



ORIGINAL

Evaluación de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad de células falciformes



C. Garrido Colino^{a,*}, C. Beléndez Bieler^a, M. Pérez Díaz^b y E. Cela de Julián^a

^a Sección Oncología-Hematología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 17 de noviembre de 2013; aceptado el 3 de abril de 2014

Disponibile en Internet el 14 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Densidad mineral ósea;
Densitometría;
Enfermedad de células falciformes;
Osteopenia;
Osteoporosis

KEYWORDS

Bone mineral density;
Densitometry;
Sickle cell disease;
Low bone mineral density;
Osteoporosis

Resumen

Objetivo: Evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en niños con enfermedad de células falciformes (ECF) de la Comunidad de Madrid.

Material y métodos: Se valora la DMO en un total de 40 niños con ECF y rango de edad entre 3-16 años, mediante densitometría (DEXA) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD).

Resultados: La edad media en el momento del estudio fue de $7,97 \pm 3,95$ años; el valor medio de la DEXA expresado en Z-score es de $-0,91 \pm 1,46$ con un rango de valores mínimo de $-5,30$ y máximo de $2,30$. Un 57,5% de los niños tiene DMO normal ($Z > -1$), un 25% tienen DMO baja (Z entre -1 y -2) y un 17,5% presentan Z-score patológico con valores de osteoporosis (Z -score < -2). Los estudios de correlación solo encuentran una correlación lineal de Pearson significativa estadísticamente entre valor de Z-score y valor de Hb ($r=0,368$, $p=0,019$), no encontrando correlación con los niveles de 25 (OH) D.

Conclusión: Se necesitan estudios prospectivos, con mayor número de enfermos para conocer las implicaciones futuras de la densitometría alterada y los factores de riesgo asociados.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evaluation of bone mineral density in children with sickle cell disease

Abstract

Objective: To evaluate bone mineral density (BMD) in children with sickle cell disease (SCD) in the Community of Madrid.

Material and Methods: The BMD was estimated in 40 children with SCD, and with an age range between 3 and 16 years, using densitometry (DXA), as recommended by the International Society for Clinical Densitometry (ISCD).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarridoc.@salud.madrid.org (C. Garrido Colino).

Results: The mean age at the time of the study was 7.97 ± 3.95 years, the mean value of the DXA expressed in Z-score was -0.91 ± 1.46 with a range of minimum values - 5.30 and 2.30 maximum. More than half (57.5%) of all the children had normal BMD ($Z > -1$), 25% had low BMD (Z between -1 and -2), and 17.5% showed an abnormal Z-score values of osteoporosis (Z -score < -2). The Pearson linear correlation was statistically significant between Z-score value and the haemoglobin level ($r = 0.368$, $p = .019$), finding no correlation with the levels of 25 (OH) vitamin D.

Conclusion: Prospective studies are needed with a larger number of patients to understand the future implications of bone densitometry changes and associated risk factors.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años la alteración de la masa ósea o la baja densidad ósea es un tema de atención constante. La masa ósea adquirida al final del desarrollo es un buen parámetro para predecir el riesgo de fracturas en el futuro. Los clínicos en general están familiarizados con los términos «osteopenia» (disminución de masa ósea) y «osteoporosis» (una pérdida más severa de masa ósea, asociada a un riesgo de fractura aumentado)¹⁻³. El diagnóstico de osteoporosis en niños se define como: una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y una historia de fracturas con fractura de hueso largo en miembros inferiores o aplastamiento vertebral, o 2 o más fracturas de hueso largo en miembros superiores¹.

Los primeros estudios en edad pediátrica evaluando el papel de la salud ósea en las fracturas se realizaron en niños blancos en Nueva Zelanda^{4,5}.

En niños africanos sanos entre 5-9 años de edad un estudio prospectivo que analiza la relación entre el nivel de vitamina D y las fracturas concluye que un número significativo de niños con fracturas tienen a su vez niveles bajos de vitamina D (59%)⁶. El déficit de vitamina D parece tener un papel previamente desconocido en las fracturas en la edad pediátrica.

Asimismo, se ha demostrado en niños sanos y adultos que el uso de vitamina D cuando existe déficit aumenta de forma significativa la DMO disminuyendo el riesgo de fracturas^{7,8}.

Los niños con enfermedad de células falciformes (ECF) presentan a menudo complicaciones óseas en forma de crisis de dolor vaso-oclusivo óseo, dactilitis, osteomielitis, osteonecrosis avascular, deformación vertebral. En esta población se ha descrito una disminución de la DMO secundaria a la anemia crónica e hiperplasia de la médula ósea con mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis^{9,10}.

Estudios recientes demuestran que los niños con ECF con frecuencia tienen déficit importante de vitamina D. En este sentido, un estudio transversal realizado en nuestro centro en 78 niños con ECF encontró que solo un 20,5% tenían niveles de 25 (OH) D > 30 ng/ml, considerados como óptimos para una buena salud ósea¹¹.

A pesar del mayor riesgo en esta población de patología ósea, en la actualidad no existe mucha información acerca de la DMO en niños con ECF y la relación con sus niveles de 25 (OH) D y el riesgo de fracturas. Este trabajo evalúa la prevalencia de alteraciones de la DMO en niños de

la Comunidad de Madrid con ECF, mediante densitometría (DEXA)^{12,13} y analiza posibles factores de riesgo asociados a una baja DMO.

Material y métodos

Se realiza un estudio transversal en un periodo comprendido entre octubre 2009 y febrero 2011, en una cohorte de 120 niños con ECF residentes en la Comunidad de Madrid y seguidos en la Sección de Hematología Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón (HGUGM), con el fin de conocer la DMO en dicha población mediante DEXA.

Se incluyeron un total de 40 pacientes a partir de 3-4 años de edad, para evitar la necesidad de sedación al realizar la técnica. Se incluyó a todos los pacientes posibles que realizaron una visita al centro en el periodo de tiempo del estudio. Fueron excluidos aquellos niños que presentaban alteraciones conocidas que afectan al crecimiento, estado nutricional, alteraciones crónicas de función hepática y/o renal, tratamiento con fármacos que afectan al esqueleto y aquellos que habían presentado alguna complicación de su enfermedad en el mes previo (crisis vaso oclusivas, episodios febriles, síndrome torácico agudo).

Dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro y todos los participantes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Los datos demográficos y antropométricos se recogen coincidiendo con alguna visita rutinaria de seguimiento del paciente por un médico del equipo.

La DMO se valoró mediante DEXA. Las mediciones se realizaron en espina postero-anterior y se obvió la cadera y zona proximal del fémur dada la gran variabilidad de estas zonas durante el crecimiento, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) en niños. El equipo utilizado en este trabajo es el LUNAR DPXIQ 5539, que cumple las condiciones requeridas para el estudio en pediatría. Los resultados fueron interpretados por un radiólogo experto en la técnica y expresados en Z-score, que define el número de desviaciones estándar de la DMO de un niño respecto al promedio de DMO comparando con otros niños de su edad, talla, sexo y etnia. Se consideró Z-score patológico el inferior a -2 DS. Baja DMO u osteopenia valores de Z-score entre -1 y -2 DS y estudio normal un Z-score > -1 DS. En ningún caso un resultado de Z-score patológico por sí solo fue interpretado como osteoporosis. El diagnóstico de

osteoporosis en niños solo se hace si se cumplen las 2 condiciones siguientes: una disminución de DMO y una historia de fracturas con fractura de hueso largo en miembros inferiores o aplastamiento vertebral, o 2 o más fracturas de hueso largo en miembros superiores¹.

El resto de pruebas de laboratorios se realizaron el mismo día de la DEXA. Hemoglobina, reticulocitos y estudio de metabolismo calcio-fósforo se midieron con las técnicas estándar del laboratorio. La vitamina D se midió mediante la determinación cuantitativa de la 25 (OH) D utilizando LIA-SON 25 (OH) vitamina D TOTAL Assay (310600). El déficit de vitamina D se define como niveles de 25 (OH) D < 20 ng/ml (50 nmol/L). Vitamina D insuficiente como niveles de 25 (OH) D entre 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L) y vitamina D normal niveles de 25 (OH) D > o = 30 ng/ml (75 nmol/L). Asimismo, hiperparatiroidismo se considera en nuestro estudio como concentración en suero de PTH superior a 50 ng/L. La osteocalcina se midió mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO), mediante un ensayo inmunoenzimático, Acces Ostase.

Análisis estadístico

Todos los datos se registraron en una base SPSS statistics 18 y fueron analizados con la misma. Para resumir la población se usó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se describieron con medidas de centralización. La comparación se realizó mediante T de Student y ANOVA para muestras paramétricas y U Mann-Whitney, Wilcoxon Kruskal-Wallis, para no paramétricas. Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentajes y se comparan por medio de Chi-cuadrado, exacto de Fisher o Mc Nemar, en función de la muestra. Los estudios de correlación se realizaron mediante coeficiente de correlación de Pearson y Spearman. Asimismo, se realizan estudios de regresión simple y múltiple.

Resultados

Los resultados estadísticos descriptivos en el grupo de pacientes en que se realiza DEXA para valorar la masa ósea se resumen en la [tabla 1](#).

Se analizan datos de una muestra de 40 niños en los que se ha realizado DEXA entre octubre de 2009 y septiembre de 2011.

Los principales datos de los niños con DEXA patológica se resumen en la [tabla 2](#).

Cuando se explora la relación entre la edad en el momento del estudio DEXA y los valores de Z-score, la mediana de edad está por debajo de los 7 años y medio en los niños con DMO normal o disminuida (n = 33), mientras que aquellos con DMO patológica tienen su mediana de edad superior a los 12 años y medio (n = 7).

Los estudios de correlación, buscando asociación entre Z-score y otras variables cuantitativas, solo encuentran una correlación lineal de Pearson significativa estadísticamente entre valor de Z-score y valor de Hb (r = 0,368, p = 0,019), es decir, aquellos niños con valores más altos de Hb tienen un valor de Z-score más alto.

No se encuentra correlación con el resto de variables cuantitativas analizadas: calcio total, calcio iónico,

magnesio, fósforo, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea, PTH, osteocalcina, niveles de 25 (OH) D, hierro, ferritina, edad en el momento del estudio, meses de lactancia, meses de profilaxis con vitamina D, días de ingreso/año.

Los diferentes estudios de regresión simple y múltiple no encuentran asociación lineal ni un modelo explicativo (causa-efecto) entre las diferentes variables cuantitativas y los valores de Z-score.

Cuando se compara el resultado de la DEXA, expresado como valor numérico Z-score, entre diferentes grupos de niños, clasificados por sexo mediante la prueba no paramétrica de U Mann Whitney, la diferencia no es significativa (p = 0,21). Esta misma prueba tampoco obtiene diferencias en el Z-score entre el grupo que recibe profilaxis el primer año de vida y el que no (p = 0,65), ni en aquellos que reciben hidroxiurea frente a los que no (p = 0,467). Tampoco hay diferencias significativas (p = 0,45) entre las diferentes etnias o los tipos de ECF (p = 0,28), utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

El análisis de variables categóricas mediante test de Chi-cuadrado y/o exacto de Fisher no encuentra resultados significativos cuando se compara Z-score patológico con niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 y a 30, respectivamente.

Cuando se realiza test de Chi-cuadrado para comparar los resultados del Z-score en el grupo que recibe hidroxiurea frente al que no, el 36% de niños que no reciben hidroxiurea tienen un Z-score alterado. Este resultado aumenta al 53,3% en el grupo que recibe tratamiento, sin ser significativo (p = 0,336). Tampoco hay diferencia estadística (p = 0,531) entre los niños con hiperparatiroidismo (39,1 vs 50%), ni cuando el análisis se realiza en los diferentes sexos (28,6 en mujeres vs 50% en varones) (p = 0,191). De los niños con régimen transfusional, el 80% tienen DEXA normal y el 20% alterada (p = 0,373).

Discusión

En este trabajo se realiza un estudio observacional transversal para conocer la salud ósea mediante DEXA a partir de los 3 años con rango de edad entre 3-16 años (n = 40). El Z-score es patológico en algunos pacientes menores de 5 años, no pudiendo definir de forma significativa un punto de corte para la edad a partir del cual la DEXA se altera de forma significativa, aunque el grupo con Z-score patológico (< -2) que representa un 17,5% de la muestra, tiene una edad mayoritariamente por encima de los 10 años. Este resultado se ajustaría a la recomendación de la ISDC de iniciar controles de DEXA a partir de los 10 años considerado para otras hemoglobinopatías como la talasemia mayor¹⁴.

Los estudios realizados en niños con ECF con DEXA para evaluar la masa ósea son estudios transversales, realizados en grupos pequeños de pacientes, sin datos suficientes para evaluar la técnica en esta población y en general a partir de los 9 años de edad^{15,16}. Concluyen que el déficit en la mineralización ósea probablemente comienza en edades más tempranas, y el impacto de corregir el déficit de calcio y vitamina D merecen más investigaciones.

El estudio más interesante es el realizado por Buisson¹⁷. Se trata de un estudio casos-control que incluye 90 niños con ECF (Hb SS), de edades entre 4-19 años, comparándolos con 198 niños sanos de similares características. Encuentran en

Tabla 1 Resumen de datos epidemiológicos, analíticos y Z-score del grupo de niños con enfermedad de células falciformes (ECF) (n = 40) en que se realiza densitometría (DEXA) para valorar la densidad mineral ósea (DMO)

				n (%)
<i>Sexo mujer</i>				14 (35)
<i>varón</i>				26 (65)
<i>Etnia Africana</i>				25 (62,5)
<i>Afro-americana</i>				12 (30)
<i>Tipo hemoglobinopatía</i>				
HbSS				34 (85)
<i>Estadio tanner</i>				
Prepuberal				31 (77,5)
Puberal				9 (29,5)
Régimen transfusional				5 (12,5)
Tratamiento con hidroxiurea				15 (37,5)
	N	Rango	M ± DS	Varianza
<i>Meses de lactancia</i>	40	0-9	4,50 ± 3,00	9,02
<i>Profilaxis con vit D (meses)</i>	13	2-24	8,54 ± 6,24	38,93
<i>Ingresos (días/año)</i>	37	0-2	0,24 ± 0,64	0,41
<i>Edad (años)</i>	40	4-16	7,97 ± 3,95	15,66
<i>Resultados DEXA</i>				
Z-score	40	-5,30-2,30	-0,91 ± 1,46	2,15
<i>Pruebas de laboratorio</i>				
Hb g/dl	40	5-11,30	8,74 ± 1,36	1,87
Reticulocitos	37	75-355.600	119.470 ± 101.919,34	10.387.553.157,52
Calcio total mg/dl	38	7,40-10,30	9,39 ± 0,52	0,27
Calcio iónico mmol/L	36	0,64-1,30	1,07 ± 0,12	0,016
Mg mg/dl	40	1,70-3,00	2,18 ± 0,26	0,068
P mg/dl	39	4-6,50	5,36 ± 0,57	0,326
PTH ng/L	39	6-185	65,33 ± 47,61	2.267,22
FA total U/L	36	64-461	199,75 ± 79,40	6.305,45
FAO mcg/L	30	19-115	57,93 ± 26,63	712,06
Osteocalcina mcg/L	27	1-10	3,74 ± 2,76	7,64
25 (OH) D ng/ml	40	4-44,50	16,89 ± 8,28	68,58
PCR mg/L	30	0,10-2,60	0,44 ± 16,89	0,29

DS: desviación estándar; FA: fosfatasa alcalina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; Hb: hemoglobina; Mg: magnesio; P: fósforo; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2 Datos de los niños con densitometría patológica

Casos	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer
Edad (años)	4	7	12	15	14	15	16
Tipo Hb.	SS	SS	SS	SS	Sβ ⁰	SS	SS
Etnia	Africana	Africana	Africana	Africana	Africana	Africana	Afroamericana
Tanner	1	1	1	4	5	4	3
Hb (g/dl)	10	5	7,30	8,80	9	6,80	7,40
PTH (ng/L)	18	18	65	29	151	25	1
25 (OH) D (ng/ml)	18	10,40	13,80	10,20	9	6,80	7,40
Z-score	-2,70	-3	-3	-3,50	-2,17	-3,10	-5,30
Fracturas	No	No	No	No	No	No	No
Hidroxiurea	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Régimen transfusional	No	No	No	No	No	Sí	No
Profilaxis con vitamina D	No	No	No	No	No	No	No

Hb: hemoglobina; PTH: hormona paratiroidea.

el grupo de enfermos una disminución de la densidad ósea significativa evaluada mediante DEXA ($p < 0,0001$).

De todas las variables analizadas, nuestro estudio sólo encuentra correlación lineal entre el Z-score y los niveles de hemoglobina. Esto se explica por una disminución de la eritropoyesis en aquellos niños que mantienen hemoglobinas más altas y menor hemólisis, lo que evita la hiperplasia de médula ósea con el consecuente descenso de cortical. Este resultado es coincidente con el trabajo de Buisson et al.¹⁷ y también este mismo hallazgo ha sido descrito en adultos brasileños con ECF¹⁸.

Igualmente, Sarrai et al.¹⁹ en un estudio retrospectivo en 103 adultos con ECF, encuentran una alta prevalencia de densidad ósea anormal (79,6%) medida mediante DEXA. No encuentran relación con la edad, sí con los niveles de hemoglobina, siendo la Hb baja un predictor de densidad ósea alterada.

También se ha postulado en algún estudio que el nivel de 25 (OH) D es un factor que influye en la DMO en pacientes con ECF. A este respecto, un estudio realizado en adultos de Arabia Saudí comparando enfermos con ECF y población sana de similares características, describe DMO significativamente inferior en el grupo de enfermos respecto al control ($< 0,001$ tanto en columna como en fémur). La prevalencia de osteoporosis en pacientes con ECF y déficit de vitamina D es de 73,8% (45/61) en varones y 92,4% (85/92) en mujeres; sin embargo, en el grupo control la osteoporosis tiene prevalencia del 30% en varones y 63,6% en mujeres. Este estudio no evalúa otras causas de baja DMO, como hipogonadismo y alteraciones hormonales, y tampoco la sobrecarga de hierro²⁰.

Nuestro trabajo no encuentra correlación entre los niveles de 25 (OH) D y la DMO medida como Z-score, dato que coincide con los trabajos realizados en niños con ECF²¹. Son necesarios estudios prospectivos con determinaciones repetidas de 25 (OH) D para intentar aclarar este hallazgo.

Asimismo, el riesgo de osteoporosis y osteopenia en pacientes pediátricos con ECF no está bien establecido, y hoy en día se desconoce el valor de la DEXA alterada. En adultos sí hay estudios en los que se demuestra mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en esta población. Un estudio de 36 adultos realizado en Arabia Saudí encuentra que un 82% de varones y un 76% de mujeres tienen osteoporosis u osteopenia²². Posteriormente, amplían este estudio a 87 pacientes, encontrando que un 65% de hombres y un 65,2% de mujeres tienen osteopenia y/u osteoporosis²³.

Se han realizado algunos estudios en adultos sanos sobre la asociación entre niveles de 25 (OH) D y salud ósea, con resultados dispares^{24,25}. Muchos estudios observacionales en adultos se han planteado la cuestión sobre cuáles son los niveles críticos de 25 (OH) D a partir de los cuales el riesgo de fracturas aumenta. Algunos estudios sitúan esa cifra en niveles inferiores a 16 ng/ml, otros, en inferiores a 20 ng/ml²⁶⁻³⁰.

Existen muy pocas publicaciones sobre fracturas en ECF; la mayoría son casos clínicos aislados y una cohorte de niños con osteomielitis y ECF³¹⁻³³.

Los individuos de etnia negra no afectados de ECF, a pesar de tener déficit de 25 (OH) D mayor que la etnia blanca de similares características, tienen paradójicamente menos riesgo de fracturas, debido a una mayor masa ósea (10-15% mayor que otras etnias)³⁴. Se desconoce si esta ventaja se mantiene en el grupo con ECF.

Aunque siguen sin resolverse muchas dudas, y las publicaciones actuales no aclaran el valor de la DEXA patológica en niños, publicaciones del año 2011 y 2012 sobre adultos y niños con ECF describen que el déficit de vitamina D se asocia a mayor riesgo de fracturas, menor DMO y dolor músculo-esquelético crónico³⁵⁻⁴⁰.

Los resultados de nuestro trabajo están limitados por el tamaño de la muestra, tratarse de un solo centro y no disponer de un grupo control.

Conclusiones

Aunque nuestro estudio no define la edad a partir de la cual se altera la DMO en niños con ECF. Sugiere una menor DMO a partir de los 10 años con DEXA patológica a partir de 12 años. En la actualidad no existen recomendaciones basadas en la evidencia sobre cuando evaluar la DMO y niveles de 25 (OH) D en esta población. Sin embargo, parece apropiado desarrollar una estrategia para mejorar el pico de masa ósea y prevenir fracturas y osteoporosis. La intervención en la edad pediátrica es fundamental y en este sentido un control seriado de los niveles de vitamina D y la corrección de los mismos merece atención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41:486-95.
2. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:75-91.
3. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2003;18:610-4.
4. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: A dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr*. 2001;139:509-15.
5. Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:250-3.
6. Ryan LM, Brandoli C, Freishtat RJ, Wright JL, Tosi L, Chamberlain JM. Prevalence of vitamin D insufficiency in African American children with forearm fractures: A preliminary study. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:106-9.
7. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7254.
8. Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, et al. Sick cell bone disease: Response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol*. 2008;83:271-4.
9. Serarslan Y, Kalaci A, Ozkan C, Dogramaci Y, Cokluk C, Yanat AN. Morphometry of the thoracolumbar vertebrae in sickle cell disease. *J Clin Neurosci*. 2010;17:182-6.

10. Ganguly A, Boswell W, Aniq H. Musculoskeletal manifestations of sickle cell anaemia: A pictorial review. *Anemia*. 2011;2011:794283.
11. Garrido C, Cela E, Belendez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid. *Spain Eur J Pediatr*. 2012;171:1793–8.
12. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:37–47.
13. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes JA, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis and management. Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. *Osteopor Int*. 2012;23:2735–48.
14. Pirinccioglu AG, Akpolat V, Koksall O, Haspolat K, Soker M. Bone mineral density in children with beta-thalassemia major in Diyarbakir. *Bone*. 2011;49:819–23.
15. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:901–6.
16. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, de Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2009;83:572–8.
17. Buisson AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Leonard MB, et al. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2005;116:943–9.
18. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, Santos AO, Ramos CD, Saad ST. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:801–5.
19. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136:666–72.
20. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Al-Turki H, Sultan O, Al-Ali A, Almulhim F. Vitamin D level among patients with sickle cell anemia and its influence on bone mass. *Am J Hematol*. 2011;86:506–7.
21. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, de Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Arch Pediatr*. 2009;16:619–21.
22. Sadat-Ali M, Al Elq AH. Sickle cell anaemia: Is it a cause for secondary osteoporosis? *West Afr J Med*. 2007;26:134–7.
23. Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim E. Low bone mass due to sickle cell anemia: Is it becoming a real issue? *West Afr J Med*. 2008;27:218–23.
24. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007:1–235.
25. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009:1–420.
26. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2637–45.
27. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, Cauley JA, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2773–80.
28. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2010;25:545–53.
29. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, Mason BH, Ames RW, Wang TK, et al. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:82–9.
30. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248–54.
31. Jaiyesimi F, Pandey R, Bux D, Sreekrishna Y, Zaki F, Krishna-moorthy N. Sickle cell morbidity profile in Omani children. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22:45–52.
32. Bahebeck J, Ngowe Ngowe M, Monny Lobe M, Sosso M, Hoffmeyer P. Stress fracture of the femur: A rare complication of sickle cell disease. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2002;88:816–8.
33. Ebong WW. Pathological fracture complicating long bone osteomyelitis in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Orthop*. 1986;6:177–81.
34. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2087–99.
35. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain*. 2009;141:10–3.
36. Straube S, Moore RA, Derry S, Hallier E, McQuay HJ. Vitamin d and chronic pain in immigrant and ethnic minority patients—investigation of the relationship and comparison with native Western populations. *Int J Endocrinol*. 2010;753075.
37. Arya SC, Agarwal N. Apropos “complete resolution of sickle cell chronic pain with high-dose vitamin D therapy: A case report and review of the literature”. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:e172–3.
38. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC, Friedlander G, et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: A cohort study of 56 adults. *Bone*. 2012;52:206–11.
39. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, Dampier C, Eckman J, Ziegler TR, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011;153:538–40.
40. Osunkwo I. Complete resolution of sickle cell chronic pain with high dose vitamin D therapy: A case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:549–51.