

신증후군 환아에서 스테로이드에 의한 골다공증 치료에 1 α -(OH)D₃와 Pamidronate의 효과

경희대학교 의과대학 소아과학 교실
김성도, 전해원, 조병수

=Abstract=

The Effects of 1 α -(OH)D₃ and Pamidronate on Steroid Induced Osteoporosis (SIO) in Children with Nephrotic Syndrome (NS)

Sung-Do Kim, M.D., Hye-One Jhon, M.D., Byoung-soo Cho, M.D.

Dept. of Pediatric, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Corticosteroid has been used as the mainstay therapy of childhood NS. But SIO is one of the serious complications of long-term steroid therapy, especially in growing children. Recently calcium, calcitonin, PTH, vitamin D and bisphosphonate has been used to treat or prevent SIO in adult, which is rare in children with NS. We studied the effect of 1 α -(OH)D₃ and Pamidronate on SIO using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Patients and methods : We studied thirty patients who admitted in the Dept. of Pediatrics of Kyung Hee Medical Hospital with NS. All patients was received longterm steroid therapy. There was no history of bone, liver, or endocrine disease. The samples, serum protein, albumin, BUN, creatinine, calcium, phosphorus, and BMD were obtained before and the six months after the dose of 1 α -(OH)D₃ and Pamidronate, respectively.

Results : The mean age was 6.9 \pm 3.3 and 6.5 \pm 2.5 years old. The mean duration of steroid therapy was 28.8 \pm 1.8 and 27.6 \pm 1.0 months. The changes of serum protein, albumin, BUN, creatinine, calcium and phosphorus level between pre-treatment and post-treatment did not show statistical significance in both 1 α -(OH)D₃ and Pamidronate treatment group. However, BMD was increased in both from 0.472 \pm 0.12 and 0.457 \pm 0.10 g/cm² to 0.533 \pm 0.12 and 0.529 \pm 0.09 g/cm² after treatment. (P <0.05)

Conclusion : Both 1α -(OH) D_3 and Pamidronate appears to be effective in treating and preventing SIO in children with nephrotic syndrome requiring long-term steroid therapy. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 10 : 209-17)

Key words : Nephrotic syndrome, osteoporosis, 1α -(OH) D_3 , Pamidronate

서 론

신증후군은 소변으로 단백질이 40 mg/m²/h 이상 소실됨으로써 2.5 g/dL 이하의 저알부민 혈증, 250 mg/dL 이상의 고지질혈증과 전신 부종 등의 소견을 동반하는 상태를 말한다.¹⁻²⁾ 현재 신증후군의 치료로는 스테로이드 투여 요법이 표준 치료요법으로 사용되고 있다. 그러나 스테로이드 제제의 과량 투여 또는 장기적 투여는 위장관 장애, 신경 정신성 이상, 면역력 저하, 성장 장애와 골다공증 발생 등의 많은 부작용을 초래하게 된다. 이러한 부작용은 널리 알려져 있으며 특히 성장기에 있는 소아 연령에서는 골다공증에 의한 골절이나 성장 장애 등을 초래할 수 있기 때문에 이에 대한 예방 및 치료요법이 필요하다.³⁻⁶⁾ 최근 골다공증의 예방과 치료에 calcium, calcitonin, parathyroid hormone(PTH), vitamin D, bisphosphonate 제제 등이 성인 환자에서 사용되어지고 있으나 소아 신증후군 환자에서의 치료 보고는 거의 없는 실정이다.⁷⁻¹⁰⁾ 저자들은 최근 사용되는 대표적인 골다공증치료제 가운데 하나인 1α -(OH) D_3 와 Pamidronate의 치료효과를 알아보고자 이중

에너지 X선흡수법(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)을 이용하여 연구를 시행하였다.¹¹⁾

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 International Study of Kidney in Children(ISKDC)의 기준에 따라 단백뇨 40 mg/m²/hr이상, 혈청 알부민 2.5 g/dL이하, 혈청 콜레스테롤 250 mg/dL이상 그리고 전신 부종을 보여 경희대학교 의과대학 부속 병원 소아과에서 신증후군으로 진단받고 스테로이드 치료를 받아오던 환아들 가운데 1999년 10월부터 2001년 2월 사이에 골밀도 검사상 스테로이드 유발성 골다공증으로 진단받은 60명의 환아들을 대상으로 하였다. 대상 환아 60명 가운데 30명은 1α -(OH) D_3 를 투여하였고 다른 30명에게는 Pamidronate를 투여후 치료 전과 치료 6개월 후 골밀도의 변화를 이중 에너지 X선 흡수법을 이용하여 조사하였다.

2. 방 법

(1) 약제

골밀도 검사상 0.700 g/cm² 이하인 환아들을 대상으로 1α -(OH) D_3 (0.5 µg/cap, 원알파, 일성제약)와 Pamidronate (100 mg/cap, 파노린, 한림제약)을 각각 하루 1 capsule씩 복용하였다.

(2) 생화학지표 및 골밀도

접수 : 2002년 7월 20일, 승인 : 2002년 10월 12일
책임저자 : 조병수
서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의대 부속병원 소아과
전화 : (02) 958-8302 FAX : (02) 967-1382
E-mail : bscho@dreamwiz.com

혈청 단백질, 알부민, 요소질소, 크레아티닌, 칼슘과 인의 농도를 약제 투여 전과 투여 6개월 후에 각각 측정하였다. 골밀도의 측정에는 최근 해상도와 처리능력이 향상된 기종의 이중 에너지 X선 흡수법 (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA, Lunar Radiation Expert, USA)을 사용하여 비교적 주위의 간섭이 적은 것으로 알려진 제2요추와 제4요추 사이를 전방에서 후방으로 촬영하여 측정하였다.

(3) 통계 분석

자료의 수치는 평균과 표준 편차로 표시하였고, 검정은 Student's t-test와 Levene's Test for Equality of Variances를 이용하여 P value 0.05 이하를 유의 수준으로 하였다.

결 과

대상 환자들의 평균 연령은 1 α -(OH)D₃ 와 Pamidronate 투여 집단에서 각각 평균 6.9 \pm 3.3, 6.5 \pm 2.5세였으며, 스테로이드 사용 기간은 각각 평균 28.8 \pm 1.8, 27.6 \pm 1.0개월이었다. (Table 1.)

생화학적 검사상 혈청 단백질, 알부민, 요소질소, 크레아티닌, 칼슘 그리고 인의 수치

는 두 집단 모두에서 통계적 유의성을 보이지 않았다. (Table 2., Table 3.)

그러나 1 α -(OH)D₃ 와 Pamidronate 투여 6개월 후에 검사한 골밀도의 변화는 1 α -(OH)D₃ 투여전 0.472 \pm 0.120 g/cm²에서 투여 후 0.533 \pm 0.120 g/cm² (P<0.05), Pamidronate 투여 전 0.459 \pm 0.100 g/cm²에서 투여 후 0.529 \pm 0.090 g/cm² (P<0.05)으로 향상된 소견을 나타내었다.(Fig. 1)

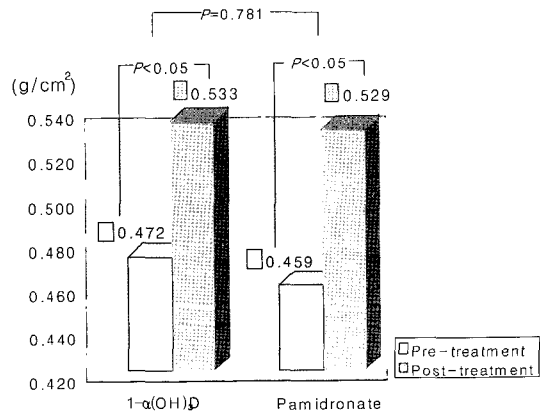


Fig. 1 Bone mineral density(BMD) data before and after treatment with 1 α -(OH)D₃ and Pamidronate

Table 1. Clinical data of the Study Subjects

Treatment patients group	1 α -(OH)D ₃	Pamidronate
Number	30	30
Male/Female	25 / 5	23 / 7
Age (years)	6.9 \pm 3.3	6.5 \pm 2.5
Steroid therapy duration (months)	28.8 \pm 1.8	27.6 \pm 1.0

Table 2. Biochemical data before and after treatment with 1α -(OH) D_3 in thirty patients with nephrotic syndrome

	Pre-treatment (Mean \pm S.D.)	Post-treatment (Mean \pm S.D.)	<i>P</i> value
Protein (g/dL)	6.940 \pm 0.360	6.850 \pm 0.450	NS
Albumin (g/dL)	4.350 \pm 0.230	4.340 \pm 0.310	NS
BUN (mg/dL)	9.730 \pm 2.840	9.400 \pm 2.340	NS
Creatinine (mg/dL)	0.510 \pm 0.130	0.530 \pm 0.120	NS
Calcium (mg/dL)	9.580 \pm 0.490	9.580 \pm 0.500	NS
Phosphorus (mg/dL)	4.340 \pm 0.640	4.470 \pm 0.970	NS

NS: Not Significant

Table 3. Biochemical data before and after treatment with Pamidronate in thirty patients with nephrotic syndrome

	Pre-treatment (Mean \pm S.D.)	Post-treatment (Mean \pm S.D.)	<i>P</i> value
Protein (g/dL)	6.630 \pm 0.910	6.720 \pm 0.860	NS
Albumin (g/dL)	4.090 \pm 0.750	4.130 \pm 0.700	NS
BUN (mg/dL)	12.130 \pm 6.060	12.100 \pm 5.010	NS
Creatinine (mg/dL)	0.520 \pm 0.190	0.560 \pm 0.210	NS
Calcium (mg/dL)	9.470 \pm 0.740	9.770 \pm 0.770	NS
Phosphorus (mg/dL)	4.500 \pm 0.760	4.820 \pm 0.560	NS

고 찰

현재 부신피질 호르몬은 피부질환, 기관지 천식, 신증후군과 자가 면역성 질환등에 광범위하게 사용되어지고 있다.²⁹⁻³¹⁾ 그러나 장기간에 걸쳐 스테로이드 제제로 치료를 받을 경우 골다공증 발생 사실은 인정하고 있지만 발생빈도에 대해서는 논란이 많다. 일반적으로 골의 구성비는 치밀골이 80%, 해면골이 20% 정도로 이루어져 있으며 척추와 같은 특정 골에서는 해면골이 50% 이상 차지하고 있다. 스테로이드 제제에 의한 골감소는 치밀

골 보다는 특징적으로 해면골이 감소하고 골수강이 확장되는 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 이는 해면골이 치밀골에 비해 영성하게 구성되어 있으며, 체액과 접촉하는 골표면이 많아 골대사의 변화가 보다 빨리 일어나기 때문이라고 한다. 따라서 스테로이드 사용과 관련한 골밀도의 감소는 척추 부위에서 가장 현저하게 일어나게 된다.¹²⁻¹³⁾ 스테로이드 제제의 사용에 따른 골밀도의 변화는 1년 이내에 가장 뚜렷하며 몇몇 보고자들에 의하면 고용량의 스테로이드(하루 7.5mg이상) 치료를 받을 경우 최고 1년에 13.9%까지 해면

골의 감소를 초래한다고 보고하였으며¹³⁻¹⁶⁾, Andinoff와 Hollister는 적어도 1년 이상 스테로이드 치료를 받은 환자의 11%에서 골절이 발생하였다고 보고하기도 하였다.¹⁷⁾

이러한 부신피질 호르몬으로 인한 골밀도 저하의 병리기전은 여전히 많은 논란 가운데 있지만 첫째 부신피질호르몬이 조골세포에 의한 교원질 합성을 감소시키고¹⁷⁾, 둘째 부신피질 호르몬에 의한 칼슘결합 단백질의 합성을 억제시켜 이로 인한 장관내 칼슘 흡수를 저하시키며⁸⁾, 셋째 칼슘의 신세뇨관 재흡수 감소로 인하여 뇨중 칼슘분비를 증가시키며²¹⁾ 혈중 칼슘치 감소로 인한 이차성 부갑상선 호르몬의 증가로 파골세포의 골흡수 작용이 증가되기 때문이라고 주장하고 있다.¹⁹⁻²¹⁾

또한 신증후군 환자에서는 스테로이드 투여와 관계없이 체외로 vitamin D 결합 단백질이 소실됨으로써 25(OH)-cholecalciferol과 1,25(OH)₂-cholecalciferol이 감소되어 더욱 골밀도의 감소를 초래할 수 있다.²⁾

골다공증은 성인과 소아 모두에서 골절이 생기기 전까지는 특별히 이상 증상을 나타내지 않는 것이 일반적이어서 소아에 있어서 임상적 발견은 심한 통증이 발생하거나 성장 지연이 있거나 척추 측만 등의 체형의 변화를 통해 간접적으로 예측되어지는 것이 보통이다. 따라서 성장기에 있는 소아 환자들의 경우 스테로이드 제제 치료로 인한 가장 심각한 부작용 가운데 하나인 골다공증 발생과 이로 인한 골절 및 비정상적 성장의 예방 및 조기발견과 치료가 정상 성장과 발달을 위해 필수적이다.^{19-21, 27)}

현재 골질환의 지표로서 serum PTH, Osteocalcin, urine Pyridinoline과 Bone Mineral Density(BMD)등이 성인에서 민감한 골지표로 사용되어지고 있으나 Cho²²⁾에 의하면 성인에서 조골세포와 파골세포의 활동성을 나타내는 지표인 serum osteocalcin, urine pyr-

idinoline등이 소아 환자에서는 예민하지 않으며 BMD만이 골지표로서 유의한 소견을 나타낸다고 보고하였다. 이는 소아에서는 성인에 비해 골격의 재형성(remodelling)이 많이 일어나기 때문이라고 보고하고 있다.²⁶⁾ 따라서 골밀도 감소의 정확한 진단을 위해서는 골생검을 통한 조직의 형태학적, 조직학적 분석이 필요하지만 침습적인 검사는 특히 소아에서는 반복 추적 검사가 어려우며, 일반 X선 검사는 골소실이 전체의 30% 이상 감소되어야만 발견되기 때문에 골다공증을 조기 발견하는데 있어 민감도가 떨어진다. 최근 골지표의 척도로서 많이 사용되고 있는 이중 에너지 X선 흡수법은 1987년 처음 도입된 이후 촬영 시간이 짧아 방사선 노출량이 적고 정밀도가 높아 대사성 골질환의 조기진단, 치료 및 경과 관찰에 유용하게 사용되고 있다.²³⁻²⁵⁾

최근 골다공증의 조기 진단이 가능해짐에 따라 많은 약물들이 골다공증의 예방과 치료를 위해 개발되어 사용중에 있다. 이 가운데 골흡수를 억제시키는 약물로는 estrogen, calcium, calcitonin, bisphosphonate, vitamin D 제제 등이 있고, 골형성 촉진제로는 sodium fluoride, low dose PTH, growth hormone, vitamin D, synthetic anabolic agents등이 있다.^{21,22,28)}

vitamin D는 생리적으로 활성형이 되려면 간에서 25-(OH)D₃로 전환되고 이는 신장에서 다시 1,25-(OH)₂D₃로 전환되어 진다. 활성형 vitamin D는 장관으로부터 칼슘과 인의 흡수를 증가시키고, 신세뇨관 세포에서 인의 흡수를 증가시키는 역할을 하며 혈중 칼슘농도가 낮을 경우에는 뼈로부터 칼슘의 방출을 증가시켜 혈중 칼슘농도를 일정하게 유지시켜 주는 역할을 한다. 반면에 혈중 칼슘농도가 증가하게 되면 부갑상선 호르몬의 분비가 억제되어 뼈로부터 칼슘의 방출을 억제시키

고 신장에서 칼슘 재흡수와 인의 배설을 감소시키며 1,25-(OH)₂D₃의 형성이 감소되어 장에서 칼슘의 흡수를 저하시킴으로써 항상성을 유지한다. 본 저자가 사용한 1 α -(OH)D₃의 경우 골다공증 치료에 필요한 용량은 0.5-1.0 μ g이며 과량 섭취하였을 경우 고칼슘혈증이 발생할 수 있으며 이로 인한 안면 창백, 무기력, 권태, 체중감소, 설사, 변비, 혈압상승 등을 일으킬 수 있다. Maung등에 의하면 하루 0.75 μ g을 투여한 환자들 가운데 3.62%에서 11.2 mg/dL 이상의 고칼슘혈증이 발생하였다고 보고하였다.³²⁾ 저자들은 본 연구에서 하루 0.5 μ g의 투여로 고칼슘혈증 등의 부작용이 효과적인 골밀도의 증가를 보여주었다.

최근 vitamin D제제와 함께 많이 사용되어지고 있는 bisphosphonate는 inorganic pyrophosphate 유사체로서 pyrophosphate의 P-O-P bond 대신에 P-C-P bond로 대체되어 화학물질 및 효소에 의해 쉽게 가수분해되지 않음으로서 체내에서 오래동안 작용하며 파골세포의 활동을 억제하는 작용을 이용하여 골다공증의 치료에 사용되고 있다. 파골세포의 억제기전은 분명치 않지만 bisphosphonate가 침착된 골을 파골세포가 섭취하게 됨으로서 파골세포의 활동이 억제된다고 생각되어지고 있다.²⁸⁾ Bisphosphonate 제제들에는 Alendronate, Risedronate, Pamidronate, Tiludronate, Ibandronate, Clodronate, Etidronate 등 여러가지 제제들이 있다. 이 가운데 최근 뼈의 석회화에는 영향을 미치지 않으면서 골흡수 억제효과는 강화된 Bisphosphonate 제제들이 개발되어 사용되어지고 있으며 이중 국내에서 발매되어 골다공증의 치료에 적용되어지고 있는 대표적인 약물이 Pamidronate (파노린)와 Alendronate (포사맥스, 아렌트, 마빌)인데 경구로 투여할 경우의 문제점은 위장관을 통한 흡수율이 매우 낮고, 특히 다른 음식과 함께 복용한 경우에는 더욱 떨어지게

된다. Alendronate는 이러한 문제점을 해결하기 위해 아침식전 30분에서 1시간 전 공복에 복용하고 30분간 식도직립(식도염의 유발가능성을 피하기 위해)을 유지하도록 권장하고 있다. 이에 반해 Pamidronate는 식도직립을 유지할 필요없이 아침, 점심, 저녁 식전 복용이 가능하여 비교적 복용 순응도가 좋은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 비교적 복용이 간편한 Pamidronate를 사용하였다. 그러나 Pamidronate의 사용에 따른 흔한 부작용으로 오심, 복통 등의 위장관 장애의 많이 발생이 많이 보고되고 있어 세심한 주의가 필요할 것으로 사료된다.³³⁾

한 글 요 약

목적: 스테로이드 투여 요법은 소아기의 신증후군에 있어 표준적인 치료요법이 되어왔다. 그러나, 성장하는 소아에서 장기간 스테로이드 투여로 인한 골다공증은 심각한 합병증의 하나이다. 최근 골다공증의 예방과 치료에 calcium, calcitonin, parathyroid hormone, vitamin D, bisphosphonate 제제 등이 성인 환자에서 사용되어지고 있으나 소아 신증후군 환아에서의 치료보고는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 1 α -(OH)D₃와 Pamidronate의 치료효과를 보고자 골밀도 이중 에너지 흡수법을 이용하여 연구하였다.

대상 및 방법: 경희대학교 의과대학 부속 병원 소아과에서 장기간 스테로이드 치료를 받았으며 이차적 골다공증이 생긴 60 명의 환아를 대상으로 하였다. 30명에겐 1 α -(OH)D₃를, 30명에겐 Pamidronate를 투여하였고, 혈청 단백질, 알부민, 요소질소, 크레아티닌, 칼슘, 인의 농도와 골밀도의 변화를 약제 투여 전과 투여 6개월 후에 각각 측정하였다.

결과 및 결론: 대상 환아의 평균 연령은 1 α -(OH)D₃와 Pamidronate 투여 집단에서

각각 평균 6.9 ± 3.3 과 6.5 ± 2.05 였고, 평균 스테로이드 투여 기간은 28.8 ± 1.8 과 27.6 ± 1.0 였다. 혈청 생화학 검사는 두 치료군 모두에서 치료 전과 후의 유의한 차이를 보이지 않았으나, 골밀도는 각각 치료전 0.472 ± 0.12 와 0.457 ± 0.10 g/cm²에서 치료후 0.533 ± 0.12 과 0.529 ± 0.09 g/cm² 으로 의미있게 증가하였다. ($P < 0.05$) 1α -(OH)D₃ 와 Pamidronate 는 모두 장기간 스테로이드 치료를 요하는 소아 신증후군 환자에서 골다공증의 예방과 치료에 좋은 효과를 보여 주었다.

참 고 문 헌

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13:159-65
2. Abrass CK. Clinical spectrum and complications of the nephrotic syndrome. *J Clin Invest Med.* 1997;45:143.
3. 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.
4. 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.
5. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med.* 1983;309:265-8.
6. Dambacher MA, Olah AJ, Maurer H, Gamp R, Ruegsegger P. Pathogenesis, prevention and therapy of steroid osteoporosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1990; 128:234-9.
7. Cano F, Delucchi A, Wolff E, Rodriguez E, Fuentes A. Calcitriol oral pulse therapy in children with renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:606-8.
8. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1336-43.
9. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisoinism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest.* 1977;60: 253-9.
10. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med.* 1993;328: 1747-52.
11. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Gluer C, Genant HK. Osteoporosis. Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am.* 1991;29:49-76.
12. Courpron P. Bone tissue mechanisms underlying osteoporosis. *Orthop Clin North Am.* 1981;12:513-45.
13. Bockman RS, Weinerman SA. Steroid-induced osteoporosis. *Orthop Clin North Am.* 1990;21:97-107.
14. Montemurro L, Fraioli P, Riboldi A, Depiano S, Zanni D, Rizzato G. Bone loss

- in prednisone treated sarcoidosis: a two-year follow-up. *Ann Ital Med Int.* 1990; 5:164-8.
15. Nordborg E, Hansson T, Jonson R, Szucs J, Bengtsson BA. Bone mineral content of the third lumbar vertebra during 18 months of prednisolone treatment for giant cell arteritis. *Clin Rheumatol.* 1993; 12:455-60.
 16. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, Ingelmo M, Munoz-Gomez J, Setoain J. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol.* 1995;34:742-6.
 17. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med.* 1983;309:265-8.
 18. Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979;63:494-500.
 19. Hodsman AB. Fragility fractures in dialysis and transplant patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated *Perit Dial Int.* 2001;21:S247-55.
 20. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1336-43.
 21. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112: 352-64.
 22. Byoung-Soo Cho, Deog-Yoon Kim. Effect of 1α -(OH) D_3 on Steroid Induced Bone Loss in Frequently Relapsing Childhood Nephrotic Syndrome. *대한 소아 신장 학회지.* 1997;1:13-6
 23. Glen M. Blake, Ignac Fogelman. Bone Densitometry and the Diagnosis of Osteoporosis. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2001;31:69-81
 24. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11:707-30.
 25. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 1997;27:210-28.
 26. Kanis JA, Melton J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone and Miner Res.* 1994;9:1137-41.
 27. Reid IR, Katz JM, Ibbertson HK : The effects of hydrocortisone, parathyroid hormone, and the bisphosphonate, APD, on bone resorption in the neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:38-43.
 28. Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K, Ohta T, Tsuchimoto M, Kiyoki M. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995;16:235-45.
 29. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:102-8.

30. Hamburg SM, Piers Da, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporosis Int.* 2000;11:600-6
31. Fujita T, Satomura A, Hidaka M, Ohsawa I, Endo M, Ohi H. Acute alteration in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephrotic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:195-9
32. Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiardo SR, Rodriguez HJ, Norris KC, Sigala JF, Rutkowski M, Robertson JA, Goodman RB, Kyllö DM, Douglass LL, Bishop WG, Levine BS, Chesney RW, Mazess CW, Coburn JW. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D2) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:532-43.
33. Singer FR, Minoofar PN. Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:259-88