognózu závažných chronických zápalových ochorení. Odvtedy majú glukokortikoidy (GK) nezastupiteľné miesto v rôznych odvetviach medicíny, ba čo viac, s prudkým rozvojom lekárskej vedy a transplantológie sa ich klinická aplikácia ešte viac rozširuje.

Prolongovaná kortikoterapia prináša s priaznivými antiinflamačnými a imunosupresívnymi účinkami aj celý rad nežiaducich javov. Vážne obavy vyvoláva najmä ich devastujúci vplyv na kostný metabolizmus, lebo môže vyústiť do systémového ochorenia skeletu, ktoré zásadne determinuje dlhodobú kvalitu života chorých. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza (GIO) a časté fraktúry postihujú pacientov v každom veku, no v detstve, hoci je obdobím tvorby maxima kostnej hmoty (PBM), sa paradoxne na ich kostné riziko často zabúda (5). Aplikácia glukokortikoidov v detskom veku **prenáša „bremenno“ osteoporózy do dospelosti aj vtedy, keď sa liečba už dávno ukončila.** Demonštrujú to údaje o častejších zlomeninách a strate kostnej hmoty u dospelých, ktorí podstúpili systémovú kortikoterapiu v detstve (14). Tieto závažné klinic-

ké pozorovania sú dôležitým argumentom pre starostlivý a dôsledný manažment GIO u detí.

V nadväznosti na predchádzajúci článok o patogenéze a diagnostike GIO (18) sa v tomto prehľade zameriame na jej prevenciu a liečbu.

Prístup k prevencii a liečbe GIO u detí

U každého dieťaťa s chronickou kortikoidnou liečbou treba zvážiť potenciálne kostné riziko a minimalizovať ich škodlivé účinky na rastúci skelet. Kým u dospelých je vypracovaný odborný konsenzus o prevencii a liečbe glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy opierajúc sa o výsledky prospektívnych štúdií (2), u detí chýbajú jednoznačné postupy na optimálnu liečbu GIO. Čiastočne aj preto, že pediatrické randomizované či intervenčné štúdie sú značne limitované.

Komplexná liečba GIO pozostáva z preventívnych opatrení a farmakologickej terapie.

Prevencia GIO

Všeobecné preventívne opatrenia tvorí známy trojuholník **pohyb – kalcium – vitamín D.** Kalcium a vitamín D u zdravých detí zvyšuje kortikálnu a trabekulárnu kostnú hmotu ako aj PBM (22).

Preventívny účinok vitamínu D a kalcia pri kortikoterapii má exaktnú patofyziologickú podstatu. Kortikosteroidy interferujú s **vitamínom D** pri vstrebávaní vápnika z čreva a jeho vylučovaní obličkami. Porucha kalcium-fosforovej rovnováhy vedie k sekundárnemu hyperparathyreoidizmu, ktorý deštruuje rastový platničku chrupavky a príľahlú kosť. Vitamín D má aj viaceré špecifické účinky na diferenciáciu chondrocytov, mineralizáciu a resorpciu kostí.

Kalcium a vitamín D

Optimálny denný **príjem vápnika** sa líši podľa veku dieťaťa. Od 1 do 3 rokov sa odporúča príjem kalcia 500 mg/deň, od 4 do 8 rokov 800 mg a u 9- až 18-ročných 1 300 mg/deň (1). Jeho adekvátny príjem u detí s rizikom osteoporózy je potrebné zabezpečiť suplementáciou. Hoci kalcium u detí s ochorením skeletu môže v porovnaní s placebom mierne upraviť markery kostného obratu aj denzitu kostí (10), len samotné podávanie vápnika nepostačuje. Súčasne je nutné pridať aj vitamín D, ktorý zvýši jeho vstrebávanie z čreva a zlepšuje mineralizáciu skeletu. Koncentrácie vitamínu D sú v bežnej populácii často suboptimálne, čo sa vysvetľuje nedostatkom pohybu na slnku, používaním

ochranných krémov s vysokým UV faktorom a zmenou životného štýlu (20). Preto neprekva- puje, že nízke koncentrácie vitamínu D2 a D3 sa potvrdili aj vo veľkej skupine detí s dokázanou osteoporózou (7), či u detí s JIA liečených glukokortikoidmi (24). Nedostatku D vitamínu sa u týchto chorých prisudzoval aj sekundárny hyperparatyreoizmus a nízka hustota kostí. U detí s leukémiou bola klinicky manifestná GIO s častejšími fraktúrami asociovaná s nízkym 1,25 dihydroxyvitamínom D (23). Posledné odporúčenia sú zhrnuté v Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011.

Odporúčané denné dávky D vitamínu (400 IU) nepostačujú pre deti s ochorením skeletu, resp. liečbou ovplyvňujúcou kostné tkanivo. D vitamín treba suplementovať tak, aby sa dosiahla hladina 25-hydroxyvitamínu D3 minimálne 32 ng/ml a optimálne až 40 ng/ml (21). V intervenčných štúdiách vysoké dávky D vitamínu 2 000 IU/deň podávané počas 1 roka boli bezpečné a efektívne zvýšili kostnú hmotu a muskuuloskeletálne parametre (13). Či je v prevencii GIO osteoporózy účinnejší kalcitriol (1,25 OH vitamín D3) ako 25-hydroxyvitamín D3 nie je jasné. Kalcitriol sa viac preferuje pri malabsorpcii a/alebo nedostatočných zásobách vitamínu D2 v pečeni, napr. pri IBD a hepatopatiách (33).

V praxi sa však úprava príjmu kalcia a suplementácia vitamínu D často zanedbáva. Zrejme preto, že režimové opatrenia mnohí lekári považujú za príliš „jednoduché“ a tým aj nedostatočne účinné. No kostný benefit režimových opatrení je pri osteoporóze indukovanej glukokortikoidmi nespochybniteľný a okrem iných štúdií sa potvrdil tiež pri cystickej fibróze (5). Kohorta 90 detí s cystickou fibrózou a osteoporózou bola randomizovaná na skupinu „bez“ a „s“ režimovými opatreniami (t. j. odporúčaný denný príjem kalcia a kalcidiol). Po roku sa adekvátnou suplementáciou vápnika a vitamínu D kostná denzita zlepšila až u polovice zo 47 pacientov v porovnaní so skupinou 43 detí s cystickou fibrózou, ktoré neužívali režimové opatrenia. Rozdiely vo výsledkoch denzitometrického vyšetrenia boli ešte priekaznejšie ak sa porovnávalo z-skóre BMD oboch skupín (5).

Fyzická aktivita

Dôležitou a nevyhnutnou súčasťou prevencie GIO je **pohybová aktivita**. Pravidelné cvičenie a kalcium stimuluje osteoblasty a podporuje skeletálny rast u zdravých detí (15, 27). Avšak u chorých telesnú aktivitu často obmedzuje základné ochorenie. Nedostatok pohybu pris-

pieva k slabšej mineralizácii kostí, potláča tvorbu kosti a prehľbuje osteoresorpciu spôsobenú kortikoterapiou. Ukázalo sa, že už mesačná imobilizácia môže viesť až k 5 % strate kostnej hmoty (18). Na druhej strane, aj malá, ale pravidelne vykonávaná fyzická aktivita môže zvýšiť mechanickú integritu kostí a znižovať dlhodobé riziko zlomenín. U imobilných detí dvíhanie ľahkých závaží či dokonca iba statické vibrácie na rehabilitačnom prístroji zlepšili mineralizáciu skeletu (31). Mechanicky „silnejšie“ kosti majú kvalitnejšiu štruktúru a sú odolnejšie voči zlomeninám (9). Praktický význam režimových preventívnych opatrení podporuje prospektívna fínska štúdia, ktorá komplexne skúmala vplyv životného štýlu, fyzickej aktivity, príjmu kalcia, aktivity základnej choroby a glukokortikoidov na kostnú denzitu u 111 detí s JIA. Potvrdilo sa, že fyzická aktivita a príjem vápnika zlepšujú kostnú denzitu, kým glukokortikoidy a aktivita vyvolávajúcej choroby negatívne determinujú BMD (17). Preto pravidelný pohyb, vhodné cvičenie (bicyklovanie, chôdza, plávanie) resp. liečebná rehabilitácia (zodpovedajúca klinickému stavu) musia byť neoddeliteľnou súčasťou životného štýlu u všetkých detí s chronickou kortikoterapiou.

Farmakologická liečba GIO

Keď sú preventívne liečebné opatrenia neúčinné a dieťa má potvrdenú závažnú a symptomatickú kortikoidmi indukovanú osteoporózu, potrebný je agresívnejší manažment s cieľom zlepšiť minerálnu denzitu kostí o 0,5 – 1,0 SD z-skóre za rok (4). Vo všeobecnosti je farmakologická terapia cieľená buď na zvýšenie tvorby kosti alebo zníženie resorpcie.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty sa pre silný **anti-osteoresorpčný** účinok používajú v liečbe osteoporózy už viac ako 30 rokov. Bisfosfonáty sú štruktúrové analógy prirodzene sa vyskytujúcich anorganických pyrofosfátov. Rezistentné sú voči enzymatickému štiepeniu v ľudských tkanivách a viazané na anorganické zložky sa ukladajú v kostiach. Bisfosfonáty vstupujú do osteoklastov a viacerými bunkovými mechanizmami priamo tlmia ich resorpčné vlastnosti. Okrem toho potláčajú činnosť osteoklastov aj nepriamo, stimulovaním inhibítora osteoklastickej tvorby v osteoblastoch. Účinne modulujú aj bolesť a majú protizápalové vlastnosti regulujúce inflamačné cytokíny TNF-alfa, IL-1 a IL-6 (34). Hlavnou výhodou bisfosfonátov je, že dokážu znížiť osteoklastickú aktivitu bez toho, aby poškodili kostnú architektúru a mechanickú silu

kostného tkaniva. Novšie vyvinuté bisfosfonáty (alendronát, pamidronát, risedronát) neovplyvňujú kostný rast a preto sú vhodné aj pre deti a adolescentov (34).

Hoci sa bisfosfonáty používajú u detí takmer 3 dekády, stále chýba jednoznačné stanovisko k ich indikácii, optimálnej dávke a dĺžke liečby. Zrejme aj preto, že v pediatrickej populácii je v porovnaní s dospelými širšia škála etiologicky rôznych primárnych a sekundárnych ochorení skeletu. Ide o zriedkavé ochorenia a preto je klinické skúšanie v tejto oblasti problém. Dobré dlhodobé skúsenosti s liečbou bisfosfonátmi sú u detí s osteogenesis imperfecta, fibróznou kostnou dyspláziou, s idiopatickou juvenilnou osteoporózou či hyperkalcémiou sprevádzajúcou malignity. Pamidronát viedol k ústupu bolesti a rádiologickému zlepšeniu skeletálnych lézií (26). Intervenčné pediatrické štúdiá s bisfosfonátmi pri GIO sú limitované, no stručne uvedieme aspoň závery najdôležitejších prác. V priekopníckej štúdií Bianchi a spol. podávali alendronát 12 mesiacov 38 mladým pacientom so zmiešaným ochorením spojiva a dokázanou kortikosteroidnou osteoporózou (6). Po roku liečby sa celková minerálna denzita kostí (BMD) signifikantne zvýšila a u 13 pacientov sa dokonca dosiahli normálne hodnoty, kým v kontrolnej skupine 38 detí rovnakého veku s menej aktívnym základným ochorením, ktoré nevyžadovalo systémové kortikoidy stúpala kostná denzita len minimálne. U detí užívajúcich alendronát sa počas ročného sledovaného obdobia nevyskytli žiadne nové fraktúry. Bisfosfonát bol dobre tolerovaný a vedľajšie účinky boli len minimálne (6). Benefit bisfosfonátov na kostný metabolizmus podporuje tiež dvojito zaslepená štúdia (25). U 22 detí so systémovou liečbou glukokortikoidmi alendronát (1 – 2 mg/kg p. o. raz týždenne) v porovnaní s placebom signifikantne zvýšil denzitu kosti a mechanickú silu skeletu, pričom sa rýchlosť rastu kostí zachovala. Klinické skúsenosti s liečbou bisfosfonátmi u detí máme už aj u nás (16).

Bisfosfonáty sú pri GIO účinnejšie ako vitamín D. Tieto dôkazy, ktoré zásadne podporujú ich opodstatnenosť sa opierajú o dvojročnú multicentrickú prospektívnu štúdiu u dospelých (29). Tá preukázala silnejší ochranný „anti-osteoporotický“ efekt bisfosfonátov v porovnaní so samotným D vitamínom. Počas sledovania žiaden pacient liečený alendronátom nemal fraktúru stavcov, kým v skupine s vitamínom D sa vyskytlo až 7 nových zlomenín stavcov (6-krát v kalciferolovej resp. raz v ergokalciferolovej skupine) (29). Ukázalo sa, že bisfosfonáty

môžu zvyšovať aj minerálnu densitu kostí (12). Hoci meta-analýzy pediatrických štúdií preukázali bezpečnosť bisfosfonátov (32), zvýšená opatrnosť k indikácii pramení z obáv, že tieto zlúčeniny môžu dlhodobo a snáď až celoživotne pretrvávajúť v kostiach (26). K indikácii preto treba pristupovať opatrne a zvážiť riziko a benefit liečby pre každého pacienta. Kandidátni na liečbu bisfosfonátmi sú detskí pacienti so symptomatickou osteoporózou (bolesti kostí, opakované zlomeniny a kompresívne fraktúry stavcov), ktorým sa inou liečbou nepodarilo zastaviť stratu kostnej masy.

Liečba podporujúca tvorbu kostí

Anabolické látky podporujúce osteotvorbu a zvyšujúce kostnú densitu sa v liečbe detskej osteoporózy používajú len zriedkavo. Patrí k nim rhGH (rekombinantný ľudský rastový hormón), ktorý antagonizuje skeletálne účinky kortikoidov. rhGH zvýšil mineralizáciu kostného tkaniva u detí so závažnými popáleninami a akútnymi či chronickými kostnými stratami zo stresovej nadprodukcie endogénnych kortikoidov (8, 31) ako aj u detí so steroid-dependentnou astmou (30). Najúčinnším osteo-anabolickým agensom je rekombinantný ľudský parathormón. Dokumentujú to klinické skúsenosti s liečbou závažnej formy GIO u dospelých. U pediatrických pacientov je kontraindikovaný pre významný výskyt osteogénnych sarkómov u mláďat experimentálnych zvierat (28).

Záver

Liečba glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy u detí je komplexná. Prvým krokom v manažmente je zníženie kortikoidov na minimálnu dávku, ktorá účinne kontroluje aktivitu základného ochorenia. Súčasťou komplexnej liečebnej stratégie u každého dieťaťa s dlhodobou kortikoterapiou má byť dostatočná fyzická aktivita, intenzívna rehabilitácia a izometrické cvičenia u imobilizovaných detí, ako aj suplementácia kalcia a vitamínu D. Bisfosfonáty sú vyhradené pre skupinu detí s kostnými stratami potvrdenými denzitometrickým vyšetrením a súčasne pri zlyhaní režimových a preventívnych opatrení.

Úlohou všeobecného lekára pre deti a dorast je v spolupráci so špecialistom sledovať účinnosť preventívnych opatrení a monitorovať laboratórne ukazovatele metabolizmu kalcia a fosforu.

Napriek pokrokom v problematike glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy u detí ostáva veľa nevyjasnených otázok. Intenzívne sa diskutuje o vzťahu medzi stupňom kostných

strát a kumulatívnu dávkou kortikoidov, formou podania steroidov (perorálne, intravenózne či inhalračne), či o „bezpečnej“ prahovej dávke prednizonu, pri ktorej nedochádza k osteoporóze. Až potom bude možné vytvoriť optimálny „modus vivendi“ liečby sekundárnej osteoporózy u detí a zmierniť dlhodobé následky chronickej komorbidity v dospelosti.

Literatúra

- Abrams SA. Calcium requirements in adolescents. Up To Date 2013; 1–12.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(11): 1791–1801.
- Bachrach LK, Ward LM. Clinical review I: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 400–409.
- Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharain M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39(2): 88–92.
- Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 384–390.
- Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi ML, Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1960–1966.
- Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 2008; 121(6): e1585–1590.
- Branski LK, Herndon DN, Barrow RE, et al. Randomized controlled trial to determine the efficacy of long-term growth hormone treatment in severely burned children. *Ann Surg* 2009; 250: 514–23.
- Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Pediatr Child Health* 2005; 41(11): 553–557.
- Carraso R, Lovell DJ, Giannini EH. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3932–3940.
- Cheng S, Tylavsky F, Kroger H et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3): 485–92.
- Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient*, 4th edn. Academic Press, London UK, 2000. 212 s.
- El-Hajj FG, Nabulsi M, Taminm H. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 405–412.
- Hesseling PB, Hough SF, Nel ED, van Riet FA, Beneke T, Wessls G. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 44–47.
- Iuliano-Burns S, Saxon L, Naughton G, Gibbons K, Bass SL. Regional specificity of exercise and calcium during skeletal growth in girls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 156–62.
- Kokavec M, et al. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2008; 75(3): 185–9.
- Kotaniemi A, Savolainen A, Kroger H, Kautianinen H, Iso-maki H. Weight-bearing physical activity, calcium intake, sys-

temic glucocorticoids, chronic inflammation and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. *Scan J Rheumatol* 1999; 28: 19–26.

18. Kubejová K, Podracká L. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza u detí – patogenéza a diagnostika. *Pediatr. prax* 2013; 14(2): 57–60.

19. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, et al. Short-and long term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2693–2701.

20. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009 Nov; 124(5): 1404–10. doi: 10.1542/peds.2008–2041

21. Misra M, Pacaud D, Perryk A. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398–417.

22. Moyeur-Mileur LJ, Xie B, Ball SD, Pratt T. Bone mass and density response to a 12 month trial of calcium and Vitamin D supplement in preadolescent girls. *J Muskuloskel Neuron Interact* 2003; 3(1): 63–70.

23. Marinovic D, Dorgeret S, Lescoeur B. Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study. *Pediatrics* 2005; 116(1): e102–108.

24. Okumus O, Erguven M, Deveci M. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2008; 75(3): 239–243.

25. Rudge S, Hailwood S, Horne A. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6): 813–818.

26. Shaw N, Boivin C, Crabtree N. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 2000; 83(2): 143–5.

27. Stear SJ, Prentice A, Jones SC. Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18 y old adolescent girls. *Amm J Clin Nutr* 2003; 77(4): 985–92.

28. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int* 2010; 21(6): 1041–5.

29. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18(5): 919–924.

30. Sanchez CH, Goodman WG, Brandli D, Goldenhersh M, Murray C, Carlton E, Hahn T, Salusky I. Skeletal response to recombinant human growth hormone (rhGH) in children treated with long-term corticosteroids. *J Bone Miner Res* 1995; 10(1): 2–6.

31. Zang C, Liu Z, Klein GL. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(3): 174–182.

32. Ward L, Tricco AC, Phuung P. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005324.

33. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: A clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(3): 320–26.

34. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatric Rheumatology* 2009; 7(16): 1–8.

prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.

1. klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
ludmila.podracka@upjs.sk

