

# Utjecaj glukokortikoida na razvoj, rast i očuvanje građe mineraliziranih tjelesnih tkiva

Lea Vuletić, dr.med.dent.<sup>1</sup>  
doc.dr.sc. Zora Zakanj<sup>2</sup>

[1] Katedra za fiziologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Katedra za pedijatriju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su steroidni hormoni kore nadbubrežne žlijezde koji se prema svojim fiziološkim ulogama u organizmu dijele na mineralokortikoide i glukokortikoide. Kortikosteroidima pripadaju i adrenalni spolni hormoni, u prvom redu androgeni, koji se luče u znatno manjim količinama zbog čega je i značenje kore nadbubrežne žlijezde kao izvora spolnih hormona u normalnim okolnostima malo, napose kod muškaraca. Najvažniji predstavnik mineralokortikoidne skupine, aldosteron, nadzire veličinu reapsorpcije natrija u bubrežnim kanalčićima u okviru homeostatskih mehanizama regulacije osmolarnosti i volumena izvanstanične tekućine te upravlja veličinom sekrecije kalijevih iona. Glukokortikoidni hormoni ostvaruju raznovrsne metaboličke učinke u većini tjelesnih tkiva i jedan su od ključnih čimbenika prilagodbe organizma stresnim okolnostima. Za razliku od aldosterona koji nema utjecaja na metabolizam mineraliziranih tkiva, koštanog i tvrdih zubnih tkiva, glukokortikoidi bitno sudjeluju u njihovu razvoju i očuvanju. Posljedice poremećaja lučenja glukokortikoida na mineraliziranim se tkivima očituju u prvom redu pri povišenju njihove koncentracije u izvanstaničnoj tekućini (1). Osim pojačanog endogenog izlučivanja, povišenje razine glukokortikoida u plazmi može uzrokovati i primjena sintetskih spojeva u okviru nadomjesne hormonske terapije ili u svrhu liječenja različitih patoloških stanja.

## Glukokortikoidi

Najvažniji endogeni glukokortikoidni hormon je kortizol. Kao i ostali kortikosteroidi, derivat je kolesterola, a sintetiziraju ga i izlučuju stanice zone fasciculate kore nadbubrežne žlijezde pod nadzorom hipotalamo-hipofizne osi. Pulsatilni karakter izlučivanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) adenohipofize prate analogne promjene bazalne sekrecije kor-

tizola koju dodatno obilježava diurnalni ritam. Plazmatske se koncentracije kortizola stoga očekivano razlikuju u različito doba dana: najviše se vrijednosti nađu u ranim jutarnjim satima, a najniže oko ponoći. Različite stresne situacije, kako fizičke tako i psihološke naravi, predstavljaju snažan poticaj za njegovo dodatno otpuštanje u krv (2).

Glukokortikoidni hormoni ostvaruju niz vrlo različitih i dijelom međusobno neovisnih djelovanja na mnoge organske sustave kojih se većina odvija u složenim interakcijama s drugim hormonskim regulacijskim čimbenicima. Ime su dobili prema jednom od svojih najistaknutijih učinaka, povišenju koncentracije glukoze u krvi u vremenu između obroka ili u razdobljima gladovanja što je odraz njihova sudjelovanja u složenim procesima regulacije metabolizma ugljohidrata, bjelančevina i masti. Zbog protuupalnih, protualergijskih i imunosupresivnih djelovanja, njihovi sintetski analozi ubrajaju se među najčešće primjenjivane skupine lijekova. Međutim, iako se uspješno koriste u liječenju malignih oboljenja, alergijskih i upalnih, primarno autoimunih bolesti te u terapiji bolesnika s presađenim organima (1,3), jedan od najvećih nedostataka glukokortikoida kao lijekova su njihovi neizbježni neželjeni popratni učinci. Kako bi se izbjegli ili barem ublažili, posebna pažnja posvećuje se odabiru vrste i doze sintetskog lijeka najprimjerenijih medicinskoj indikaciji, ili se, kada je to moguće, umjesto glukokortikoida poseže za sigurnijim terapijskim sredstvima. Oprez je nužan i pri njihovoj topikalnoj primjeni, primjerice u liječenju astme ili alergijskog rinitisa (4-6) jer se ne može u potpunosti isključiti rizik od sistemnih nuspojava među kojima je jedna od najčešćih poremećaj koštanog metabolizma.

## Utjecaj glukokortikoida na metabolizam koštanog tkiva u odrasloj i dječjoj dobi

Kortizol je jedan od hormona čiji dinamični odnosi reguliraju tjelesni rast i razvoj, pa tako i rast i razvoj skeleta (7), a u odrasloj dobi utječe na procese pregradnje koštanog tkiva. U fiziološkim su koncentracijama glukokortikoidi nužni za stvaranje kosti, no povišenje njihove koncentracije (Cushingov sindrom) uslijed povećane endogene proizvodnje ili primjene u svrhu liječenja, djeluje štetno na koštani metabolizam i očituje se razvojem osteoporoze (8). Osteoporoza inducirana glukokortikoidima najčešći je oblik osteoporoze kod odraslih ljudi u dobi između 20 i 45 godina i ujedno najčešći oblik jatrogene osteoporoze (9). Gubitak koštane mase najizraženiji je u kostima s dobro razvijenom spongiozom poput kralježaka (10). Patološki prijelomi su ponekad i prvi znak hiperkortizolemije kod odraslih bolesnika (11). Ipak, težina osteoporotičnih promjena nastalih zbog primjene egzogenih steroida može se značajno razlikovati među pojedincima. Određena je mnogim čimbenicima poput doze i oblika primijenjenog lijeka, stupnja njegove apsorpcije, osobitosti raspodjele i metabolizma u tijelu te trajanjem liječenja. Ovisna je i o dobi i spolu bolesnika, mineralnoj gustoći kostiju na početku terapije, broju i afinitetu glukokortikoidnih receptora, količini i snazi vezanja potrebnih nuklearnih kofaktora te mnogim drugim individualnim čimbenicima koji u konačnici određuju razlike u osjetljivosti pojedinca na nepoželjne učinke lijeka (3,6,10).

Patofiziološki mehanizmi kojima glukokortikoidi u koncentracijama višim od fizioloških umanjuju stvaranje, a pospješuju resorpciju kosti još uvijek nisu u cijelosti razjašnjeni. Čini se kako najvažniji dio patogeneze osteoporoze ovog uzroka čine učinci glukokortikoida na formativne stanice kosti, osteoblaste (3,12,13). Iako prema rezultatima nekolicine in vitro istraživanja

u određenim uvjetima mogu potaknuti diferencijaciju osteoblasta, glukokortikoidi u suvišku u pravilu je inhibiraju. Djelujući na razini regulacije genske ekspresije utječu i na sintetsku funkciju zrelih stanica na način da suprimiraju sintezu kolagena tip I i  $\beta$ 1-integrina, osnovnih sastojaka organskog koštanog matriksa, smanjuju proizvodnju osteokalcina, a potiču stvaranje intersticijske kolagenaze III. Ako se navedenome pridoda i indukcija apoptoze osteoblasta, nedostatna izgradnja kosti pri povišenoj koncentraciji glukokortikoida posljedica je kako smanjenja broja formativnih koštanih stanica tako i poremećaja njihove osteogene funkcije (9,14). Težini osteoporoze pridonosi i glukokortikoidima inducirano pojačanje resorpcije koštanog matriksa zbog pospješavanja osteoklastične aktivnosti, procesa koji se također odvija u prvom redu posredstvom osteoblasta. Zreli osteoklasti, naime, nemaju specifičnih glukokortikoidnih receptora već ih glukokortikoidi aktiviraju mijenjajući izražaj osteoblastičnih čimbenika koji su fiziološki regulatori osteoklastogeneze, ponajprije RANK-L i osteoprotegerina. Glukokortikoidi mogu pospješiti i diferencijaciju osteoklasta, no

nejasno je čine li to neposrednim djelovanjem u nekom od stadija sazrijevanja osteoklasta ili moduliranjem interakcija između različitih vrsta stanica uključenih u procese koštane pregradnje. Osim osteoblasta, receptore za glukokortikoide sadrže i druge stanice u njihovoj mikrookolini koje sintetiziraju i otpuštaju čimbenike rasta i citokine važne u regulaciji pregradnje kosti. Na taj način te stanice služe kao dodatan put kojim glukokortikoidi ostvaruju utjecaj na koštanu pregradnju kao i na sposobnost koštanog cijeljenja u slučaju ozljede (3,12,15).

Nepovoljni učinci suviška glukokortikoida na koštani metabolizam uključuju i hiperkalcemiju te inhibiciju vitaminom D posredovane apsorpcije kalcija u probavnom sustavu što smanjuje tjelesne zalihe kalcija i remeti mineralizacijske procese (13-16). Sekundarni hiperparatireoidizam može dodatno ubrzati resorpciju kosti, no razina paratireoidnog hormona najčešće ipak nije izvan fizioloških raspona (12,17). Glukokortikoidi smanjuju i lučenje spolnih hormona djelujući vjerojatno na više razina hipotalamo-hipofizeo-gonadalne osi kao i na perifernu proizvodnju estrogena i testosterona. Glukokortikoidima izazvan

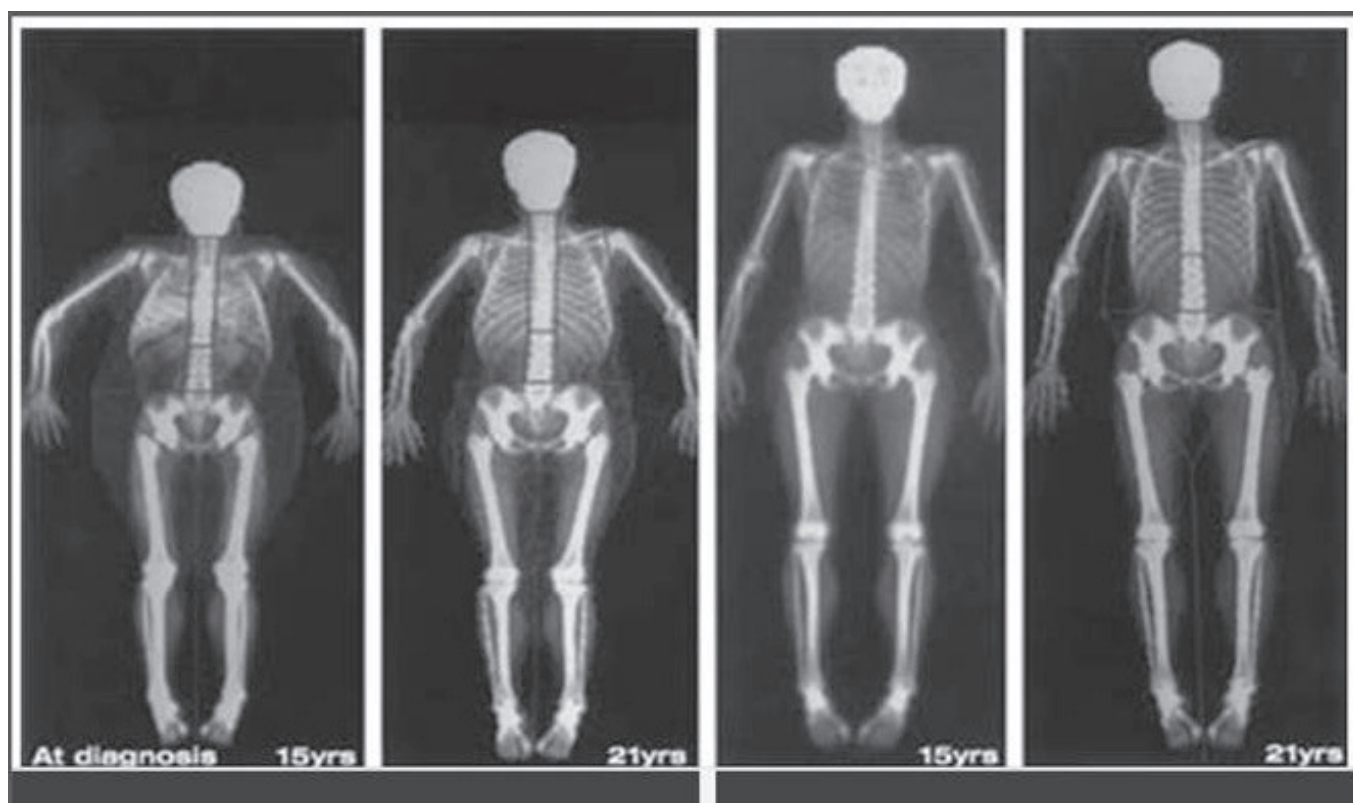
hipogonadizam pridonosi razvoju i težini osteoporoze jer su spolni hormoni važan endokrini regulator rasta, razvoja i pregradnje koštanog sustava. U vremenu puberteta oni izrazito potiču formiranje kosti, a poticanjem zatvaranja epifizealnih ploča sudjeluju u zaustavljanju linearnog rasta. U odrasloj dobi sprječavaju resorpciju kosti i time čuvaju njezinu gustoću i mehaničku otpornost. Moguće je da, uz izravna djelovanja na koštani metabolizam, spolni hormoni sudjeluju i u regulaciji aktivnosti enzima uključenih u ostvarenje glukokortikoidnih učinaka na osteoplastima u različitim stadijima stanične diferencijacije (3,12).

Posredni učinci povišenih koncentracija glukokortikoida na koštani metabolizam nastali njihovim inhibicijskim djelovanjem na lučenje, a time i fiziološka djelovanja drugih hormona koji sudjeluju u tjelesnom razvoju očekivano najviše dolaze do izražaja u dječjoj dobi odnosno u vremenu puberteta. Najznačajnija klinička obilježja hiperkortizolemije u toj su dobi povećana tjelesna masa, zakašnjeli pubertet i manja tjelesna visina u odnosu na vršnjake uz smanjenu mineralnu gustoću kosti (18,19) (slika 1 i 2). Niža se tjelesna visina objašnjava višestrukim



Slika 1. Djevojčica s endogenim o ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom obilježenim cikličkim pojavljivanjem hiperkortizolemije i popratnih kliničkih znakova koji su se očitovali već u prvim danima života. Ovdje u dobi od tri godine u A) inaktivnoj i, samo dva mjeseca poslije, B) aktivnoj fazi bolesti (preuzeto i prilagođeno iz 19).





Slika 2. Densitometrija koštanog sustava 15-ogodišnje djevojčice s endogenim o ACTH-ovisnim Cushingovim sindromom ukazuje na izražene razlike u količini tjelesne masti, duljini kostiju i koštanoj masi pri usporedbi s njezinom identičnom zdravom sestrom blizankom. Značajne razlike istih varijabli uočljive su i pri ponovljenom mjerenju 6 godina nakon izlječenja bolesti u dobi od 21 godine (preuzeto i prilagođeno iz 18).

nepovoljnim djelovanjima glukokortikoida u suvišku: izravnoj supresiji tjelesnog rasta inhibicijom sinteze hrskavičnog matriksa i proliferacije epifiza (2), supresiji lučenja gonadotropina zbog čega izostaje učinak spolnih hormona na linearni rast kosti te supresiji lučenja tiroid-stimulirajućeg hormona i hormona rasta, također ključnih hormonskih čimbenika u razvoju koštanog sustava (14). Zbog svega navedenog posebnu brigu pedijatrima koji glukokortikoide primjenjuju u svrhu liječenja uz adrenalnu supresiju predstavlja njihov utjecaj na ukupnu koštanu masu po završetku rasta djeteta i dugoročni rizik od koštanih prijeloma. Pri tome treba imati na umu da će težina nastalih promjena, osim osobitostima glukokortikoidne terapije, biti određena i mnogim drugim čimbenicima, kako fiziološkima, tako i onima vezanim uz kroničnu bolest zbog koje se glukokortikoidi uopće primjenjuju (6,20).

### Utjecaj glukokortikoida na metabolizam koštanog tkiva u vrijeme fetalnog razvoja

Iako je dobro poznato da glukokortikoidi utječu na postnatalni razvoj, rast i održanje građe koštanog sustava, spoznaje o čimbenicima regulacije koštanog metaboliz-

ma u vrijeme intrauterinog razvoja, normalnim obrascima njegovih promjena tijekom trudnoće kao i uloge glukokortikoida u tim procesima još uvijek nisu potpune. Povišenje bazalnih koncentracija kortizola tijekom trudnoće je fiziološka pojava (1). Stres, egzogena primjena glukokortikoida ili patološki pojačano endogeno izlučivanje kortizola u trudnice okolnosti su koje nose potencijalne rizike po fetalni razvoj. U kojoj će mjeri glukokortikoidi iz majčine cirkulacije remetiti fetalne razvojne procese ovisi dijelom i o njihovom izvoru. Stres potiče pojačano otpuštanje endogenih glukokortikoida, ponajprije kortizola. Iako ti hormoni mogu prijeći posteljicu membranu i njihov će se porast u majčinoj cirkulaciji odraziti i u cirkulaciji fetusa, u normalnim se okolnostima značajna količina kortizola prilikom prelaska placentalne barijere prevodi u biološki inaktivan kortizon djelovanjem enzima 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze 2 (11 $\beta$ -HSD2) (21). Time posteljica štiti fetus od potencijalno štetnih učinaka povišene razine kortizola u majčinoj krvi. Štoviše, aktivnost tog enzima povećava se pred kraj trudnoće što je podudarno s vremenom nagloga povišenja koncentracije kortizola u majčinoj cirkulaciji (21,22). No kako na-

vedeni mehanizmi ipak ne mogu osigurati apsolutnu zaštitu, hormonalne promjene u trudnoći potaknute stresom povezuju se s nižom porođajnom masom novorođenčeta zbog ometanja fetalnog rasta, smanjenim opsegom glave, preranim porodom te razvojem hipertenzije i inzulinske rezistencije u odrasloj dobi (22-24). Posebno značajno područje istraživanja predstavlja utjecaj prenatalnog stresa na neuroendokrine funkcije fetusa gdje se suvišak glukokortikoida tijekom razvoja dovodi u vezu s povećanom sklonošću za razvoj emocionalnih poremećaja, poremećaja ponašanja, depresije i dr. u postnatalnom razdoblju života (22,24,25).

Glukokortikoidi su načelno vrlo bitni hormoni za sazrijevanje gotovo svih organskih sustava fetusa. Poznato je da je porast njihove koncentracije u trećem tromjesečju trudnoće jedan od ključnih preduvjeta sazrijevanja pluća, odnosno povećanja broja pneumocita II i proizvodnje plućnog surfaktanta (21). Štoviše, neupitna je i klinička učinkovitost antenatalne primjene glukokortikoida radi smanjenja rizika od respiratornog distres sindroma, a time i smrtnosti nedonoščadi koja je danas rutinski postupak u slučajevima povećane vjerojatnosti za prerani porod (26).

Nekolicina istraživanja provedena je s ciljem procjene utjecaja egzogenih glukokortikoida primijenjenih u tu svrhu na osobitosti fetalnog koštanog razvoja. Posebnost ovih okolnosti je drugačije ponašanje sintetskih hormona na placentalnoj barijeri. Da egzogeni steroidi utječu na fetalni koštani metabolizam potvrđuju analize serumskih biokemijskih pokazatelja intenziteta stvaranja i resorpcije kosti, no značenje zamijećenih utjecaja još uvijek nije posve razjašnjeno (27).

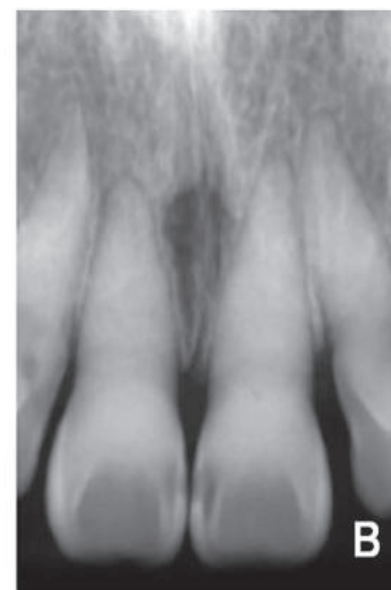
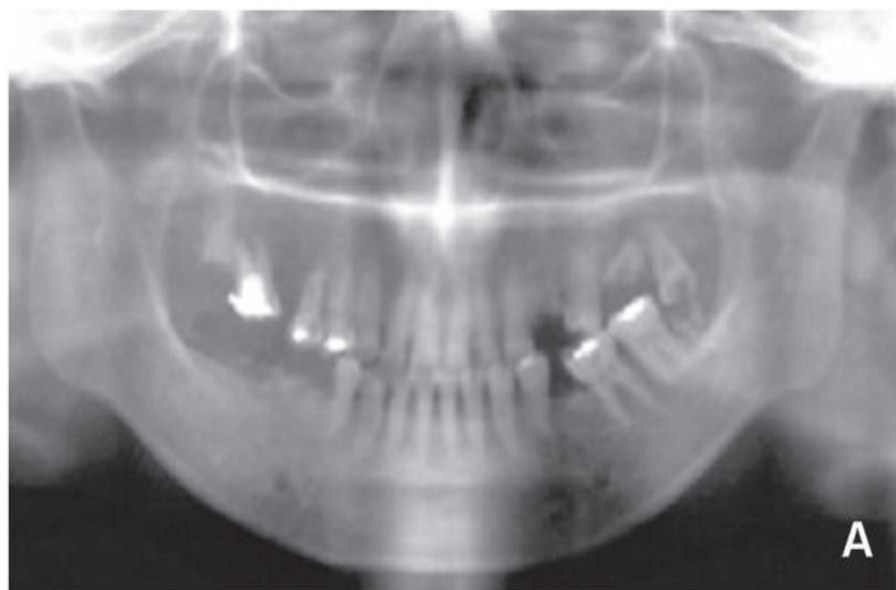
Žene oboljele od Cushingova sindroma imaju značajno smanjenu vjerojatnost začeća zbog popratnog hipogonadizma. To se može smatrati povoljnom okolnošću budući da trudnoća u tim slučajevima nosi značajne rizike i za majku i za dijete. Najčešće komplikacije kod trudnica s Cushingovim sindromom su hipertenzija, dijabetes ili narušena tolerancija glukoze, preeklampsija te osteoporoza dok su najčešće fetalne komplikacije intrauterino zaostajanje u rastu, prerani porod i spontani pobačaj u ranoj trudnoći (28).

### Utjecaj glukokortikoida na tvrdina zuba

Niz istraživanja ukazuje na to da glukokortikoidi utječu na razvoj mineraliziranih zubnih tkiva, proces nicanja zubi kao i post eruptivne osobitosti tvrdih zubnih tkiva. Dio njih proveden je sa svrhom utvrđivanja karaktera promjena koje glukokortikoidi u suvišku izazivaju na zubima kao i utvrđivanju mehanizama njihova nastanka. Bublitz i sur. tako sugeriraju da bi oštećenja cakline tra-

jnih zubi u vidu hipoplastičnih promjena i bijele diskoloracije kod djece s kroničnim bubrežnim bolestima mogla biti posljedica terapijske primjene visokih doza glukokortikoida čije nuspojave potencira i karakter osnovne bolesti, poremećaj bubrežne funkcije koji mijenja farmakokinetičke značajke lijekova (29). Glukokortikoidi su važan dio terapijskih protokola i u liječenju malignih bolesti. Za pretpostaviti je stoga da, u manjoj ili većoj mjeri, i oni sudjeluju u razvoju brojnih dentalnih anomalija, ponajprije diskoloracija, hipoplazije i ageneze koje Alpasan i sur. dokumentiraju u skupini djece liječene od limfoma (30). Istraživanja provedena na životinjama, ponajprije štakorima, pokazuju kako egzogena primjena glukokortikoida utječe i na proces nicanja zubi. Ipak, zbog primjerice trajnog izrastanja sjekutića tijekom života tih životinja, zaključke temeljene na rezultatima istraživanja na glodavcima s oprezom treba ekstrapolirati na ljudsku denticiju (31,32). Molekularni mehanizmi djelovanja glukokortikoida na proces nicanja zasigurno su vezani i uz glukokortikoidne učinke na koštane stanice budući da su resorpcija i izgradnja alveolne kosti nedjeljivi s pojavom zuba u usnoj šupljini. Zbog nedvojnog biološkog djelovanja glukokortikoida na koštano tkivo, interes istraživača kroz eksperimente na životinjama zadire i u ispitivanje utjecaja fiziološkog povišenja endogenih glukokortikoida u odgovoru na stresne okolnosti na pomak zubi u zubnom ležištu tijekom ortodontskog liječenja (33).


Kod odraslih se osoba dugotrajno liječenje glukokortikoidima povezuje ponajprije s promjenama volumena pulpnog prostora koje je moguće i klinički pratiti radiografskim analizama. Gold tako predstavlja slučaj potpune obliteracije cjelokupnog pulpnog prostora kod bolesnika sa sistemnim eritematoznim lupusom nastale tijekom osmogodišnjeg razdoblja liječenja visokim dozama prednizona (34). Näsström i sur. radiološki potvrđenu značajno veću učestalost suženja pulpne komorice u bolesnika s presađenim bubregom povezuju s primjenom visokih doza glukokortikoida kao i njihovim nižim klirensom (35,36). Navedena klinička izvješća potvrđuju i Chigono i sur. kroz prikaz slučaja pacijentice koja je od svoje 10 godine života kroz 40 godina gotovo bez prekida uzimala oralne glukokortikoide u svrhu liječenja autoimunih bolesti (sistemni eritematozni lupus, dermatomiozitis) (37). Iako ne isključuju utjecaje bolesti na fiziološke procese u pulpi, autori smatraju da je dugotrajno i kontinuirano liječenje glukokortikoidima ključni uzrok zamijećenih promjena. Već u 25-oj godini života bolesnice pulpni je prostor na rendgenskim snimkama bio jasno vidljiv jedino u kutnjacima, u pretkutnjacima pokazivao izraziti stupanj obliteracije, a u prednjim zubima bio gotovo nezamjetljiv (Slika 3a). Zubi s izrazitom obliteracijom bili su i potpuno neosjetljivi na bol pri mehaničkom uklanjanju karijesa (slika 3B). Smanjenje ili gubitak osjetljivosti zubi na bolne podražaje predstavljaju posebno



Slika 3. a) Izrazita obliteracija pulpnog prostora prednjih zubi i pretkutnjaka 25-godišnje pacijentice koja se godinama liječi oralnim glukokortikoidima; b) gotovo potpuna obliteracija pulpnog prostora gornjih sjekutića i bezbolne karijesne lezije kod iste pacijentice u dobi od 27 godina (preuzeto i prilagođeno iz 37).



nepovoljnu okolnost za bolesnike s niskom sviješću o važnosti očuvanja oralnog zdravlja jer dodatno umanjuju vjerojatnost ranog otkrivanja i pravodobnog liječenja bolesti zubi. Dio eksperimentalnih istraživanja na štakorima potvrđuje sposobnost visokih doza glukokortikoida da induciraju odlaganje dentina, ponajprije u zreloj, formiranoj denticiji te, kako se čini, bez značajnijih odstupanja u njegovoj kvaliteti i stupnju mineralizacije u odnosu na normalni dentin (35,38,39).

Interes drugog dijela istraživača koji ispituju utjecaj glukokortikoida na zubna tkiva usmjeren je stjecanju spoznaja o fiziološkim razvojnim procesima zuba i njihovih potpornih tkiva odnosno upoznavanju i razumijevanju međudjelovanja regulacijskih čimbenika kojima su ti procesi vođeni, a koje bi se, za sada samo hipotetski, mogle upotrijebiti u svrhu induciranja nicanja zuba zadržanog u kosti ili poticanja regeneracije oštećenih potpornih tkiva zubi. U dijelu takvih in vitro istraživanja na stanicama ljudske zubne vrećice ili zubne papile glukokortikoidi se ciljano primjenjuju kako bi se procijenila njihova uloga u diferencijacijskim procesima prema određenim staničnim vrstama kao i utjecaj na stanične sintetske procese (40,41). 

## LITERATURA

- Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 11 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
- McPhee SJ, Ganong WF. Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine. 5th ed. San Francisco: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.
- Pierotti S, Gandini L, Lenzi A, Isidori AM. Pre-receptorial regulation of steroid hormones in bone cells: Insights on glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108:292-9.
- Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics.* 2000 Feb;105(2):E23.
- Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller DS, Pearlman DS, Rooklin A et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105(2):E22
- 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;376-83.
- Stratakis CA. Cortisol and growth hormone: clinical implications of a complex, dynamic relationship. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3(2):333-8.
- Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem.* 1994;56(3):295-302.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton III LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone.* 1994;15:551-5.
- De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med.* 2008;99(1):23-43.
- Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3):267-76.
- Canalis E, Delany AM. Mechanisms of Glucocorticoid Action in Bone. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:73-81.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
- Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(3):79-85.
- Peck WA. Effects of glucocorticoids on bone cell metabolism and function. *Adv Exp Med Biol.* 1984;171:111-9.
- Luckert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352-64.
- Gennari C, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int.* 1984;6:245-52.
- Abad V, Chrousos GP, Hill SC, Reynolds JC, Weinstein RS, Nieman LK, Leong GM. Glucocorticoid excess during adolescence leads to a major persistent deficit in bone mass and an increase in central body fat. *J Bone Miner Res.* 2001;16(10):1879-85.
- Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Casarino D, Kleiner DE, Griffin K, et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3173-82.
- Bachrach LK. Bare-bones fact - children are not small adults. *N Engl J Med.* 2004;351(9):924-6.
- Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. Updated ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
- Mulder EHJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev.* 2000;70:3-14.
23. Condon J, Gosden C, Gardener D, Nickson P, Hewison M, Howie AJ, Stewart PM. Expression of Type 2 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase and Corticosteroid Hormone Receptors in Early Human Fetal Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4490-7.
- Emack J, Kostaki A, Walker CD, Matthews SG. Chronic maternal stress affects growth, behaviour and hypothalamo - pituitary - adrenal function in juvenile offspring. *Horm and Behav.* 2008;54:514-20.
- Huizink AC, De Medina PR, Mulder EIJ, Visser GHA, Buitelaar JK. Prenatal maternal stress, HPA axis activity, and postnatal infant development. *Int Congr Ser.* 2002;1241:65-71.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:322-35.
- Fonseca L, Ramin SM, Mele L, Wapner RJ, Johnson F, Peaceman AM et al. Bone metabolism in fetuses of pregnant women exposed to single and multiple courses of corticosteroids. *Obstet Gynecol.* 2009;114:38-44.
- Vilar L, Freitas Mda C, Lima LH, Lyra R, Kater CE. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1293-302.
- Bublitz A, Machat E, Schärer K, Komposch G, Mehls O. Changes in dental development in paediatric patients with chronic kidney disease. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1981;18:517-23. (abstract)
- Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oguz A, Çetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:317-21.
- Ball PC. The effect of adrenal glucocorticoid administration on eruption rates and tissue dimensions in rat mandibular incisors. *J Anat.* 1977;124(1):157-64.
- Wise GE, Grier RL, Lumpkin SJ, Zhang Q. Effects of Dexamethasone on Tooth Eruption in Rats: Differences in Incisor and Molar Eruption. *Clin Anat.* 2001;14:204-9.
- Vandevska-Radunovic V, Murison R. Emotional stress and orthodontic tooth movement: effects on apical root resorption, tooth movement, and dental tissue expression of interleukin-1 alpha and calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibres in rats. *Eur J Orthod.* 2010;32(3):329-35. (abstract)
- Gold SI. Root canal calcification associated with prednisone therapy: a case report. *J Am Dent Assoc.* 1989;119(4):523-5. (abstract)
- Näsström K, Forsberg B, Petersson A, Westesson PL. Narrowing of the dental pulp chamber in patients with renal diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(3):242-6. (abstract)
- Näsström K. Dentin formation after corticosteroid treatment. A clinical study and an experimental study on rats. *Swed Dent J Suppl.* 1996;115:1-45. (abstract)
- Chigono Y, Daimon T, Miyagawa M, Miake Y, Moriguchi M, Tanabe Y, et al. Dental pulp changes observed in a patient on long-term corticosteroids. *J Hard Tissue Biol.* 2007;16(1):31-5.
- Symons AL, Henry AC, Chang S, Daley TJ, Harbrow DJ, Joseph BK. The effect of glucocorticosteroid treatment on dentine formation in the Lewis rat, a histological study. *Growth Factors.* 2000;18(3):157-67. (abstract)
- Symons AL, Symons DJ. Pulpal obliteration related to long-term glucocorticosteroid medication. *Spec Care Dentist.* 1994;14(3):103-7. (abstract)
- Jin Z, Zhang Y, Sun H, Lin Z, Bi Y, Duan Y, Ding Y. Osteogenic-related gene expression profiles of human dental follicle cells induced by dexamethasone. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(9):1013-20.
- Ikeda E, Hirose M, Kotobuki N, Shimaoka H, Tadokoro M, Maeda M, Hayashi Y, Kirita T, Ohgushi H. Osteogenic differentiation of human dental papilla mesenchymal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342:1257-62.