

Plak Tip Psoriasis Hastalarında Düşük Doz Metotreksatın Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi

EFFECTS OF LOW DOSE METHOTREXATE ON THE BONE MINERAL DENSITY OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS

Dr. Rafet KOCA,^a Dr. Gamze AÇIKGÖZ,^b Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR,^a
Dr. Ülkü KOÇ,^b Dr. M. Dilşad KILINÇARSLAN^a

^aDermatoloji AD ve ^bFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Amaç: Eklem tutulumu olmayan kronik plak tip psoriasis hastalarında kısa süreli düşük doz metotreksat (MTX) tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Eklem tutulumu olmayan 15 (8 kadın ve 7 erkek) kronik plak tip psoriasis hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların başlangıç ve MTX tedavisinin birinci yılındaki lomber vertebra (L2-4), femur (femur boynu ve total) ve önkol KMY'leri X-ray absorptiyometri ile ölçüldü. MTX tedavisi öncesi ve sonrası KMY'nin istatistiksel karşılaştırması için Wilcoxon test kullanıldı.

Bulgular: Kısa süreli düşük doz MTX tedavisi kullanan hastaların lomber ve femur boynu KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi (her iki bölge için $p<0.05$). Bununla birlikte femur total ve önkol KMY değerlerinde fark bulunamadı (her iki bölge için $p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma eklem tutulumu olmayan kronik plak tip psoriasis hastalarında kısa süreli düşük doz MTX tedavisinin trabeküler ve kortikal KMY'yi azaltabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, metotreksat, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2004, 14:177-183

Abstract

Objective: To investigate the effect of short-term low dose methotrexate (MTX) treatment on bone mineral density (BMD) of patients with chronic plaque psoriasis without joint involvement.

Material and Methods: Fifteen patients (8 females and 7 males) with chronic plaque psoriasis without joint involvement were enrolled to the study. BMD of lumbar spine (L2-L4), femur (femoral neck and total) and forearm of all patients were measured using dual energy X-ray absorptiometry, at baseline and after 1 year of MTX treatment. Wilcoxon test was used to detect differences in BMD of the patients before and after MTX treatment.

Results: Significant decrease was found in the BMD of lumbar spine and femur neck in the patients taking short-term low dose MTX ($p<0.05$, $p<0.05$ respectively). However, no differences of the femur total and forearm BMD were observed ($p>0.05$, $p>0.05$ respectively).

Conclusion: This study indicates that short-term low dose MTX treatment may decrease cortical and trabecular BMD in patients with chronic plaque psoriasis without joint involvement.

Key Words: Psoriasis, methotrexate, bone mineral density, osteoporosis

Geliş Tarihi/Received: 17.03.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Rafet KOCA
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji AD,
67600, Kozlu, ZONGULDAK
rafkoca@yahoo.com
rafetkoca@karaelmas.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Tüm dünyada görülebilen psoriasisin dermatozların %1-3'ünü oluşturduğu kabul edilmektedir. Kadın ve erkek genellikle eşit oranda tutulmaktadır. Her yaş grubunda gözlenebilen psoriasis, 20-30 ve 50-60

yaşları arasında belirgin artış göstermektedir. Seronegatif artritler grubunda kabul edilen psoriatik artrit, hastaların %5-8'inde görülür ve 30-50 yaşları arasında pik yapar.^{1,2}

Düşük doz metotreksat (MTX) 30 yılı aşkın bir süredir dirençli psoriasis tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.³⁻⁵ Bir folat antogonisti olan MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini durdurmaktadır. Sonuç olarak hücre siklusunu S fazında durdurarak hücre ölümüne neden olmaktadır.^{6,7} MTX; karaciğer fibrozisi, kemik iliği baskılanması ve MTX pnomonisi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁸ Meme kanserlerinin tedavisinde kullanılan yüksek doz MTX'in osteopati yaptığı bilinmektedir.⁹ Yapılan çalışmalarda düşük doz MTX kullanan psoriasis ve romatoid artrit (RA) hastalarında ciddi osteopeni ve osteoporoz geliştiği bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Bunun aksine, düşük doz MTX tedavisi ile trabeküler veya kortikal kemik kütlelerinin etkilenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur.¹³⁻¹⁶ MTX'in osteoblastik aktiviteyi azalttığı ve osteoklastlara bağlı kemik rezorpsiyonunu arttırarak osteopeni veya osteoporoza neden olduğu bulunmuştur.¹⁷⁻²⁰

Amacımız psoriasisli hastaların tedavisinde kullanılan düşük doz MTX tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde plak tip psoriasis tanısı ile takip edilen, yaşları 33 ile 52 yıl arasında (ortalama 41.8 yıl) olan 15 hasta (7 erkek, 8 kadın) kabul edildi. Çalışma öncesi Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'dan onay alındı. Malign hastalığı, hipertiroidisi, hiperparatiroidisi, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, romatoid artrit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, devamlı ilaç ve alkol kullanım hikayesi, malabsorpsiyonu, metabolik kemik has-

talığı, 18 yaşından küçük ve menopozda olan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. Sistemik kortikosteroid, sistemik retinoid ve östrojen preparatları kullanmış veya kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Hastalar günlük aktivite, sigara, beslenme alışkanlıkları, menstruel siklus, doğum sayısı, boy ve kiloları açısından sorgulandı. Topikal kortikosteroid kullanan hastalar ilaca 3 hafta ara verdikten sonra çalışmaya dahil edildiler. Tedavi süresince hastalara topikal kortikosteroid uygulanmadı. Tüm hastaların PASI (Psoriasis Area Severity Index) skoru hesaplandı.²¹ Topikal tedaviye cevap vermeyen orta ve şiddetli plak tip psoriasisli ve eklem tutulumu olmayan hastalar çalışmaya alındı.

MTX tedavisi: Serum biyokimyası, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer muayenesi normal olan tüm hastalara parenteral (intramuskuler) yoldan haftalık 20 mg MTX tedavisine başlandı.⁵ MTX'e bağlı oluşabilecek yan etkiler (hepatotoksik etki ve kemik iliği baskılanması) nedeniyle hastaların aylık kontrol kan tetkikleri tekrarlandı.

KMY ölçümü: Tüm hastaların MTX tedavisine başlamadan önce ve başladıktan bir yıl sonra kortikal ve trabeküler kemik yapısını değerlendirmek amacıyla lomber vertebra (L2-L4), kalça (femur boyun ve total kalça) ve sol önkolun KMY dual enerji X-ray absorbtiyometri ile (Hologic QDR-2000 DXA scanner) ölçüldü. Lomber vertebra, kalça ve önkol KMY ölçümünde varyasyon katsayısı her bir bölge için %1 idi.

İstatistiksel analiz: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY'lerinin istatistiksel karşılaştırması için Wilcoxon test kullanıldı. 0.05'in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 15 hastanın 7'si (%46.7) erkek, 8'i (%53.3) kadındı. Hastaların yaşları 33-52 yıl arasında olup, ortalama 41.3±5.8 olarak saptandı. Hastalık süreleri 2 ile 36 yıl arasında

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve PASI skorları.

Hasta	Cinsiyet	Yaş (yıl)	H.süresi (yıl)	BMI	Sigara (paket/yıl)	TÖ*	PASI TS [§]
1	erkek	42	22	22.0	25	22.1	9.6
2	kadın	40	13	21.3	27	14.0	0.8
3	erkek	52	10	32.8	0	7.1	2.4
4	kadın	48	36	25.4	0	21.0	0
5	kadın	47	16	28.1	25	11.0	1.6
6	erkek	33	6	30.5	0	16.2	3.0
7	kadın	37	9	18.3	3	32.5	6.4
8	kadın	50	34	25.0	0	6.8	0
9	kadın	40	35	30.8	22	9.8	2.0
10	kadın	41	11	25.4	0	24.9	4.6
11	kadın	40	16	18.1	0	7.9	0.8
12	erkek	36	2	25.1	18	7.1	0
13	erkek	43	3	23.7	15	22.6	0
14	erkek	33	11	25.3	0	11.4	2.7
15	erkek	37	3	23.7	15	7.1	0.3

*TÖ: Tedavi öncesi

§TS: Tedavi sonrası

olup, ortalama 15.1±11.6 yıl idi. Hastalara verilen haftalık MTX dozu 7.5 ile 20 mg arasında olup, ortalama doz 14.5 mg/hafta idi. Kullanılan ortalama kümülatif MTX dozu 663.3±193.1 mg idi. Hastalara ait demografik özellikler ve PASI skorları Tablo 1’de verilmiştir. Tedaviye başladıktan 1 yıl sonraki lomber (L2-L4) ve femur boynu ortalama KMY değerlerinin, başlangıç ortalama KMY değerlerinden istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi (lomber; p=0.006 ve femur boynu; p=0.020). Fakat başlangıç femur total ve önkol ortalama KMY değerleri ile 1 yıl sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (her iki bölge için p>0.05).

Çalışmamıza kabul edilen 8 (4 kadın, 4 erkek) hasta 10 paket/yıl’dan daha fazla sigara kullanıyordu. Sigara kullanan hastalarda KMY’nin kullanmayanlara göre daha fazla azalacağı düşünülerek, sigara kullanan ve kullanmayanların başlangıç KMY ile tedavi sonrası KMY arasındaki farklar karşılaştırıldı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı ve ortalamaları.

	Hasta (n=15)
Yaş (ortalama ± SS*)	41.3 ± 5.8
Yaş sınırı (min-max yıl)	33-52
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	7 (46.7)
Kadın	8 (53.3)
Hastalık süresi (yıl)	15.1 ± 11.6
BMI (ortalama ± SS) (kg/cm ²)	25.0 ± 4.2
BMI sınırı (min-max)	18.1-32.8
Kümülatif MTX dozu (mg)	663.3 ± 193.1
PASI (ortalama ± SS)	14.8 ± 8.1
(min-max)	6.8-32.5

*SS: Standart sapma

Başlangıç PASI skorları ile 1 yıl sonraki PASI skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (p<0.05) (Tablo 2). Hastaların her bir bölge için başlangıç ve 1 yıl sonraki ortalama KMY değerleri ve p değerleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların başlangıç ve 1 yıl sonraki ortalama KMY değerleri ve p değerleri.

	Başlangıç (g/cm ²)	1 yıl sonra (g/cm ²)	p
Lomber (L2-L4)	1.009 ± 0.115	0.982 ± 0.116	0.006*
Femur boyun	0.847 ± 0.078	0.814 ± 0.066	0.020*
Femur total	0.926 ± 0.092	0.925 ± 0.094	0.865
Önkol	0.564 ± 0.050	0.563 ± 0.058	0.820

* p<0.05

Tartışma

Osteoporoz, kemik mineral ve matriksinin eşit oranda azalması sonucu kemik mikroyapısının bozulması ve kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır.^{22,23} Osteoporozun şiddetine paralel olarak kemiklerde kırık riskinin arttığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2,5 standart sapmanın altında olan KMY değerlerini osteoporoz olarak tanımlamaktadır.²⁴

Kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan yüksek doz MTX'in osteopeniye, kemik ağrılarında ve kırıklara neden olduğu bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uzun süreli düşük doz MTX tedavisinin kemik rezorpsiyonunda artma ve kemik yapımında azalma sonucu osteopeniye neden olduğu bulunmuştur.¹⁷ Literatürde, psoriasis ve RA hastalarında uzun süreli düşük doz MTX tedavisine bağlı olarak gelişmiş osteopeni ve osteoporoz olguları mevcuttur.¹⁰⁻¹² Bununla birlikte, insanlarda kullanılan uzun süreli düşük doz MTX tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olan etkileri halen tartışmalıdır.

May ve arkadaşları ratlar üzerinde ve fare kemik hücre kültürlerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda düşük doz MTX'in osteoblast sayısını etkilemeden, osteoblastik aktiviteyi azalttığı ve osteoklastlara bağlı kemik rezorpsiyonunu artırarak osteopeniye neden olduğunu tespit etmişlerdir. MTX'e bağlı gelişen osteopeninin ilacın antiproliferatif etkisinden kaynaklanmadığını bildirmişlerdir.^{17,18}

İnterlökin-1 (IL-1) proteoglikan sentezini inhibe ederek kırık ve kemik yıkımında önemli rol oynamaktadır.²⁰ Segal ve arkadaşları RA'lı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda düşük doz MTX'in, IL-1'in üretimini ve salınımını etkilemeden aktivitesini inhibe ettiğini saptamışlardır.²⁵ Bu çalışmanın sonuçları Van Deer Veen ve arkadaşlarının kartilaj doku kültürlerinde ve osteoblast hücre kültürlerinde yaptıkları deneysel çalışma ile desteklenmiştir.²⁰

Millard ve arkadaşları, artropatisi (psoriatik artrit) olan kronik psoriasis hastalarında KMY'nin, artropatisi olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.²⁶ Bu nedenle, eklem tutulumuna bağlı KMY'de oluşabilecek değişiklikleri engellemek amacıyla artropatisi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamızda, plak tip psoriasisli hastalarda kullanılan düşük doz MTX'in lomber ve femur boynu KMY'lerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olduğunu saptadık.

Literatürde, RA hastalarında kullanılan uzun süreli düşük doz MTX'in lomber ve femur KMY üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur.^{13,14,16} Bu çalışmalarda düşük doz MTX kullanan RA'lı hastalar 2-3 yıl süre ile takip edilmiş ve sonuç olarak hastaların lomber ve femur boynu KMY da MTX kullanmayanlara göre anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bizim bulgularımız bu sonuçları desteklememektedir. RA hastalarında kullanılan MTX'in artmış olan kemik yıkımını azalttığını ve dolayısıyla KMY dengesinin korun-

duğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız eklem tutulumu olmayan psoriasis hastaları ile yapılmıştır. Literatürde eklem tutulumu olmayan plak tip psoriasis hastalarında KMY'nin etkilenmediği bildirilmiştir.²⁶ Bu nedenle, RA'dan farklı olarak hastalarımızda KMY'yi etkileyecek bir patoloji bulunmamakta idi. Cranney ve arkadaşları 2 yıl süre ile düşük doz MTX kullanan psoriasis hastalarının lomber, femur boyun, trokanter, ve önkol KMY'lerini MTX kullanmayan psoriasis hastalarının KMY'leri ile karşılaştırmışlar ve aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir.¹⁵ MTX'in daha uzun süre kullanılmasına rağmen KMY'yi etkilemediği sonucu bulgularımızla uyumlu değildir. Fakat, histolojik ve biyokimyasal çalışmalar düşük doz MTX'in ratlarda trabeküler kemik oluşumunu azalttığını ve erimeyi arttırdığını göstermektedir. MTX'in kortikal kemiği etkilememesinden dolayı kemik dansitometrisinde değişikliğin oluşmayabileceği bildirilmiştir.¹⁷ Fakat düşük doz MTX'in hem kortikal hem de trabeküler kemikte yüksek konsantrasyonda bulunduğu da tespit edilmiştir.²⁷

Literatürde kısa süreli kullanılan düşük doz MTX'in osteopatiye neden olabileceğini bildiren çalışma ve olgu sunumları vardır.^{10-12,19} Zonneveld ve arkadaşları kümülatif MTX dozu 670 mg olan bir psoriasis hastasında sol ayak bileği ve sol tibiada yaygın osteopoz geliştiğini bildirmişlerdir.¹² 5 yıl boyunca haftada 25mg MTX kullanan psoriasisli bir hastada lomber ve iliak kemik yoğunluğunda azalma ve her iki tibiada stres kırıkları tespit edilmiştir.¹⁰ Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise kısa süreli veya düşük doz MTX'in osteojenik aktiviteyi baskıladığı gösterilmiştir.¹⁹ Bu çalışma ve olgu sunumları ile düşük doz MTX'in KMY'yi azaltabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda da, kullanılan ortalama kümülatif MTX dozunun 663.3 mg ve sürenin 1 yıl olmasına rağmen lomber ve femur boyun KMY'lerinin azaldığı görülmüştür.

Preston ve arkadaşları tedaviye eklenen folinik asidin, osteoblast benzeri hücrelerde MTX'e bağlı

toksositeyi önlediğini göstermişlerdir.²⁸ Bu nedenle MTX kullanan hastalarda tedaviye folinik asid eklenmesinin osteopati riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

Metotreksat tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarını hesapladık. Çalışma sonunda tüm hastalarda klinik iyileşmeye paralel olarak PASI skorlarının anlamlı düzeyde azaldığını tespit ettik. Sonuçlarımız plak tip psoriasis tedavisinde MTX'in kullanıldığı çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.^{6,29}

Çalışmamıza kabul edilen hastaların çoğunluğu daha önce en az bir kez kısa veya uzun süreli topikal kortikosteroid kullanmıştır. Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının osteopeniye neden olduğunu bilmekteyiz. Topikal olarak potent kortikosteroidlerin geniş bir deri yüzeyine uzun süre uygulanması sistemik yan etkilere neden olabilir.³⁰ Bununla birlikte, topikal kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz oluşumu bildirilmemiştir. Daha önce topikal kortikosteroid kullanmış olan hastalarımızın kümülatif dozunu ve uygulanan alanı hesaplamak mümkün olmadığından, KMY'nin da nasıl etkilendiğini inceleyemedik.

Sigaranın her 10 paket/yıl da KMY'yi %2 oranında azalttığı bildirilmiştir.³¹ Çalışmamıza kabul edilen 8 (4 kadın, 4 erkek) hasta 10 paket/yıl'dan daha fazla sigara kullanıyordu. Fakat sigara kullanan hastaların KMY'lerinde kullanmayanlara göre daha anlamlı azalma saptamadık. Çalışmamızda, sigaranın KMY'deki azalmaya ciddi bir katkısının olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç

Eklem tutulumu olmayan orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan düşük doz MTX'in kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunda azalmaya neden olduğunu tespit ettik. MTX tedavisinin genel olarak ileri yaş grubundaki hastalarda tercih edilmesi nedeniyle, uzun

sürelî tedavilerde kemik yoğunluğunun olumsuz etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle osteopeni veya osteoporoz bakımından risk grubunda olan yaşlı hastalar ve menopozdaki kadınlarda MTX'in dikkatli kullanılmasında fayda olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1999; 1, p.495-521.
2. Aydemir EH. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O, ed. *Dermatoloji*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1994; p.315-32.
3. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:159-73.
4. Cuellar ML, Espinoza LR. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:797-809.
5. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
6. Kuijpers AL, van de Kerkhof PC. Risk-benefit assessment of methotrexate in the treatment of severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:27-39.
7. McClure SL, Valentine J, Gordon KB. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf* 2002;25:913-27.
8. Zachariae H. Methotrexate side-effects. *Br J Dermatol* 1990;122 Suppl 36:127-33.
9. Bruning PF, Pit MJ, Jong-Bakker M, van den Ende A, Hart A, van Enk A. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990;61:308-10.
10. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1993;52:582-5.
11. Wijnands M, Burgers A. Stress fracture in long term methotrexate treatment for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:736-9.
12. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996;132:184-7.
13. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1489-94.
14. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, Cremer M, Palmieri G, Kaplan S. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1999;64:100-1.
15. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR, Smith CD. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28: 2395-99.
16. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:327-31.
17. May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994;37: 201-6.
18. May KP, Mercill D, McDermott MT, West SG. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. *Arthritis Rheum* 1996;39:489-94.
19. Suzuki Y, Nakagawa M, Masuda C, Ide M, Uehara R, Ichi-kawa Y, Mizushima Y. Short-term low dose methotrexate ameliorates abnormal bone metabolism and bone loss in adjuvant induced arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:1890-95.
20. van der Veen MJ, Scheven BA, van Roy JL, Damen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. In vitro effects of methotrexate on human articular cartilage and bone-derived osteoblasts. *Br J Rheumatol* 1996;35:342-9.
21. Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, Finlay AY. Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol* 1989;125:235-40.
22. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
23. Matkovic V, Colachis SC, Ilich JZ. Osteoporosis: Its prevention and treatment. In: Braddom R, Buschbacher RM, Dumitru D, editors. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996: p.851-76.
24. Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
25. Segal R, Mozes E, Yaron M, Tartakovsky B. The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1989;32:370-7.
26. Millard TP, Antoniadis L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 446-8.
27. Bologna C, Edno L, Anaya JM, et al. Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1770-3.

28. Preston SJ, Clifton-Bligh P, Laurent MR, Jackson C, Mason RS. Effect of methotrexate and sulphasalazine on UMR 106 rat osteosarcoma cells. *Br J Rheumatol* 1997; 36:178-84.
29. Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-10.
30. Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit/risk ratio. *Drug Saf* 1994;10:406-12.
31. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:387-92.