



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Συσχέτιση του Δείκτη Υγείας των Οστών (Bone Health Index, BHI) και του
Δείκτη Μετακαρπίου (Metacarpal Index, MCI) με τον μεταβολισμό του
ασβεστίου σε παιδιά και εφήβους»**

MARIA NTOBA

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Παν. Θεσσαλίας

ΑΓΜ.: M200622003

ΛΑΡΙΣΑ, 2024



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Δ. Παπαδημητρίου, Επισκέπτης Καθηγητής Νεογνικής – Παιδικής – Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΜΕΛΗ:

- **Ι. Γριβέα**: Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- **Δ. Χρύσης**: Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών.

«Correlation of Bone Health Index (BHI) and Metacarpal Index (MCI) with calcium metabolism in children and adolescents»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	4
Περίληψη στα Ελληνικά	5
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)	7
Εισαγωγή	9
-Η συνεισφορά της τεχνητής νοημοσύνης στην Παιδιατρική.....	9
-Το λογισμικό BONEXPERT στην ηλεκτρονική αξιολόγηση της οστικής ηλικίας και της υγείας των οστών.....	11
- Ο Δείκτης Υγείας Των Οστών (BHI).....	11
- Ο Μετακαρπικός Δείκτης (MCI).....	13
-Ο μεταβολισμός του ασβεστίου και οι εργαστηριακές τιμές των παραμέτρων αυτών.....	13
-Συνηθέστερες μορφές διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου που θα μπορούσαν να ανιχνευτούν πρώιμα χρησιμοποιώντας του δείκτες υγείας των οστών.....	17
- Οστεοπενία και οστεοπόρωση.....	19
Σκοπός	22
Μεθοδολογία	23
Αποτελέσματα	26
Συζήτηση	35
Βιβλιογραφία.....	38

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Σύγχρονη Πρόληψη και Αντιμετώπιση Παιδιατρικών Νοσημάτων», του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Δ. Παπαδημητρίου, Καθηγητή Νεογνικής – Παιδικής – Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ο οποίος μου ανέθεσε το συγκεκριμένο, ιδιαίτερα καινοτόμο θέμα. Τον ευχαριστώ που με δέχτηκε στην ομάδα του, με καθοδήγησε ως επιβλέπων και μέντορας, και συνεργάστηκε αξιόμεμπτα υποστηρίζοντάς με σε κάθε στάδιο της μελέτης μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω προς τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, κ. Ι. Γριβέα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, η οποία ως Διευθύντρια του ΠΜΣ μας υποδέχτηκε και μας καθοδήγησε καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μας. Και φυσικά ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Δ. Χρύση, Καθηγητή Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, τον οποίο είχα την τιμή να γνωρίσω κατά τα μαθήματα του ΠΜΣ. Τους ευχαριστώ και τους τρεις θερμά για τον χρόνο που αφιέρωσαν για την αξιολόγηση της εργασίας μου. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη συνεχή υποστήριξη και εμπύχωση καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η εκτίμηση της οστικής ωρίμανσης με λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης εισήγαγε νέους δείκτες παρακολούθησης της οστικής υγείας και μάλιστα αντίστοιχης αξίας με την πολύ πολυπλοκότερη και ακριβότερη μέθοδο μέτρησης οστικής πυκνότητας με DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry). Ο Δείκτης Υγείας των Οστών (Bone Health Index) και ο Δείκτης μετακαρπίου (Metacarpal Index, MCI) αποτελούν σύγχρονα εργαλεία μέτρησης της οστικής υγείας στα παιδιά. Ο εργαστηριακός έλεγχος μεταβολισμού του ασβεστίου περιλαμβάνει μετρήσεις των τιμών ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (P), της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της παραθορμόνης (PTH) και της βιταμίνης D ορού, καθώς και μέτρηση ασβεστίου και κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων διώρου ή σε ούρα 24ώρου.

ΣΚΟΠΟΣ: Η χρήση των δεικτών BHI και MCI στην κλινική πράξη για την πρόιμη ανίχνευση παιδιών και εφήβων με διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, όπως ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός, η σιτιογενής ραχίτιδα και η ατελής οστεογένεση.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική, μη-παρεμβατική μελέτη με χρήση ανώνυμων εργαστηριακών δεδομένων σε παιδιά που έχουν εξεταστεί για οποιοδήποτε λόγο, εξαιρουμένων γνωστών αιτιών οστικής νόσου, στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο και τα δεδομένα τους έχουν καταχωρηθεί στο εγγεγραμμένο ελεύθερο λογισμικό «Growth Analyzer 3.5 (2001-2006) Dutch Growth Foundation» και έχουν πραγματοποιήσει ακτινογραφία οστικής ηλικίας. Πραγματοποιήθηκε συσχέτιση του BHI SDS και του MCI SDS (BHI/MCI SDS: φυσιολογικό όταν είναι > -1 , πιθανή οστεοπενία όταν είναι ≤ -1 και > -2 , πιθανή οστεοπόρωση όταν είναι ≤ -2) με τις παραμέτρους του μεταβολισμού Ca σε παιδιά και εφήβους, στα οποία ελέγχθηκε η οστική ωρίμανση [οστική ηλικία με το λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης (AI) BoneXpert – Version 3.2.2 (Visiana, Denmark)]. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό «XLSTAT PREMIUM v. 2023.1.4 (© Addinsoft)».

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η παρούσα έρευνα κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην D_3 και τα BHI/MCI SDS ($p < 0,001$, $R^2 = 0,37$), ανάμεσα στην PTH και τα BHI/MCI SDS ($p < 0,001$, $R^2 = 0,365$) και ανάμεσα στο γινόμενο $D_3 \times PTH$ και τα BHI/MCI SDS ($p < 0,001$, $R^2 = 0,303$). Επιπλέον, βρέθηκε πως η κατανομή των BHI SDS και MCI SDS είναι πανομοιότυπη, οπότε μπορούν να

θεωρηθούν εξίσου αξιόπιστα. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως μόνο το γινόμενο $D_3 \times PTH$, των δύο σημαντικότερων παραμέτρων μεταβολισμού του ασβεστίου, διαφέρει σημαντικά μόνο μεταξύ των παιδιών με φυσιολογική οστική πυκνότητα και αυτών με οστεοπόρωση ($p=0,021$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, η χρήση των BHI SDS/ MCI SDS μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου στα παιδιά και στην έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση, με ισχυρή προγνωστική αξία όσων έχουν $BHI/MCI\ SDS \leq -2$, τα οποία φαίνεται να έχουν επηρεασμένους δείκτες μεταβολισμού του ασβεστίου. Είναι σημαντικό να υπάρξουν περαιτέρω έρευνες, καταδεικνύοντας την σπουδαιότητα των δεικτών BHI/MCI SDS και τη σημασία της χρήσης τους στην κλινική πράξη.

Λέξεις κλειδιά: Οστική ηλικία, Δείκτης Υγείας των Οστών (BHI), Μετακαρπικός Δείκτης (MCI), Βιταμίνη D, Παραθορμόνη (PTH), Διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The assessment of bone maturation with artificial intelligence software has introduced new indicators of bone health monitoring and of equivalent value to the much more complex and expensive method of measuring bone density with DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry). The Bone Health Index and the Metacarpal Index (MCI) are modern tools for measuring bone maturation in children. Laboratory testing of calcium metabolism includes measurements of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and vitamin D, as well as measurement of calcium and creatinine in a 2-hour morning or 24-hour urine sample.

OBJECTIVE: The use of BHI and MCI indices in clinical practice for the early detection of children and adolescents with disorders of calcium metabolism, such as subclinical hyperparathyroidism, nutritional rickets, and osteogenesis imperfecta.

METHOD: This is a retrospective, non-interventional study using anonymous laboratory data in children who had examined for any reason, excluding known causes of bone disease, in the pediatric endocrinology clinic and whose data have entered to the registered free software "Growth Analyzer 3.5 (2001-2006) Dutch Growth Foundation" and had a bone age x-ray. BHI SDS and MCI SDS (BHI/MCI SDS: normal when > -1 , possible osteopenia when ≤ -1 and > -2 , possible osteoporosis when ≤ -2) were correlated with parameters of Ca metabolism in children and adolescents in whom bone maturation assessed with artificial intelligence (AI) software BoneXpert – Version 3.2.2 (Visiana, Denmark). The statistical analysis performed with "XLSTAT PREMIUM v. 2023.1.4 (© Addinsoft)."

RESULTS: The present research demonstrated that there is a statistically significant linear correlation between D_3 and BHI/MCI SDS ($p < 0.001$, $R^2 = 0.37$), between PTH and BHI/MCI SDS ($p < 0.001$, $R^2 = 0.365$) and between $D_3 \times$ PTH and BHI/MCI SDS ($p < 0.001$, $R^2 = 0.303$). Furthermore, the distribution of BHI SDS and MCI SDS found to be identical, so they can be both considered as equally credible. The statistical analysis revealed that only the product $D_3 \times$ PTH, the two most important parameters of calcium metabolism, differs significantly only between children with normal bone density and those with osteoporosis ($p = 0.021$).

CONCLUSIONS: In conclusion, the use of BHI SDS/ MCI SDS may contribute to the early diagnosis of calcium metabolism disorders in children and prompt treatment, with

a strong predictive value of those with BHI/MCI SDS ≤ -2 , which appear to have affected indices of calcium metabolism. It is important that there is further research, demonstrating the importance of the BHI/MCI SDS indicators and the importance of their use in clinical practice.

Keywords: Bone age, Bone Health Index (BHI), Metacarpal Index (MCI), Vitamin D, Parathormone (PTH), Disorders of calcium metabolism.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεισφορά της τεχνητής νοημοσύνης στην παιδιατρική

Η ταχεία ανάπτυξη της τεχνολογίας των πληροφοριών περιλαμβάνει και την πρόοδο στην τεχνητή νοημοσύνη με σημαντικές και εκτεταμένες εφαρμογές στη δομή και την αποτελεσματικότητα της συμβατικής υγειονομικής περίθαλψης. Η τεχνητή νοημοσύνη είναι εφικτό να φέρει επανάσταση στην ιατρική, και ειδικότερα στην παιδιατρική, με ποικίλους τρόπους. Οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση ασθενειών αναλύοντας ιατρικές εικόνες (όπως ακτίνες X, μαγνητικές τομογραφίες και εικόνες υπερήχων) και εντοπίζοντας ανωμαλίες που μπορεί να μην είναι άμεσα εμφανείς στο ανθρώπινο μάτι, οδηγώντας έτσι στην έγκαιρη ανίχνευση ασθενειών και σε πιο ακριβείς διαγνώσεις. Η τεχνητή νοημοσύνη έχει πολλά υποσχόμενες εφαρμογές στην ιατρική έρευνα, χρησιμοποιώντας κλινικές βάσεις δεδομένων. Με τη βοήθεια της τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να γίνει ανάλυση μεγάλων συνόλων δεδομένων πληροφοριών ασθενών, με σκοπό την πρόβλεψη πιθανών κινδύνων για την υγεία ασθενών. Αναλύοντας δεδομένα μεμονωμένων ασθενών, όπως γενετικές πληροφορίες, ιατρικό ιστορικό και απαντήσεις θεραπείας, μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων σχεδίων θεραπείας προσαρμοσμένων στις μοναδικές ανάγκες κάθε παιδιού, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες [1]. Οι συσκευές και οι εφαρμογές που χρησιμοποιούν τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να επιτρέψουν την απομακρυσμένη παρακολούθηση ασθενών, επιτρέποντας την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, τη συμμόρφωση με τα φάρμακα και τη συνολική κατάσταση υγείας εκτός των παραδοσιακών κλινικών πλαισίων. Αυτό είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο για παιδιά με χρόνιες παθήσεις ή για όσους ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές. Μπορεί, επίσης, να βελτιστοποιήσει τις διοικητικές εργασίες, τον προγραμματισμό των ραντεβού και να δώσει προτεραιότητα στους ασθενείς με βάση την επείγουσα ανάγκη, βοηθώντας στη διαχείριση του φόρτου εργασίας. Οι εκπαιδευτικές πλατφόρμες και τα εργαλεία προσομοίωσης που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να ενισχύσουν την ιατρική εκπαίδευση, παρέχοντας διαδραστικές εμπειρίες μάθησης, εικονικές προσομοιώσεις ασθενών και ανατροφοδότηση σε πραγματικό χρόνο για τη βελτίωση των κλινικών δεξιοτήτων και της λήψης αποφάσεων. Ένα ακόμη πλεονέκτημα των αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης είναι η ικανότητά τους να αναλύουν τεράστιες ποσότητες βιοϊατρικών δεδομένων για να εντοπίσουν πιθανούς στόχους φαρμάκων, να

επιταχύνουν τις διαδικασίες ανακάλυψης φαρμάκων και να διευκολύνουν τις κλινικές δοκιμές για παιδιατρικά φάρμακα, οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών [1,2].

Ταυτόχρονα, η ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης αντιμετωπίζει πολλές προκλήσεις, όπως η τυποποιημένη συλλογή δεδομένων, η διαχείριση ποιότητας, η ανταλλαγή πληροφοριών, η προστασία της ιδιωτικής ζωής, οι κανονιστικές πολιτικές και οι ηθικοί παράγοντες [1]. Οι μεγάλες βάσεις δεδομένων κάνουν το πρόβλημα της προστασίας της ιδιωτικής ζωής των ασθενών μεγαλύτερο και πιο δύσκολο να επιτευχθεί. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στην υπολογιστική αποταυτοποίηση βοηθούν στην επίλυση του προβλήματος και επιτρέπουν στους επιστήμονες να έχουν πρόσβαση σε μεγάλα δεδομένα υγείας, προστατεύοντας το απόρρητο των ασθενών [3].

Συνολικά, η τεχνητή νοημοσύνη αναμένεται να βελτιώσει την παιδιατρική υγειονομική περίθαλψη με την ενίσχυση της διαγνωστικής ακρίβειας, την εξατομίκευση των θεραπευτικών προσεγγίσεων, τη βελτιστοποίηση των κλινικών ροών εργασίας και την προώθηση της ιατρικής έρευνας και εκπαίδευσης. Η σχέση παιδιάτρου-ασθενούς είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της παροχής ιατρικών υπηρεσιών στα παιδιά και η συμμετοχή της τεχνητής νοημοσύνης όχι μόνο βελτιώνει τη λειτουργική αποτελεσματικότητα, αλλά και εμπλουτίζει τη φύση αυτής της σχέσης [1]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης εφαρμόζονται δεοντολογικά, αξιολογούνται αυστηρά και ενσωματώνονται στην κλινική πράξη με τρόπο που δίνει προτεραιότητα στην ασφάλεια, το απόρρητο και την ισότητα των ασθενών [3]. Ανεξάρτητα από το πώς εξελίσσεται η τεχνολογία, η παροχή βέλτιστης διαχείρισης για τους ασθενείς είναι ο βασικός στόχος της παιδιατρικής [1].

Το λογισμικό BoneXpert στην ηλεκτρονική αξιολόγηση της οστικής ηλικίας και της υγείας των οστών

Το BoneXpert (Έκδοση 3.2.2 Visiana, Δανία) είναι ένα λογισμικό, το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να αξιολογεί με αντικειμενικό τρόπο την οστική ωρίμανση των παιδιών. Το λογισμικό BoneXpert προσδιορίζει, εκτός από την οστική ηλικία και τον δείκτη υγείας των οστών. Όσον αφορά τον υπολογισμό του BHI κατά την ηλεκτρονική ανάλυση της οστικής ηλικίας, το λογισμικό οριοθετεί τις περιφερικές επιφύσεις της κερκίδας, της ωλένης, των μετακαρπίων οστών και των φαλάγγων των δακτύλων, ενώ τουλάχιστον οκτώ πυρήνες οστών πρέπει να βαθμολογηθούν, ώστε να υπολογιστεί η οστική ηλικία [4,5]. Ο προσδιορισμός της υγείας των οστών συντελείται μετρώντας το πάχος του φλοιού, καθώς και το μήκος και το πλάτος των οστών των τριών μεσαίων μετακαρπίων οστών του αριστερού χεριού. Με τον τρόπο αυτό, αντισταθμίζεται η αξιοσημείωτη διαφορά που μπορεί να προκύψει στο μέγεθος, τις αναλογίες και την ωρίμανση ανάμεσα στα αναπτυσσόμενα παιδιά κατά τη διάρκεια διαφορετικών σταδίων της εφηβείας, γεγονός που επιτρέπει την αξιολόγηση της ατομικής οστικής κατάστασης σε σύγκριση με έναν φυσιολογικό πληθυσμό. Συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο BHI έχει αντίστοιχη αξία με μετρήσεις διπλής απορρόφησης ακτινών X (DXA) και περιφερικής ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (pQCT) [6].

Δείκτης Υγείας των Οστών (Bone Health Index, BHI)

Ο ακρογωνιαίος λίθος για την αξιολόγηση της υγείας των οστών είναι η ικανότητα του οστού να αντιστέκεται στο κάταγμα, γνωστή ως αντοχή των οστών. Η αντοχή των οστών επηρεάζεται από την οστική πυκνότητα και τη σύνθεση της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών (οργανικά και μη οργανικά συστατικά). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή των οστών, είναι η μικροαρχιτεκτονική και η γεωμετρία των οστών [7].

Ο BHI έχει προταθεί ως χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της υγείας των οστών στα παιδιά. Οι ανησυχίες σχετικά με την ελαχιστοποίηση της περιττής έκθεσης σε ακτινοβολία παραμένουν, καθώς τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ακτινοβολία συγκριτικά με τους ενήλικες. Το BoneXpert, ένα λογισμικό που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της παιδιατρικής ανάπτυξης μπορεί να αντλήσει

έναν δείκτη υγείας των οστών από ακτινογραφίες χεριών (ή σαρώσεις DXA χεριών), ελαχιστοποιώντας έτσι την περιττή ακτινοβολία.

Ο BHI περιγράφει την οστική μάζα ως συνάρτηση του πάχους του φλοιού τριών μετακαρπίων και του πλάτους και μήκους των μετακαρπίων, με βάση την ψηφιακή από αρχείο dicom ακτινογραφία άκρας χειρός για την αντίστοιχη οστική ηλικία [4].

Ο BHI και BHI-SDS του λογισμικού BoneXpert συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τις μετρήσεις DXA ή pQCT. Έτσι, ο BHI φαίνεται να είναι ένα χρήσιμος δείκτης για τη λήψη πρόσθετων πληροφοριών σχετικά με την υγεία των οστών στα παιδιά, και μάλιστα χωρίς πρόσθετη ακτινοβολία. Επιπλέον, ο BHI μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα πολύτιμο εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για την συγκριτική παρακολούθηση παιδιών και εφήβων με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή διαταραχή του οστικού μεταβολισμού. Τα παθολογικά αποτελέσματα στις πραγματοποιούμενες ακτινογραφίες οστικής ηλικίας θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον εντοπισμό της διαταραγμένης υγείας των οστών και να οδηγήσουν σε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις [8].

Το BHI SDS (Standard Deviation Score) επιτρέπει τη σύγκριση του παρατηρούμενου BHI με τον BHI υγιών ατόμων του ίδιου φύλου και οστικής ηλικίας [4]. Τέτοιες καμπύλες αναφοράς έχουν προσδιοριστεί από αγόρια και κορίτσια από την Ολλανδία και αυτές οι τιμές χρησιμοποιούνται στο BoneXpert για τον υπολογισμό των τιμών BHI SDS. Αυτός ο υπολογισμός εκτελείται αυτόματα με βάση την οστική ηλικία που προκύπτει από την ίδια ακτινογραφία χρησιμοποιώντας το BoneXpert [8]. Το BHI SDS αναφέρεται σε ένα στατιστικό μέτρο που χρησιμοποιείται στις αξιολογήσεις της οστικής υγείας των παιδιών. Το "SDS" σημαίνει βαθμολογία τυπικής απόκλισης, που είναι ένα μέτρο του πόσες τυπικές αποκλίσεις είναι πάνω ή κάτω από το μέσο όρο για έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Το BHI SDS συγκρίνει τον BHI ενός μεμονωμένου παιδιού με έναν πληθυσμό αναφοράς παιδιών της ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής. Χρησιμοποιώντας SDS αξιολογείται καλύτερα η υγεία των οστών ενός παιδιού σε σχέση με τους συνομηλίκους τους. Μια βαθμολογία BHI SDS πάνω από 0 υποδηλώνει ότι ένα παιδί έχει υψηλότερο από τον μέσο όρο δείκτη υγείας των οστών σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς, ενώ μια βαθμολογία κάτω από το 0 υποδηλώνει χαμηλότερη από το μέσο όρο υγεία των οστών. Βοηθά στην εντόπιση των ατόμων που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο οστικών παθήσεων και στην προσαρμογή των παρεμβάσεων για τη βελτιστοποίηση της υγείας και της ανάπτυξης των οστών.

Μετακαρπικός Δείκτης (MCI, Metacarpal Index)

Ο MCI είναι συνδυασμένο πάχος του φλοιού κανονικοποιημένο σε σχέση με τη διάμετρο του εξωτερικού οστού της θέσης μέτρησης, τον μεσαίο άξονα του δεύτερου μετακαρπίου ή τα τρία μεσομετακάρπια και των δύο χεριών. Το πλεονέκτημα του MCI είναι ότι μπορεί να μετρηθεί και σε ψηφιοποιημένες ακτινογραφίες, επιτρέποντας έτσι την συγκριτική εκτίμηση με προηγούμενες καταγραφές [9].

Το SDS του MCI, παρόμοιο με το BHI, είναι ένα στατιστικό μέτρο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της υγείας των οστών και της σκελετικής ανάπτυξης. Το MCI SDS συγκρίνει τον μετακαρπικό δείκτη ενός μεμονωμένου παιδιού με έναν πληθυσμό αναφοράς παιδιών της ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής. Χρησιμοποιώντας SDS, ο μετακαρπικός δείκτης ενός παιδιού συγκρίνεται με τον μέσο όρο των συνομηλίκων του, βοηθώντας στον εντοπισμό αποκλίσεων από τον κανόνα και στην αξιολόγηση της υγείας και ανάπτυξης των οστών. Ένα θετικό MCI SDS υποδηλώνει υψηλότερο από το μέσο όρο μετακαρπικό δείκτη σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς, ενώ ένα αρνητικό σκορ υποδεικνύει δείκτη χαμηλότερο από το μέσο όρο. Το MCI SDS, μαζί με άλλα μέτρα για την υγεία των οστών, βοηθά στην αξιολόγηση της σκελετικής ανάπτυξης, στον έγκαιρο εντοπισμό πιθανών προβλημάτων στα οστά και στην εφαρμογή παρεμβάσεων για την υποστήριξη της βέλτιστης υγείας των οστών.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως τόσο το BHI SDS, όσο και το MCI SDS στο λογισμικό BoneXpert δίνουν αυτόματα αποτέλεσμα που είναι προσαρμοσμένο για την οστική ηλικία των παιδιών και όχι για την χρονολογική ηλικία αυτών.

Ο μεταβολισμός του ασβεστίου και οι εργαστηριακές τιμές των παραμέτρων αυτών

Ο εργαστηριακός έλεγχος μεταβολισμού του ασβεστίου περιλαμβάνει μετρήσεις των τιμών του ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (P), της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της παραθορμόνης (PTH) και των επιπέδων της βιταμίνης D ορού, καθώς και μέτρηση του λόγου ασβεστίου προς κρεατινίνη (Ca/Cr) σε πρωινό δείγμα ούρων διώρου ή σε ούρα 24ώρου.

Η PTH και η βιταμίνη D είναι οι κύριοι ορμονικοί ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού και της ομοιόστασης του ασβεστίου και η παιδική και εφηβική φάση

αύξησης είναι κρίσιμης σημασίας για την εξασφάλιση της κορυφαίας οστικής μάζας. Η βιταμίνη D συντίθεται είτε μέσω ενδογενούς παραγωγής στο δέρμα κατά την έκθεση στο συστατικό UV-B (υπεριώδης B) του ηλιακού φωτός (80-90%), είτε λαμβάνεται μέσω διατροφικών πηγών (10-20%). Η χοληκαλσιφερόλη παράγεται στο δέρμα μετά από έκθεση στην UVB. Μετατρέπεται στο ήπαρ σε καλσιφεδιόλη (25-υδροξυβιταμίνη D), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται στους νεφρούς σε καλσιτριόλη (1,25-διυδροξυβιταμίνη D). Έτσι, ένας φυσιολογικός μεταβολισμός του ασβεστίου εξαρτάται κυρίως από την απευθείας έκθεση στον ήλιο και από την πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου από τη διατροφή [10]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D, μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να παρουσιάζει μη ειδικά συμπτώματα. Μπορεί να οδηγήσει σε ραχίτιδα, χαμηλή οστική πυκνότητα, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και να αυξήσει τον κίνδυνο εξωσκελετικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου, αυτοάνοσων νοσημάτων και καρκίνου [11]. Ως εκ τούτου, είναι μεγάλης σημασίας όχι μόνο για την υγεία των οστών αλλά και τη γενικότερη υγεία να γίνεται αξιολόγηση του μεταβολισμού του ασβεστίου με μέτρηση των βασικών παραμέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή της PTH και της βιταμίνης D [12].

Το φυσιολογικό εύρος για την 25-υδροξυβιταμίνη D ορού, η οποία είναι η κύρια μορφή βιταμίνης D που μετράται στο αίμα, ορίζεται ως εξής: Επάρκεια ≥ 30 ng/ml, Ανεπάρκεια 20–29 ng/ml, Έλλειψη < 20 ng/ml, Σοβαρή έλλειψη < 10 ng/ml [13]. Τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα βιταμίνης D [συγκεντρώσεις 25(OH)D στο πλάσμα ≥ 240 ng/ml] μπορεί επίσης να είναι επιβλαβή, προκαλώντας δυνητικά τοξικότητα [14]. Η τοξικότητα της βιταμίνης D προκαλείται συνήθως από μεγάλες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D και όχι από τη διατροφή ή την έκθεση στον ήλιο. Αυτό συμβαίνει επειδή το σώμα ρυθμίζει την ποσότητα της βιταμίνης D που παράγεται από την έκθεση στον ήλιο και ακόμη και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα δεν περιέχουν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D. Η κύρια συνέπεια της τοξικότητας της βιταμίνης D είναι η συσσώρευση ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεστιαμία), η οποία μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, αδυναμία και συχνουρία. Τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν σε πόνο στα οστά και προβλήματα στα νεφρά, όπως νεφρασβέστωση.

Τα επίπεδα της PTH αποτελούν τον ακριβέστερο δείκτη οστικού μεταβολισμού. Η αυξημένη συχνότητα ανεπάρκειας βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό έχει επίδραση στον καθορισμό των φυσιολογικών επιπέδων της PTH. Τα επίπεδα της PTH όμως

επηρεάζονται και από πολλούς ακόμα παράγοντες, όπως η νεφρική λειτουργία, το φύλο, η ηλικία και το BMI. Το φυσιολογικό εύρος για τα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στα παιδιά ορίζεται μεταξύ 15 και 45 pg/mL. Η ερμηνεία των επιπέδων της PTH θα πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με μετρήσεις των επιπέδων Ca και βιταμίνης D, καθώς και με την αντίστοιχη κλινική αξιολόγηση. Στη μελέτη μας φυσιολογικές τιμές PTH ορίζονται οι τιμές μεταξύ 15-45 pg/mL με βέλτιστα τα επίπεδα PTH 15-34,99 pg/mL. Υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός ορίζονται τα επίπεδα PTH (45,1-65 pg/mL), ενώ υπερπαραθυρεοειδισμός επίπεδα PTH (> 65 pg/mL). Ακόμη, «υποπαραθυρεοειδισμός» ορίζονται τα κατεσταλμένα επίπεδα PTH < 15 pg/mL [15]. Είναι σημαντικό να τονισθεί πως η PTH είναι πολύ ευαίσθητη ορμόνη και χρειάζεται να τηρηθούν ειδικές συνθήκες άμεσης φυγοκέντρωσης και κατάψυξης μετά τη λήψη του δείγματος.

Age, years	Subjects, n	Centiles of PTH levels, pg/ml						
		3rd	10th	25th	50th	75th	90th	97th
2.1–4.0	199	9.00	11.00	14.80	19.00	28.00	33.80	36.00
4.1–6.0	200	7.62	9.09	14.60	19.00	31.00	35.00	36.45
6.1–8.0	213	7.93	9.50	14.80	20.00	31.60	35.10	38.75
8.1–10.0	189	9.50	13.00	17.05	26.00	34.00	40.20	45.00
10.1–12.0	177	9.25	12.00	18.00	26.50	32.00	35.90	42.90
12.1–14.0	201	9.14	11.04	15.30	22.10	29.15	34.20	36.00
14.1–16.0	197	9.00	12.10	18.10	24.15	31.00	35.15	36.10
16.1–18.0	204	9.07	11.15	15.25	19.00	26.00	32.00	35.25

Πίνακας 1. Οι εκατοστιαίες θέσεις της PTH στον ορό σε παιδιά και εφήβους από την Ιταλία σύμφωνα με τις διάφορες ηλικιακές ομάδες [15].

	Subjects, n	Centiles of PTH levels, pg/ml						
		3rd	10th	25th	50th	75th	90th	97th
Total	1,580	9.00	11.00	15.00	23.00	31.60	35.00	39.25
Boys	731	9.00	11.00	15.00	23.00	32.00	36.00	42.20
Girls	849	8.90	11.00	15.00	23.10	31.00	34.05	36.70
Children	841	8.00	11.00	15.00	22.10	32.00	36.00	42.00
Adolescents	739	9.00	12.00	16.00	23.10	31.00	34.00	36.60

Πίνακας 2. Σύνοψη δεδομένων της PTH στον ορό σε εκατοστιαίες θέσεις σε Ιταλούς [15].

Το φυσιολογικό εύρος των επιπέδων Ca στα παιδιά για το ολικό Ca ορού είναι τυπικά μεταξύ 8,8 και 10,8 mg/dL [16].

Παρομοίως, και τα επίπεδα P στα παιδιά ορίζονται μεταξύ 3,5 και 5,5 mg/dL. Επιπλέον, τα επίπεδα P επηρεάζονται από παράγοντες όπως η πρόσληψη P από τη διατροφή, η λειτουργία των νεφρών και η ρύθμιση των ορμονών. Ο P παίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία των οστών, στον ενεργειακό μεταβολισμό και στην κυτταρική λειτουργία. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα P στα παιδιά μπορεί να είναι ενδεικτικά διαφόρων καταστάσεων υγείας (όπως η φωσφατουρική ραχίτιδα) [17]. Έτσι, τα επίπεδα P θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με άλλες εργαστηριακές τιμές και σε συνάρτηση με κλινική αξιολόγηση.

Τα επίπεδα ALP στα παιδιά μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την ανάπτυξη. Η ALP είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε διάφορους ιστούς του σώματος, όπως το ήπαρ, τα οστά, οι νεφροί και το έντερο. Επηρεάζει τον σχηματισμό των οστών, τη λειτουργία του ήπατος και τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Τα φυσιολογικά επίπεδα ALP στα βρέφη (0-6 μηνών) είναι συνήθως υψηλότερα από τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες. Το εύρος αναφοράς της ALP είναι 81,9 -350,3 IU/L στην ομάδα ηλικίας 0-6 ετών και 48,8-445,9 IU/L στην ομάδα ηλικίας 6-12 ετών [18]. Επιπλέον, τα επίπεδα ALP μπορεί να αυξομειώνονται ως ανταπόκριση σε αυξητικές εκρήξεις και στην ανάπτυξη των οστών. Τα αυξημένα επίπεδα ALP στα παιδιά μπορεί να καταδεικνύουν διαταραχές των οστών (π.χ. ραχίτιδα), ηπατική νόσο, απόφραξη του χοληδόχου πόρου ή γενετικές διαταραχές. Αντίθετα, τα χαμηλά επίπεδα ALP είναι λιγότερο συχνά, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν σε καταστάσεις όπως η υποφωσφατασία, μια σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξασθενημένη επιμετάλλωση των οστών.

Ο λόγος Ca/Cr στα ούρα είναι μια μέτρηση που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της απέκκρισης Ca στα ούρα σε σχέση με την Cr, η οποία είναι ένα απόβλητο προϊόν του μεταβολισμού των μυών. Αυτή η αναλογία είναι πολύ χρήσιμη στην αξιολόγηση του μεταβολισμού του Ca και της νεφρικής λειτουργίας στον άνθρωπο. Τα φυσιολογικά όρια αναφοράς για το λόγο Ca/Cr ούρων (mg/dL) είναι για βρέφη < 6 μηνών: < 0,8, για βρέφη 6-12 μηνών: < 0,6, για παιδιά ηλικίας 1-2 ετών: < 0,81, για παιδιά ηλικίας 1-3 ετών: < 0,53, για παιδιά ηλικίας 4-5 ετών: < 0,39, για παιδιά ηλικίας 6-7 ετών: <

0,28 και για παιδιά ηλικίας >7 ετών: < 0,21. Τιμές άνω του 0,21 υποδηλώνουν υπερασβεστιουρία [19]. Ανωμαλίες στο λόγο Ca/Cr περιλαμβάνουν την υπερασβεστιουρία (υπερβολική απέκκριση Ca στα ούρα), και την υποασβεστιουρία (μειωμένη απέκκριση Ca στα ούρα), η οποία θα πρέπει να αξιολογηθεί σε συνάρτηση με τα επίπεδα του Ca, του P, της Cr και της PTH στο αίμα, ώστε σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα να τεθεί η σωστή διάγνωση (π.χ. προεκλαμψία στην εγκυμοσύνη, υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία).

Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις της PTH, της βιταμίνης D, του Ca και του P διαφέρουν κατά την παιδική και εφηβική ηλικία και εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον έλεγχο και τη θεραπεία ανισορροπιών στον μεταβολισμό των οστών. Η 25-OH-D ορού είναι ο καλύτερος δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D, καθώς αντικατοπτρίζει τόσο τη διαιτητική βιταμίνη D όσο και τη βιταμίνη D που παράγεται ενδογενώς.

Συνηθέστερες μορφές διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου που θα μπορούσαν να ανιχνευτούν πρώιμα χρησιμοποιώντας του δείκτες υγείας των οστών

Η συχνότερη διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου στα παιδιά είναι η σιτιογενής ραχίτιδα. Χαμηλή οστική πυκνότητα θα πρέπει να οδηγεί σε περαιτέρω έλεγχο για άλλες διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, όπως είναι ο υπερπαραθυρεοειδισμός και γενετικά αίτια, όπως η ατελής οστεογένεση.

Η ραχίτιδα αποτελεί μια ασθένεια, η οποία σχετίζεται με διαταραχές στην ισορροπία του Ca και των φωσφορικών αλάτων στο σώμα, με σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των οστών για τα παιδιά - συχνά επιφέροντας καθυστέρηση στην ανάπτυξη (βραχύ ανάστημα) και παραμορφώσεις των αρθρώσεων. Αυτή η διαταραχή προκύπτει κυρίως από έλλειψη βιταμίνης D, Ca ή/και φωσφορικών αλάτων, οι οποίοι είναι τρεις βασικοί συντελεστές που εξασφαλίζουν τον υγιή σχηματισμό των οστών. Η βιταμίνη D και η PTH παρεμβαίνει για να βοηθήσει το σώμα να απορροφήσει αυτά τα δύο θρεπτικά συστατικά από τις πηγές τροφής. Όταν υπάρχει ανεπάρκεια οποιουδήποτε συστατικού από των τριών, τα οστά μπορεί να γίνουν μαλακά, αδύναμα και επιρρεπή σε παραμορφώσεις. Τα συμπτώματα της ραχίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν καθυστερημένη ανάπτυξη, μαλακά ή αδύναμα οστά, κυρτωμένα κάτω άκρα, μυϊκή

αδυναμία και πόνο ή ευαισθησία στα οστά, ειδικά στη σπονδυλική στήλη, τη λεκάνη και τα κάτω άκρα. Η διάγνωση συνήθως περιλαμβάνει έναν συνδυασμό κλινικής αξιολόγησης, εξετάσεων αίματος για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, Ca και φωσφορικών αλάτων, καθώς και απεικονιστικές μεθόδους όπως ακτινογραφίες ή σαρώσεις οστικής πυκνότητας για την αξιολόγηση της δομής και της πυκνότητας των οστών. Η ραχίτιδα ταξινομείται σε 2 μεγάλες ομάδες με βάση τα επίπεδα φωσφορικών ή Ca: φωσφοπενικό και αβσεστιοπενικό. [20] Η γνώση της κατηγοριοποίησης του τύπου της ραχίτιδας είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση και τη σωστή αντιμετώπιση. Η διατροφική (σιτιογενής) ραχίτιδα μπορεί να προληφθεί μέσω της επαρκούς πρόσληψης βιταμίνης D, τόσο μέσω της διατροφικής έκθεσης, όσο και της έκθεσης στο ηλιακό φως και της επαρκούς πρόσληψής Ca. Υπάρχουν και άλλοι υποτύποι ραχίτιδας, όπως ραχίτιδα τύπου 1 ή 2 [ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D (λόγω ελαττωμάτων στον μεταβολισμό της βιταμίνης D)], η δευτεροπαθής ραχίτιδα λόγω νεφρικής ανεπάρκειας και η φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (X-linked hypophosphatemia -XLH). Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες για την πρόληψη περαιτέρω οστικής βλάβης, την υποστήριξη της υγιούς ανάπτυξης και τη μείωση του κινδύνου μακροχρόνιων επιπλοκών, όπως σκελετικές παραμορφώσεις και σκελετική αναπηρία [17].

Ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από επίπεδα PTH >45 pg/ml με φυσιολογικά επίπεδα ολικού και ιονισμένου Ca στον ορό και απουσία καταστάσεων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, όπως η νεφρική ανεπάρκεια. Είτε οφείλεται σε μερική αντίσταση του οργάνου-στόχος (ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός-PHP: αντίσταση στην TSH και την PTH, GNAS mutations), είτε αποτελεί προστάδιο του υπερασβεστιαϊκού υπερπαραθυρεοειδισμού. Το 15-20% θα προχωρήσει σε υπερασβεστιαϊκό υπερπαραθυρεοειδισμό στα επόμενα χρόνια με αυξημένη πιθανότητα μειωμένης οστικής πυκνότητας. Εφόσον ανιχνευτεί πρέπει να διορθώνεται, καθώς μπορεί να επηρεάσει την οστική επιμετάλλωση και την κατάκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας [21].

Η ατελής οστεογένεση, που συχνά αναφέρεται ως ασθένεια των εύθραυστων οστών, είναι μια δομική γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εύθραυστα οστά, στα οποία εύκολα συμβαίνουν κατάγματα χωρίς κάποια εμφανή αιτία. Είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των ατόμων με ατελή οστεογένεση έχουν μεταλλάξεις στο COL1A1 ή COL1A2, τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν τις άλφα-αλυσίδες κολλαγόνου τύπου I,

μιας πρωτεΐνης που παρέχει δομή και δύναμη στα οστά. Τελευταία, ελαττώματα σε τουλάχιστον 17 άλλα γονίδια έχουν συνδεθεί με την ατελή οστεογένεση. Ωστόσο, σχεδόν όλα τα άτομα με τυπικό φαινότυπο ατελούς οστεογένεσης έχουν μετάλλαξη σε ένα από τα επί του παρόντος γνωστά γονίδια [22]. Στα παιδιά με ατελή οστεογένεση, τα οστά είναι αδύναμα και επιρρεπή σε κατάγματα, τα οποία μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια καθημερινών δραστηριοτήτων ή ακόμα και μετά από ήπιο τραύμα. Η σοβαρότητα της πάθησης μπορεί να ποικίλλει, από ήπια έως σοβαρή και μπορεί να επηρεάσει με διάφορους τρόπους τη ζωή των ατόμων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κατάγματα οστών (που συχνά ξεκινούν στη βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία), παραμορφώσεις των οστών π.χ. σκυμμένα κάτω ή άνω άκρα, καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης (σκολίωση). Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι το κοντό ανάστημα, η υπερελαστικότητα των αρθρώσεων και οι κυανοί σκληροί χιτώνες [23], ενώ πρόσφατα έχουν ανακαλυφθεί και περιστατικά, χωρίς μεταλλάξεις στο COL1A1 ή COL1A2, σε περιπτώσεις ενδομήτριων καταγμάτων με άλλα γενετικά αίτια σε συνδυασμό και με το σύνδρομο Ehlers-Danlos [24].

Οστεοπενία και οστεοπόρωση

Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση αποτελούν και οι δύο καταστάσεις, οι οποίες επηρεάζουν την υγεία των οστών, αλλά διαφέρουν ως προς τη σοβαρότητα και την έκταση της απώλειας οστικής πυκνότητας (BMD).

Η οστεοπενία αναφέρεται σε μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη από τη φυσιολογική οστική πυκνότητα, αλλά τα οστά δεν είναι τόσο σοβαρά εξασθενημένα όσο στην οστεοπόρωση. Μπορεί να είναι πρώιμο στάδιο της οστεοπόρωσης ή μπορεί να υποδεικνύει μη βέλτιστη υγεία των οστών χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Η οστεοπενία θεωρείται συχνά μια ηπιότερη μορφή οστικής απώλειας και ο κίνδυνος καταγμάτων είναι συνήθως χαμηλότερος σε σύγκριση με την οστεοπόρωση. Εμφανίζεται συχνότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ωστόσο εμφανίζεται και στα παιδιά, χωρίς να υπάρχουν αρκετές έρευνες που να προσδιορίζουν το ποσοστό εμφάνισης της σε αυτά. Στα παιδιά, η οστεοπενία προκαλείται από τους ίδιους παράγοντες που προκαλούν σιτιογενή ραχίτιδα ή και δευτερογενώς από ασθένειες που προκαλούν δυσαπορρόφηση όπως η κοιλιοκάκη, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η κυστική ίνωση, από νεφρική βλάβη (νεφρική

ανεπάρκεια), από διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας κ.ά. Φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων ή ακόμη και άσθματος, μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την υγεία των οστών και να αυξήσουν τον κίνδυνο οστεοπενίας. Τα συμπτώματα της οστεοπενίας στα παιδιά μπορεί να μην είναι ορατά έως ότου συμβεί ένα κατάγμα ή ο έλεγχος οστικής πυκνότητας αποκαλύψει χαμηλότερη από το φυσιολογικό οστική πυκνότητα. Ωστόσο, σημεία όπως επαναλαμβανόμενα κατάγματα, πόνος στα οστά ή καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη μπορεί να εγείρουν υποψίες χαμηλής οστικής πυκνότητας. Η διάγνωση συνήθως εμπεριέχει έναν συνδυασμό κλινικής αξιολόγησης, ατομικού ιστορικού, εργαστηριακών εξετάσεων και ελέγχου οστικής πυκνότητας. Η θεραπεία στοχεύει στη βελτιστοποίηση της υγείας των οστών και στην πρόληψη των καταγμάτων. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει συμπληρώματα διατροφής με Ca και βιταμίνη D, διατροφικές τροποποιήσεις για να διασφαλιστεί η επαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, σωματική δραστηριότητα για την προώθηση της αντοχής και της πυκνότητας των οστών και διαχείριση υποκείμενων ιατρικών καταστάσεων που συμβάλλουν στην οστεοπενία. Η έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση της οστεοπενίας στα παιδιά και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μακροχρόνιων επιπλοκών όπως η οστεοπόρωση και τα κατάγματα [25].

Η οστεοπόρωση είναι μια πιο σοβαρή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα και δομική φθορά του οστικού ιστού, που οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων. Στα παιδιά, η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή από ότι στους ενήλικες, αλλά μπορεί να εμφανιστεί λόγω διαφόρων παραγόντων όπως γενετικές διαταραχές, χρόνιες ασθένειες, ορμονικές ανισορροπίες ή χρήση φαρμάκων. Η πιο κοινή πρωτοπαθής διαταραχή των οστών που οδηγεί σε οστεοπόρωση είναι η ατελής οστεογένεση. Εκτός από την ατελή οστεογένεση, η υποφωσφαταιμία μπορεί επίσης να επηρεάσει τον σχηματισμό και την επιμετάλλωση των οστών και να οδηγήσει σε οστεοπόρωση. Χρόνιες παθήσεις που επηρεάζουν επίσης τον μεταβολισμό των οστών, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η κυστική ίνωση ή η νεφρική νόσος, μπορούν να συμβάλουν στην οστεοπόρωση στα παιδιά. Η μακροχρόνια χρήση φαρμάκων, όπως τα κορτικοστεροειδή, μπορεί να αποδυναμώσει τα οστά και να αυξήσει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Η ανεπαρκής πρόσληψη Ca, βιταμίνης D και άλλων θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για την υγεία των οστών μπορεί να βλάψει την

ανόργανη επιμετάλλωση των οστών και να αυξήσει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Τα συμπτώματα της οστεοπόρωσης στα παιδιά μπορεί να μην είναι εμφανή, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην οστεοπενία. Ωστόσο, υπάρχουν σημεία όπως επαναλαμβανόμενα κατάγματα, πόνος στα οστά ή αργή σωματική ανάπτυξη που μπορεί να εγείρουν υποψίες για οστεοπόρωση στα παιδιά [26,27].

Συνοπτικά, η οστεοπενία και η οστεοπόρωση αντιπροσωπεύουν διαφορετικά στάδια επιδείνωσης της υγείας των οστών, με την οστεοπόρωση να είναι πιο σοβαρή και να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων και επιπλοκών. Η έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση είναι απαραίτητες και για τις δύο καταστάσεις για τη βελτιστοποίηση της υγείας των οστών και την πρόληψη μακροχρόνιων επιπλοκών [27,28].

Διαγνωστικά κριτήρια για την οστεοπόρωση σε παιδιά και εφήβους σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρεία Κλινικής Πυκνομετρίας είναι: 1. Ένα κλινικά σημαντικό ιστορικό καταγματος και 2. Χαμηλή οστική πυκνότητα ή περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα της σπονδυλικής στήλης ή του συνολικού σώματος, η οποία ορίζεται ως βαθμολογία $Z \leq -2$ προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο και το μέγεθος του σώματος, ανάλογα με την περίπτωση [29].

ΣΚΟΠΟΣ

Μέχρι σήμερα, η DXA είναι το αναγνωρισμένο πρότυπο αναφοράς για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας σε παιδιά. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί και γεννάται η ανάγκη χρήσης νεότερων και βελτιωμένων εργαλείων για τον υπολογισμό της οστικής υγείας στα παιδιά. Σε παγκόσμιο επίπεδο δεν υπάρχουν αρκετές έρευνες που να αναφέρονται στη χρήση των δεικτών BHI και MCI στην κλινική πράξη και στη συσχέτιση τους με τον μεταβολισμό του ασβεστίου στα παιδιά, και ειδικά σε τόσο μεγάλο αριθμό ασθενών. Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ανάδειξη του οφέλους της χρήσης των δεικτών BHI και MCI στην κλινική πράξη για την πρόωμη ανίχνευση παιδιών και εφήβων με διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου όπως είναι ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός, η σιτιογενής ραχίτιδα και η ατελής οστεογένεση ή άλλες μορφές ραχίτιδας. Η επίτευξη πρόωμης διάγνωσης και η συνακόλουθη αντιμετώπιση των όποιων διαταραχών θα συμβάλλει στο βέλτιστο αποτέλεσμα στην οστική και γενικότερη υγεία των παιδιών. Ταυτόχρονα, αποτελεί ένα παράδειγμα του πως η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να συνεισφέρει στην παιδιατρική και μάλιστα με μία απλή εξέταση, όπως η ακτινογραφία οστικής ηλικίας, που εκτελείται πολύ συχνά για την αξιολόγηση της οστικής ωρίμανσης και αύξησης στα παιδιά.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η έρευνα αυτή αποτελεί αναδρομική, μη-παρεμβατική μελέτη με χρήση ανώνυμων εργαστηριακών δεδομένων σε παιδιά που έχουν εξεταστεί για οποιοδήποτε λόγο, εξαιρουμένων γνωστών αιτιών οστικής νόσου και οστικού μεταβολισμού, στο παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο και τα δεδομένα τους έχουν καταχωρηθεί στο εγγεγραμμένο ελεύθερο λογισμικό «Growth Analyzer 3.5 (2001-2006) Dutch Growth Foundation» και παράλληλα έχουν πραγματοποιήσει ακτινογραφία οστικής ωρίμανσης.

Η μελέτη περιλαμβάνει 2.355 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1,01 ετών έως 18,43 ετών. Ο έλεγχος της οστικής ωρίμανσης μέσω του λογισμικού BoneXpert στους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε από τον Αύγουστο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2024.

Έγινε συσχέτιση του BHI SDS και του MCI SDS με τις παραμέτρους του μεταβολισμού Ca σε παιδιά και εφήβους, στα οποία ελέγχθηκε η οστική ωρίμανση [οστική ηλικία με το λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης (AI) BoneXpert – Version 3.2.2 (Visiana, Denmark)]. Συγκεκριμένα, οι παράμετροι που συλλέχθηκαν ανά ασθενή ήταν οι BHI SDS, MCI SDS, BMI SDS, Ca, Vit 25(OH)D, PTH, ALP, P, Ca/Cr σε δείγμα ούρων διώρου (σε όσα αυτό ήταν εφικτό).

Εκτός από τα επίπεδα της Vit 25(OH)D και της PTH μεμονωμένα, έγινε προσπάθεια εντοπισμού ενός δείκτη, είτε του λόγου PTH/D₃ (που έχει εξεταστεί σε ορισμένες έρευνες) [30], είτε του γινομένου D₃ x PTH (το οποίο όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε δεν έχει αξιολογηθεί στην υπάρχουσα βιβλιογραφία) που να λαμβάνει υπόψη και τις δύο αυτές βασικές παραμέτρους.

Για λόγους κατάταξης τα BHI/MCI SDS ορίστηκαν ως: φυσιολογικά όταν οι τιμές τους ήταν > -1 , συμβατά με οστεοπενία όταν ήταν ≤ -1 και > -2 , και συμβατά με οστεοπόρωση όταν ήταν ≤ -2 .

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το «Statistical analyses XLSTAT PREMIUM version 2023.1.4 (© Addinsoft).

Στατιστική Ανάλυση

ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Ελέγχθηκε η γραμμική συσχέτιση μεταξύ: 1) της D3 και των BHI/MCI SDS, 2) της PTH και των BHI/MCI SDS, 3) του γινομένου D3 x PTH και των BHI/MCI SDS.

Ο συντελεστής προσδιορισμού (R^2) είναι ένας αριθμός μεταξύ 0 και 1 που μετρά πόσο καλά ένα στατιστικό μοντέλο προβλέπει ένα αποτέλεσμα. Εάν το R^2 ισούται με μηδέν (0), τότε το μοντέλο δεν προβλέπει το αποτέλεσμα. Εάν το R^2 είναι μεταξύ του μηδέν (0) και του ένα (1), τότε το μοντέλο προβλέπει εν μέρει το αποτέλεσμα. Εάν το R^2 ισούται με ένα (1), τότε το μοντέλο προβλέπει τέλεια το αποτέλεσμα. Ο τύπος του χρησιμοποιείται είναι ο $R^2 = (r)^2$, όπου r είναι ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson [31].

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος μέτρησης μιας γραμμικής συσχέτισης. Είναι ένας αριθμός μεταξύ -1 και 1 που μετρά την ισχύ και την κατεύθυνση της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) είναι ανάμεσα από το μηδέν (0) και το ένα (1), τότε υπάρχει θετική συσχέτιση, δηλαδή όταν μια μεταβλητή αλλάζει, η άλλη μεταβλητή αλλάζει προς την ίδια κατεύθυνση. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) είναι μηδέν (0), τότε δεν υπάρχει καμία συσχέτιση και καμία σχέση μεταξύ των μεταβλητών. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) είναι ανάμεσα από το μηδέν (0) και το μείον ένα (-1), τότε υπάρχει αρνητική συσχέτιση, δηλαδή όταν μια μεταβλητή αλλάζει, η άλλη μεταβλητή αλλάζει προς την αντίθετη κατεύθυνση [32].

Αν και οι ερμηνείες της δύναμης της σχέσης ποικίλλουν μεταξύ των κλάδων, ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 3) παρέχει γενικούς εμπειρικούς κανόνες:

Τιμή του συντελεστή συσχέτισης Pearson (r)	Βαθμός συσχέτισης	Κατεύθυνση
$>0,5$	Ισχυρός	Θετική
$0,3 < r < 0,5$	Μέτριος	Θετική
$0 < r < 0,3$	Ασθενής	Θετική
0	Κανένας	Καμία
$-0,3 < r < 0$	Ασθενής	Αρνητική
$-0,5 < r < -0,3$	Μέτριος	Αρνητική
$< -0,5$	Ισχυρός	Αρνητική

Πίνακας 3

Σε πολυπαραγοντικές νόσους, όπως είναι η οστεοπενία και η οστεοπόρωση, ένας δείκτης $R^2 > 0,2$ σε δεδομένα πραγματικού κόσμου (real world data) με πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών όπως στη δική μας μελέτη, θα πρέπει να εκληφθεί ως ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικός.

T-TEST

Πραγματοποιήθηκαν t-test μεταξύ: 1) της D_3 σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση, 2) της PTH σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση, 3) του γινομένου $D_3 \times PTH$ σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση.

Το τεστ t είναι μια στατιστική δοκιμή που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση των μέσων (mean) δύο ομάδων. Χρησιμοποιείται στον έλεγχο υποθέσεων, με μηδενική υπόθεση (H_0) ότι η διαφορά στα μέσα της ομάδας είναι μηδέν και με εναλλακτική υπόθεση (H_a) ότι η διαφορά στα μέσα της ομάδας είναι διαφορετική από το μηδέν.

Ένα τεστ t μετρά τη διαφορά στα μέσα της ομάδας διαιρούμενη με το συγκεντρωμένο τυπικό σφάλμα των μέσων των δύο ομάδων. Με αυτόν τον τρόπο, υπολογίζει έναν αριθμό (την τιμή t) που απεικονίζει το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ των δύο μέσων της ομάδας που συγκρίνονται και εκτιμά την πιθανότητα αυτή η διαφορά να υπάρχει καθαρά τυχαία (p) [33]

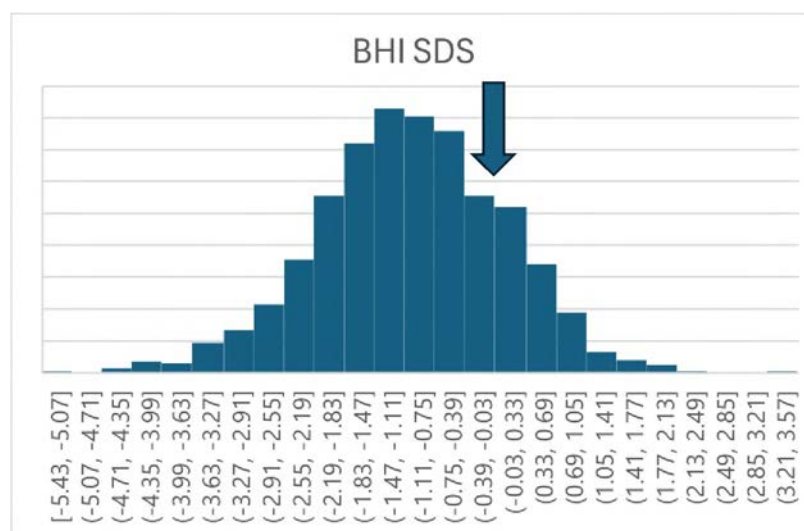
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πρόκειται για ένα σύνολο 2.355 ασθενών, μέσης χρονολογικής ηλικίας 9,79 ετών (1,01-18,43 έτη). Η αντίστοιχη μέση οστική ηλικία είναι τα 10,2 έτη (1,01-18,95 έτη).

Από το σύνολο αυτών οι 1.259 είναι άρρενες με ποσοστό 53,46%, μέση χρονολογική ηλικία τα 10,62 έτη (1,6 έως 18,43 έτη) και μέση οστική ηλικία τα 10,98 έτη (1,51-18,95 έτη). Το 46,54% αποτελούν τα θήλεα, 1.096 σε αριθμό. Η μέση χρονολογική ηλικία αυτών ανέρχεται στα 8,84 έτη (1,01-17,19 έτη) και μέση οστική ηλικία 9,3 έτη (1,01-17,27 έτη).

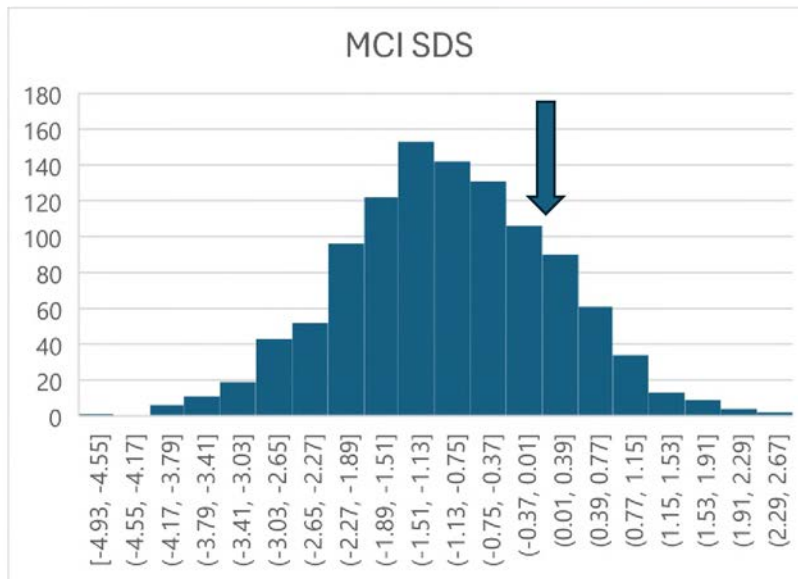
Το BHI SDS μετρήθηκε σε 1.260 ασθενείς. Η μέση τιμή (mean) του BHI SDS ήταν -1,039 (SD= 1,106) με ελάχιστο -5,43 και μέγιστο 3,29. Αντίστοιχα, το MCI SDS μετρήθηκε σε 1.095 ασθενείς και η μέση τιμή (mean) του ήταν -0,978 (SD= 1,121) με ελάχιστο -4,93 και μέγιστο 2,31.

Η κατανομή του BHI SDS και του MCI SDS είναι πανομοιότυπη ($p < 0,001$) όπως φαίνεται στα παρακάτω ιστογράμματα:



Το βέλος δείχνει το σημείο όπου το BHI SDS=0

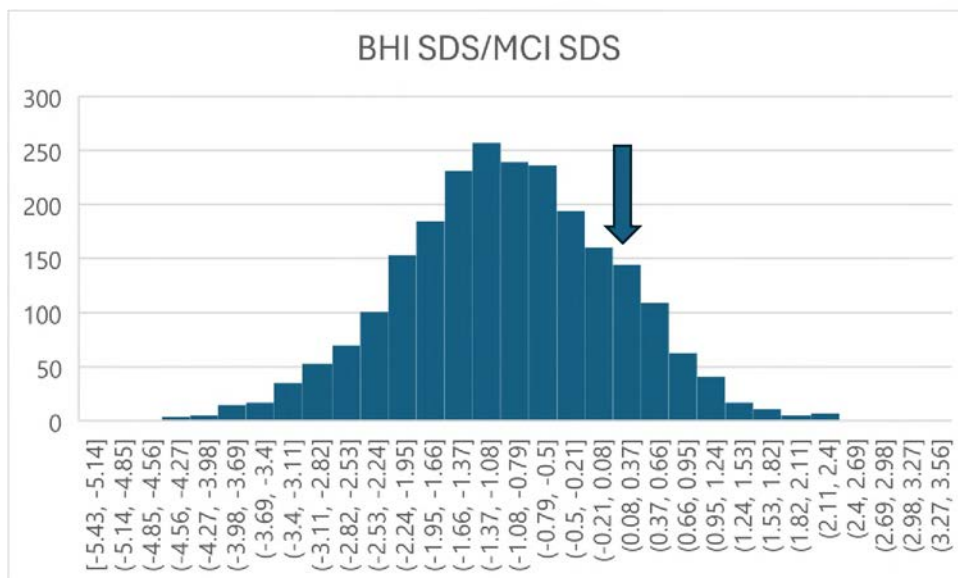
Ιστόγραμμα 1



Το βέλος δείχνει το σημείο όπου το MCI SDS=0

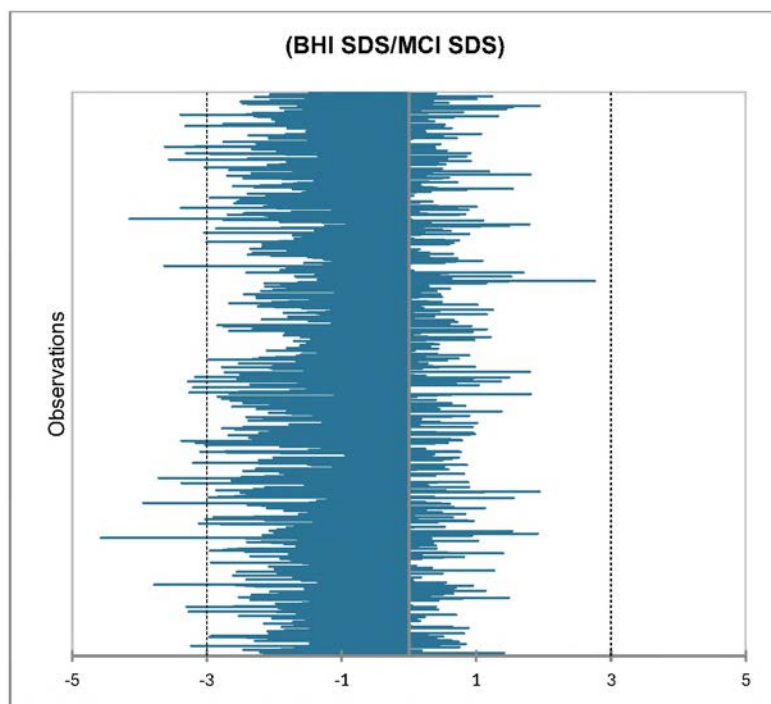
Ιστόγραμμα 2

Οπότε, προκύπτει το συμπέρασμα ότι το BHI SDS και το MCI SDS έχουν ισότιμη διαγνωστική αξία, και έτσι μπορούμε να τα θεωρήσουμε ως μία ενιαία τιμή SDS:



Το βέλος δείχνει το σημείο όπου το BHI/MCI SDS=0

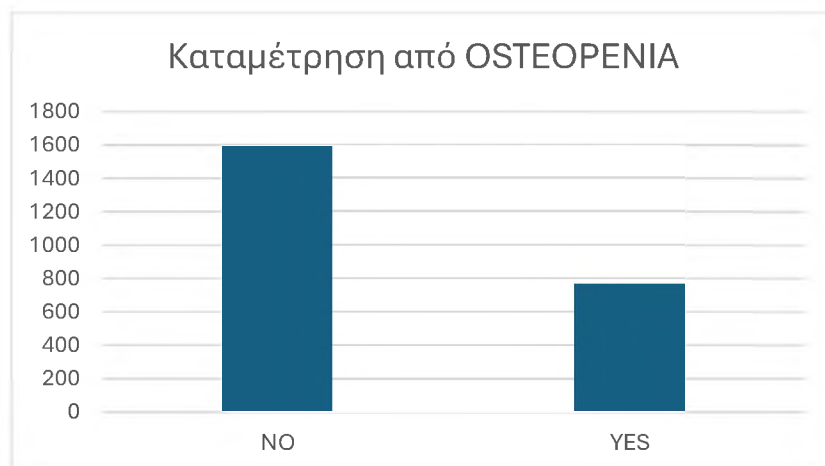
Ιστόγραμμα 3



Εικόνα 1

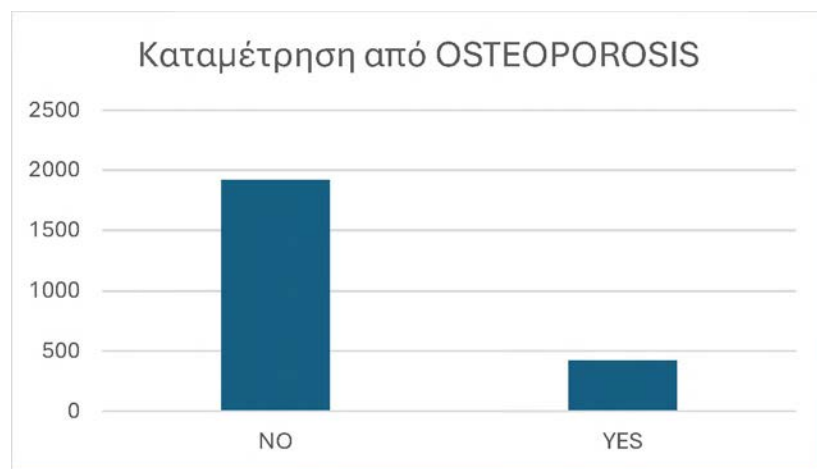
Είναι προφανές, όπως φαίνεται και από τα Ιστογράμματα 1-3, αλλά και από την Εικόνα 1 ότι έχουμε μη-κανονική κατανομή των BHI/MCI SDS στον παιδιατρικό πληθυσμό της έρευνας με κλίση της κατανομής προς τα αριστερά (αρνητική κλίση) και αυτό είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0,005$).

Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη εργασία οι 767 παρουσίαζαν οστεοπενία, δηλαδή το BHI SDS ή το MCI SDS κυμαίνονταν από -1 έως -1,99 και το ποσοστό τους ανέρχεται στο 32,56%.



Εικόνα 2

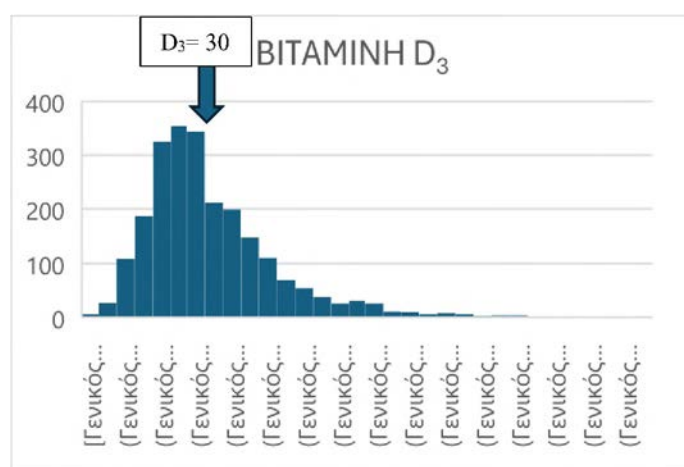
Επιπλέον, 430 ασθενείς παρουσίαζαν οστεοπόρωση, δηλαδή το BHI SDS ή το MCI SDS αυτών ήταν ≤ -2 , με ποσοστό 18,25 %.



Εικόνα 3

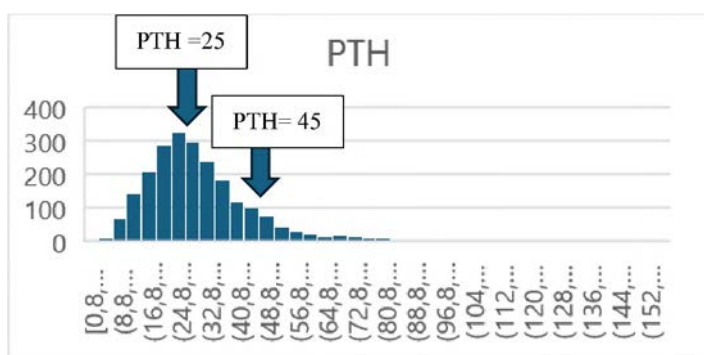
Φυσιολογική οστική πυκνότητα (BHI/MCI SDS: -1 έως 1) είχαν 1.083 ασθενείς (46%), ενώ υψηλή οστική πυκνότητα (BHI/MCI SDS: >1) μόλις 75 ασθενείς (3,19 %)

Από τους 2.355 ασθενείς της μελέτης, είχαμε αποτελέσματα της Βιταμίνης D₃ (25-υδροξυβιταμίνη D) σε 2.321. Από αυτούς οι 1.077 (46,4 %) είχαν επάρκεια Βιταμίνης D₃ (>30 ng/ml), 915 ασθενείς (39,4 %) ανεπάρκεια Βιταμίνης D₃ (20-29 ng/ml), 316 ασθενείς (13,6 %) ήπια έλλειψη Βιταμίνης D₃ (10-19,9 ng/ml) και οι υπόλοιποι 13 (0,6 %) σοβαρή έλλειψη Βιταμίνης D₃ (<10 ng/ml). Η μέγιστη τιμή Βιταμίνης D₃ που μετρήθηκε ήταν 123 ng/mL, ενώ η ελάχιστη 5,1 ng/mL. Παρακάτω βλέπουμε το ιστόγραμμα με τις διάφορες τιμές της Βιταμίνης D₃ στο σύνολο των ασθενών.



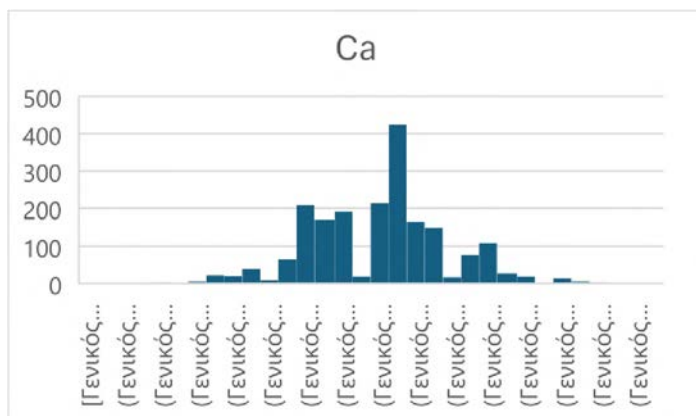
Ιστόγραμμα 4

Αντίστοιχα, για την PTH είχαμε αποτελέσματα για τους 2.234 ασθενείς από τους 2.355 της μελέτης. Από αυτούς οι 1758 (78,69 %) είχαν φυσιολογικά επίπεδα PTH (15-45 pg/mL), με τους 1.331 (59,58 %) να έχουν τα βέλτιστα επίπεδα PTH (15-34,99 pg/mL), οι 259 (11,6 %) υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό (45,1-65 pg/mL), οι 85 (3,8 %) υπερπαραθυρεοειδισμό (> 65 pg/mL) και οι 132 (5,91 %) είχαν υποπαραθυρεοειδισμό (<15 pg/mL) με τους εργαστηριακούς περιορισμούς που έχουν αναφερθεί παραπάνω σχετικά με την ανεύρεση φυσιολογικών επιπέδων PTH. Συνολικά το 15,4% είχαν αυξημένη PTH. Παρακάτω βλέπουμε το ιστόγραμμα με τις διάφορες τιμές της PTH στο σύνολο των ασθενών.



Ιστόγραμμα 5

Το ασβέστιο (Ca) μετρήθηκε σε 1.983 ασθενείς. Ο μέσος όρος του ήταν 9,86 με ελάχιστο το 8,2 και μέγιστο το 11,3. Από αυτούς 7 είχαν ασβέστιο < 8,8 mg/dL και 11 ασθενείς Ca > 10,8 mg/dL. Οι υπόλοιποι 1.965 ασθενείς είχαν τιμές ασβεστίου 8,8-10,8 mg/dL. Όπως φαίνεται και στο παρακάτω ιστόγραμμα η πλειοψηφία των ασθενών είχαν τιμές ασβεστίου από 9,4 mg/dL έως 10,1 mg/dL.



Ιστόγραμμα 6

Οι τιμές του φωσφόρου (P) μετρήθηκαν σε 1.889 ασθενείς. Οι 333 εξ' αυτών είχαν P >5,5 mg/dL, οι 4 είχαν P < 3,5 και οι υπόλοιποι 1.552 τιμές P από 3,5 έως 5,5 mg/dL.

Η Αλκαλική Φωσφατάση (ALP) μετρήθηκε σε 1.968 ασθενείς και οι τιμές της κυμαίνονταν από 11 έως 3.410 IU/L.

Ο λόγος ασβεστίου προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων διώρου μετρήθηκε σε 31 ασθενείς. Οι τιμές κυμαίνονταν από 0,001 έως 0,48.

Το BMI SDS μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και ο μέσος όρος του ήταν 0,77 με ελάχιστο -5,39 και μέγιστο 4.

ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Αρχικά ελέγχθηκε η γραμμική συσχέτιση μεταξύ: 1) της D3 και των BHI/MCI SDS, 2) της PTH και των BHI/MCI SDS, και 3) του γινομένου D3 x PTH και των BHI/MCI SDS.

Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ της D3 και των BHI/MCI SDS, ανέδειξε στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μετρίου βαθμού με $R^2 = 0,37$ και $p < 0,001$. Δεδομένου του R^2 , το 37% της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής BHI SDS/MCI SDS εξηγείται από τις επεξηγηματικές μεταβλητές, δηλαδή την D3.

ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ μεταξύ της D3 και των BHI/MCI SDS:

Summary statistics:							
Variable	Observations	Obs. with missing data	Obs. without missing data	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
BHI SDS/MCI SDS	2321	0	2321	-5,430	3,290	-1,007	1,113
D3	2321	0	2321	5,100	123,000	32,079	13,888

Πίνακας 4

Regression of variable BHI SDS/MCI SDS:	
Observations	2321
Sum of weights	2321
DF	2320
R ²	0,370
Adjusted R ²	0,370
MSE	1,419
RMSE	1,191
MAPE	100,000
DW	1,039
Cp	1,000
AIC	813,680
AICC	813,681
SBC	819,429
PC	0,631
Press	5224,973
Q ²	-0,819

Πίνακας 5

Analysis of variance (BHI SDS/MCI SDS):						
Source	DF	Sum of squares	Mean squares	F	Pr > F	p-values significati on codes
Model	1,000	1932,269	1932,269	1361,453	<0,0001	***
Error	2320,000	3292,705	1,419			
Corrected Total	2321,000	5224,973				
Computed against model Y=0						
Signification codes: 0 < *** < 0.001 < ** < 0.01 < * < 0.05 < . < 0.1 < ° < 1						

Πίνακας 6

Παρόμοια γραμμική συσχέτιση υπήρξε και μεταξύ της PTH και των BHI/MCI SDS, καθώς και μεταξύ του γινομένου D₃ x PTH και των BHI/MCI SDS. Στην πρώτη περίπτωση, υπήρξε στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μετρίου βαθμού με R²= 0,365 και $p < 0,001$. Δεδομένου του R², το 36% της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής BHI SDS/MCI SDS εξηγείται από τις επεξηγηματικές μεταβλητές, δηλαδή την PTH. Στη δεύτερη περίπτωση, υπήρξε επίσης στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μετρίου βαθμού με R²= 0,303 και $p < 0,001$. Δεδομένου του R², το 30% της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής BHI SDS/MCI SDS εξηγείται από τις

επεξηγηματικές μεταβλητές, δηλαδή το γινόμενο $D_3 \times PTH$. Το ποσοστό και των τριών μεταβλητών αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ποσοστό πρόβλεψης της υγείας των οστών.

Ο λόγος PTH/D_3 δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση με τα BHI/MCI SDS.

T-TESTS

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν t-test μεταξύ: 1) της D_3 σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση, 2) της PTH σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση, 3) του γινομένου $D_3 \times PTH$ σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπενία και οστεοπόρωση, από τα οποία προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,021$) μόνο μεταξύ του γινομένου $D_3 \times PTH$ σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και του γινομένου $D_3 \times PTH$ σε ασθενείς με οστεοπόρωση.

T-TEST μεταξύ του γινομένου $D_3 \times PTH$ σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και σε ασθενείς με οστεοπόρωση:

Summary statistics:							
Variable	Observations	Obs. with missing data	Obs. without missing data	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
D3 x PTH NORMAL DENSITY	1158	0	1158	0,000	4998,400	964,574	636,618
D3 x PTH OSTEOPOROSIS	430	0	430	0,000	4027,320	883,764	571,555

Πίνακας 7

t-test for two independent samples / Two-tailed test:	
95% confidence interval on the difference between the means:	
[12,167; 149,452]	
Difference	80,810
t (Observed value)	2,309
t (Critical value)	1,961
DF	1586
p-value (Two-tailed)	0,021
alpha	0,05
Test interpretation:	
H0: The difference between the means is equal to 0.	
Ha: The difference between the means is different from 0.	

Πίνακας 8. Καθώς η υπολογισμένη τιμή p είναι χαμηλότερη από το επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ θα πρέπει να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση H_0 και να αποδεχθεί η εναλλακτική υπόθεση H_a .

Αντίθετα, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ: 1) της D_3 σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και της D_3 σε ασθενείς με οστεοπενία ($p=0,138$), 2) της D_3 σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και της D_3 σε ασθενείς με οστεοπόρωση ($p=0,142$), 3) της PTH σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και της PTH σε ασθενείς με οστεοπενία ($p=0,601$), 4) της PTH σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα και της PTH σε ασθενείς με οστεοπόρωση ($p=0,127$), 5) του γινομένου ($D_3 \times PTH$) σε ασθενείς φυσιολογική οστική πυκνότητα και του γινομένου ($D_3 \times PTH$) σε ασθενείς με οστεοπενία ($p=0,457$).

Έτσι, προκύπτει το συμπέρασμα πως από τις σημαντικές παραμέτρους οστικού μεταβολισμού που είναι η D_3 και η PTH, καθώς τα επίπεδα του Ca είναι πρακτικά σταθερά και δεν είχαμε δεδομένα για να χρησιμοποιήσουμε το λόγο Ca/Cr σε ούρα διώρου σε ικανό αριθμό ασθενών, το γινόμενο της D_3 επί την PTH, και όχι ο λόγος PTH/D_3 , διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική οστική πυκνότητα και αυτών με οστεοπόρωση, όταν δηλαδή το BHI SDS ή το MCI SDS είναι ≤ -2 . Το γεγονός αυτό επιτρέπει τη χρήση του BHI/MCI SDS ως δείκτη πρόιμης ανίχνευσης διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη ελέγξαμε πώς οι δείκτες BHI/MCI SDS σχετίζονται με τις παραμέτρους μεταβολισμού του Ca και πώς μπορούμε να τους χρησιμοποιήσουμε για την πρόωπη ανίχνευση των ασθενειών αυτών. Αποδείξαμε ότι οι δείκτες BHI SDS και MCI SDS είναι αντίστοιχης κατανομής με κλίση προς τα αριστερά στους παιδιατρικούς ασθενείς. Επιπλέον, βρέθηκε ότι το 50,81 % των παιδιών έχει ευρήματα οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης ($BHI/MCI\ SDS \leq -1$). Αξιοσημείωτο είναι ότι ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων D_3 ($R^2 = 0,37, p < 0,001$), PTH ($R^2 = 0,365, p < 0,001$), και του γινομένου $D_3 \times PTH$ ($R^2 = 0,303, p < 0,001$) με τα BHI/MCI SDS, δεν βρέθηκε μεταξύ του λόγου PTH/D_3 και των BHI/MCI SDS. Σε τόσο μεγάλο αριθμό μελετημένων ασθενών σε δεδομένα πραγματικού κόσμου (Real World Data) και δεδομένου ότι η οστική επιμετάλλωση εξαρτάται από πλήθος παραγόντων, $R^2 > 0,2$, και μάλιστα $> 0,3$ στη μελέτη μας, αποδεικνύουν τον κρίσιμο λόγο που έχουν τα επίπεδα της βιταμίνης D και της PTH στην οστική υγεία. Παρά τη γραμμική συσχέτιση, σε απευθείας σύγκριση μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε πως μόνο για το γινόμενο $D_3 \times PTH$ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά και αυτό μόνο μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική οστική πυκνότητα και οστεοπόρωση ($BHI/MCI\ SDS \leq -2$). Συνολικά είναι η πρώτη φορά που αναδεικνύεται η χρησιμότητα του γινομένου $D_3 \times PTH$, ως δείκτη οστικής υγείας και μάλιστα σε τόσο μεγάλο αριθμό ασθενών.

Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης είναι ότι δεν υπήρχε για όλους τους ασθενείς το BHI SDS, αλλά το MCI SDS, παρόλα αυτά αποδείξαμε ότι έχει πανομοιότυπη κατανομή, παρέχοντας αντίστοιχη διαγνωστική αξία. Μία από τις παραμέτρους που θα ήταν σημαντική να είχαμε σε μεγάλο αριθμό παιδιών είναι το Ca/Cr ούρων διώρου, η οποία όμως δεν αποτελεί καθιερωμένη πρακτική, εκτός από συγκεκριμένα νοσήματα, όπου απαιτείται.

Παρά την εξέλιξη, με τη βοήθεια της τεχνολογίας, στην δυνατότητα αξιολόγησης της οστικής υγείας και της μέτρησης της οστικής πυκνότητας στα παιδιά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, με στόχο να εντοπίζονται έγκαιρα παιδιά με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων χαμηλού τραύματος, λόγω ευθραυστότητας των οστών ή χρόνιας νόσου, και να γίνει διαχείριση των θεραπευτικών τους αποφάσεων και παρακολούθηση των θεραπευτικών ανταποκρίσεών τους [7], μέχρι σήμερα η DXA είναι το πλέον

αναγνωρισμένο πρότυπο αναφοράς για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας σε παιδιά. Συγκριτικά με την ακτινογραφία οστικής ηλικίας εκπέμπει πάντως υψηλότερη δόση ακτινοβολίας, ενώ δεν είναι ευρέως διαθέσιμη παντού, όπως μια απλή ακτινογραφία, είναι πιο χρονοβόρα και το κόστος της είναι σημαντικά υψηλό. Επιπλέον, το αποτέλεσμα δεν είναι προσαρμοσμένο για την οστική ωρίμανση-ηλικία των παιδιών, όπως συμβαίνει με το λογισμικό τεχνητής νοημοσύνης- BoneXpert που χρησιμοποιήσαμε, αλλά μόνο για το ύψος των παιδιών, ενώ απαιτείται διόρθωση και για την οστική ηλικία του παιδιού. Η διόρθωση αυτή δεν μπορεί να είναι το ίδιο αξιόπιστη, καθώς εμπεριέχει υποκειμενικό χαρακτήρα, ενώ απαιτεί ούτως ή άλλως τη διενέργεια οστικής ηλικίας. Επίσης, όσον αφορά τη DXA είναι λιγότερο αξιόπιστη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών ή σε παιδιά που είναι κοντά για την ηλικία τους, επειδή οι μετρήσεις DXA επηρεάζονται από το μέγεθος των οστών. Το DXA δεν είναι σε θέση να μετρήσει το βάθος του οστού (πραγματική ογκομετρική οστική πυκνότητα). Επομένως, οι μετρήσεις DXA επηρεάζονται σε εκείνα τα παιδιά με μη φυσιολογικά πρότυπα (patterns) αύξησης και εφηβικής ωρίμανσης. Επιπλέον, πολλές μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι σε θέση να προβλέψει τον μελλοντικό κίνδυνο κατάγματος στα παιδιά, καθώς δεν μπορεί να διαφοροποιήσει το φλοιώδες από το δοκιδωτό οστό. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να παράξει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη μικροαρχιτεκτονική των οστών και τη σκελετική ακεραιότητα και αντοχή [7].

Για να αντιμετωπιστεί η ανάγκη αξιολόγησης της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, άλλες μέθοδοι απεικόνισης των οστών, όπως το ποσοτικό υπερηχογράφημα (QUS), η περιφερειακή ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT), η περιφερειακή ποσοτική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (HR-pQCT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η ψηφιακή ραδιογραμμετρία ακτινών X (DXR) έχουν αναπτυχθεί για να ποσοτικοποιήσουν την αντοχή των οστών στα παιδιά. Κάθε μέθοδος απεικόνισης έχει συγκεκριμένους περιορισμούς στην αξιολόγηση της αντοχής των οστών και στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, με προκλήσεις για την ακριβή πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος. Αυτές οι μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί σε προηγούμενες έρευνες, αλλά επί του παρόντος, δεν υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος κλινικής απεικόνισης για την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος και την αξιολόγηση της οστικής αντοχής στα παιδιά [7].

Αντίθετα, το BHI ή το MCI που λαμβάνεται χρησιμοποιώντας το BoneXpert μπορεί να είναι μια χρήσιμη παράμετρος στην αξιολόγηση της υγείας των οστών στα παιδιά στις περισσότερες περιπτώσεις, αφού αποτελεί μια απλή εξέταση, γρήγορη, με πολύ χαμηλό κόστος και ακτινοβολία, ειδικά όταν οι ακτινογραφίες προέρχονται από αρχείο dicom. Αυτή η τεχνική παρέχει πληροφορίες ανεξάρτητες από τον παρατηρητή για το πάχος και την επιμετάλλωση του φλοιού με βάση την ακτινογραφία άκρας χειρός [8].

Συμπερασματικά, φαίνεται πως υπάρχει η ανάγκη χρήσης νεότερων και πιο εξελιγμένων μεθόδων για την εκτίμηση της οστικής υγείας στα παιδιά. Από την στατιστική ανάλυση παρουσιάστηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ, τόσο της D_3 όσο και της PTH καθώς του γινομένου $D_3 \times PTH$, με τα BHI/MCI SDS. Ο δείκτης $D_3 \times PTH$ που εισάγεται για πρώτη φορά, ήταν ο μόνος που είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ παιδιών με φυσιολογικό BHI/MCI και παιδιών με αντίστοιχο δείκτη συμβατό με οστεοπόρωση. Η χρήση των Δεικτών Υγείας των Οστών μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου στα παιδιά και στην έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών. Προτείνουμε σε όσα παιδιά παρουσιάζουν δείκτη BHI/MCI $SDS \leq -2$, να γίνεται πλήρης ενδοκρινολογική εκτίμηση με εργαστηριακό έλεγχο του μεταβολισμού Ca. Από την άλλη, σε όσα παιδιά παρουσιάζουν δείκτη με αρνητικό πρόσημο, προτείνουμε τη βελτιστοποίηση του μεταβολισμού Ca με οδηγίες για επαρκή διατροφική λήψη Ca και επαρκή έκθεση στον ήλιο ή επαρκή αναπλήρωση της βιταμίνης D, ενώ για παιδιά με δείκτη συμβατό με πιθανή οστεοπενία (≤ -1 και > -2 SDS), ενδεχομένως αξίζει να γίνει ένας εργαστηριακός έλεγχος μεταβολισμού του Ca με όλες τις απαραίτητες παραμέτρους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Li YW, Liu F, Zhang TN, Xu F, Gao YC, Wu T. Artificial intelligence in pediatrics. Chinese Medical Journal. 2020 Jan 7;133(3):358–60.
2. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Apr 4;380(14):1347–58.
3. Kayaalp M. Patient Privacy in the Era of Big Data. Balkan Medical Journal. 2018 Jan 20;35(1):8–17.
4. Maratova K, Zemkova D, Sedlak P, Marketa Pavlikova, Shenali Anne Amaratunga, Krasnicanova H, et al. A comprehensive validation study of the latest version of BoneXpert on a large cohort of Caucasian children and adolescents. Frontiers in Endocrinology. 2023 Mar 24;14.
5. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert Method for Automated Determination of Skeletal Maturity. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2009 Jan;28(1):52–66.
6. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. JAMA [Internet]. 2001 Dec 12 [cited 2019 Oct 20];286(22):2815.
7. Shalof H, Dimitri P, Shuweihi F, Offiah AC. “Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis.” Bone. 2021 Sep;150:116013.
8. Schündeln MM, Marschke L, Bauer JJ, Hauffa PK, Schweiger B, Führer-Sakel D, et al. A Piece of the Puzzle: The Bone Health Index of the BoneXpert Software Reflects Cortical Bone Mineral Density in Pediatric and Adolescent Patients. Hind K, editor. PLOS ONE. 2016 Mar 25;11(3):e0151936.
9. Bettendorf M, Graf K, Nelle M, Heinrich UE, Jochen Tröger. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. Archives of Disease in Childhood. 1998 Aug 1;79(2):165–8.
10. Cormier C, Souberbielle J-C. New definition of optimal vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. 2006 Sep;
11. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2018 Mar 28;31(3):247–60.

12. Ann Vissing Landgrebe, Morten, Ulrik Lausten-Thomsen, Frithioff-Bøjsøe C, Cilius Esmann Fonvig, Johanne Lind Plesner, et al. Population-based pediatric reference values for serum parathyroid hormone, vitamin D, calcium, and phosphate in Danish/North-European white children and adolescents. *Clinica chimica acta*. 2021 Dec 1;523:483–90.
13. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2018 May 8;44.
14. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;85(2):83–106.
15. Stagi S, Cavalli L, Ricci S, Mola M, Marchi C, Seminara S, et al. Parathyroid Hormone Levels in Healthy Children and Adolescents. *Hormone research in paediatrics*. 2015 Jan 1;84(2):124–9.
16. Marsden J. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests Pagana Kathleen and Pagana Timothy Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests 1,088pp Elsevier 9780323089494 0323089496. *Emergency Nurse*. 2014 Jul 2;22(4):13–3.
17. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Oct 12 [cited 2023 Mar 31];107(3):813–24
18. Wanjian G, Jie H, Liang G, Cheng W, Tian X, Jianjiang S, et al. Establishment of Reference Interval for Alkaline Phosphatase in Healthy Children of Various Ethnicities, Aged 0-12 Years. *Laboratory Medicine*. 2017 Mar 18;48(2):166–71.
19. Papadimitriou DT, Dermitzaki E, Christopoulos P, Papagianni M, Kleanthis Kleanthous, Chrysanthi Marakaki, et al. Secondary Prevention of Diabetes Type 1 with Oral Calcitriol and Analogs, the PRECAL Study. *Children (Basel)*. 2023 May 11;10(5):862–2.
20. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochetti E, et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney International Reports* [Internet]. 2020 Apr 11 [cited 2020 Nov 10];5(7):980–90.

21. Papadimitriou D, Dermitzaki E, Kleanthous K, Papadimitriou A, Mastorakos G. MON-541 Successful Treatment of Normocalcemic Hyperparathyroidism in Children. *Journal of the Endocrine Society*. 2019 Apr;3(Supplement_1).
22. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2017 Dec;
23. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis International*. 2016 Aug 5;27(12):3427–37.
24. Holick MF, Shirvani A, Charoenngam N. Fetal Fractures in an Infant with Maternal Ehlers-Danlos Syndrome, CCDC134 Pathogenic Mutation and a Negative Genetic Test for Osteogenesis Imperfecta. *Children* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jul 5];8(6):512.
25. Simmons JH, Zeitler PS. Osteopenia in pediatric patients: when and how to intervene. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*. 2006 Feb;13(1):21–5.
26. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2009 Oct 16 [cited 2019 Dec 8];7(1).
27. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001
28. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of Osteoporosis in Men, Premenopausal Women, and Children. *Journal of Clinical Densitometry*. 2004;7(1):17–26.
29. M C, Laine T. Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *European Endocrinology*. 2010;9(2):141.
30. Stanley T, Bredella MA, Pierce L, Misra M. The Ratio of Parathyroid Hormone to Vitamin D Is a Determinant of Cardiovascular Risk and Insulin Sensitivity in Adolescent Girls. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2013 Feb;11(1):56–62.
31. Turney, S. (2023, June 22). Coefficient of Determination (R^2) | Calculation & Interpretation.
32. Turney, S. (2024, February 10). Pearson Correlation Coefficient (r) | Guide & Examples.

33. Bevens, R. (2023, June 22). An Introduction to t Tests | Definitions, Formula and Examples.