

ارزیابی تراکم استخوان در کودکان ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به آسم تحت درمان با فلوتیکازون

ایرج محمدزاده (MD)^۱، سمانه فتح الله پور (MD)^۱، محمود حاجی احمدی (PhD)^۲، رضا علیزاده نوایی (MD, PhD)^۳، مهرانگیز امیری (MD)^۴

۱-مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان امیرکلا، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲-مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳-گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴-مرکز تحقیقات سرطان های دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵-مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۵/۸/۲۹، اصلاح: ۹۵/۱۲/۴، پذیرش: ۹۶/۲/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: کورتیکواستروئید یکی از درمان های اصلی در آسم بوده و با توجه به اثراتی که کورتون ها بر تراکم معدنی استخوان دارند این مطالعه با هدف بررسی تراکم معدنی استخوان در کودکان مبتلا به آسم، تحت درمان با کورتون استنشاقی انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۶۲ کودک ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به آسم متوسط یا شدید مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا که حداقل یک سال از مدت بیماری گذشته و تحت درمان با فلوتیکازون استنشاقی قرار داشتند، انجام شد. برای سنجش تراکم استخوان از روش DEXA با استفاده از دستگاه Hologic QDR4500 انجام شد در این روش ناحیه ستون فقرات کمری و گردن فمور مورد ارزیابی قرار گرفت و معیار Z-Score برای هر فرد ثبت شد. علاوه بر اطلاعات فوق دوز و مدت مصرف و مدت ابتلا به بیماری نیز برای هر فرد ثبت گردید.

یافته ها: میانگین سنی کودکان $7/8 \pm 2/1$ سال بود که ۳۳ نفر (۵۳٪) از آنها پسر بودند. توزیع میانگین مدت ابتلا به آسم $2/3$ سال و متوسط مقدار حداکثر حجم بازدمی در ثانیه اول (FEV1) بیماران $77/3 \pm 5/4$ درصد بود. استئوپنی در ۵ نفر (۸٪) و $CI-95\% = 1-15$ وجود داشت. ارتباط معنی داری بین استئوپنی با جنسیت مدت مصرف و سن وجود نداشت. ولی ارتباط معنی داری بین استئوپنی با دوز مصرفی وجود داشت ($P=0/007$).

نتیجه گیری: استئوپنی در درصد قابل توجهی از کودکان مبتلا به آسم که بیش از یکسال تحت درمان با اسپری فلوتیکازون بودند مشاهده شد که تحت تاثیر دوز داور نیز بوده است. **واژه های کلیدی:** آسم، فلوتیکازون، دانسیته استخوان.

مقدمه

بیماری های آلرژیک و بخصوص آسم از بیماریهای مزمن و شایع دوران کودکی در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران میباشد (۱و۲). گزارشات متعدد حاکی از افزایش شیوع و شدت عوارض این بیماری در سرتاسر دنیاست (۳-۵). از درمانهای رایج این بیماری کورتیکواستروئید ها می باشند. کورتیکواستروئیدهای خوراکی می توانند تراکم مواد معدنی استخوان را کاهش دهد و سبب استئوپروزیس در بزرگسالان شود (۶). مطالعات نشان داده اند که هم مقدار دوز روزانه و هم مقدار دوز تجمعی با پوکی استخوان ارتباط دارد و سبب افزایش ریسک شکستگی استخوان می گردد (۷و۸). دوره های مکرر کوتاه (بیشتر از ۲/۵ دوره در سال) با کاهش تراکم معدنی استخوان در بزرگسالان مبتلا به آسم همراه بوده است (۹). با این حال، مطالعات مقطعی در مورد اثر کورتیکواستروئیدهای خوراکی بر تراکم معدنی استخوان و یا خطر شکستگی با نتایج ضد و نقیضی

همراه بوده است (۱۰-۱۳). مطالعات انجام شده در میان کودکان و بزرگسالان در مورد اثر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر تراکم معدنی استخوان و خطر شکستگی نیز با نتایج ضد و نقیضی همراه بوده است (۱۱و۱۴) لذا این مطالعه با هدف بررسی شدت تراکم معدنی استخوان در کودکان مبتلا به آسم مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی بر روی ۶۲ کودک ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به آسم متوسط یا شدید با حداقل مدت درمان یک ساله با فلوتیکازون پروپیونات استنشاقی که به بیمارستان کودکان امیرکلا مراجعه کرده بودند، انجام شد. در صورت مصرف منظم

این مقاله حاصل پایان نامه سمانه فتح الله پور دانشجوی دوره دستیاری بیماری های کودکان و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۳۳۹۱۸ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر مهرانگیز امیری

آدرس: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، بخش پزشکی هسته ای. تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۸۹۰۰۰

از کودکانی بود که دارو را برای یکسال مصرف کرده بودند ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. ولی وضعیت استخوانی بر حسب دوز مصرفی اختلاف معنی داری داشت، بطوریکه درصد استخوانی در مصرف کنندگان دوز پایین، صفر و در دوز بالا ۳۰ درصد بود. میانگین سنی افراد دارای استخوانی $(2 \pm 7/6)$ و گروه نرمال $(2/2 \pm 7/8)$ اختلاف معنی داری نداشت.

جدول ۱. توزیع وضعیت ائوزینوفیلی، IgE، علائم و وضعیت مصرف فلوتیکازون در بیماران آسماتیک مورد بررسی

تعداد(درصد)	گروه	
۳۷(۵۹/۷)	نرمال	مقدار ائوزینوفیل
۲۵(۴۰/۳)	افزایش یافته	
۳۲(۵۱/۶)	نرمال	مقدار IgE
۳۰(۴۸/۴)	افزایش یافته	
۶۱(۹۸/۴)	خس خس + تنگی نفس + سرفه	علائم آسم
۱(۱/۶)	تنگی نفس + سرفه	
۳۱(۵۰)	یکسال	مدت مصرف
۳۱(۵۰)	دو سال	
۲۷(۴۳/۵)	دوز پایین	دوز مصرف
۲۵(۴۰/۳)	دوز متوسط	
۱۰(۱۶/۱)	دوز بالا	

جدول ۲. توزیع وضعیت استخوانی بر حسب جنس و وضعیت مصرف فلوتیکازون در کودکان آسماتیک مورد بررسی

متغیر	نرمال تعداد(درصد)	استخوانی تعداد(درصد)	P-value
جنس	پسر ۳۱(۹۳/۹)	۲(۶/۱)	۰/۶۵۸
	دختر ۲۶(۸۹/۷)	۳(۱۰/۳)	
مدت مصرف	یکسال ۲۹(۹۳/۵)	۲(۶/۵)	۱
	دو سال ۲۸(۹۰/۳)	۳(۹/۷)	
دوز مصرفی	دوز پایین ۲۷(۱۰۰)	-	۰/۰۰۷
	دوز متوسط ۲۳(۹۲)	۲(۸)	
	دوز بالا ۷(۷۰)	۳(۳۰)	

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استخوانی در درصد قابل توجهی از کودکان مبتلا به آسم که بیش از یکسال تحت درمان با اسپری فلوتیکازون بودند مشاهده شد. در مطالعه ای که توسط Behmanesh و همکاران در کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی مدت انجام شده بود ۳۰ کودک مبتلا به آسم در سن ۵ تا ۱۵ ساله که به مدت بیش از ۶ ماه تحت درمان با اسپری فلوتیکازون پروپونوات به میزان بیش از ۴۰۰ میکروگرم در روز بوده تحت سنجش تراکم استخوانی به روش Dual energy Xray (DXA) (absorptiometry) قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در مقایسه با تراکم استخوان کودکان سالم استاندارد شده و بر طبق سن، جنس، نژاد و قد و وزن و ناحیه

ویتامین D، کمبود ویتامین D، ناتوانی جسمی و حرکتی، مصرف داروهای ضد تشنج، دیابت، اختلال تیروئیدی و عدم توانایی در انجام پیک اسپرومتری از مطالعه خارج شدند. تعداد نمونه بر اساس مطالعه Paoli de Valeri و همکاران (۲۶) و با استفاده از فرمول مربوطه ۶۲ کودک مبتلا به آسم بدست آمد. نمونه گیری از نوع غیر احتمالی و مبتنی بر هدف بوده است. معیار تشخیص آسم بر اساس معیارهای GINA با توجه به شرح حال - معاینه بالینی و در صورت لزوم تست عملکرد تنفسی بود (۲۷) IgE و ائوزینوفیل سرم اندازه گیری شد. در بیماران آلرژیک مانند آسم در اغلب موارد IgE توتال بالا می رود. در همه بیماران IgE توتال اندازه گیری شد تا موارد درصد IgE بالا مشخص شود. سپس تمام بیماران تحت سنجش تراکم استخوان قرار گرفتند. برای سنجش تراکم استخوان از روش Dual-energy X-ray absorptiometry یا DEXA با استفاده از دستگاه Hologic QDR4500 (آمریکا) انجام شد که در این روش ناحیه ستون فقرات کمری و گردن فمور مورد ارزیابی قرار گرفت و معیار Z یا Z-score برای هر فرد ثبت شد. Z-Score روشی است برای تعیین تراکم استخوانی که به صورت استخوانی و استئوپوروز بیان می شود. کاهش ۱ تا ۲/۵ انحراف معیار نسبت به عدد نرمال برای سن و جنس به عنوان استخوانی و کاهش بیش از ۲/۵ انحراف معیار به عنوان استئوپوروز در نظر گرفته می شود (۲۸ و ۲۹).

علاوه بر اطلاعات فوق دوز و مدت مصرف و مدت ابتلا به بیماری نیز برای هر فرد ثبت شد. تست های تنفسی و دانسیتومتری هر یک توسط یک فرد به ترتیب توسط فوق تخصص آسم و آلرژی و متخصص پزشکی هسته ای انجام شد. از آنجایی که دانسیتومتری در بررسی بیماران آسمی که کورتون استنشاقی دریافت می کنند به طور روتین انجام نمی گردد لذا افراد با رضایت آگاهانه والدین وارد مطالعه شدند.

در خصوص دوز مصرف فلوتیکازون دوز پایین مصرف ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در روز و دوز متوسط شامل ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم برای سن ۶ تا ۱۱ سال و ۳۰۰ تا ۵۰۰ میکروگرم برای بالای ۱۲ سال و دوز بالا نیز مقادیر بالای ۴۰۰ برای سن ۶ تا ۱۱ سال و بالای ۵۰۰ میکروگرم برای بالای ۱۲ سال بود. اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS15 و آزمونهای Chi-T، T-Test و square و Fisher's exact تجزیه و تحلیل شدند و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی کودکان مبتلا به آسم مورد بررسی $7/8 \pm 2/1$ سال بود که در محدوده ۶ تا ۱۴ سال قرار داشت. ۳۳ نفر $(53/2\%)$ از کودکان مورد بررسی پسر و ۲۹ نفر $(46/8\%)$ دختر بودند. مدت ابتلا به آسم و مقدار FEV1 در بیماران مورد بررسی بترتیب $2/3 \pm 0/9$ و $77/3 \pm 5/4$ درصد بود. مقدار ائوزینوفیل و IgE بترتیب در $4/0/3\%$ و $48/4$ درصد افراد افزایش یافته بود (جدول ۱). استخوانی در ۵ نفر $(1/1\%)$ با محدوده اطمینان ۹۵ درصد ۱ تا ۱۵ درصد وجود داشت و ۵۷ نفر $(91/9\%)$ افراد دانسیته استخوانی نرمال داشتند. توزیع درصد استخوانی در دختران کمی بیشتر از پسران بود ولی اختلاف معنی داری نداشت (جدول ۲). همچنین درصد استخوانی در کودکانی که برای ۲ سال فلوتیکازون مصرف می کردند بیشتر

احتمالا بخاطر تعداد کم نمونه برای بررسی ارتباط فوق در مطالعه حاضر بوده است ولی ارتباط استئوپنی با دوز مصرف از نظر آماری معنی دار بود بطوری که در دوزهای پایین مصرف فلوتیکازون استئوپنی مشاهده نگردید و در دوزهای بالا درصد وجود استئوپنی افزایش زیادی داشت.

در مطالعه ای که توسط Wheelock و همکاران انجام شده بود، گزارش گردید که دوز متوسط تا کم کورتیکواستروئید های استنشاقی (کمتر از ۱۵۰۰ میکروگرم بکلومتازون) در پیگیری ۲ تا ۳ سال سبب کاهش معنی داری در تراکم استخوان نشده بود ولی دوزهای بالاتر سبب افزایش ریسک شکستگی های غیر تروماتیک در پیگیری ۱ تا ۴ ساله شده بود (۲۵) که شبیه نتایج مطالعه حاضر می باشد و یا در مطالعه ای که توسط Galván Fernández و همکاران بر روی ۱۵۱ کودک ۱ تا ۱۷ ساله انجام شد ۷۱ کودک آسمی که حداقل ۶ ماه از درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی آنها گذشته بود (گروه اول) با ۴۴ کودک آسمی که مصرف هنگام حمله داشتند (گروه دوم) و ۳۶ کودک سالم (گروه سوم) از نظر تراکم معدنی استخوان مورد بررسی قرار گرفتند که اختلاف معنی داری بین تراکم استخوان گروه ۱ و ۲ وجود نداشت ولی اختلاف بین گروه ۱ و ۳ معنی دار بود (۲۷).

لذا با توجه به درصد قابل توجهی از کودکان آسمی تحت درمان با کورتون استنشاقی که دچار استئوپنی می شوند بهتر است سنجش تراکم استخوان در تمام کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده کورتیکواستروئید استنشاقی طولانی مدت و بالاخص دریافت کنندگان با دوز بالا انجام شود. همچنین می توان جهت کنترل بیماری آسم از حداقل دوز دارویی استفاده نمود و یا نحوه صحیح مصرف دارو جهت کاهش جذب سیستمیک را به والدین آموزش داد. از محدودیت های مطالعه حاضر عدم وجود گروه کنترل بوده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استئوپنی در نسبت قابل توجهی از کودکان مبتلا به آسم که بیش از یکسال تحت درمان با اسپری فلوتیکازون بودند مشاهده شد. همچنین بین دوز مصرفی فلوتیکازون و استئوپنی رابطه وجود داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان امیرکلا دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی از این تحقیق تقدیر و تشکر می گردد.

استخوانی ۱۸ بیمار (۶۰٪) کاهش تراکم استخوان داشتند و Z.Score بین ۱ تا ۲/۵ بود (۳۰) و یا در مطالعه ای که توسط Mori و همکاران انجام شده بود خطر استئوپروزیس در کودکانی که مصرف با هم کورتیکواستروئید خوراکی و استنشاقی داشتند ۳۵٪ در کودکانی که فقط مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی داشتند ۲۸٪ و در گروه کنترل ۱۰٪ بود (۳۱). همچنین در مطالعه ای که توسط Allen و همکاران انجام شده بود ۴۸ کودک مبتلا به آسم که در سن قبل از بلوغ قرار داشتند با ۹ کودک سالم مورد بررسی قرار گرفتند که استفاده از کورتیکواستروئید استنشاقی به مدت ۹ تا ۲۰ ماه سبب کاهش معنی داری در تراکم معدنی کودکان آسماتیک در مقایسه با گروه کنترل شده بود (۳۲).

مقادیر بدست آمده در مطالعه ما کمتر از سایر مطالعات بوده است که شاید بخاطر دوز مصرف شده دارو باشد چرا که در مطالعه Behmanesh و همکاران تنها کودکانی وارد مطالعه شده بودند که دارو را در دوز بالای آن مصرف می کردند. در هر حال نکته قابل توجه این می باشد که عوارض داروی کورتون در استفاده استنشاقی کمتر از استفاده خوراکی می باشد بطوریکه در مطالعه ای که توسط Mori و همکاران انجام شده بود خطر استئوپروزیس در کودکانی که مصرف با هم کورتیکواستروئید خوراکی و استنشاقی داشتند ۳۵٪ در کودکانی که فقط مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی داشتند ۲۸٪ و در گروه کنترل ۱۰٪ بود (۳۱) و یا در یک مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل که توسط Hansen و همکاران در مورد تاثیر گلوکوکورتیکوئید سیستمیک بر روی دانسیته استخوان و شکستگی ها در کودکان انجام شده بود در نهایت ۱۶ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که دانسیته استخوانی در ناحیه کمر در کودکان تحت درمان بطور معنی داری کمتر از کودکان همسان شده سنی و جنسی از گروه کنترل بود. دانسیته استخوان در کودکانی که گلوکوکورتیکوئید مصرف می کردند بطور معنی داری کمتر از کودکانی بود که دچار همان بیماری بودند ولی گلوکوکورتیکوئید مصرف نمی کردند (۳۳).

همچنین در مطالعه ای که توسط Fuhlbrigge و همکاران انجام شده بود، گزارش گردید که استفاده دراز مدت از کورتون استنشاقی بر روی دانسیته استخوان کمتر از کورتون های خوراکی می باشد و استفاده از رژیم های تغذیه ای مناسب حاوی مقادیر کافی از ویتامین D و کلسیم می تواند از اثرات کورتون بر استخوان پیشگیری کرده یا آن را محدود کند (۳۴). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که توزیع استئوپنی با جنسیت، سن، مدت مصرف ارتباط معنی داری نداشت که

Assessment of Bone Density in Children 6 to 14 Years Old with Asthma Treated with Fluticasone

I. Mohammadzadeh (MD)¹, S. Fatallahpour (MD)¹, M Hajiahmadi (PhD)^{2,3},
R. Alizadeh-Navaei (MD, PhD)⁴, M. Amiri (MD)^{*5}

1. Amirkola Children's Non-Communicable Disease Research Center, Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

2. Infectious Disease Research Center, Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

3. Department of Statistics and Epidemiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

4. Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

5. Cancer Research Center, Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(6); Jun 2017; PP: 7-12

Received: Nov 19th 2016, Revised: Feb 22th 2017, Accepted: Apr 30th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Corticosteroid therapy is one of the main treatments for asthma and considering the effects of corticosteroid on bone mineral density, the present study was conducted to analyze the bone mineral density in children with asthma treated with inhaled corticosteroids.

METHODS: This cross-sectional study was conducted among 62 children 6 to 14 years old with moderate or severe asthma admitted to Amirkola Children's Hospital, whose disease have lasted for at least one year and were treated with inhaled corticosteroids. DEXA method was used to measure bone density using Hologic QDR4500 device. Based on this method, the lumbar spine and the femur neck was examined and Z-Score criteria was recorded for each patients. In addition to the above-mentioned information, the dosage, duration of consumption and duration of the disease was also recorded for each patients.

FINDINGS: The mean age of children was 7.8 ± 2.1 , among which 33 children (53.2%) were boys. The mean duration of asthma was 2.3 years and the mean forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was $77.3 \pm 5.4\%$ in patients. Osteopenia was observed in 5 patients (CI-95%=1-15, 8.1%). There was no significant difference between osteopenia and gender, duration of consumption and age. However, there was a significant difference between osteopenia and the dosage of the drug ($p=0.007$).

CONCLUSION: Osteopenia was observed in a considerable percentage of children with asthma who were treated with fluticasone spray for more than one year, which was also affected by drug dosage.

KEY WORDS: Asthma, Fluticasone, Bone Density.

Please cite this article as follows:

Mohammadzadeh I, Fatallahpour S, Hajiahmadi M, Alizadeh-Navaei R, Amiri M. Assessment of Bone Density in Children 6 to 14 Years Old with Asthma Treated with Fluticasone. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(6):7-12.

* Corresponding author: M. Amiri (MD)

Address: Department of Nuclear Medicine, Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

Tel: +98 11 32289000

E-mail: alborz812002@yahoo.com

References

1. Mohammadzadeh I, Ghafari J, Savadkoobi RB, Tamaddoni A, Esmaeili Dooki MR, Alizadeh Navaei R. The Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in north of Iran. *Iran J Pediatr.* 2008;18(2): 117-22.
2. Viegi G, Baldacci S, Vellutini M, Carrozzi L, Modena P, Pedreschi M, et al. Prevalence rates of diagnosis of asthma in general population samples of northern and central Italy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1994;49(3):191-6.
3. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the U.S.A 1987 to 1999. *Pediatrics.* 2000;81(4):7-11.
4. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7-11 year old School children and association with asthma. *Arch Dis Child.* 1989; 64(8): 1118-25.
5. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):135-57.
6. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(2):465-83.
7. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Susan A, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):691-5.
8. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses or oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4 year longitudinal study. *Chest.* 2001;120 (5):1468-73.
9. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):62-70.
10. Harris M, Hauser S, Nguyen TV, Kelly PJ, Rodda C, Morton J, et al. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(1):67-71.
11. Jones G, Ponsonby AL, Smith BJ, Carmichael A. Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children. *J Asthma.* 2000;37(7):603-11.
12. Ducharme FM, Chabot G, Polychronakos C, Glorieux F, Mazer B. Safety profile of frequent short courses of oral glucocorticoids in acute pediatric asthma: impact on bone metabolism, bone density, and adrenal function. *Pediatrics.* 2003;111(2):376-83.
13. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000;355(9213):1399-1403.
14. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 pt 1):1563-1566.
15. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001;345(13):941-7.
16. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest.* 2006;130(4):1082-088.
17. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax.* 1999;54(3):223-9.
18. Sharma PK, Malhotra S, Pandhi P, Kumar N. Effect of inhaled steroids on bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(2):193-7.
19. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2 year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(4):458-66.
20. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int.* 2004;15(10):785-91.

21. Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(6):379-84.
22. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):178-83.
23. Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma.* 2002;39(2):151-7.
24. Griffiths AL, Sim D, Strauss B, Rodda C, Armstrong D, Freezer N. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(2):116-21.
25. Wheelock C, Glass J, St Anna L. Clinical Inquiry. Do inhaled steroids reduce bone mineral density and increase fracture risk?. *J Fam Pract.* 2012;61(8):493-508.
26. Paoli de Valeri M, Gómez EM, Valeri E, Salinas R, Bellabarba GA. Effect of budesonide on bone density and metabolism in asthmatic children. *Salud Pub Mex.* 2000;42(4):309-14.
27. Galván Fernández C, Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RS, Allende Riera A, García-Nieto V, et al. Inhaled corticosteroid therapy and bone metabolism in asthmatic children. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(5):468-74.
28. Gordon CM, Baim S, Bianchi ML. Special report on the 2007 Pediatric position development conference of the international society for clinical densitometry. *South Med J.* 2008; 101(7):740-3.
29. Bishop N1, Braillon P, Burnham J, Cimaz R, Davies J, Fewtrell M, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):29-42.
30. Behmanesh F, Shakeri A, Mousavi Emadi Z. Effect of long term inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic children. *J North Khorasan Unive Med Sci.* 2014;6(1):27-31.
31. Mori H, Tanaka H, Ohno Y, Ito F, Funaguchi N, Endo J, La BL, Minatoguchi S. Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma.* 2009;46(2):142-6.
32. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nery L, Wilson KB. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29(3):188-93.
33. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(1):47-54.
34. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):487-96.