دکتر فرهاد غریب‌دوست
استادیار دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد پژوهی
دانشیار دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
اسماعیل زینعلی
دانشجوی سال ششم دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

پاتوژنز، پیشگیری و درمان استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها

خلاصه مقاله:

امروزه استفاده روزافزون از کورتیکواستروئیدها بطور مزمن در درمان بسیاری از بیماریها، موجب پیدایش عوارض سوء متعدد ناشی از این داروهای بسیار ارزشمند گردیده است.

استئوپروز، درد و شکستگیهای ناشی از آن، ناتوان کننده‌ترین عارضه کورتیکوتراپی طولانی مدت می‌باشد و در حال حاضر کورتیکوتراپی احتمالاً مهمترین علت استئوپروز ثانویه میباشد.

اگرچه استعداد ابتلاء به استئوپروز مربوط به کورتیکوتراپی در افراد مختلف متفاوت بوده و تابع عواملی از قبیل فاکتورهای نژادی و ژنتیک، میزان حداکثر توده استخوان قبل از درمان، میزان و مدت مصرف کورتیکو استروئید میباشد، احتمال وقوع استئوپروز را با شروع و در حین کورتیکوتراپی در تمامی بیماران و در همه سنین بویژه در زنان یائسه، همواره باید مد نظر داشت.

پیشگیری از استئوپروز مربوط به کورتیکواستروئیدها با تشخیص بیماران در معرض خطر با توجه به تاریخچه، معاینه فیزیکی و مطالعات تصویری تراکم استخوانی و برخی اندازه‌گیریهای بیوشیمیایی میسر می‌گردد. اگر چه بهترین اقدام پیشگیری کننده، قطع مصرف کورتیکو استروئیدها میباشد، اما از آنجا که این امر در بسیار از موارد امکان‌پذیر نمی‌باشد، با بکاربردن تمهیداتی تا حدود بسیار زیادی میتوان از کاهش تراکم استخوانی جلوگیری کرد.

خوشبختانه از آنجا که در استئوپروز مربوط به کورتیکواستروئیدها علیرغم نازک شدن نسج ترابکولر، شبکه ترابکولر پابرجا می‌ماند، با وقوع استئوپروز نیز می‌توان به درمان این عارضه ناتوان کننده همت گماشت. امروزه با بکارگیری داروهای محرک استئوبلاست از قبیل فلوراید سدیم، استروئیدهای آنابولیزان و استروژن و عوامل مهاری استئوکلاستها مانند بی فسفاتها و کلسی تونین و داروهای مؤثر دیگری مانند ویتامین D با دوز فیزیوژیک، کلسیم و دیورتیکهای تیازیدی در روشهای درمانی ویژه میتوان تا حد بسیار زیادی از پیشرفت عارضه جلوگیری نموده و موجب بهبودی استئوپروز گردید. در این مقاله، پاتوژنز، نحوه پیشگیری و روشهای درمانی استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها به تفضیل مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

مقدمه:

بیش از ۶۰ سال پیش دکتر کوشینگ (Dr. Cushing) شکستگیهای متعدد مهره‌ای اندامها را در بیماران مبتلا به هیپرپلازی آدرنال توصیف نمود. (۱) ولی از آنجا که سندرم کوشینگ به ندرت دیده می‌شد، عوارض آن، از جمله این شکستگیها چندان مهم تلقی نگردید. تا آنکه با فهم اثرات ضد التهابی و مهار سیستم ایمنی کورتیکواستروئیدها و قدرت آنها در تسکین آرتریت روماتوئید در سال ۱۹۴۹ و پس از توانائی تولید انبوه استروئیدها جهت بکارگیری در درمان بیماریها، این ترکیبات به میزان زیادی به کار گرفته شدند.(۲)

امروزه، با وجود آنکه مهمترین هدف در

تحقیقات سنتز استروئیدها تولید انواعی از آنها می‌باشد که بتوانند بطور اختصاصی عمل نمایند، اما از آنجا که این امر تاکنون میسر نگردیده است، هنوز هم هنگامی که یک کورتیکواستروئید بعلت اثرات سودمند ضد التهابی و مهار سیستم ایمنی بکار گرفته می‌شود، عوارض متعدد ناشی از آن، از جمله استئوپروز و کاهش تراکم استخوانی مشاهده می‌گردد.(۳)

در حال حاضر کورتیکواستروئیدها علاوه بر درمان جایگزینی در بیماریهای قشر آدرنال از قبیل نارسائی حاد و مزمن قشر آدرنال و دیگر بیماریهای اندوکرین از قبیل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و نارسائی غده هیپوفیز، دارای جایگاه وسیعی در درمان بسیاری از بیماریها از جمله بیماریهای بافت همبند و کلاژنوزها، بیماریهای کلیوی، آلرژیک، تنفسی، چشمی، پوستی، گوارشی کبدی، بدخیمیها و دیگر بیماریها از قبیل سارکوئیدوز و غیره می‌باشند و حتی در دهه اخیر در درمان بسیاری از اختلالات سیستم نوروانـدوکرین مطرح گردیده‌اند.(۴)

با استفاده روزافزون کورتیکواستروئیدها در درمان بیماریها، شناخت عوارض سوء ناشی از مصرف مزمن این داروهای ارزشمند امری ضروری برای کلیه پزشکان می‌باشد.

برخی از عوارضی که در درمان درازمدت با استروئیدها مشاهده می‌گردند شامل: مهار محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و آدرنال، اختلالات آب و الکترولیتی از قبیل ادم و آلکالوز هیپوکالمیک، افزایش فشار خون، دیابت و افزایش قند خون، افزایش استعداد ابتلاء به بیماریهای عفونی، زخم پپتیک، سوراخ شدن معده و خونریزی ناشی از آن، استئوپروز، استئونکروز (نکروز بدون عروق استخوان)، میوپاتی و ضعف عضلانی، اختلالات رفتاری از قبیل افسردگی و جنون، آب مروارید، اختلالات رشد اطفال، ظاهر کوشینگوئید و غیره می‌باشند.(۵)

ناتوان کننده ترین عارضه کورتیکوتراپی طولانی مدت، استئوپروز و شکستگیهای متعاقب آن است، و در حال حاضر کورتیکوتراپی احتمالاً مهمترین علت استئوپروز ثانویه می‌باشد.(۸،۷)

از آنجا که استئوپروز، درد و شکستگیهای ناشی از آن موجب ایجاد اثرات سوء بسیاری بر کیفیت زندگی، کاهش طول عمر بیماران و صرف هزینه‌های گزاف اقتصادی، اجتماعی، بهداشتی در بیماران تحت درمان مزمن کورتیکواستروئیدها می‌گردد، و از طرفی با

استئوپروز، درد و شکستگیهای ناشی از آن، ناتوان کننده‌ترین عارضه کورتیکوتراپی طولانی مدت می‌باشد و در حال حاضر کورتیکوتراپی احتمالاً مهمترین علت استئوپروز می‌باشد.

انجام تدابیری ساده پیشگیری و درمانهای ویژه، در بیماران در معرض خطر، استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئیدها تا حد بسیار زیادی قابل پیشگیری و درمان می‌باشد، اهمیت شناخت صحیح پاتوژنز، تشخیص بموقع بیماران در معرض خطر و پیشگیری و درمان این عارضه ناتوان کننده، قابل درک است.

احتمال وقوع استئوپروز را با شروع و در حین کورتیکوتراپی در تمامی بیماران و در همه سنین بویژه در زنان یائسه همواره باید در مد نظر داشت و شناخت به موقع، کاهش تراکم استخوان در بیماران تحت درمان کورتیکوستروئیدها یکی از نکات و اهداف مهم در استفاده طولانی مدت این داروی ارزشمند می‌باشد.

استعداد ابتلاء به استئوپروز مربوط به کورتیکواستروئیدها در افراد مختلف متفاوت است. از عوامل مستعد کننده ابتلاء به استئوپروز در این افراد میتوان به زمینه‌های ژنتیک، میزان تراکم استخوانی قبل از شروع درمان، میزان مصرف روزانه و مدت مصرف استروئید و سایر عوامل اشاره نمود که به توضیح مختصر برخی از این عوامل مساعد کننده می‌پردازیم:

۱- زمینه ژنتیک: ژن زمینه ساز ابتلاء به استئوپروز، در سال ۱۹۹۳، توسط مطالعات بیوتکنولوژی کشف گردیده است. بدیهی است با بهره‌وری بیشتر از این علوم، تشخیص بیماران در معرض خطر استئوپروز، قبل از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها، بیشتر میسّر می‌گردد.(۹)

۲- حداکثر توده استخوان (PBM): بدیهی است هرچه میزان توده استخوانی قبل از شروع درمان با استروئید، بالاتر باشد، میزان بروز استئوپروز و علائم بالینی و شکستگیهای ناشی از آن کمتر خواهد بود و بالعکس.

۳- میزان و مدت مصرف روزانه: گروهی از محققین بر این عقیده‌اند که درمان با دوز فیزیولوژیک کورتیکواستروئیدها به میزان ۱۰-۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون در روز موجب استئوپروز نمی‌گردد.(۱۰)

عقیده جمعی از محققین بر این است که استفاده از کورتیکواستروئیدها با هر میزان در مدت کمتر از یک ماه ایجاد استئوپروز نمی‌کند. بهرحال یکی از مطالعات ارزشمند در رابطه با میزان کلی مصرف پردنیزولون بصورت مستمر که توسط DYKMAN صورت گرفته نشان می‌دهد که میزان کلی مصرف ۱۰ گرم پردنیزولون با کاهش دانسیته ۰/۲۳ و خطر شکستگی حدود ۲۲ درصد همراه است و میزان ۳۰-۱۰ گرم با کاهش دانسیته حدود ۴۰ درصد و با خطر شکستگی حدود ۳۳ درصد و مصرف بیش از ۳۰ گرم با کاهش ۷۸ درصد دانسیته و خطر شکستگی ۵۳ درصد همراه است.(۱۱)

الگوی استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئیدها بدین نحو می‌باشد که در ستون مهره‌ها سریعتر و بیشتر از استخوانهای متراکم محیطی بوده و شکستگیهای ناشی از آن زودتر رخ

می‌دهند.(۷)

پاتوژنز استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها: کورتیکواستروئیدها از راههای مستقیم و غیرمستقیم موجب کاهش تراکم استخوانی می‌گردند.

اثرات مستقیم عبارتند از:

۱- افزایش فعالیت استئوکلاستهای موجود و در نتیجه افزایش استخوان خواری

۲- جلوگیری از تقسیم سلولی استئوبلاستها و ممانعت از تشکیل استئوبلاستهای تمایز یافته

۳- کاهش تولید فاکتور رشد شبه انسولین (IGF - 1)* و DNA و سنتز کلاژن.

با استفاده روز افزون کورتیکواستروئیدها در درمان بیماریها، شناخت عوارض سوء ناشی از مصرف مزمن این داروهای ارزشمند امری ضروری برای کلیه پزشکان می‌باشد.

اثرات غیرمستقیم عبارتند از:

۱- مهار جذب روده‌ای کلسیم که احتمالاً مهمترین اثر می‌باشد.

۲- کاهش ترشح گنادوتروپینها و تولید هورمونهای جنسی، استروژن و تستوسترون از گنادها

۳- مهار ترشح ACTH و کاهش تولید استروژن (Estrogene) از اندروستن دی اون (Androsten dione) که منجر به تسریع استئوپروز پس از یائسگی می‌گردد.

۴- هیپرپاراتیروئیدیسم ثانوی بنا بر عقیده برخی از محققین.

۵- ایجاد ضعف عضلانی و کاهش فعالیت فیزیکی و حرکات بیمار که منجر به کاهش تراکم استخوان می‌گردد.(۱،۷)

پیشگیری:

تشخیص بیماران در معرض خطر استئوپروز، از اصول ابتدایی پیشگیری تلقی می‌گردد و اصول تشخیص این بیماران بر مبنای تاریخچه، معاینه فیزیکی و مطالعات تصویری تراکم استخوانی و برخی از اندازه‌گیریهای بیوشیمیایی می‌باشد.

در تاریخچه بیمار، توجه به سن، جنس، نژاد، وضع تغذیه، سلامت عمومی و وضعیت اجتماعی فرهنگی بهداشتی، نوع اشتغال، میزان فعالیت و حرکات جسمانی، سابقه بیماریهای قبلی، مصرف مزمن سیگار، الکل و داروهائی از قبیل هپارین، ترکیبات تیروئیدی، داروهای ضد تشنج و مصرف قبلی کورتیکواستروئیدها و توجه به سابقه یائسگی و سابقه فامیلی مهم می‌باشد.

کورتیکواستروئیدها از راههای مستقیم و غیرمستقیم موجب کاهش تراکم استخوانی می‌گردند.

در معاینه فیزیکی، ارزیابی وضعیت عضلانی استخوانی، بیماریهای عضلانی استخوانی مفصلی، محاسبه وزن و قد و سایر معاینات عمومی اهمیت زیادی دارند.

مطالعات تصویری سنجشی تراکم استخوانی از قبیل BMD[الف] به روشهای SPA[ب]، DPA[ج] و سی تی اسکن و جدیداً D(x Ray)A[د]، S(X RAY)A[هـ] قبل و در حین درمان به منظور تشخیص استئوپروز و پی‌گیری بیماران بر حسب مورد باید انجام گیرد. محاسبه کلسیم ناشتا یا ۲۴ ساعته ادرار، دفع سدیم، میزان کراتینین، آزمایشهای روتین خون و ادرار محاسبات هورمونی از قبیل اندازه‌گیری PTH، T_4، T_3 و تستوسترون آزاد و استرادیون و غیره بر حسب مورد و به منظور ردکردن سایر علل ثانوی استئوپروز از قبیل بیماریهای سیستمیک، اندوکرین مانند هیپرپاراتیروئیدی و دیابت و بدخیمیها و بیماریهای خونی از قبیل تالاسمی، لنفوم، لوسمی و میلوم مولتیپل و سایر سندرمهای استئوپنیک از قبیل استئومالاسی بایستی مدنظر بوده و بر حسب مورد و شرایط بیمار به عمل آیند.(۱،۷)

بدیهی است بهترین اقدام پیشگیری کننده از استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها قطع مصرف آنها می‌باشد که در بسیاری از شرایط امکان‌پذیر نمی‌باشد، در چنین مواردی بکارگیری راههای پیشگیری کننده دیگر می‌تواند از خطر ابتلاء به استئوپروز کاسته و یا آنرا از بین ببرد. برخی از این اقدامات پیشگیری کننده مهم عبارتند از:

۱- بکارگیری حداقل دوز موثر کورتیکواستروئید خوراکی، که این میزان برحسب بیمار و نوع بیماری متفاوت بوده و به طور کلی با ارزیابی بالینی و پی گیری به دست می‌آید. آنچه مسلم است عوارض ناخواسته جدی ناشی از کورتیکواستروئیدها با مقادیر روزانه ۵۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون و یا ۱۰ میلی‌گرم پردنیزولون به طور عمده ایجاد نمی‌گردند.(۳)

۲- استفاده از فرمهای دیگر کورتیکواستروئیدها از قبیل کورتیکو استروئیدهای استنشاقی در بیماریهای تنفسی و انواع موضعی در بیماران پوستی، که بر انواع خوراکی، در حفظ نسج استخوانی ترجیح دارند.

۳- در برخی بیماران با بکارگیری داروهائی از قبیل آزاتیوپورین و متوترکسات می‌توان از میزان نیاز به کورتیکو استروئیدها کاست.

۴- پالس تراپی با متیل پردنیزولون که اثر سوئی بر تراکم نسج استخوانی ندارد و امروزه در کنترل بیماریهای التهابی و ایمیون نقش مهمی را ایفا می‌کند.

۵- به کارگیری کورتیکواستروئیدها در کوتاهترین زمان ممکن درمانی

●

در برخی بیماران با بکارگیری داروهایی از قبیل آزاتیوپورین و متوترکسات می‌توان از میزان نیاز به کورتیکواستروئیدها کاست.

●

۶- برقراری تغذیه کافی شامل حداقل ۷۰ گرم پروتئین در روز و کلسیم به میزان ۱۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه

۷- برنامه منظم و تدریجی حرکات و فعالیت فیزیکی حداقل بمدت ۳۰ دقیقه روزانه

۸- استفاده از استروژن و ویتامین D با دوز فیزیولوژیک در موارد خاصی

۹- دفلازاکورت (Deflazacort) کورتیکواستروئید جدیدی است که دارای اثرات سوء کمتری در کاهش تراکم استخوانی می‌باشد.(۶)

دفلازاکورت یک مشتق Oxazoline پردنیزولون می‌باشد که دارای خواص حفظ نسج استخوانی می‌باشد و اثرات سودمند آن در حفظ استخوان و رشد جسمانی کودکان به اثبات رسیده است و در درمان طولانی مدت با استروئیدها حتی با دوزهای بالا، با مصرف دفلازاکورت تراکم استخوانی کاهش داشته است. همچنین دفلازاکورت در مقایسه با پردنیزولون منجر به واکنش پاراتیروئیدی خفیف‌تری می‌گردد و به میزان کمتری منجر به اختلال جذب روده‌ای کلسیم و مهار هورمونهای جنسی و استئوکلسین می‌گردد، اما به علت احتمال وجود پیش داوری و فرض قبل از درمان و همچنین اینکه دفلازاکورت موجب کاهش وزن و افزایش نسبت توده بدون چربی به نسج چربی می‌گردد که ممکن است دقت محاسبات BMD را تحت تاثیر خود قرار دهد، تائید این یافته‌ها نیازمند تجربیات و مطالعات بیشتری در مورد این استروئید می‌باشد.

●

سدیم فلوراید با دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه همراه مصرف کلسیم در حال حاضر یکی از داروهای انتخابی در درمان استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدهامی‌باشد

●

درمان استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها

بهترین درمان استئوپروز، پیشگیری از آن می‌باشد، با وجود آن در صورت تشخیص استئوپروز بویژه در نوع ناشی از کورتیکوتراپی که خوشبختانه در این نوع، علیرغم نازک شدن نسج ترابکولر، شبکه ترابکولر پابرجا می‌ماند، و این موضوع برخلاف آن چیزی است که در استئوپروز پس از یائسگی رخ می‌دهد که شبکه ترابکولر دچار شکستگی و جدائی می‌گردد.(۶) بنابراین درمان مقتضی با قطع مصرف کورتیکواستروئید و با انجام اقدامات پیشگیری کننده و مصرف

داروها و شیوه‌های درمانی که به اختصار ذکر خواهند شد می‌بایستی صورت پذیرد.

داروهای مؤثر بر استئوپروز را می‌توان به داروهای محرک استئوبلاست و عوامل مهاری استئوکلاست و سایر انواع تقسیم بندی نمود.

داروهای محرک استئوبلاست شامل:

۱- **فلورایدسدیم**: که با دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه همراه مصرف کلسیم در حال حاضر یکی از داروهای انتخابی می‌باشد.

۲- **استروئیدهای آنابولیزان**: از قبیل Nandrolon Decanoate با دوز ۵۰ میلی‌گرم دوبار در هفته و تا میزان یک بار در ماه همراه با کلسیم روزانه به میزان ۱۵۰۰ میلی‌گرم در یک دوره ۶ ماهه، در موارد شدید استئوپروز و در صورت عدم ممنوعیت مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۳- **استروژن تراپی**: درمان جایگزینی هورمونی (HRT)[۵] در افراد قبل از یائسگی که دچار کاهش تراکم استخوانی می‌باشند و همچنین زنان یائسه‌ای که کمتر از ۵ سال از شروع یائسگی آنها گذشته است در صورت عدم ممنوعیت در تجویز، روش درمانی انتخابی در پیشگیری و درمان می‌باشد. استروژن تراپی بر انواع خوراکی با قرصهای استروژن کونژوگه با دوز ۰/۶۲۵ میلی‌گرم تا ۲۱ روز و سپس پروژسترون به مدت ۱۰ روز به منظور Withdrawal و ریزش آندومتر و یا نوع تزریقی ۱۷ - بتا استرادیون ۱/۵ میلی‌گرم داخل جلدی و یا حتی ژل استروژن و استفاده از پلاک می‌باشد.

عوامل مهارکننده استئوکلاستها شامل:

۱- **بی فسفاناتها**: از قبیل Pamidronate و Etidronate با دوز روزانه ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در دوره‌های ۲ هفته و ۲ ماه با فواصل ۲ تا ۳ ماه همراه کلسیم می‌باشد. این روش می‌تواند به طور همزمان با داروهای محرک استئوبلاست یا بصورت جایگزین متدهای متداول، مورد استفاده قرار گیرد.

۲- **کلسی تونین**: با انواع اسپری بینی به دو شکل سالمون و انسانی با دوز ۱۰۰ واحد MRC روزانه و یا نوع تزریقی به میزان ۱۰۰-۵۰ واحد MRC یک روز در میان یا روزانه تجویز می‌گردد. بعضیها معتقدند که تاثیرات کلسی تونین پس از ۹ ماه بعلت آنتی بادی ساخته شده بر علیه آن متوقف می‌شود و همراه آن کلسیم روزانه نیز تجویز می‌گردد.

سایر داروهای مؤثر در درمان استئوپروز

۱- **ویتامین D**: که با دوز فیزیولوژیک ۸۰۰-۴۰۰ واحد روزانه باعث تحریک مینرالیزاسیون، افزایش جذب روده‌ای کلسیم و مهار ترشح PTH می‌گردد و با دوز فارماکولوژیک باعث تحریک استئوکلاستها و افزایش جذب استخوانی می‌گردد. ویتامین D با دوز فیزیولوژیک همواره می‌تواند در کنار داروهای ذکر شده مورد استفاده قرار گیرد.

۲- **کلسیم:** با دوز روزانه ۱۵۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم که بعلت افزایش نیاز بیمار و کاهش جذب روده‌ای کلسیم مورد استفاده قرار می‌گیرد و همراه سایر داروها به عنوان یک داروی مهم در تمام رژیمهای درمانی موجود می‌باشد.

۳- **دیورتیکهای تیازیدی:** با دوز ۵۰-۲۵ میلی‌گرم روزانه به منظور کاهش دفع ادراری کلسیم در استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها که ایجاد هیپرکلسیوری نموده است مؤثر می‌باشند.

در ضمن باید خاطر نشان ساخت که درمان انتخابی شکستگیهای حاد استئوپروز ناشی از کورتیکوستروئید است.(۸)

استفاده از روشهای درمانی مذکور همراه با تعیین میزان تراکم استخوان در شروع درمان و سپس هر شش ماه تا یکسال تا اتمام مصرف کورتیکواستروئیدها، نگرانی و اضطراب ایجاد استئوپروز ناشی از مصرف کورتیکو استروئیدها را به حداقل خواهد رساند.

زیرنویس‌ها:

الف- BMD = Bone Mineral Densitometery
ب - SPA = Single Photon Absorptiometery
ج -DPA = Dual Photon Absorptiometery
د - Dual X.Ray Absorptiometery
هـ - Single X.Ray Absorptiometery

و - Lean Body Mass
ز - HRT = Hormone Replacement Therapy

* 1- IGF-1= Insulin Like growth factor

منابع:

1. Raisz, H.G., Glucocorticoid - Induced osteoporosis: Pathogensis, pievent & mangement; proceedings of the 4th international symposium on osteoporosis & consensus development Conference; Hong kong; pp 172 - 174; 1993.
2. Laurence, D.R; Bennett, P.N;In: clinical pharmocology; 7th ed., livingstone, sing a pore; pp 549-564; 1992
3. Hayens, R.C.; In: the pharmacological Basis of therapeutics (Goodman Gilman, A.); vol II.; 8th ed.; pergamon press; singapore; pp 1431-1463; 1991
4. Devogelear, J.P.; Minmizing the risk of glucocorticoids Induced bone loss; proceeding of the 4th international symposium on osteoporosis & Consensus development conference; Hong kong; pp 521-525, 1993
5. Kains J.A; glucocorticoid: Induced osteoporosis; proceeding of the 4th international symposium on osteoporosis & consensus development conference; Hong kong; pp 502-505; 1993
6. Hann. J.I; Metabolic Bone Disease . TexT book of kelley Rheumatology, pp 1596-1622, 1994
7. Sanbrook, P.N. osteoporosis in Rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids; Ann. Rheum. Dis. 45:950 - 953. 1986
8. Dykman r.t. etal Evaluation of factors associated with glucocorticoid - induced osteopenia in patients with Rheumatic diseases; arthritis and rheumatism 28: 361-368, 1985