



ARTIGO ORIGINAL

Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome[☆]



Ghada Mohamed El-Mashad^a, Mahmoud Ahmed El-Hawy^{a,*},
Sally Mohamed El-Hefnawy^b e Sanaa Mansour Mohamed^a

^a Menoufia University, Faculty of Medicine, Pediatrics Department, Menoufia, Egito

^b Menoufia University, Faculty of Medicine, Biochemistry Department, Menoufia, Egito

Recebido em 26 de novembro de 2015; aceito em 24 de maio de 2016

KEYWORDS

Nephrotic syndrome;
Bone mineral density;
DXA scan

Abstract

Objectives: To assess bone mineral density (BMD) in children with idiopathic nephrotic syndrome (NS) and normal glomerular filtration rate (GFR).

Methods: Cross-sectional case-control study carried out on 50 children: 25 cases of NS (16 steroid-sensitive [SSNS] and nine steroid-resistant [SRNS] under follow up in the pediatric nephrology unit of Menoufia University Hospital, which is tertiary care center, were compared to 25 healthy controls with matched age and sex. All of the participants were subjected to complete history taking, thorough clinical examination, laboratory investigations (serum creatinine, blood urea nitrogen [BUN], phosphorus [P], total and ionized calcium [Ca], parathyroid hormone [PTH], and alkaline phosphatase [ALP]). Bone mineral density was measured at the lumbar spinal region (L2-L4) in patients group using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

Results: Total and ionized Ca were significantly lower while, serum P, ALP, and PTH were higher in SSNS and SRNS cases than the controls. Osteopenia was documented by DXA scan in 11 patients (44%) and osteoporosis in two patients (8%). Fracture risk was mild in six (24%), moderate in two (8%), and marked in three (12%) of patients.

Conclusion: Bone mineralization was negatively affected by steroid treatment in children with NS.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.05.010>

[☆] Como citar este artigo: El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM. Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. J Pediatr (Rio J). 2017;93:142–7.

* Autor para correspondência.

E-mails: mahmodelhawy18@yahoo.com, mahmoud.elhawy@med.menofia.edu.eg (M.A. El-Hawy).

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome nefrótica;
Densidade mineral
óssea;
Exame DXA

Densidade mineral óssea em crianças com síndrome nefrótica idiopática**Resumo**

Objetivos: Avaliar a densidade mineral óssea (DMO) em crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI) e com taxa de filtração glomerular (TFG) normal.

Métodos: O estudo transversal de caso-controle foi feito com 50 crianças: 25 casos de SNI [16 sensíveis a esteroides (SNSE) e nove resistentes a esteroides (SNRE) com acompanhamento na unidade de nefrologia pediátrica do hospital da Menoufia University, centro de cuidados terciário] foram comparados com 25 controles saudáveis do grupo de controle com idade e sexo equivalentes. Todos os participantes foram submetidos a anamnese completa, exame clínico completo, exames laboratoriais [creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue (BUN), fósforo (P), cálcio (Ca) total e ionizado, paratormônio (PTH) e fosfatase alcalina (ALP)]. A densidade mineral óssea foi mensurada na região da coluna lombar (L2-L4) no grupo de pacientes com a absorciometria por raios X de dupla energia (DXA).

Resultados: Os níveis de cálcio total e ionizado eram significativamente menores, ao passo que o fósforo sérico, a FA e o PTH eram maiores em casos de SNSE e SNRE do que nos controles. A osteopenia foi documentada pelo exame DXA em 11 pacientes (44%) e a osteoporose em dois (8%). O risco de fratura era leve em seis (24%), moderado em dois (8%) e acentuado em três (12%).

Conclusão: A mineralização dos ossos foi afetada negativamente pelo tratamento com esteroides em crianças com SNI.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome nefrótica (SN) na infância é definida por proteinúria nefrótica, edema generalizado, hipoalbuminemia e hiperlipidemia com função renal normal.¹ A síndrome nefrótica idiopática (SNI) é a doença renal mais frequente nas crianças.² A SN na infância normalmente segue um curso remitente-recorrente, normalmente exige cursos recorrentes de glicocorticoides (GC), porém com baixa inflamação sistêmica durante a remissão.³

A deposição de massa óssea começa durante a vida fetal e continua durante a infância e adolescência, estabiliza-se no início da vida adulta.⁴ A remodelação óssea, bem como sua maturidade, apresenta variação conforme o sexo durante a infância e adolescência. A doença óssea metabólica (DOM) é caracterizada por mudanças na mineralização do esqueleto devido ao baixo conteúdo mineral ósseo (CMO).⁵ As crianças podem ser especialmente vulneráveis aos efeitos dos GC sobre a formação óssea que influenciam na massa óssea.⁶

A prednisona é o tratamento de primeira linha para a SNI para induzir a remissão, evitar recidivas e os efeitos colaterais da doença.⁷ A administração prolongada da prednisona interfere no crescimento e na mineralização óssea e tem efeitos prejudiciais sobre os mecanismos celulares básicos importantes no desenvolvimento e na manutenção da força óssea.^{7,8} Os esteroides são conhecidos por causar a osteoporose e afetar o CMO e a densidade mineral óssea (DMO) nas crianças.⁹ Os glicocorticoides têm um efeito supressor sobre a osteoblastogênese na medula óssea, promovem a apoptose de osteoblastos e osteócitos e levam, assim, à redução da formação óssea.¹⁰ Há algumas evidências que

sugerem que os GCs podem aumentar a reabsorção óssea e a vida útil de osteoclastos pré-existentes.¹¹ Os glicocorticoides também podem aumentar a eliminação renal e entérica de cálcio e esse cálcio negativo pode, sozinho, levar ao aumento da atividade osteoclástica devido ao hiperparatirismo secundário.¹²

As crianças com SNI apresentam risco de DOM, acompanhada de importantes alterações do metabolismo mineral e ósseo.¹³

Portanto, trabalhamos com a hipótese de que os pacientes com SN teriam déficits de DMO em comparação com seus pares. Este estudo foi projetado para determinar a DMO em crianças com SNI e com TFG normal.

Métodos

Este estudo foi feito com 50 crianças após a aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Menoufia University, foi obtido um consentimento por escrito dos responsáveis dos pacientes. As crianças foram divididas em dois grupos:

Grupo I

Incluiu 25 crianças entre 1-15 anos que atendiam aos critérios clínicos de SNI (forte proteinúria > 40 mg/m²/h, hipoalbuminemia < 2,5 g/L, hipercolesterolemia > 250 mg/dL e edema) com função renal normal (filtração glomerular normal de acordo com a fórmula de Schwartz).¹⁴ Pacientes com SN secundária com outras doenças não relacionadas à SN

que poderiam afetar a saúde óssea e pacientes que receberam medicação prévia para osteoporose ou preparações de vitamina D antes ou durante o estudo foram excluídos.

Todas as crianças com SNI foram tratadas de acordo com o protocolo padrão.¹⁴ A terapia inicial consistia em uma dose diária de prednisona a 60 mg/m²/dia (no máximo 80 mg por dia) por quatro semanas, seguida de 40 mg/m²/dia em dias intercalados como dose única por no mínimo quatro semanas. A dose em dias intercalados foi, então, reduzida lentamente e descontinuada nos 1-2 meses seguintes. Recidivas (proteinúria > 40 mg/h/m² por três dias consecutivos após remissão) foram tratadas com 60 mg/m²/dia em uma única dose de manhã até a criança entrar em remissão (proteinúria < 4 mg/m²/h por três dias consecutivos). Foi fornecido aconselhamento alimentar às famílias para que fornecessem a seus filhos uma dieta rica em cálcio, ingestão calórica adequada e ingestão adequada de proteínas (1 g/kg/dia) sem adição de sal para limitar a sobrecarga de fluidos. A dose diária de prednisona foi, então, alterada para uma dose em dias alternados como terapia inicial e foi gradualmente reduzida em 4-8 semanas. Pacientes com SNI foram classificados em três grupos, a depender de sua resposta à terapia com GC: [i] SN esteroide-dependente: duas recidivas consecutivas durante a terapia com corticosteroides ou dentro de 14 dias após a interrupção da terapia (SNED: 14 pacientes); [ii] SN resistente a esteroides: inexistência de remissão após a dose de 60 mg/m² de prednisona por quatro semanas seguida de três pulsos de metilprednisolona (SNRE: nove pacientes); [iii] Recidivas infrequentes: < quatro vezes em 12 meses (RIF: dois pacientes).¹⁴

Grupo II

Foram inscritas como grupo controle 25 crianças aparentemente saudáveis de idade e sexo equivalentes. Elas foram escolhidas a partir de uma clínica ambulatorial pediátrica.

Todos os pacientes e controles foram submetidos a anamnese completa, inclusive o tipo de tratamento, sua duração e as datas e o número de recidivas. As doses acumuladas de prednisona que cada paciente recebeu durante a terapia foram calculadas a partir de seus prontuários médicos. Um exame clínico completo, incluindo altura, peso e índice de massa corporal (IMC), foi registrado e traçado nas curvas de desvio padrão da OMS. As investigações do laboratório incluíram creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue (BUN), fósforo e cálcio total e ionizado; o paratormônio (PTH) e a fosfatase alcalina (FA) foram estimados.

A DMO foi medida na região da coluna lombar (L2-L4) com absorciometria por raios X de dupla energia (DXA) (densitômetro ósseo, Challenger Envision, DMS, Inglaterra). A DMO foi classificada de acordo com Bakr¹⁵ com base no escore z de DMO. Os escores foram calculados com a seguinte equação: escore z = [DMO (g/cm³) do paciente - DMO preditivo para a idade e sexo/DP para DMO (idade, sexo e estatura combinados)]. Um paciente era considerado osteopênico se o escore z fosse < -1,0. Se o escore z fosse ≤ -2,5, o paciente era classificado como osteopênico grave (osteoporose). As chances de fratura osteoporótica de < 10%, 10%-19% e > 20% foram consideradas de baixo, médio e alto risco de fratura, respectivamente.¹⁶

Análise estatística

Os resultados foram analisados estatisticamente com o *software* SPSS (versão 17; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A análise estatística foi feita por meio da análise de variância unidirecional (teste F) com os testes *post hoc*, *t* de Student e qui-quadrado. As correlações foram determinadas pela correlação de Pearson e pela análise de regressão linear. As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio padrão, ao passo que, para as variáveis categóricas, foram usados números (%). A relevância foi considerada no valor de $p < 0,05$.

Resultados

As características demográficas e antropométricas dos participantes com SNSE, SNRE e do grupo de controle foram resumidas na [tabela 1](#). O peso e os escores z de IMC foram significativamente maiores nos pacientes com SNSE e SNRE do que nos controles, sem diferença significativa entre eles quanto aos escores z de estatura. Em termos de marcadores séricos da remodelação óssea, o cálcio sérico (total e ionizado) era significativamente menor, ao passo que o fósforo sérico e a fosfatase alcalina eram significativamente maiores nos pacientes com SNSE e SNRE do que nos controles. Dores ósseas foram constatadas em oito pacientes (32%).

Nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada nos pacientes com SNSE e SNRE com relação aos medicamentos recebidos e às medições de DXA ([tabela 2](#)); 72% dos pacientes com SNSE receberam medicamentos imunossupressores da seguinte maneira: 48% terapia com ciclosporina, 4% com micofenolato de mofetila, 8% com ciclofosfamida e 12% com imunossupressores misturados.

A densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fratura entre os participantes com síndrome nefrótica são apresentados na [tabela 3](#). A osteopenia foi documentada pelo exame DXA em 11 pacientes (44%) (sete SNED, quatro SNRE) e a osteoporose em dois pacientes (8%) (dois SNED). O risco de fratura era leve em seis (24%) (um SNRIF, dois SNED, três SNRE), moderado em dois (8%) (um SNED, um SNRE) e acentuado em três (12%) (dois SNED, um SNRE).

Uma correlação estatística significativa foi observada entre os escores z de DMO e a idade dos pacientes ($r = 0,43$; $p < 0,05$), escore Z de peso ($r = 0,56$; $p < 0,001$), escore Z de estatura ($r = 0,57$; $p < 0,05$), duração ($r = -0,46$; $p < 0,05$) e dose acumulada da terapia de GCs ($r = -0,88$; $p < 0,001$). As análises de regressão linear na [tabela 4](#) mostram que a dose acumulada de esteroides foi o único fator de risco independente significativo.

Discussão

Apesar de os GCs serem o tratamento preferencial para crianças com SN idiopática, os efeitos colaterais de obesidade e mineralização óssea devem ser considerados.⁷ Neste estudo, as análises mostraram claramente um impacto dos GCs sobre o peso corporal e o IMC nos participantes com síndrome nefrótica. Como esperado, os pacientes com SNSE e SNED apresentaram escores z de peso e IMC significativamente maiores do que os controles, porém com diferença estatística insignificante entre SNSE e SNED. Resultados

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos dos grupos estudados

Parâmetro/Grupo	SNSE	SNRE	Controle	Teste F	Teste <i>post hoc</i>
<i>Número</i>	16	9	25		
<i>Tipos</i>	14 SNED 2 SNRIF Zero SNRF				
<i>Idade (anos):</i> $\bar{x} \pm DP$	7,62 $\pm$ 2,78	7,78 $\pm$ 4,49	8,04 $\pm$ 3,37	0,076	F1 = 0,160 F2 = 0,26 F3 = 0,420
<i>Sexo: n° (%)</i>					
Masculino	13(81,3)	2 (22,2)	13(52,0)	$\chi^2 = 0,32$	
Feminino	3 (18,7)	7 (77,8)	12(48,0)		
<i>Peso (escore Z):</i> $\bar{x} \pm DP$	1,23 $\pm$ 1,57	1,42 $\pm$ 1,01	-0,24 $\pm$ 1,32	8,09 ^a	F1 = 0,478 F2 = 4,785 ^a F3 = 4,453 ^a
<i>Estatuta (escore Z):</i> $\bar{x} \pm DP$	-0,54 $\pm$ 1,35	-0,52 $\pm$ 1,05	-0,31 $\pm$ 1,15	0,206	F1 = 0,063 F2 = 0,829 F3 = 0,615
<i>IMC (escore Z):</i> $\bar{x} \pm DP$	0,76 $\pm$ 0,83	0,90 $\pm$ 0,92	-0,34 $\pm$ 1,45	5,189 ^a	F1 = 0,369 F2 = 3,838 ^a F3 = 3,557 ^a
<i>Creatinina sérica</i> (0,3-1,5 mg/dL): $\bar{x} \pm DP$	0,59 $\pm$ 0,13	0,60 $\pm$ 0,14	0,56 $\pm$ 0,18	0,512	F1 = 0,297 F2 = 1,097 F3 = 1,223
<i>BUN (7-22 mg/dL):</i> $\bar{x} \pm DP$	19,94 $\pm$ 4,46	20,00 $\pm$ 3,35	11,56 $\pm$ 3,44	2,163	F1 = 0,057 F2 = 2,572 F3 = 2,179
<i>Cálcio total</i> (8,8-10,8 mg/dL): $\bar{x} \pm DP$	9,24 $\pm$ 0,87	9,37 $\pm$ 0,74	10,18 $\pm$ 0,52	10,69 ^a	F1 = 0,130 F2 = 5,940 ^a F3 = 4,810 ^a
<i>Cálcio ionizado</i> (4,4-5,4 mg/dL): $\bar{x} \pm DP$	1,23 $\pm$ 0,06	1,21 $\pm$ 0,06	5,02 $\pm$ 0,31	89,53 ^a	F1 = 0,328 F2 = 75,617 ^a F3 = 62,629 ^a
<i>Fósforo sérico</i> (4,5-5,5 mg/dL): $\bar{x} \pm DP$	5,01 $\pm$ 0,63	4,84 $\pm$ 0,32	4,62 $\pm$ 0,64	5,01 ^b	F1 = 0,961 F2 = 4,314 ^b F3 = 2,523
<i>Fosfatase alcalina (< 300 U/L):</i> $\bar{x} \pm DP$	156,81 $\pm$ 51,91	171,89 $\pm$ 105,39	68,00 $\pm$ 29,89	18,76 ^a	F1 = 0,913 F2 = 7,182 ^a F3 = 6,894 ^a
<i>PTH (9-52 pg/mL):</i> $\bar{x} \pm DP$	44,06 $\pm$ 27,69	48,78 $\pm$ 25,31	28,48 $\pm$ 12,96	4,78 ^b	F1 = 0,781 F2 = 3,434 ^b F3 = 3,667 ^b

BUN, nitrogênio ureico no sangue; F, teste de análise de variância unidirecional; F1, diferença entre SNSE e SNRE; F2, diferença entre SNSE e controle; F3, diferença entre SNRE e controle IMC, índice de massa corporal; PTH, paratormônio; SNRE, síndrome nefrótica resistente a esteroides; SNSE, síndrome nefrótica sensível a esteroides; χ^2 , teste qui-quadrado; $\bar{x} \pm DP$, média $\pm$ desvio padrão.

^a valor de $p < 0,001$.

^b valor de $p < 0,05$.

semelhantes foram relatados por Lestari et al.¹⁷ e Ribeiro et al.⁷ em suas análises da obesidade na síndrome nefrótica sensível a esteroides e esteroide-dependente. O uso de doses elevadas e de longo prazo de esteroides leva à ingestão elevada de alimentos e ao gasto inibido de energia por meio do estímulo do neuropeptídeo-Y e da liberação inibida do hormônio liberador de corticotrofina. O processo desencadeia um processo anabólico e leva à obesidade.¹⁴ A hipocalcemia em pacientes com a SN relatada neste estudo estava em linha com Koşan et al.¹⁸ Os GCs causam

hipocalcemia ao reduzir a adsorção de cálcio do intestino e dos rins.⁷

No entanto, alguns estudos relataram níveis normais de cálcio sérico em crianças com SN devido ao PTH elevado.¹⁹

Havia níveis mais elevados significativos de fósforo sérico, ALP e PTH nos pacientes com SN do que nos controles. Esses resultados estão de acordo com Pańczyk-Tomaszewska et al.¹⁹ e Esmaeili et al.²⁰ Koşan et al.¹⁸ sugeriram que os GC afetam indiretamente os ossos por meio da redução da absorção intestinal de cálcio e do aumento das

Tabela 2 Medicamento recebido e exame DXA no grupo de pacientes

Parâmetro/Grupo	SNSE	SNRE	Teste t de Student	valor de p
Medicamentos recebidos				
<i>Duração de esteroides (anos)</i>	2,55 ± 2,49	2,56 ± 1,62	0,02	0,49
<i>Dose acumulada de esteroides (mg/m²)</i>	17.300,94 ± 17.221,76	11.570,00 ± 6.776,68	0,95	0,35
<i>Medicamentos imunossupressores</i>	Não (%)	Não (%)		
Sim	9 (56%)	9 (100%)		
Não	7 (44%)	0 (0%)		
Exame DXA				
<i>DMO</i>	0,61 ± 0,10	0,56 ± 0,24	0,81	0,42
<i>Escore z</i>	-1,11 ± 1,08	-1,00 ± 0,86	0,27	0,79

DMO, densidade mineral óssea; DXA, absorciometria por raios X de dupla energia; SNRE, síndrome nefrótica resistente a esteroides; SNSE, síndrome nefrótica sensível a esteroides.

Tabela 3 Densidade mineral óssea e risco de fratura no grupo de pacientes

Parâmetro	N° (%)
<i>Densidade mineral óssea:</i>	
Média	12 (48,0)
Faixa osteopênica	11 (44,0)
Faixa osteoporótica	2 (8,0)
<i>Risco de fratura:</i>	
Não	14 (56,0)
Leve	6 (24,0)
Moderado	2 (8,0)
Acentuado	3 (12,0)

perdas de cálcio pela urina. O hiperparatireoidismo relatado neste estudo ocorreu provavelmente devido à hipocalcemia induzida pelos GCs; os níveis elevados de PTH induziram a reabsorção de cálcio dos ossos, conforme mencionado por Aceto et al.²¹ A FA específica do osso, uma das enzimas produzida pelo osteoblasto e boa marcadora de formação óssea,²² estava mais elevada em nossos pacientes do que em crianças saudáveis. Seu aumento durante a terapia com GCs em crianças com SN também foi constatado por Koşan et al.¹⁸ Essa elevação pode estar relacionada ao aumento da remodelação óssea e à melhoria da proteinúria massiva.

Este estudo relatou o efeito adverso dos GCs sobre a DMO; a terapia com GCs foi associada à diminuição do escore Z da DMO, à osteoporose e ao aumento do risco de fratura em crianças com síndrome nefrótica e diferença estatística

significativa entre o grupo SNSE e SNRE. De fato, foi registrada a correlação linear entre a dose acumulada de GCs e a DMO. Nossos resultados estavam de acordo com aqueles relatados por Pańczyk-Tomaszewska et al.¹⁹ Eles concluíram que crianças com SN tratadas com corticosteroides correm o risco de perda de massa óssea. Além disso, Aceto et al.²¹ mostraram que o escore Z de DMO reduzido por GCs no grupo SNSE e o escore Z da DMO estão significativamente correlacionados com a dose total de prednisona.

Canalis²³ elucidou que os corticosteroides suprimem a diferenciação de osteoblastos e aprimoram a apoptose dos osteoblastos maduros, o que resulta na redução da formação óssea e na perda de DMO. Também foi relatado que a terapia com esteroides causa osteoporose ou aumenta a osteoporose pré-existente e leva a fraturas patológicas.²⁴ Basiratnia et al.²⁵ concluíram que a perda de massa óssea ocorre em alguns pacientes com síndrome nefrótica esteroide-dependente, principalmente naqueles com dose acumulada de esteroides mais alta; a dose acumulada mais alta foi associada ao maior consumo de esteroides e, consequentemente, à maior perda de massa óssea.

Concluímos que a osteopenia, avaliada pela DXA, era frequente em crianças com SN, principalmente naquelas em que foram administradas doses mais altas de esteroides (SNED ou SNRE). A mineralização dos ossos foi afetada negativamente pelo tratamento com esteroides em crianças com SN. Este estudo teve algumas limitações, como o pequeno número de pacientes e a curta duração disponível para o estudo. Portanto, recomendamos mais estudos com tamanho maior de amostra e maior duração. A avaliação regular da DMO deve ser feita em crianças com SN e deve ser planejada uma abordagem terapêutica adequada.

Tabela 4 Coeficientes de regressão linear não padronizados e padronizados das correlações entre o escore Z e alguns parâmetros estudados

Parâmetro	Coeficientes não padronizados B	Coeficientes padronizados B	valor de p
Idade (anos)	0,06	0,19	> 0,05
IMC	0,103	0,268	> 0,05
Duração de esteroides (anos)	0,05	0,11	> 0,05
Dose acumulada de esteroides (mg/m ²)	0,12	0,23	< 0,05 ^a

IMC, índice de massa corporal.

^a significativo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Ao Prof. Mohamed Hamed Bahbah, fundador e chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica da Menoufia University, no Egito.

Referências

- Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, et al. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporos Int*. 2014;25:627–37.
- Zhang Sy, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;169:94–106.
- Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, et al. Children with nephrotic syndrome have greater bone area but similar volumetric bone mineral density to healthy controls. *Bone*. 2014;58:108–13.
- Fortes CM, Goldberg TB, Kurokawa CS, Silva CC, Moretto MR, Biason TP, et al. Relationship between chronological and bone ages and pubertal stage of breasts with bone biomarkers and bone mineral density in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:624–31.
- Quintal VS, Diniz EM, Caparbo Vde F, Pereira RM. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:556–62.
- Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:868–75.
- Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2015;174:911–7.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD001533.
- Yildirim ZK, Büyükcavci M, Eren S, Orbak Z, Sahin A, Karakelleoğlu C. Late side effects of high-dose steroid therapy on skeletal system in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:749–53.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998;102:274–82.
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*. 1999;140:4382–9.
- Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child*. 2002;87:93–6.
- Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1163–9.
- Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in childhood: clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 667–92.
- Bakr AM. Bone mineral density and bone turnover markers in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1390–3.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:275–80.
- Lestari N, Nurani N, Julia M. Corticosteroids and obesity in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones*. 2015;55:194–8.
- Koşan C, Ayar G, Orbak Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *West Indian Med J*. 2012;61:627–30.
- Pańczyk-Tomaszewska M, Adamczuk D, Kisiel A, Skrzypczyk P, Przedlacki J, Górka E, et al. Markers of bone metabolism in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;840:21–8.
- Esmaeili M, Azarfar A, Hoseinalizadeh S. Calcium and vitamin D metabolism in pediatric nephrotic syndrome; an update on the existing literature. *Int J Ped*. 2015;3:103–9.
- Aceto G, D'Addato O, Messina G, Carbone V, Cavallo L, Brunetti G, et al. Bone health in children and adolescents with steroid-sensitive nephrotic syndrome assessed by DXA and QUS. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2147–55.
- Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem*. 2006;39:561–8.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:454–7.
- van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res*. 2003;18:913–8.
- Basiratnia M, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, Hosseini-Al-Hashemi G. Bone mineral density in children with relapsing nephrotic syndrome. *Iran J Med Sci*. 2006;31:82–6.