

신이식환자에서 Prednisone과 Deflazacort의 골대사, 면역억제능 그리고 당대사 능력의 비교에 관한 전향적 연구

— 골밀도와 면역억제능에 미치는 영향을 중심으로 —

연세대학교 의과대학 장기이식연구소¹, 외과학교실² 및 내과학교실³

김명수^{1,2} · 문상원^{2*} · 김유선^{1,2} · 이은미^{1,2} · 오창권¹
정구용¹ · 임승길³ · 김택균² · 김순일^{1,2} · 박기일^{1,2}

= Abstract =

Is There any Positive Impact on the Bone Mineral Density If We Switch Prednisone to Deflazacort during the Maintenance Phase of Immunosuppression in Renal Transplant Recipients ?

Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Sang Weon Moon, M.D.², Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Eun Mi Lee, M.D.^{1,2}
Chang Kwon Oh, M.D.¹, Ku Yong Chung, M.D.¹, Seung Kil Lim, M.D.³, Taekyun Kim, M.D.²
Soon Il Kim, M.D.^{1,2} and Kiil Park, M.D.^{1,2}

Institute for Transplantation Research¹ and Departments of Surgery² & Internal Medicine³,
Yonsei University College of Medicine,

Kidney transplant recipients are exposed to the multiple factors that lead to the osteoporosis. The corticosteroid is mainly responsible to the post-transplant osteoporosis. The clinical trial of deflazacort with biologically equivalent dose of conventional corticosteroid revealed less detrimental effect on the bone metabolism. We tried elective conversion from prednisone to deflazacort in recipient with stable graft function after more than post-transplant 1 year. Sixteen recipients were converted from prednisone to deflazacort as the conversion group and 20 recipients maintained on prednisone as the control group. In both groups, 2 times of bone densitometry(BDM) test were taken at the time of study entry and subsequently 1 year later respectively. There was no significant difference in terms of BDM activity in both groups. In the control group, the activity of BMD, T-score and Z-score of spine or femur neck did not change during the study period significantly.

We could not find any bone sparing effect after deflazacort conversion. The biochemical markers for bone metabolism, such as serum osteocalcin, urinary deoxypyridinoline and 24hrs urinary excretion of calcium also did not improve even after deflazacort conversion.

Although the body weight reduction in the conversion group was significant compared with the control group, the serum lipid profiles were not changed. The acute or chronic episodes of rejection did not occur during the study period in the conversion group. In conclusion, elective deflazacort conversion in long-term renal allograft survivors with maintenance immunosuppression has no positive impact on the bone mineral metabolism at least during the short-term follow-up.

Key Words: Kidney transplantation, Bone mineral density, Deflazacort

*현주소: 연세대학교 원주의과대학 외과학교실

**본연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상연구비(No. 1994032)의 지원으로 이루어졌음.

Table 3. Change of bone densitometry results

Scan field	Parameter	Conversion			Control			p-value*
		Initial	Final	Delta	Initial	Final	Delta	
Spine(L2-4)	BMD(g/cm ²)	1.0408	1.0624	0.0216	1.0533	1.0857	0.0323	>0.05
	T-score	-0.8638	-0.7250	0.1388	-0.9315	-0.6400	0.2915	
	Z-score	-0.9256	-0.4875	0.4381	-0.8830	-0.4400	0.4430	
p-value#		>0.05			>0.05			
Femur neck	BMD(g/cm ²)	0.8166	0.7734	-0.0260	0.8562	0.8303	-0.0432	>0.05
	T-score	-0.8781	-1.2437	-0.3656	-0.6350	-0.8700	-0.2350	
	Z-score	-0.5569	-0.8250	-0.2681	-0.1670	-0.2700	-0.1030	
p-value#		>0.05			>0.05			

p-value*: p-value between conversion and control group

p-value#: p-value between initial and final study

Data are expressed as mean

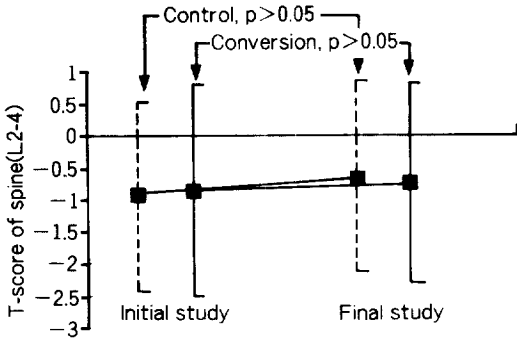


Fig. 1. Change of spine(L2-4) T-score

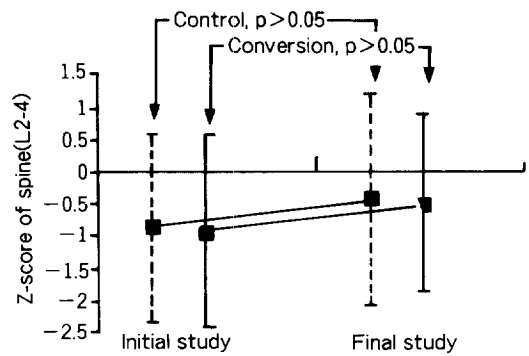


Fig. 2. Change of spine(L2-4) Z-score

응은 발생하지 않았으며, 조직생검상 만성거부반응으로 확인된 경우는 전환군에서는 없었던 반면 대조군에서 1예가 발생하였으나 통계학적으로 의미있는 차이는 아니었다. 전환군에서의 이식신 기능은 연구기간동안 안정되게 유지되어 연구기간중 급격한 혈중 크리아티닌농도의 상승은 없었으며 대조군과 비교하여도 큰 변화를 관찰할 수 없었다. 연구기간 중 전환군에서의 사이크로스포린의 일일용량의 변화는 없었으며 전환군의 사이크로스포린 투여량 대조군과 비교하여 차이가 없었다(Table 5).

5. 체중 및 혈중 지질성분의 변화

전환군에서 연구기간중 의미있는 체중의 감소소견을 보였는데 6개월간의 전환후 평균적으로 2.19 Kg의 체중감소가, 전환후 1년경과 시점에서는 2.97 Kg의 체중감소가 있었다. 이는 대조군의 체중변화와 비교하여 의미있는 차이를 보였다(Fig. 4).

Deflazacort로의 전환후 혈중 콜레스테롤농도 및 각 지질성분의 분포에는 변화가 없었으며 대조군과의 비교에서도 큰 차이를 보이질 않았다(Table 6).

Table 1. Demographics and clinical data of the groups

Clinical data		Conversion (n=16)	Conrol (n=20)	p-value
Age at the time of Tx		37.5	40.9	0.4188
Age at the time of study entry		41.6	44.9	0.5744
Sex(Male:Female)		7:9	13:7	0.2023
Donor-recipient relationship	Related	7	7	0.8745
	Unrelated	9	13	
ABO blood type matching	Identical	11	16	0.5471
	Compatible	5	4	
Incidence of acute rejection	Within 1 month	4/16 (25%)	4/20 (20%)	0.4587
	Within 1 year	4/16 (25%)	7/20 (35%)	0.5104
Prednisone dose at the time of study entry(mg/day)	10.0	10	13	0.5432
	12.5	5	7	
	15.0	1	0	

Table 2. Time Interval between transplantation and study entry

Post transplant year	Conversion	Control	Total
>2 years	4	3	7
2~4 years	3	6	9
4~6 years	7	11	18
6~8 years	1	0	1
> 8 years	1	0	1
Total	16	20	36

P=0.5236

2. 골밀도검사 결과

전환군과 대조군의 연구시작시점과 연구종료시점에 시행한 골밀도검사상 두군간에 의미있는 차이가 없었다. 즉 연구시작시점에서의 척추의 T-score는 전환군이 평균 -0.8638 (표준편차 1.6494)으로 대조군의 -0.9315(표준편차 1.5031)와 차이를 보이지 않았으며 연구종료시점에서도 각각 -0.7250과 -0.6400으로 차이가 없었다(Fig. 1). 다른 골밀도에 관한 지

표 즉 척추의 Z-score(Fig. 2), 척추의 절대골밀도(BMD), 대퇴두 골두의 T-score, Z-score 및 절대골밀도(BMD)에 있어서도 역시 두 군간에 의미있는 차이는 없었다. 아울러 연구시작시점과 연구종료시점간의 골밀도 검사치의 변화량에 있어서도 두 군간의 차이는 없어 본 연구에서는 deflazacort로의 전환후 의미있는 효과를 확인할 수 없었다(Table 3).

3. 생화학적 골대사 지표의 변화(Table 4)

연구시작시점과 종료시점의 osteocalcin의 평균 혈청농도는 전환군이 22.8 I.U./L과 28.5 I.U./L로서 연구기간중 통계학적으로 의미있는 증가소견을 발견할 수 없었으며 대조군과 비교하여도 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). 전환군에서의 소변내 DPD 농도도 연구기간중 의미있는 변화를 관찰할 수 없었으며 대조군과 비교해 차이도 역시 없었다. 24시간 뇨칼슘배출량(뇨칼슘배출량/뇨크리아티닌배출량)은 deflazacort로의 전환후 평균 0.1934에서 0.1316으로 감소하는 경향이 있었으나 통계적인 의의는 없었다.

4. 이식신 기능 및 면역억제제의 변화

연구기간중 전환군과 대조군 모두에서 급성거부반

서 론

이식후 장기 생존자가 증가함에 따라 신이식후 발생하는 장기적인 합병증에 대한 관심이 증가하고 있으며 이식후 발생하는 골다공증도 그 중의 하나로 최근 들어 많은 연구가 진행중에 있다. 이식후 발생하는 골다공증의 원인으로는 신성 골이형성증, 부갑상선 기능항진증, 장기적인 부신피질호르몬의 복용¹⁾ 및 사이크로스포린의 투여²⁾ 등이 거론되고 있으나 대부분 부신피질호르몬의 복용이 골다공증 형성에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.

1990년대부터 제 3세대 부신피질호르몬제제로 deflazacort가 개발되어 사용되면서, deflazacort는 기존의 스테로이드에 비하여 면역억제능력은 동일하면서도 상대적으로 골대사장애나 혈당조절장애 등의 부작용이 경미하다고 보고되어 왔다. 당대사에 미치는 deflazacort의 효과에 관하여서는 본 교실에서 이미 보고³⁾한 바가 있으며 deflazacort의 골보존효과에 대하여서도 여러차례 국내외 보고가 있어 왔다⁴⁻⁷⁾. 그러나 이제까지의 골대사에 미치는 영향에 관한 보고는 이식직후부터 1년이내의 임상적인 결과나 급성기에 치료 목적으로 사용한 경우를 대상으로 한 연구로 장기적인 이식생존자를 대상으로 한 연구결과는 아니었다.

이에 저자들은 신이식후 안정적인 이식신 기능을 보이고 있는 비당뇨 신이식환자를 대상으로 전향적으로 이미 복용중인 prednisone대신에 deflazacort로의 복용전환을 시도하여 deflazacort로의 전환이 골밀도와 면역억제능력에 미치는 영향을 규명하고자 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

신장이식술을 시행받고 사이크로스포린과 prednisone을 주면역억제제로 사용중인 환자중 이식신기능이 장기간 안정적으로 유지되면서 당뇨병(이식전 당뇨병 또는 이식후 발생한 당뇨병)의 기왕력이 없는 환자 36예를 연구대상으로 하였다. 연구대상자는 이식후 최소한 1년이 경과하였으며 최근 6개월내에 급성거부반응의 경력이나 급격한 이식신 기능의 변화

가 없었던 환자로 제한하였다. 대상환자중 16예는 기존에 복용중인 prednisone대신에 deflazacort로 전환 후 1년간 관찰하였으며(전환군) 이때 용량(mg/day)은 prednisone : deflazacort=5 : 6의 비율로 조절하였다. 나머지 20예는 기존의 prednisone의 복용을 그대로 유지하였다(대조군).

대상환자에서 연구시작시점과 종료시점에 골밀도검사, 24시간 뇨칼슘배출양, 혈청 osteocalcin 농도 및 소변내 DPD(Deoxyypyridinolone)농도를 각각 측정하였으며 체중, 사이크로스포린의 일일용량, 혈중 크레아티닌농도, 혈중 지질성분등을 6개월 간격으로 시행하였다.

골밀도검사는 Lunar사제품(모델명: EXPERT)을 이용하여 이중에너지 X-선촬영술(Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)방법으로 요추(L2-4)와 대퇴골두에서 골밀도를 각각 측정하였다. 골밀도검사 결과는 측정부의 절대BMD(Bone mineral density, g/cm²)와 T-score 및 Z-score로 표시하였다.

혈중 osteocalcin은 CIS bio international(Cadex, France)의 ELISA-OSTEO immunoradiometric kit를 이용하여 측정하였으며, 소변내 DPD농도는 Ppylinks-D kit (Metra Biosystems Inc. USA)을 이용하여 ELISA방법으로 측정하였다.

1년간의 추적기간중 각군에서의 급성거부반응과 만성거부반응의 발생빈도를 조사하였으며 전환군에서는 deflazacort에 의한 새로운합병증을 조사하였다. 두 군간의 명목수치의 차이는 Student t-test로, 빈도 차이는 Pearsons Chi-square test로 유의수준 0.05이하로 유의성을 검증하였다.

결 과

1. 대상환자의 성별, 연령별 분포 및 신이식 상황

전환군과 대조군의 성별, 이식 당시의 연령, 연구시작시점의 연령, 공여자의 종류, 조직적합항원과 ABO 혈액형의 적합도 및 신장이식후 1년내에 발생한 급성거부반응의 빈도는 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 연구시작시점은 전환군이 이식후 평균 44.0개월이었으며 대조군은 49.1개월로 두 군간의 유의있는 차이는 없었다(Table 2).

Table 4. Change of chemical bone turnover markers

Markers	Conversion			Control			p-value*
	Initial	Final	Delta	Initial	Final	Delta	
Serum osteocalcin (I.U./L)	22.85	28.48	+ 5.63	24.14	31.74	+ 7.59	>0.05
Urine DPD (I.U./L)	52.22	54.4	+ 2.16	57.21	80.6	+ 23.39	>0.05
Calcium/creatinine 24 hrs urine excretion	0.19	0.13	- 0.06	0.18	0.27	+ 0.09	>0.05
p-value#	>0.05			>0.05			

p-value*: p-value between conversion and control group

p-value#: p-value between initial and final study

Data are expressed as mean

Table 5. Change of graft function and immunosuppression

	Conversion group(n=16)			Control group(n=20)			p-value*
	Initial	Final	Delta	Initial	Final	Delta	
Episode of acute rejection		None			None		>0.05
Episode of chronic rejection(Bx proven)		None			1		>0.05
Serum creatinine (mg/dl)	1.12	1.08	- 0.04	1.29	1.18	- 0.11	>0.05
Daily CsA dose/weight (mg/kg/day)	58.19	55.22	- 2.97	61.75	61.40	- 0.35	>0.05
p-value#	>0.05			>0.05			

p-value*: p-value between conversion group and control group

p-value#: p-value between initial study and final study

Data are expressed mean

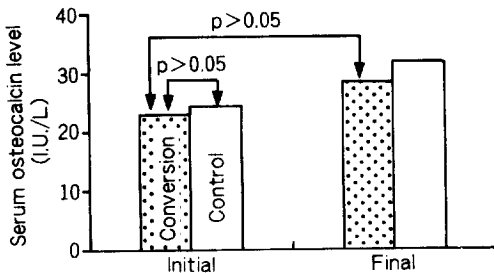


Fig. 3. Change of serum osteocalcin level

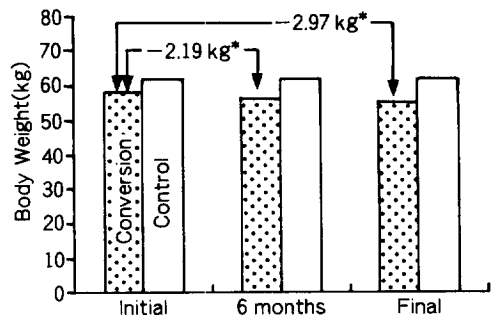


Fig. 4. Change of body weight
(*: delta weight: p<0.05)

Table 6. Change of lipid profiles during the study period

Lipid profiles	Conversion group			Control group			p-value*
	Initial	Final	Delta	Initial	Final	Delta	
Total cholesterol	228.4	225.5	- 2.9	240.4	227.1	- 13.3	>0.05
HDL-cholesterol	54.8	59.1	+ 3.4	51.4	52.1	+ 0.7	>0.05
LDL-cholesterol	144.3	138.8	- 5.6	158.9	144.3	- 14.5	>0.05
Triglyceride(TG)	14.6	143.1	- 3.5	150.9	153.6	+ 2.7	>0.05
Total cholesterol/TG ratio	1.80	1.74	- 0.06	1.82	1.86	0.04	>0.05
p-value#	>0.05			>0.05			

p-value*: p-value between conversion and control group

p-value#: p-value between initial and final study

Data are expressed as mean

6. Deflazacort로의 전환후 발생한 합병증

Deflazacort로 전환한 16명의 환자중 3명(18.8%)에서 전환후 식욕감소 및 상부위장관장애가 발생하였으나 대증적인 치료로 곧 회복되었다. 전환군에서 전환후 다른 합병증으로 치료받은 예는 없었으며 전환실패한 예도 없었다.

고 찰

신장이식의 성적이 향상되면서 10년 이상의 장기생존자가 증가하고 이에 따라 건강의 질을 고려할 때 이식후 생길 수 있는 장기적인 합병증에 대한 연구가 최근 들어 활발해지고 있다. 이식후 발생하는 골대사장애에 의한 골다공증에 대한 연구도 1990년대에 들어서면서 보고되기 시작하고 있는바 현재까지의 보고에 의하면 이식후 발생하는 골대사장애는 주로 부신피질호르몬의 투여에 기인하며⁸⁾, 동물실험에서 보인 사이크로스포린의 뼈에 대한 부정적인 영향력²⁾은 미약한 것으로 추정하고 있다¹⁹⁾. 저자들은 전환군과 대조군의 선택에 있어서 가능하면 두 군간의 공여자의 종류, 거부반응의 빈도 및 이식후 경과기간등이 비슷한 집단을 선택하였는데 이는 두 군간의 골밀도 결과에 결정적으로 영향을 미칠 수 있는 부신피질호르몬의 누적 투여량에서의 차이를 두지 않

기 위함이었다.

본 연구에서는 대조군뿐만 아니라 전환군에서도 연구기간중 골밀도의 변화가 뚜렷하지 않았다. 1년 간의 연구기간중 대조군에서의 골밀도의 변화가 거의 없는 것은 이미 여러 연구에서 밝혀졌듯이 이식후 발생하는 골대사 장애가 다량의 부신피질호르몬을 사용하는 이식 초기에 주로 발생하며^{8,10,11,12)}, 적은양의 부신피질호르몬으로 유지되는 장기 생존기간 중에는 거의 변화가 없다는 기존의 결과¹¹⁾와 일치하는 소견이었다.

그러나 deflazacort로의 전환군에서도 골밀도의 의미있는변화가 관찰되지 않았는데 이는 deflazacort로의 전환이 이식후 적은 양의 부신피질 호르몬이 유지면역억제제로 투여중인 환자에게서 이루어지는 경우, deflazacort로의 전환효과가 미약하기 때문으로 추정할 수 있다. 사실 기존의 부신피질 호르몬 대신에 deflazacort를 사용함으로써 골대사에 미치는 영향을 보고한 여러 국내의 보고를 보면 장기적인 부신피질 호르몬을 투여중인 환자보다는 단기적인 치료목적으로 부신피질 호르몬을 사용하기 시작한 환자를 대상으로 한 연구가 대부분이었다. 이러한 부신피질 호르몬의 초기 나량투여시기에 deflazacort로의 전환은 분명히 골보존효과를 보이고 있다^{6,7)}. 그러나 적은 양의 부신피질 호르몬을 장기적으로 복용중인 환자를 대상으로 한 연구가 이제까지는 없었으며 단지 초기

전환의 긍정적인 효과가 장기적인 유지요법하에서도 나타났으므로 미루어 추측한 것으로 사료된다⁵⁾.

본 연구에서는 deflazacort로의 전환후 여러가지 방법으로 골대사상태를 측정하였으나 모두 의미있는 골보존효과를 보이지 않았다. 소량의 부신피질 호르몬의 투여에 의한 골대사장애에 대해 일부에서는 급격한 골밀도의 감소를 보고하기도 하나¹³⁾, 이식후 장기 생존자를 대상으로 한 연구에서는 이식후 1년 이상 경과후 부터는 골밀도의 감소가 미미한 것으로 알려져 있다^{10,11,14)}. 따라서 적은양의 부신피질 호르몬을 복용중인 본 연구 대상군에서의 골밀도의 변화는 매우 적을 것이고 이에 따라 deflazacort로의 전환 효과도 미미할 것으로 추정할 수 있다. 특히 본 연구가 1년간의 짧은 기간동안에 이루어진 점을 감안할 때 골밀도의 큰 변화는 없는 것으로 생각한다.

부신피질 호르몬에 의한 골손상이 호르몬의 누적 사용량과 기간에 비례한다는 사실^{15,16)}과 단기적인 치료제로 기존의 부신피질 호르몬 대신에 deflazacort을 대체사용한 경우 골보존효과가 분명하다는 사실^{6,7)}은 장기적인 추적조사의 필요성을 시사하는 바이며 저자들은 비록 1년간의 추적조사 결과 deflazacort로의 전환이 면역억제제로써의 기능과 골대사장애에 의미있는 영향을 미치지 않았음을 확인하였으나 향후 장기적인 추적 조사로 장기적인 전환효과를 확인해 볼 예정이다.

요 약

신장이식후 장기적인 생존자가 증가하면서 이식후 발생하는 골다공증에 대한 연구가 많이 진행되고있다. 저자들은 안정적인 이식신 기능을 유지하고 있으며 이식후 사이크로스포린과 부신피질 호르몬을 복용중인 환자를 대상으로 기존의 prednisone대신에 deflazacort로의 전환을 시도하여 그 전환효과를 1년간 추적조사로 확인하여 보았다. 연구 대상자중 deflazacort로 전환한 전환군은 16예이였으며 대조군은 20예이었다. 두 군간 성별, 이식시점 및 연구시점의 연령, 공여자의 종류, 조직적합항원 및 ABO혈액형의 일치정도, 이식후 발생한 급성거부반응의 발생 빈도 및 이식후 연구시점까지의 기간에서의 차이는 없었다. 연구시작시점과 연구종료시점에서 각각 골

밀도 검사를 시행한 결과 대조군에서의 연구기간중 골밀도결과의 의미있는 변화가 없었으며 deflazacort로의 전환군에서도 큰 변화는 없었다.

연구기간중 시행한 생화학 골대사 지표인 혈중 osteocalcin농도, 뇨 DPD농도 및 24시간 뇨 칼슘배출량에서도 두 군 모두에서 차이를 보이지 않아 deflazacort로의 전환에 의한 골보존효과를 확인할 수 없었다. 전환군에서의 이식신 기능은 연구기간중 큰 변화가 없이 안정적으로 유지되었으며 급성거부반응 및 만성거부반응의 경력은 발생하지 않아 대조군과 비교하여 보아도 면역억제능력에는 차이가 없었다. 전환군에서 체중의 의미있는 감소소견을 보였으나 혈중 지질성분의 변화는 없었다. Deflazacort전환후 18.8%에서 식욕감소 및 상부위장관장애등의 부작용이 발생하였으나 대중적인 처치로 치료되었으며 전환 실패의 예는 없었다. 결론적으로 이식후 1년 이상 경과되고 이식신기능이 안정적으로 유지되고 있는 환자를 대상으로한 deflazacort로의 전환은 비록 면역억제능력은 기존의 부신피질호르몬제제 사용할 때와 동일하더라도 골대사에 미치는 영향은 뚜렷하지 않음을 관찰할수 있었다. 따라서 골소실 및 골밀도의 저하를 예방하기 위하여 이식후 장기간 경과한 환자를 대상으로한 deflazacort로의 전환은 적어도 골대사면에서 보면 의미가 없는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Katz IA, Epstein S: Perspectives posttransplantation bone disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 7: 123, 1992
2. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallom MD, Thomas S: The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 124: 2179, 1989
3. 김명수, 김유선, 김순일, 이해경, 임승길, 박기일: 당뇨병을 동반한 신이식 환자에서의 deflazacort로의 전환효과. *대한신장학회지*(in press)
4. Russell RGG, Dallas DJ, Oyajobi BO, Price JS: Pharmacology of deflazacort, A third generation corticosteroid. In:Christiansen C, Krane S Eds. *Advances in Corticosteroids*, Langhorne, Adis International Inc., pp 52, 1993
5. Avioli LV: Deflazacort and the skeleton, An international experience. In:Christiansen C, Krane S Eds.

- Advances in Corticosteroids, Langhorne, Adis International Inc., pp 63, 1993
6. 권민중, 김병길: Glucocorticoid 투여를 요하는 일차성 신증후군 환아에 대한 prednisone과 deflazacort의 치료효과 및 골 대사에 미치는 효과 비교. 대한신장학회지 14: 191, 1995
 7. 최병호, 고철우, 구자훈: 소아 미세변화 신증후군 환자에서의 deflazacort의 치료효과 및 골 밀도에 미치는 영향. 최신의학 38: 75, 1995
 8. Julian BA, Laskow DA, Dubovsk J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles D: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. New England Journal of Medicine 22: 544, 1991
 9. Grotz W, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Reichelt A, Schllmeyer P: Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. Transplantation Proceedings 26: 2652, 1994
 10. Sol Epstein, Elizabeth Shane, Bilezikian JP: Organ transplantation and osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 7:255, 1995
 11. Berguer DG, Krieg MA, Thiebaud D, Burckhardt P, Stumpe F, Hurni M, Sadeghi H, Kappenberger L, Goy JJ: Osteoporosis in heart transplant recipients: A longitudinal study. Transplantation Proceedings 26: 2649, 1994
 12. Oorber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger: Change in bone mass early after kidney transplantation. Journal of Bone and Mineral Research. 9: 1, 1994
 13. Roland FJM, Piet LCM, Levinus BA, Leon J.Th.O., Martin A, Albert JM: Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis, a randomized, controlled study. Annals of Internal Medicine 119: 963, 1993
 14. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ: Bone mineral density after kidney transplantation. Transplantation 59: 982, 1995
 15. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis : Pathogenesis and management. Annals of Internal Medicine. 112: 325, 1990
 16. Joseph JC: Corticoid-induced osteoporosis. American Journal of Hospital Pharmacy 51: 188, 1994
-