

장기 스테로이드 치료요법 중인 신질환 환자에서 Pamidronate의 효과

경희대학교 의과대학 동서신장병연구소*, 경희대학교 의과대학 소아과학교실†

홍현기† · 김은성† · 김성도* · † · 조병수* · †

= Abstract =

Efficacy of Pamidronate in Nephropathic Children with Ongoing Long Term Corticosteroid Therapy

Hyun-Kee Hong, M.D.†, Eun-Seong Kim, M.D.†,
Sung-Do Kim, M.D.*† and Byoung-Soo Cho, M.D.*†

East West Kidney Disease Research Institute*, Department of Pediatrics †,
College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

Background : Steroid-induced osteoporosis(SIO) is one of the serious complications of long-term steroid therapy, especially in growing children. Recently bisphosphonates have been used to treat or prevent SIO in adult, which is rare in children with glomerular diseases. We studied the effect of pamidronate on SIO using dual energy X-ray absorptiometry and biochemical markers of bone turnover.

Methods : Forty four children receiving moderate-to-high doses of steroids were enrolled. They had no history of bone, liver, or endocrine disease. Patients were stratified by their baseline bone mineral density(BMD) findings. All patients received corticosteroids for 3 month and oral calcium supplementation(500 mg/day) daily. Among them, 28 patients were treated with placebo and 16 were treated with pamidronate(125 mg) for 3 months. Blood chemistry and bone mineral density(BMD) were measured at baseline, and 3months. In addition, parathyroid hormone(PTH), serum osteocalcin, and urinary dipyrindinoline levels were evaluated.

Results : In overall population, the mean lumbar spine BMD decreased from 0.754 ± 0.211 (g/cm²) to 0.728 ± 0.208 (g/cm²) in the placebo group($P < 0.05$) and increased from 0.652 ± 0.194 (g/cm²) to 0.658 ± 0.226 (g/cm²) in the pamidronate group($P > 0.05$).

Conclusion : Pamidronate appears to be effective in preventing SIO in children with glomerular diseases requiring long-term steroids therapy. Further careful observation and follow-up might be needed for children receiving bisphosphonates such as pamidronate. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:43-50)

Key Words : Children, Steroid-induced osteoporosis(SIO), Glomerular diseases, Pamidronate, Bisphosphonates

서 론

접수 : 2004년 3월 27일, 승인 : 2004년 4월 19일
책임저자 : 조병수, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 소아과
Tel : 02)958-8114 Fax : 02)967-1382
E-mail : bscho@dreamwiz.com

신 사구체 질환을 포함한 여러 질환에서 스테로이드가 장기간 투여되고 있다. 스테로이드의 장기간에 걸친 복용은 쿠싱 증후군, 위장관 장애,

신경정신성 이상, 면역력 저하, 성장장애, 백내장, 녹내장 등 안과적 질환, 골의 무혈성 괴사, 골다공증 등 여러 가지의 부작용을 초래한다. 그중 스테로이드 유발성 골다공증은 스테로이드 치료를 중단하기 전에는 예방하거나 치료하기 매우 힘들지만, 스테로이드 치료를 중단하는 것이 늘 가능한 일이 아니다. 특히 성장기에 있는 소아 연령에서는 골다공증에 의한 골절이나 성장장애를 초래할 수 있기 때문에 이에 대한 예방과 치료는 매우 중요하다[1, 2].

저자들은 신 사구체 질환으로 지속적인 스테로이드 투여를 진행하면서 위약과 pamidronate를 복용시켜 골밀도의 변화를 살펴봄으로써 장기 스테로이드 치료 요법에 의한 골밀도 감소와 pamidronate의 골다공증 예방효과를 알아보고자 하였다. 이를 위해 에너지 X선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 이용하여 골밀도를 측정하였고, 골대사의 생화학적 지표인 부갑상선 호르몬(PTH), 혈중 osteocalcin, 요중 dipyridinoline을 이용하여 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 혈뇨와 단백뇨가 동반되어 장기 스테로이드 치료 요법이 필요한 환아들을 대상으로 2003년 8월부터 경희대학교 의과대학 부속병원 소아과에서 진행되었다. 모두가 신장 질환을 제외한 간질환, 골질환, 내분비 질환의 병력이 없는 환아들이었다. 이들을 기저 골밀도 검사에 의해 두 집단으로 나누어 연구를 진행하였다. 이전의 스테로이드 복용의 기왕력으로 기저 골밀도 검사 상 T-score가 2.5 이하로 측정된 환아들을 pamidronate를 복용하는 실험군으로, 나머지 골밀도 검사 상 T-score가 2.5를 넘는 환아들은 위약을 복용하는 대조군으로 설정하였다. 모든 환아들이 기저치의 생화학 지표 및 골밀도가 측정되었다. 이들은 스테로이드 치료요법을 3개월

간 시행한 후 다시 생화학 지표 및 골밀도를 측정되었고, 두 검사 결과를 분석하였다. 이 연구는 2004년 2월까지 진행되었다. 대상 환아들 중 스테로이드 치료가 3개월 미만에 중지되었거나, 생화학 지표 및 골밀도 검사가 시행되지 못한 환아들은 제외되었다. 실험군에는 pamidronate를 복용하며 3개월 이상 장기 스테로이드 치료 요법이 진행된 16명의 환아가 선정되었고, 대조군에는 위약을 복용하며 3개월 이상 장기 스테로이드 치료 요법이 진행된 28명이 선정되었다.

2. 방 법

1) 약제

모든 환아들은 장기 스테로이드 치료 요법이 진행되었다. 장기 스테로이드 치료요법은 2주 간격으로 3일간 시행되는 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 20 mg/kg/day)과 그 사이 기간에는 유지용량(methylprednisolone 1 mg/kg/day)을 복용시키는 방법으로 3개월간 반복 시행되었다. 모든 환아들에게는 하루 500 mg의 칼슘제제가 공급되었다. 실험군에는 pamidronate (125 mg/cap)를 하루 1 cap씩 투여하였고, 다른 대조군에게는 위약을 투여하였다.

2) 생화학 지표 및 골밀도

지속적인 스테로이드 투여 시행 중 3개월 사이의 AST, ALT, 요소 질소, 크레아티닌, 칼슘과 인의 농도의 변화를 측정하였다. 골밀도의 변화는 이중 에너지 X-선 흡수법을 이용하여 제2요추와 제4요추 사이를 전방에서 후방으로 촬영하여 측정하였고, 부갑상선 호르몬(PTH), 혈중 osteocalcin, 요중 dipyridinoline 같은 골대사의 생화학적 지표의 변화를 조사하였다.

3) 통계분석

본 연구에서 통계분석은 SPSS II for window 11.0(SPSS Inc. USA)를 이용하였고, 두 군간의 평균값의 비교에는 student t-test를 사용하였고, P-value가 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다. 모든 결과는 평균값±표준편차로 표

시하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

전체 환아들 중 분석대상으로 44명이 선정되었고, 이들의 남:녀 비는 25:19(M:F)였다. 이를 두 그룹별로 구분하면 pamidronate를 투여한 16명 실험군의 남:녀 비는 11:5(M:F)였으며, 대조군은 14:14(M:F)였다. 이들의 평균나이는 pamidronate를 투여한 16명 실험군이 8.5세(8.5±4.48, 7개월-15세), 위약을 투여 받은 28명의 대조군은 10.3세(10.3±3.47, 5-19세)였다. 이들은 모두 경증에서 중등도의 단백뇨 소견을 보이고 있었다. 실험군에서의 기저 골밀도(bone mineral density, BMD)는 0.652±0.194, 대조군에서의 기저 골밀도는 0.754±0.211로 두 그룹 간에는 유의한 차이가 없었다(Table 1, P>0.05). 이들은 모두 신생검을 통해 확인되었으며 pamidronate 투여군의 환자는 mesangial proliferative glomerulonephritis(MesPGN) 5명, IgA

nephropathy(IgAN) 4명, Henoch-Shönlein purpura nephritis(HSPN) 4명, minimal change nephrotic syndrome(MCNS) 2명, membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) 1명이었고, 위약을 투여 받은 대조군은 IgAN 12명, MesPGN 11명, HSPN 1명, IgM nephropathy(IgMN) 1명, lupus nephritis 1명, membranous glomerulonephritis(MGN) 1명, MCNS가 1명이었다.

2. 일반 생화학 검사 결과

생화학적 검사 상 칼슘, 인, 요소질소, 크레아티닌, AST, ALT의 수치의 변화는 연구기간 중에 유의한 차이가 없었고, 두 집단 간에도 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 2, 3). 이밖에 두 그룹 모두에서 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

3. 골밀도 검사

골밀도 검사 상 위약을 투여한 대조군에서는 0.754±0.211(g/cm²)에서 3개월 동안의 스테로이

Table 1. Clinical Data of the Study Subjects

	Pamidronate group(Mean±S.D.*)	Placebo group(Mean±S.D.)
Number	16	28
Male/Female	11/5	14/14
Age(year)	8.5(8.5±4.48, 0.6-15)	10.3(10.3±3.47, 5-19)
24 hr urine protein(mg/m ² /hr)	53.41±4.48	13.31±25.17
Initial BMD [†] (g/cm ²)	0.652±0.194	0.754±0.211

*S.D.: Standard deviation, [†]BMD: Bone mineral density

Table 2. Biochemical Data before and after Treatment with Pamidronate for 3 Months

	Initial(Mean±S.D.*)	Follow up(Mean±S.D.)	P value
Calcium(mg/dL)	9.74±0.71	9.76±0.68	NS [†]
Phosphorus(mg/dL)	5.12±0.91	4.67±0.83	NS
BUN(mg/dL)	9.50±3.98	11.27±4.06	NS
Creatinin(mg/dL)	0.53±0.21	0.51±0.15	NS
AST(IU/L)	29.56±10.54	30.13±9.62	NS
ALT(IU/L)	20.44±12.50	36.80±23.87	NS

*S.D.: Standard deviation, [†]NS: Not significant

홍현기 외 3인 : 장기 스테로이드 치료요법 중인 신질환 환자에서 Pamidronate의 효과

드 치료 후 $0.728 \pm 0.208 (\text{g/cm}^2)$ 로 통계상 유의한 정도의 골밀도 감소를 보였다($P < 0.05$, Table 4, 5). 반면 pamidronate를 투여한 그룹에서는 지속적인 스테로이드 치료를 받은 3개월 동안 골밀도가 $0.652 \pm 0.194 (\text{g/cm}^2)$ 에서 $0.658 \pm 0.226 (\text{g/cm}^2)$ 로 증가하였다($P > 0.05$). 비록 통계학적으로 유의한 증가 소견은 보이지 않았지만, 대조군이 유의한 골밀도 감소 소견이 있었음에 비해 pamidronate를 투여한 그룹에서는 스테로이드 치료에 의한 골밀도의 지속적인 저하를 방지하는 효과가 있음을 보여주었다.

4. 골대사의 생화학적 지표

골대사의 생화학적 지표인 부갑상선 호르몬(PTH), 혈중 osteocalcin, 요중 dipyridinoline은 두 그룹 모두에서 유의한 변화를 보였으나 두 그룹간에 비교 사이에는 유의한 차이를 보이지 않아 골 대사의 생화학 지표로는 민감한 차이를 보이지 않았다(Table 4, 5).

고 찰

스테로이드의 장기간에 걸친 사용이 많은 부작용을 일으킨다는 것은 잘 알려진 사실이다[3]. 그

Table 3. Biochemical Data before and after Treatment with Placebo for 3 Months

	Initial(Mean ± S.D.*)	Follow up(Mean ± S.D.)	P value
Calcium(mg/dL)	10.78 ± 5.89	9.89 ± 0.16	NS [†]
Phosphorus(mg/dL)	4.91 ± 0.78	4.43 ± 0.72	NS
BUN(mg/dL)	9.50 ± 3.42	10.61 ± 2.85	NS
Creatinin(mg/dL)	0.56 ± 0.16	0.56 ± 0.12	NS
AST(IU/L)	29.82 ± 12.40	25.68 ± 7.18	NS
ALT(IU/L)	18.86 ± 17.19	24.04 ± 19.29	NS

*S.D.: Standard deviation, [†]NS: Not significant

Table 4. BMD and Biochemical Markers of Bone Remodeling Data before and after Treatment with Pamidronate for 3 Months

	Initial(Mean ± S.D.*)	Follow up(Mean ± S.D.)	P value
BMD [†] (g/cm ²)	0.652 ± 0.194	0.658 ± 0.226	NS [‡]
Serum PTH(pg/mL)	12.46 ± 4.20	33.12 ± 22.73	NS
Osteocalcin(ng/mL)	9.80 ± 5.48	4.03 ± 2.32	NS
Urinary dipyridinoline(nM/mM)	16.39 ± 11.53	6.97 ± 5.53	NS

*S.D.: Standard deviation, [†]BMD: Bone mineral density, [‡]NS: Not significant

Table 5. BMD and Biochemical Markers of Bone Remodeling Data before and after Treatment with Placebo for 3 Months

	Initial(Mean ± S.D.*)	Follow up(Mean ± S.D.)	P value
BMD [†] (g/cm ²)	0.754 ± 0.211	0.728 ± 0.208	<0.05
Serum PTH(pg/mL)	11.78 ± 3.39	21.49 ± 23.20	NS [‡]
Osteocalcin(ng/mL)	9.73 ± 4.81	4.68 ± 3.68	NS
Urinary dipyridinoline(nM/mM)	16.90 ± 8.62	7.74 ± 4.47	NS

*S.D.: Standard deviation, [†]BMD: Bone mineral density, [‡]NS: Not significant

러나 스테로이드는 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 염증성 장 질환, 장기 이식 환자, 신 사구체 질환 등에서 전 세계적으로 사용되고 있으며, 이렇게 치료제로써 장기간 스테로이드를 사용하는 사람이 전 인구의 0.2%에서 0.5%에 이르고 있다[4-6]. 스테로이드의 장기간의 사용은 쿠싱 증후군, 위장관 장애, 신경정신성 이상, 면역력 저하, 성장장애, 백내장 녹내장 등 안과적 질환, 골의 무혈성 괴사, 골다공증 등의 부작용을 일으킨다[7].

골다공증은 낮은 골밀도와 뼈의 미세구조의 악화로 특징지어지는 전신적 골 질환으로 골절 발생빈도가 높아진다. 골 감소로 인한 골절은 스테로이드 장기 치료에 가장 큰 걸림돌이 되고 있다[8, 9]. 스테로이드의 장기 치료는 골다공증을 악화시키는 원인이 되며 1년 이상 스테로이드 치료를 받은 환자의 11%에서 골절 발생이 보고되기도 한다[10]. 스테로이드의 용량, 사용기간은 골 감소와 상관관계를 보이지만 기저 질환, 나이나 성별과의 관계는 불명확하다[11]. 스테로이드 치료로 인한 골 감소는 치료 시작 6-7개월 이내에 가장 현저하게 일어나며 1년 이내의 골밀도가 3-27% 감소하게 된다[12, 13]. 스테로이드에 의한 골 감소는 치밀골 보다는 특징적으로 해면골이 감소하고 골수강이 확장되는 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 이는 해면골이 치밀골에 비해 영성하며, 체액이 접촉하는 표면이 많아 골대사가 보다 빨리 일어나기 때문이라고 한다[14]. 특히 요추와 대퇴골 상부돌기(trochanter)는 스테로이드로 인한 골다공증이 급속하게 진행한다고 알려진 부위로 영상 촬영의 표적 부위가 된다[7].

스테로이드에 의한 골다공증의 병리 기전은 아직 확립되어 있지 않지만 스테로이드에 의해 조골세포의 활성이 직접적으로 억제되는 것이 가장 주요한 기전으로 받아들여지고 있다[15, 16]. 스테로이드는 apoptosis에 의한 조골세포의 조기 사멸을 일으켜 조골세포의 절대 숫자를 감소시키

고, IGF-1, IGF-2, IGF-결합단백 같은 골격계 성장인자와 싸이토카인에 영향을 주어 조골세포의 반응을 변화시킨다[17]. 이런 조골세포의 기능 장애는 뼈의 불완전한 재생으로 이어진다. 조골세포 활동이 억제되는 것은 혈중 osteocalcin의 측정으로 확인되어지고 있다[18]. 이밖에도 성 호르몬의 기능의 변경과[17], 위장관에서의 칼슘 흡수의 감소, 신장에서의 칼슘 재흡수 감소, 이차성 부갑상선 호르몬의 증가에 의한, 파골세포의 골 흡수 증가 등[19-21] 여러 다양한 원인이 복합적으로 작용하게 된다.

골밀도의 감소는 지금까지 측정되고 있는 검사 방법 중 골절의 위험도와 가장 상관관계가 높다고 알려지고 있다[22]. 골밀도의 측정은 보통 이중 에너지 X선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)을 통해 이루어지고 있다. DEXA는 해면골과 치밀골이 동시에 측정되기는 하지만, 해면골만을 측정해 내는 정량적 전산화 단층 촬영술(quantitative CT)에 비해 쉽게 촬영할 수 있고, 저렴하며, 방사선 조사량도 적은 장점이 있다[23]. 골 형성의 생화학 지표로는 혈중 osteocalcin이 조골세포의 활동성에 민감한 지표로 여겨진다. osteocalcin은 성숙한 조골세포에서 합성되는 작은 단백질로서 일중 변동을 가져 이른 아침에 높은 농도를 보인다. Osteocalcin의 농도는 음식섭취와는 연관이 없고 신장으로 대사되며, 반감기는 20분이다. 이밖에도 골흡수의 지표로써 deoxypyridinoline이 소변에서 측정되기도 하지만, 성인과 비교해서 소아에서는 사춘기 이전에 4-5배 가량이 높고, 사춘기에 최고점을 이루고 이후에 나이가 들어감에 따라 감소하는 경향을 보인다. 따라서 deoxypyridinoline의 농도는 나이와, 성별이 결과에 영향을 준다[24]. 그러나 성인에서 조골세포와 파골세포의 활성을 나타내는 지표로 널리 쓰이는 혈중 osteocalcin, deoxypyridinoline 등은 소아환자에서는 예민하지 않으며, 이것은 소아에서 골의 재형성이 많이 일어나기 때문이라고 보고하고 있다

[25, 26]. 따라서 소아에서 골다공증의 객관적 지표로서는 골밀도 측정이 가장 유용하다. 골다공증은 성인과 소아 모두에서 골절이 생기 전에는 특이 증상이 없다. 소아에 있어 골다공증의 임상적 증상은 심한 통증이나 성장 지연 같은 비 특이적 증상으로 나타나게 된다. 따라서 성장기에 있는 소아 환자에서 스테로이드 사용이 필요할 경우 정상 성장과 발달을 위해 골다공증의 예방과 조기발견, 치료가 필수적이다[21].

스테로이드로 인한 골다공증의 예방에는 비 약물 요법과 약물요법이 시도되고 있는데, 중요한 점은 스테로이드의 사용을 최소량으로 최단기간 내로 줄이는 것이다. 비 약물적인 예방법으로는 체중 부하 운동, 낙상 방지, 금연, 알코올 섭취 제한 등이 언급되고 있으며[23], 약물요법으로는 칼슘과 비타민 D, 성 호르몬, 칼시토닌, biphosphonates, sodium fluoride, 저용량의 부갑상선 호르몬, synthetic anabolic agent 등이 사용되고 있다[27].

Biphosphonates는 성호르몬과, 칼시토닌과 함께 항 골 흡수 작용을 하는 약물로 독일의 화학자들이 1865년에 합성하여 calcium carbonate의 침착 방지 목적으로 산업적인 용도로 사용하여 왔으나, 골 조직에 생물학적 특이성을 보이는 것은 Schibler 등[28]과, Bassett 등[29]에 의해 1968-1969년에 와서야 알려지게 되었다. Biphosphonates는 inorganic pyrophosphate 유사체로서 pyrophosphate의 P-O-P bond 대신에 P-C-P bond로 대체되어 화학 물질 및 효소에 의해 쉽게 가수분해 되지 않고 체내에서 오랫동안 작용이 지속되며 파골세포를 억제하게 된다. Biphosphonates의 부작용으로 위장관 장애가 보고되고 있는데, 이것은 약물에 함유된 질소 원소 때문으로 추측되며, 매일 복용하던 것을 총량을 갈게 하여 일주일에 한번 복용시켜 줄일 수 있다 [30].

저자들은 본 연구에서 3개월 동안의 장기 스테로이드 요법을 시행하면서 대조군에서 유의한 수

준의 골밀도 감소를 확인할 수 있었다. 이것은 앞선 많은 연구 결과와 일치하고 있다[12, 31-33]. 이와 함께 pamidronate를 투여했던 실험군에서는 스테로이드 장기 요법을 시행하면서도 골밀도 감소의 소견이 발견되지 않았다. 상기 결과는 pamidronate가 장기 스테로이드 요법이 필요한 환자들에서 골밀도의 지속적인 감소를 억제하는데 효과가 있음을 보여주었다. 좀 더 많은 환자들을 대상으로 장기간의 추적 경과 관찰이 필요하겠지만, 장기 스테로이드 치료요법을 시행받는 환아에서 pamidronate 같은 biphosphonates 제제가 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

한 글 요 약

목 적 : 신 사구체 질환을 포함한 여러 질환에서 스테로이드가 장기간 투여되고 있다. 스테로이드의 장기간에 걸친 복용은 여러 가지의 부작용을 초래한다. 그중 골다공증은 성장기의 어린이들에게는 심각한 부작용 중에 하나이다. 저자들은 신 사구체 질환으로 지속적인 스테로이드 투여를 진행하면서 위약과 pamidronate를 복용시켜 pamidronate의 골다공증 예방효과를 알아보려 하였다. 이중 에너지 X선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)과 골대사의 생화학적 지표들을 이용하여 연구하였다.

방 법 : 본 연구는 혈뇨와 단백뇨가 동반되어 2003년 8월부터 2004년 2월 사이에 경희대학교 의과대학 부속병원 소아과에서 지속적인 스테로이드 투여를 3개월 이상 시행 중인 44명(M:F=25:19)의 환아들을 대상으로 하였다. 대상 환아 44명 모두에게는 하루 500 mg의 칼슘제제가 공급되었고, 이 가운데 16명에게는 pamidronate (125 mg/cap)를 하루 1 cap씩 투여하였고, 다른 28명에게는 위약을 3개월간 투여하였다. 지속적인 스테로이드 투여를 시행 중 3개월 사이의 AST, ALT, 요소 질소, 크레아티닌, 칼슘과 인의 농도의 변화를 측정하였다. 골밀도의 변화는

이중 에너지 X-선 흡수법을 이용하여 측정하였고, 부갑상선 호르몬(PTH), 혈중 osteocalcin, 요 중 dipyridinoline의 변화를 조사하였다.

결 과 : 골밀도 검사 상 대조군에서는 $0.754 \pm 0.211(\text{g}/\text{cm}^2)$ 에서 3개월 동안의 스테로이드 치료 후 $0.728 \pm 0.208(\text{g}/\text{cm}^2)$ 로 통계상 유의한 정도의 골밀도 감소를 보였다($P=0.0004$). 반면 pamidronate를 투여한 그룹에서는 지속적인 스테로이드 치료를 받은 3개월 동안 골밀도가 $0.652 \pm 0.194(\text{g}/\text{cm}^2)$ 에서 $0.658 \pm 0.226(\text{g}/\text{cm}^2)$ 로 증가하였다. 비록 통계학적으로 유의한 증가 소견은 보이지 않았지만 대조군에 비해 스테로이드 치료에 의한 골밀도의 지속적인 저하를 예방하는 효과가 있음을 보여주었다.

결 론 : 장기 스테로이드 치료요법을 시행받는 환아에서 pamidronate 같은 biphosphonates 제제가 골밀도 저하를 예방하는데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:667-70.
- 2) Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med* 1993;234: 237-44.
- 3) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115-23.
- 4) Christensen PM, Kristiansen IS, Brosen K, Brixten K, Abrahamsen B, Andersen M. Use of prednisolone and concurrent pharmacological prevention of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:S289.
- 5) Mudano A, Allison J, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol* 2001;28:1298-305.
- 6) Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
- 7) Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:135-57.
- 8) Dequecker J, Westhovens R. Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment: bones of contention. *J Rheumatol* 1995;22:1013-9.
- 9) Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am J Med* 1997;103(Suppl 6A):31S-9S.
- 10) Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;4:309:265-8.
- 11) Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3441-7.
- 12) LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Balanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
- 13) Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5-9.
- 14) Bockman RS, Weinerman SA. Steroid-induced osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 1990;21:97-107.
- 15) Ishida Y, Heersche JNM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: both in vivo and in vitro concentrations of glucocorticoids higher than physiological levels attenuate osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 1998;13:1822-6.
- 16) Manolagas SC, Weinstein RS. New devel-

- opments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1061-6.
- 17) Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3441-7.
 - 18) Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers on bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:277-82.
 - 19) Als OS, Gotfredsen A, Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:369-75.
 - 20) Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, et al. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol* 1985;4:143-9.
 - 21) Hodsmen AB. Fragility fractures in dialysis and transplant patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated? *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S247-55.
 - 22) Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6.
 - 23) Trencle DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003;30:593-605.
 - 24) Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:83-113.
 - 25) Cho BS, Kim DY. Effect of 1α -(OH)D₃ on steroid induced bone loss in frequently relapsing childhood nephrotic syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:13-6.
 - 26) Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
 - 27) Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:235-53.
 - 28) Schibler D, Russell RG, Fleisch H. Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D₃ in rats. *Clin Sci* 1968;35:363-72.
 - 29) Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969;2:845.
 - 30) Srivastava T, Alon US. the role of Bisphosphonates in diseases of childhood *Eur J Pediatr* 2003;162:735-51.
 - 31) Laan RFJM, Buijs WCAM, van Erning LJT, Lemmens JA, Corstens FH, Ruiis SH. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5-9.
 - 32) Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 1992;2:103-5.
 - 33) Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852-7.