



## Desarrollo óseo de los sujetos con síndrome de Down Bone assessment in down syndrome subjects

Gullón, A., Hospital Universitario de la Princesa, [a.gullon.ojesto@hotmail.com](mailto:a.gullon.ojesto@hotmail.com)

Costa, R., Hospital Universitario de la Princesa, [ramoncostasegovia@gmail.com](mailto:ramoncostasegovia@gmail.com)

Bautista, A., Hospital Universitario de la Princesa, [bautistazucena@gmail.com](mailto:bautistazucena@gmail.com)

de Miguel, R., Hospital Universitario de la Princesa, [asor33@hotmail.com](mailto:asor33@hotmail.com)

Castañeda, S., Hospital Universitario de la Princesa, [scastas@gmail.com](mailto:scastas@gmail.com)

Moldenhauer, F., Hospital Universitario de la Princesa, [fernando.moldenhauer@salud.madrid.org](mailto:fernando.moldenhauer@salud.madrid.org)

**Resumen:** La densidad mineral ósea (DMO) de las personas con síndrome de Down (SD) parece estar disminuida respecto a la población general. Esta información proviene de muestras pequeñas, no existiendo datos poblacionales. Nuestro objetivo es describir la curva poblacional de adquisición de masa ósea en SD. Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de 297 pacientes con SD, en seguimiento en la Unidad de Síndrome de Down del Adulto del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid), en los que se hubiere realizado una densitometría ósea en los últimos 4 años. La media de edad de nuestra muestra fue de 34 años, siendo el 51% mujeres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 27.8 kg/m<sup>2</sup> siendo significativamente mayor en las mujeres (28.7 vs 26.8, p<0.01). La DMO media fue 0.715 gr/cm<sup>2</sup> en cuello femoral y de 0.872 gr/cm<sup>2</sup> en columna lumbar. El pico de masa ósea se adquiere entre los 20-25 años. En ambas localizaciones la DMO disminuye con la edad, siendo el descenso a nivel femoral más significativo. A nivel de cuello femoral fueron clasificados como osteopénicos el 52% y osteoporóticos el 18%. A nivel de columna lumbar el porcentaje fue de 54% y 25% respectivamente. Los niveles de DMO se clasificaron como alterados para la edad (Z-score < 2) en un 18% a nivel de cuello femoral y 40% a nivel lumbar, siendo en esta localización significativamente más bajos en los varones (52% vs 38%, p<0.001). El sexo masculino suponía un riesgo de DMO lumbar alterada 2.58 veces superior al femenino. La curva de desarrollo de masa ósea en la población con SD mantiene una distribución similar a la de la población general. Sin embargo el pico de masa ósea alcanzado es significativamente menor. En los sujetos con SD el ser varón supone un riesgo añadido de baja densidad ósea, especialmente a nivel lumbar.

**Palabras clave:** Osteoporosis, Síndrome de Down, Densidad ósea

**Abstract:** Down Syndrome (DS) subjects seem to have lower bone mineral density (BMD) compared to general population. This information comes from studies with small sample size. Population data have not been communicated. The objective of our study was to describe the DS population acquisition curve of bone mass. We conducted a retrospective study with a sample of 297 individuals with DS, attended at the Adult Down Syndrome Unit of the University Hospital of La Princesa (Madrid), which had a bone densitometry performed over the past 4 years. The average age was 34 years and 51% were women. The average body mass index (BMI) was 27.8 kg / m<sup>2</sup>, significantly higher in women (28.7 vs 26.8, p <0.01). The mean BMD was 0.715 g / cm<sup>2</sup> in femoral neck (FN) and 0.872 g / cm<sup>2</sup> in lumbar spine (LS). The peak bone mass is acquired between 20-25 years. In both locations BMD decreases with age, with greater decrease in femoral bone. According to FN scores 52% of the subjects were classified as osteopenic and 18% as osteoporotic. According to LS scores the percentages were 54% and 25% respectively. BMD was

*considered altered for the age (Z-score  $<-2$  SD) in 18% of subjects at FN and 40% at LS. BMD at LS was significantly lower in males (52% vs 38%,  $p < 0.001$ ). The male gender had 2.58 fold increased risk of altered BMD at LS compared to female. The development curve of the bone mass in people with DS has a similar distribution compared to the general population one, but with a lower peak of BMD. Between subjects with SD being male is risk factor for low bone density, especially at lumbar spine.*

**Keywords:** Osteoporosis, Down syndrome, Bone density

## 1.- INTRODUCCION:

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos y la primera causa de retraso mental en los países occidentales (Roizen & Patterson, 2003). La incidencia oscila entre 1/660 y 1/1000 nacidos vivos (Flórez, 2006). Desde los años 80, la esperanza de vida de los sujetos con SD ha aumentado significativamente (Khoshnood et al, 2004). Esto es debido a la mejor atención médica y social en los últimos años que ha situado la esperanza de vida en torno a los 70 años (Bittles et al, 2004). Los adultos con SD tienen problemas de salud propios y particularidades clínicas que los diferencian tanto de la población pediátrica con este síndrome, como de la población adulta general. Este envejecimiento progresivo obliga a un cambio de paradigma en la atención de los adultos con SD, así como a fijar la atención en áreas específicas de salud, como el estudio de las alteraciones del metabolismo óseo. (Morris and Alberman, 2009).

La osteoporosis es una entidad médica emergente que se caracteriza por un descenso de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso, aumentando su fragilidad lo que conlleva un mayor riesgo de fractura, principalmente en cadera, columna lumbar y muñeca. El sufrir una fractura de cadera es una complicación con gran repercusión en la supervivencia y morbilidad de los que la sufren. Se estima que la mortalidad asciende a un 25% en el primer año tras la misma y se duplica el riesgo de sufrir una nueva fractura, siendo una de las principales causas de deterioro funcional, institucionalización y dependencia. En EEUU la osteoporosis es la responsable de 1.5 millones de fracturas al año, lo que supone un coste de \$14 billones anualmente (National Osteoporosis Foundation, 2014.)

Múltiples estudios sugieren que los sujetos con SD tienen una densidad mineral ósea (DMO) menor que la población general (Angelopoulou et al, 1999) lo que confiere mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis (McKelvey et al, 2012). Así mismo la resistencia biomecánica del hueso en estos pacientes parece estar alterada (Guijarro et al, 2008). Además hay estudios que demuestran que las personas con SD tienen un mayor riesgo de caídas (Srikanth et al, 2011). Todo lo anterior favorece un incremento en el riesgo de fracturas en este grupo poblacional.

Estos resultados mencionados previamente provienen de muestras pequeñas, no existiendo datos poblacionales. Nuestro objetivo es describir la curva poblacional de adquisición de masa ósea en SD.

## 2.- MATERIAL Y METODOS:

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo en que se incluyeron 297 pacientes con SD, en seguimiento en la Unidad de Síndrome de Down del Adulto del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid). Se incluyeron todos los pacientes en los que se hubiera realizado una densitometría ósea (DXA) en el periodo comprendido entre enero 2010 y junio de 2015. El estudio fue realizado bajo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

Se recogieron variables epidemiológicas (edad y sexo) y antropométricas como altura (cm), peso (kg) e índice de masa corporal (IMC) en kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes se clasificaron por IMC en bajo peso (<20), normopeso (20-24.9), sobrepeso (25-29.9) y obesidad (>30)

según los criterios de las guías europeas (Tsigos et al, 2008). Además se analizaron diversos valores densitométricos en cuello femoral y columna lumbar (DMO en g/cm<sup>2</sup>, T-score y Z-score).

En todos los sujetos la DXA se realizó con el densitómetro Hologic, QDR-4500W (S/N 50014, Bedford, MA, USA). Según los criterios establecidos por la OMS se consideró osteoporosis aquellos valores de T-score <-2,5 DE respecto a la población sana de 30 años con el mismo sexo y etnia. Se consideró osteopenia a los valores comprendidos entre -1 y -2.5 DE. En cuanto al Z-score se consideró como DMO inadecuada para la edad aquellos valores menores de -2 DE respecto a la media poblacional de la misma edad, sexo y etnia (International Society for Clinical Densitometry, 2013 & Kanis et al., 1994).

Para la distribución poblacional de la DMO se clasificó a los pacientes por grupos etarios (ver tabla 1). Al hacer el análisis separado por sexos se agruparon los 2 últimos grupos de mayor edad en cada sexo para obtener un tamaño muestral mayor.

En el análisis estadístico de los datos las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media +/- DE. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para el análisis de variables cuantitativas de distribución normal se utilizó el test de t de Student o ANOVA. Para evaluar la asociación entre dos variables se usó la Odds ratio (OR). Finalmente para el análisis multivariante de los factores asociados a DMO baja se realizó un modelo de regresión logística. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos aquellas con p<0.05 (nivel de confianza 95%) Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.0 (SPSS Inc., Chicago, ILL, USA) y para la elaboración de los gráficos el programa GraphPad Prism® (GraphPad Software, San Diego, CA, EE. UU.).

### 3.- RESULTADOS:

Se analizaron un total de 297 pacientes, siendo el 51% mujeres y con una distribución etaria descrita en la tabla 1.

Edad (años)	Total (N= 297)	Hombres N=146 (49%)	Mujeres N=152 (51%)
15-24	71 (24%)	37	34
25-34	87 (29%)	42	45
35-44	82 (26%)	40	42
45-54	48 (16%)	25	23
55-64	9 (3%)	1	8

Tabla 1: Distribución de la muestra por grupos etarios y sexos

Las características basales antropométricas y densitométricas distribuidas por sexos se representan en la tabla 2. La media de edad fue de 34.3 +/- 10.9 años. El IMC medio fue de 27.8 +/- 5.2 kg/m<sup>2</sup> siendo significativamente mayor en las mujeres (28.7 vs 26.8, p<0.01). Dos tercios de nuestros pacientes presentaban sobrepeso u obesidad.

	Total	Hombres	Mujeres	p
Edad (media +- DE)	34.3 +/- 10.9	34 +/- 10.5	34.6 +/- 11.3	ns
IMC (media +- DE)	27.8 +/- 5.2	26.8 +/- 4.7	28.7 +/- 5.6	0.002
Clasificación por IMC (%)	N= 297	N= 145	N= 152	0.04
.- Bajo peso	6 (2%)	6 (4%)	0	*
.- Normopeso	96 (32%)	48 (33%)	48 (32%)	
.- Sobrepeso	103 (35%)	57 (39%)	46 (30%)	
.- Obesidad	92 (31%)	34 (24%)	58 (38%)	*
DMO cuello femoral(media+- DE)	0.715 +/-0.12	0.718 +/- 0.13	0.712 +/- 0.11	ns
DMO col lumbar (media +- DE)	0.872 +/- 0.11	0.863 +/- 0.11	0.880 +/- 0.11	ns
Tscore CF (media +- DE)	-1.44 +/- 0.99	-1.56 +/- 0.96	-1.33 +/- 1.02	0.05
Clasificación por Tscore en CF	N= 275	N= 135	N=140	ns
.- Normal	84 (30%)	34 (25%)	50 (35%)	
.- Osteopenia	142 (52%)	76 (56%)	67 (48%)	
.- Osteoporosis	49 (18%)	25 (19%)	24 (17%)	
Tscore lumbar (media +- DE)	-1.78 +/- 1.08	-2.01 +/- 1.07	-1.55 +/- 1.09	0.0004
Clasificación por Tscore lumbar	N=268	N=132	N= 136	0.0001
.- Normal	56 (21%)	18 (14%)	38 (28%)	
.- Osteopenia	144 (54%)	67 (51%)	77 (57%)	
.- Osteoporosis	68 (25%)	47 (35%)	21 (15%)	
Zscore CF (media +- DE)	-1.08 +/- 0.91	-1.16 +/- 0.91	-1.01 +/- 0.91	ns
Clasificación por Zscore en CF	N= 297	N= 145	N= 152	ns
.- Normal	244 (82%)	119 (82%)	125 (82%)	
.- Baja	53 (18%)	26 (18%)	27 (18%)	
Zscore lumbar (media +- DE)	-1.57 +/- 1.11	-1.846 +/-1.11	-1.314+/-1.11	<0.0001
Clasificación por Zscore lumbar	N= 290	N= 142	N= 148	<0.0001
.- Normal	175 (60%)	68 (48%)	107 (72%)	
.- Baja	115 (40%)	74 (52%)	41 (38%)	

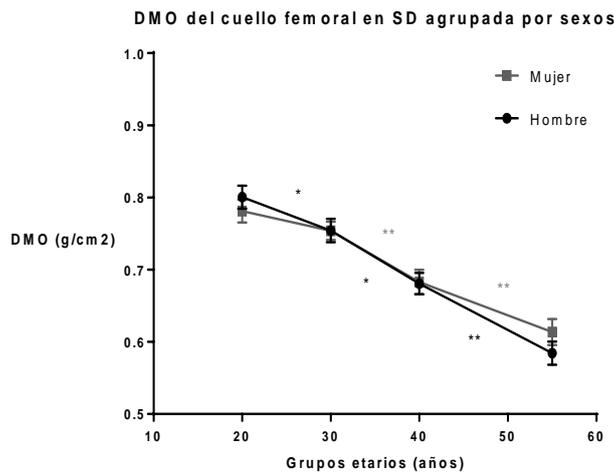
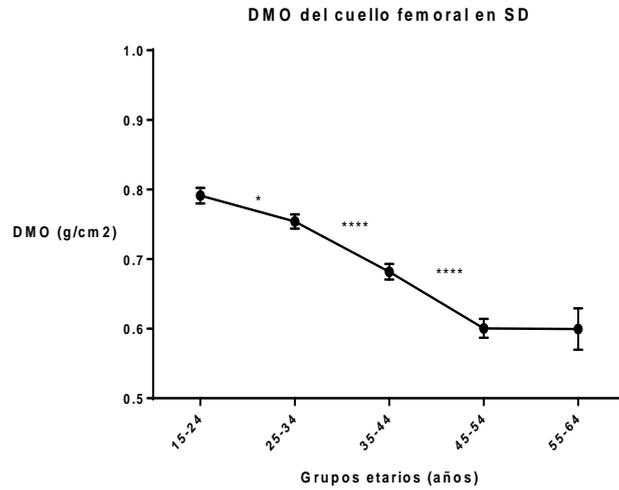
Tabla 2: Características basales y densitométricas de la muestra

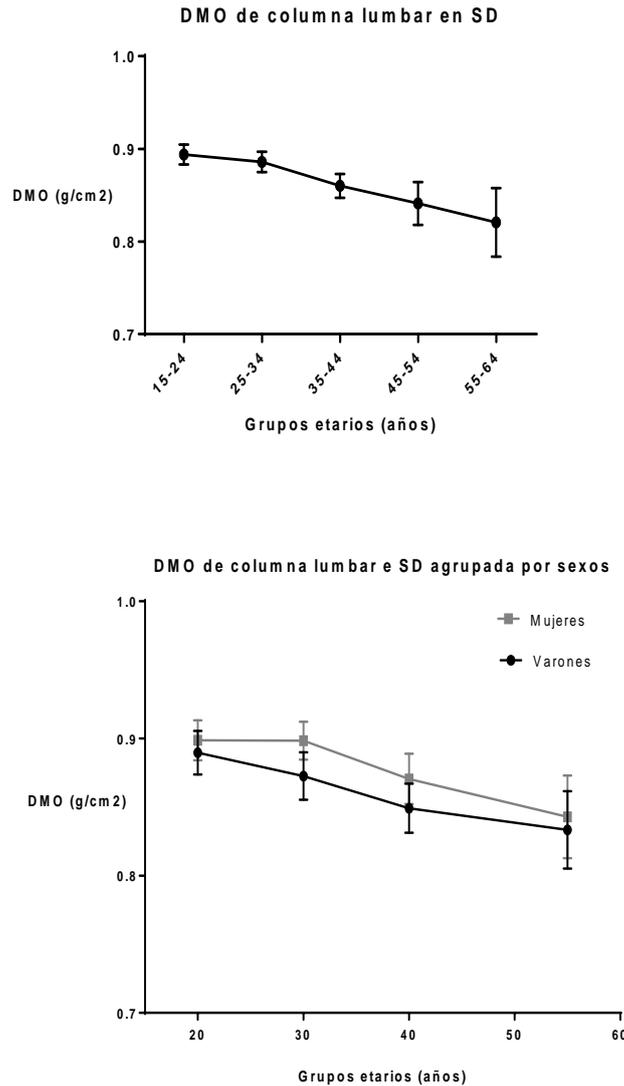
La DMO media fue 0.715 +/- 0.12 gr/cm<sup>2</sup> en cuello femoral y de 0.872 +/- 0.11 gr/cm<sup>2</sup> en columna lumbar. A nivel de cuello femoral fueron clasificados como osteopénicos 142 (52%) sujetos y osteoporóticos 49 (18%), mientras que a nivel de columna lumbar fueron 144 (54%) y 68 (25%) respectivamente. Los niveles de DMO se clasificaron como alterados para la edad (Z-score < 2) en un 18% a nivel de cuello femoral y 40% a nivel lumbar, siendo en esta localización significativamente más bajos en los varones (74 (52%) vs 41 (38%), p<0.001).

Los varones tuvieron un riesgo significativamente mayor de tener un Z-score lumbar bajo con respecto a las mujeres (ajustado por edad e IMC en el análisis multivariante)

con un OR ajustado de 2.58 (1.57-4.25,  $p < 0.001$ ). El OR ajustado a nivel femoral fue de 0.91 (0.48-1.73).

En la figura 1 se representan las curvas de DMO por grupos etarios en cuello femoral y columna lumbar, a nivel global y su distribución por sexos. La DMO disminuye con la edad sin encontrar diferencias significativas entre ambos sexos.





Figuras 1: Distribución de la DMO del cuello femoral y columna lumbar por grupos etarios global y agrupada por sexos

\*Diferencia significativa entre ambos grupos  $p < 0.05$ ; \*\* Diferencia significativa entre ambos grupos  $p < 0.01$

\*\*\*Diferencia significativa entre ambos grupos  $p < 0.0001$

#### 4.- DISCUSIÓN

En este estudio se muestra la curva de masa ósea por edades en sujetos adultos con síndrome de Down.

Múltiples estudios han demostrado que los individuos con SD tienen una DMO disminuida en comparación con la población general. Sin embargo todos estos resultados provienen de ensayos con pequeños tamaños muestrales, no superando la centena de pacientes, que no permitían realizar una curva poblacional (Baptista et al., 2005; González-Agüero et al., 2011 y McKelvey et al., 2012). La DMO de la población española se describe en un estudio realizado con 2442 sujetos, distribuidos por grupos etarios, asumiendo una curva poblacional representativa de los 39 millones de personas que poblaban España en ese momento (Díaz-Curiel et al, 1997). Nuestro estudio evalúa

la DMO analizada por DXA en 297 sujetos con SD, siendo la población más amplia estudiada hasta la fecha, según nuestro conocimiento. Este tamaño muestral nos permite realizar una evaluación poblacional por grupos etarios que podría ser bastante representativa de los aproximadamente 35.000 SD que viven actualmente en España.

Según criterios densitométricos (T-score), en torno al 70-80% de los pacientes presentaron alteración del metabolismo mineral óseo. El 25% cumplía criterios de osteoporosis a nivel lumbar y el 18% a nivel femoral a pesar de tener una edad media de 34 años. Esta clasificación fue propuesta para la definición de la osteoporosis postmenopáusica femenina, por lo que en este tipo de población joven el criterio densitométrico a tener en cuenta sería el Z-score. Éste compara la DMO del sujeto a estudio con la media de la población de la misma edad, raza y sexo. Del total de nuestros pacientes el 18% tenían una DMO baja a nivel femoral y un 40% a nivel lumbar. Estos resultados son similares a los comunicados en otros estudios (MCKelvey et al., 2012).

Múltiples teorías se han evaluado como explicación a estos hallazgos. La influencia y mayor prevalencia de causas de osteoporosis secundaria como hipogonadismo, hipotiroidismo, déficit de vitamina D, mayor masa grasa o sedentarismo, no han podido probarse en esta población (Baptista et al., 2005; MCKelvey et al., 2012 y Sakadamis et al., 2002).

Los niveles de DMO lumbar en varones con SD fueron significativamente menores que los que presentaban las mujeres con SD, a diferencia de lo que ocurre en la población sin SD (Seeman et al., 2001). Este hallazgo ha sido comunicado de forma concordante en varios estudios previos (Baptista et al., 2005, González-Agüero, et al., 2011 y Guijarro et al., 2008). Una posible explicación inicialmente planteada fue la posibilidad de la influencia del IMC en estos resultados, al tener los varones menor IMC medio. Sin embargo, el análisis multivariante tras corrección por IMC y edad mostró que el sexo masculino se asoció a un riesgo más de dos veces superior a las mujeres de tener un Z-score lumbar  $< -2DE$ .

Las teorías actuales orientan la etiología de este descenso de masa ósea en los individuos con SD a un problema en la mineralización y adquisición de masa ósea principalmente durante la pubertad y adolescencia, momento tras el cual la DMO de los pacientes con SD comienza a ser significativamente inferior a la de los controles no SD (Baptista et al., 2005, Guijarro et al., 2008 y González-Agüero, et al., 2011).

Todo esto sugiere que el problema principal no es un aumento de la resorción ósea tras la adolescencia, sino la adquisición de un menor pico de masa ósea durante el crecimiento. En la población general española el pico de masa ósea suele alcanzarse en torno a los 20-25 años. En nuestro estudio los datos muestran un pico de masa ósea adquirido en edades similares, aunque menor (en números absolutos) que el descrito para la población general española. Así mismo, el descenso de DMO encontrado con la edad es similar en ambos sexos entre los pacientes con SD (ver figura 1), sin que se aprecie un mayor descenso en la población femenina, probablemente por la menor influencia sobre el metabolismo óseo que tiene la menopausia en esta población (Lee et al., 2009).

Hallazgos histológicos encontrados en el hueso de pacientes con SD muestran ausencia de osteoclastos y un número reducido de osteoblastos (Grimwood et al., 2000). La explicación a estos hallazgos parece en relación a alteraciones en los sistemas de

regulación de la osteoblasto y osteoclastogénesis como la vía Wnt o vía RANK-RANK-L condicionadas de forma genética en los sujetos con trisomía del cromosoma 21 y que conllevan un bajo “turn-over” óseo (Blazek et al., 2011; Fowler et al., 2012; McKelvey et al., 2012 y Lee et al., 2009). Nuevos estudios prospectivos serán necesarios para poder confirmar estas hipótesis.

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones. Los datos de masa ósea han sido valorados en valores de DMO (gr/cm<sup>2</sup>). Dada la menor estatura y tamaño corporal los sujetos con SD estos datos podrían sobredimensionar las alteraciones del metabolismo óseo en esta población. Sin embargo resultados similares a los nuestros han sido comunicados en trabajos donde usaron medidas de DMO volumétrica (gr/cm<sup>3</sup>) corregida por tamaño corporal (Baptista et al., 2005; González-Agüero, et al., 2011). Nuestra muestra incluye el número más amplio de pacientes con SD en los que se ha estudiado la masa ósea hasta la fecha. Todos estaban en seguimiento en la Unidad de Adultos con Síndrome de Down de nuestro centro lo que excluye a aquellos que por diversos motivos estén institucionalizados y/o no tengan contacto con los cuidados sanitarios. A pesar de ello, dado el amplio rango de edades y tamaño de la muestra creemos que nuestros resultados pueden ser extrapolados a la población adulta con SD española.

## **5.- CONCLUSIÓN**

La baja DMO de los pacientes adultos con SD es un factor de riesgo importante para osteoporosis siendo una población con un riesgo de fractura especialmente alto. La fase de adquisición de la masa ósea durante el crecimiento parece el momento clave para iniciar las medidas de intervención preventiva como el consejo nutricional a paciente y cuidadores, estrategias de prevención de caídas o intensificación del ejercicio físico y mejoría de la masa muscular. En los casos adultos con suficiente riesgo podría plantearse el inicio de tratamiento farmacológico específico, teniendo en cuenta que en esta población probablemente los osteoformadores sean los fármacos de elección.

## BIBLIOGRAFIA:

- Angelopoulou N, Souftas V, Sakadamis A, Mandroukas K (1999) Bone mineral density in adults with Down's syndrome. *Eur Radiol* 9:648–51. doi: 10.1007/s003300050726
- Baptista F, Varela A, Sardinha LB (2005) Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. *Osteoporos Int* 16:380–388. doi: 10.1007/s00198-004-1687-1
- Bittles AH, Glasson EJ (2004) Clinical, social and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 46:282–286. PMID: 15077698
- Blazek JD, Gaddy A, Meyer R, Roper RJ, Li J (2011). Disruption of bone development and homeostasis by trisomy in Ts65Dn Down syndrome mice. *Bone*; 48(2):275-80. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.028
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. (2001) Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 116:86-8. PMID: 11181284
- Flórez J, Ruiz E (2006) Síndrome de Down. In: Del Barrio JA et al. Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones. Colección FEAPS, Madrid. chapter 2, pp 40-76.
- Fowler TW, McKelvey KD, Akel NS, Vander Schilden J, Bacon AW, Bracey JW, Suva LJ (2012) Low bone turnover and low BMD in Down syndrome: effect of intermittent PTH treatment. *PLoS One* 7: e42967. doi: 10.1371/journal.pone.0042967
- González-Agüero A, Vicente-Rodríguez G, Moreno LA, Casajús JA (2011) Bone mass in male and female children and adolescents with Down syndrome. *Osteoporos Int* (2011) 22:2151–2157. DOI 10.1007/s00198-010-1443-7.
- Grimwood JS, Kumar A, Bickerstaff DR, Suvarna SK (2000). Histological assessment of vertebral bone in a Down's syndrome adult with osteoporosis. *Histopathology*; 36(3):279-80.
- Guijarro M, Valero C, Paule B, Gonzalez-Macias J, Riancho JA (2008) Bone mass in young adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 52:182–89. doi: 10.1111/j.1365-2788.2007.00992.x.
- International Society for Clinical Densitometry (2013). Official Positions—Adult. Accesible en <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>.
- Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N (1994). The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 9(8):1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
- Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F (2004) A population-based evaluation of the impact antenatal screening for Down's Syndrome in France, 1981-2000. *BJOG* 111:485-90. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00117.
- Lee Y, Ha J, Kim HJ, Kim YS, Chang EJ, Song WJ, Kim HH (2009). Negative feedback inhibition of NFATc1 by DYRK1A regulates bone homeostasis. *J Biol Chem* ;284(48):33343-51. doi: 10.1074/jbc.M109.042234.

- McKelvey KD, Fowler TW, Akel NS, Kelsay JA, Gaddy D, Wenger GR, Suva LJ (2012) Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporos Int* 24:1333-8. doi: 10.1007/s00198-012-2109-4.
- Morris JK, Alberman E (2009) Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: Analysis data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 339:b3794. doi: 10.1136/bmj.b3794.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.*; 25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
- Roizen NJ, Patterson D (2003). Down's syndrome. *Lancet* 361:1281-89. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X
- Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V (2002) Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 100: 208-12. pii: S030121150100478X
- Srikanth R, Cassidy G, Joiner C, Teeluckdharry S. (2011) Osteoporosis in people with intellectual disabilities: a review and a brief study of risk factors for osteoporosis in a community sample of people with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 55:53-62. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01346.x
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Zahorska-Markiewicz B (2008) Management of obesity in adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obes Facts* 1:106-116. doi: 10.1159/000126822