



ELSEVIER

ARTICLE ORIGINAL

Néphrologie
& Thérapeutique

www.elsevier.com/locate/nephro

Comparaison des effets de la ciclosporine-A et du tacrolimus sur le métabolisme osseux des patients transplantés rénaux : une étude transversale chez 28 patients

Effects of tacrolimus vs cyclosporin-A on bone metabolism after kidney transplantation: a cross-sectional study in 28 patients

Laetitia Albano, Jean-Paul Casez, Soumeiya Bekri, Marc Gigante, Isabelle Champenois, Elisabeth Cassuto-Viguer, Philippe Jaeger *

Fédération d'uronephrologie, hôpital Pasteur, 30, avenue de la Voie-Romaine, CHU de Nice, France

Reçu le 19 avril 2004 ; accepté le 29 décembre 2004

MOTS CLÉS

Transplantation
rénale ;
Anticalcineurine ;
Métabolisme osseux

Résumé Objectifs. - L'effet des anticalcineurines sur le métabolisme osseux reste controversé. Nous avons voulu comparer l'action de la ciclosporine-A (CsA) et du tacrolimus (FK506) sur le métabolisme osseux des transplantés rénaux.

Méthodes. - La population étudiée ($n = 28$ dont 10 femmes et 18 hommes) a été choisie parmi 94 patients transplantés au CHU de Nice entre 1996 et 1999. Les critères d'exclusion comprenaient un nombre de transplantations supérieur à 1 ($n = 8$) et un nombre de rejet supérieur à 1 ($n = 2$). Les patients sous CsA et ceux traités par FK506 ont été appariés pour l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle, la durée de transplantation, et le statut estrogénique chez les femmes. La dose cumulée de corticoïdes a été calculée et la densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée au talon et à l'avant-bras. Les concentrations sériques de calcium, phosphore, parathormone (PTH), créatinine, estradiol, télépeptide-C (CTX) ainsi que des métabolites de la vitamine D de même que l'activité sérique de la phosphatase alcaline osseuse (PALC) ont été mesurés.

Résultats. - Malgré l'appariement des patients, la durée d'hémodialyse était plus longue dans le groupe FK506 que CsA. La dose cumulée de corticoïdes était similaire dans les deux groupes. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les DMO et les paramètres du métabolisme phosphocalcique si ce n'est une tendance de la concentration sérique de CTX et de l'activité de la PALC osseuse à être plus élevés dans le

Abréviations : AZA, azathioprine ; BMI, *body mass index* ; IMC, indice de masse corporelle ; CsA, ciclosporine A ; CTX, *Cross Laps* ; DMO, densité minérale osseuse ; FK506, tacrolimus ; HTA, hypertension artérielle ; MMF, mycophénolate mofétyl ; PALC, phosphatase alcaline ; PTH, hormone parathyroïdienne ; THS, traitement hormonal substitutif ; SHBG, *Sex Hormone-Binding Globulin*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.jaeger@freesurf.ch (J.-P. Casez).

KEYWORDS

kidney
transplantation;
Anticalcineurin;
Bone metabolism

groupe FK506 ($p = 0,08$). L'estradiolémie, en revanche, était significativement plus basse dans le groupe FK506 que CsA ($p = 0,02$).

Conclusions. - Les effets délétères sur le métabolisme osseux tant de l'hypoestrogénie que de la plus longue période d'exposition à l'hyperparathyroïdie dans le groupe FK506 ont peut-être été contrebalancés par un effet favorable du tacrolimus sur le métabolisme osseux. Cela est une hypothèse qui demande à être vérifiée par des études longitudinales contrôlées.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Background. - Controversy exists about the effects of calcineurin inhibitors on bone metabolism. We decided to compare the effects of CyA vs FK506 on bone metabolism of kidney recipients.

Patients and methods. - From 94 patients grafted at the University Hospital of Nice between 1996 and 1999 treated either by CyA ($N = 49$) or by FK506 ($N = 45$), we selected 14 pairs (18 M, 10F), matched for gender, BMI, time lapsed since transplantation and gonadal status in females. Patients with >1 transplantation or >1 rejection episode were excluded. Cumulative dose of steroids was recorded. Bone mineral density (BMD) was measured at heel and forearm, as well as serum concentration of calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), vitamin D metabolites, C-telopeptide (CTX), creatinine, estradiol as well as Bone Alkaline Phosphatase (BAP) activity.

Results. - Despite the matching, time on hemodialysis was longer in FK506 group. Cumulative dose of steroids was similar between groups. There was no difference between groups in BMD and biochemical parameters except for estradiol serum levels which were dramatically lower in FK506 than in CsA ($P = 0,02$) and for a trend ($p = 0,08$) for BAP and CTX to be higher in FK506 than in CsA.

Conclusions. - BMD is not lower in FK506- than in CsA-treated patients although exposure to hyperparathyroidism was longer and estradiol levels were lower in the FK506 than in the CsA group. These data suggest that FK506 may have a favorable bone effect to compensate for these deleterious factors. This hypothesis remains to be tested in longitudinal studies.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Une transplantation rénale réussie corrige les anomalies du métabolisme minéral à l'origine de l'ostéodystrophie rénale en restaurant la production de calcitriol et l'élimination urinaire de phosphore, cela permettant la normalisation de la calcémie et de la phosphorémie.

Cependant, les transplantés rénaux sont confrontés à un risque élevé de fracture ostéoporotique par rapport aux sujets normaux [1,2] et aussi par rapport à la population des patients hémodialysés chroniques [3].

La perte osseuse post-transplantation rénale joue un rôle déterminant dans la survenue de ces fractures. De nombreuses études ont montré dans les six mois suivant la transplantation, une perte osseuse rapide, touchant essentiellement l'os trabéculaire [4-6]. Cependant, un an après la greffe, la masse osseuse se stabilise chez plus de la moitié des patients et peut même augmenter chez certains [7].

Cette perte osseuse est principalement due la corticothérapie [8-11], et plus accessoirement à la sensibilité osseuse recouvrée à l'action résorbante

de l'hormone parathyroïdienne [12]. En revanche, l'effet osseux des anticalcineurines, CsA et FK506 est très controversé.

Chez le rat comme chez l'homme, les études ont livré des résultats contradictoires : pour certains auteurs, la CsA induit une ostéoporose à haut turn-over [13], pour d'autres, elle a un effet favorable sur l'os, avec inhibition de la résorption osseuse et stimulation de la formation osseuse [14,15]. Westeel et al. ont montré que la CsA pourrait contrebalancer l'effet délétère des corticoïdes sur la formation et la densité osseuses en stimulant le remodelage osseux [16]. L'équipe de Sprague a suggéré que la CsA pourrait augmenter le turn-over osseux en modulant la production par le lymphocyte T de cytokines impliquées dans la résorption osseuse [17].

Pour Epstein et al., l'injection de tacrolimus chez le rat a un effet délétère sur l'os trabéculaire [13]. À l'inverse, toujours chez le rat, Yoshikawa et al. ont montré que le tacrolimus stimulait la formation osseuse [18]. Peu de données cliniques viennent cependant étayer ces données expérimentales, et, pour comparer les effets osseux de la CsA et du tacrolimus, nous avons réalisé une étude trans-

versale des patients transplantés rénaux au CHU de Nice.

Patients et méthodes

Patients

La population étudiée a été sélectionnée parmi les 94 patients ayant bénéficié d'une greffe de rein entre 1996 et 1999 au CHU de Nice. Ont été exclus les patients greffés plus d'une fois ($n = 8$) et/ou ayant présenté plus d'un rejet aigu ($n = 2$). Aucun patient n'avait reçu de traitement par les deux anticalcineurines. Trois patients ont été perdus de vue et deux sont décédés. Dans le groupe des 79 patients restants, nous avons constitué le maximum possible de couples de patients, l'un des membres étant traité par CsA et l'autre par tacrolimus, répondant aux critères d'appariement suivants : sexe et race identiques, âge (écart maximum = 10 ans), IMC (écart maximum = 5 kg/m²), statut estrogénique chez les femmes, la durée de transplantation (écart maximum = 12 mois). Nous avons ainsi pu constituer 14 couples (10 femmes et 18 hommes), 26 caucasiens et deux noirs.

Déroulement de l'étude

Ces 28 patients ont été examinés entre novembre 2002 et février 2003, lors d'une consultation pour bilan annuel, comportant un examen clinique, un prélèvement sanguin et d'urines de 24 heures. Après avoir obtenu le consentement éclairé des patients, nous avons réalisé une enquête alimentaire et une densitométrie osseuse.

Immunosuppression et autres thérapeutiques

Vingt-six patients ont reçu un traitement d'induction par bioréactifs. Tous les patients étaient traités par prednisolone et CsA ou tacrolimus depuis la transplantation. Le rejet aigu présenté par un seul patient de l'étude a été traité par bolus de méthylprednisolone 500 mg/jour pendant deux jours suivis d'une décroissance rapide de la corticothérapie.

La dose cumulée de corticoïdes a été calculée à partir du jour de la transplantation sans tenir compte de la corticothérapie antérieure chez quatre patients (trois lupus, une maladie de Wegener), dont deux traités par CsA et deux par FK506.

Deux patients ont reçu de l'azathioprine, (1 dans chaque groupe), et 12 du mycophénolate mofétyl, (9 dans le groupe CsA et 3 dans le groupe FK506)

non pas pour cause de rejet mais suite à une néphrotoxicité des anticalcineurines, conformément aux protocoles d'immunosuppression en vigueur dans le service.

Quatre des six femmes ménopausées recevaient un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Un patient était traité par une association de calcium et cholécalciférol et deux par calcium seul. Un patient recevait de l'oméprazole. L'hypertension artérielle ($n = 20$) était traitée par diurétiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bêtabloquants en mono ou polythérapie.

Absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA Lunar pixi)

Elle a été réalisée pour chaque patient au niveau de l'extrémité distale de l'avant-bras et du talon gauches. Pour chaque site, la mesure a été répétée avec repositionnement et nous avons retenu la moyenne des deux valeurs. Les résultats ont été exprimés en g/cm² et en T-score (soit en écart-type par rapport à la valeur moyenne d'une population jeune en bonne santé de même sexe). Le coefficient de variation de la mesure est de 2 % in vivo. Pour l'avant-bras, la définition OMS classique de l'ostéoporose s'applique (T-score $\leq -2,5$), de même que celle de l'ostéopénie ($-2,5 < \text{T-score} \leq -1$). Pour le calcaneum, où chaque déviation standard représente une quantité plus importante de minéral osseux, les seuils de T-score pour la définition de l'ostéoporose/ostéopénie sont différents : T-score $\leq -1,6$ déviations standard pour l'ostéoporose, $-1,6 \leq \text{T-score} \leq -0,6$ déviations standard pour l'ostéopénie.

Dosages sanguins et urinaires

Les dosages sanguins de calcium total, calcium ionisé, créatinine, phosphore et phosphatases alcalines totales et les dosages urinaires de calcium et créatinine ont été réalisés selon des techniques standard du laboratoire de biochimie du CHU de Nice. L'estradiol total a été dosé dans le sérum à l'aide du système ADVIA® Centaur™ Estradiol-6 (Bayer Corporation), par chimiluminescence directe.

La 25 (OH) D₃ a été dosée dans le sérum par radio-immunologie (MEDGENIX 25OH-VIT.D3-RIA-CT BioSource Europe S.A., Nivelles, Belgique) de même que la 1,25 (OH)₂ D₃ (Nichols Institute USA). La parathormone intacte 1-84 a été mesurée dans le sérum par IRMA (Nichols Institute Diagnostics USA).

L'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline a été déterminée par électrophorèse des phospho-

tases alcalines totales (HYDRAGEL 15 ISO-PAL Sebia, Issy-les-Moulineaux, France). Le télépeptide C-terminal sérique a été mesuré par Elisa (Serum CrossLaps® ONE STEP ELISA Nordic Bioscience Diagnostics, Danemark).

Enquête alimentaire

Nous avons quantifié les apports calciques quotidiens selon des tables utilisées communément en France (Annexe).

Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel StatView® (Abacus Concepts, Inc.) et les données ont été exprimées en moyenne \pm écart-type. Les comparaisons ont été effectuées par test *t* de Student pour valeurs appariées ou par test de Wilcoxon selon que la distribution était normale ou non. Les fréquences de distribution ont été comparées par le test χ^2 . Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Caractéristiques de la population (Tableau 1)

La durée d'hémodialyse avant transplantation était significativement plus longue dans le groupe traité par tacrolimus ($p = 0,01$).

Corticoïdes

Les doses cumulées de corticoïdes ont été calculées de six mois en six mois pour chaque patient : il n'a

pas été mis en évidence de différence significative ($p = 0,45$) entre les deux groupes ni pour chaque période ni pour la dose cumulée finale (205 ± 76 mg/kg dans le groupe FK 506 vs 190 ± 64 dans le groupe CsA).

Paramètres biochimiques (Tableau 2)

Calcémie, phosphorémie, concentration sérique de PTH avant transplantation et au moment de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de même que natrémie, kaliémie, protidémie, réserve alcaline et chlorémie.

L'activité phosphatase alcaline osseuse et la concentration de C-télopeptide tendaient à être plus élevées dans le groupe FK506 que dans le groupe CsA ($p = 0,08$).

La concentration d'estradiol était significativement abaissée par rapport aux valeurs normales dans le groupe FK506. Chez les hommes, l'estradiolémie était environ de 75 % plus basse dans le groupe FK506 que dans le groupe CsA.

Densité minérale osseuse (Tableau 3)

D'après la DMO du calcaneum, on trouvait une ostéoporose (T-score $\leq -1,6$) chez quatre patients du groupe FK506 vs deux du groupe CsA, et une ostéopénie ($-1,6 < \text{T-score} \leq -0,6$) chez cinq patients dans les deux groupes (ns).

D'après la DMO de l'avant-bras, on trouvait une ostéoporose (T-score $\leq -2,5$) chez deux patients dans les deux groupes et une ostéopénie ($-2,5 < \text{T-score} \leq -1$) chez sept patients FK506 et neuf patients du groupe CsA.

Tableau 1 Caractéristiques de la population.

	Groupe FK 506 (n = 14)	Groupe CsA (n = 14)	p
Âge (ans)	53,2 \pm 9,3	53,2 \pm 10,9	ns
IMC (kg/m ²)	22,3 \pm 1,9	22,2 \pm 2,8	ns
Durée d'hémodialyse (mois)	44 \pm 31	25 \pm 19	0,02
Durée de transplantation (mois)	50 \pm 10	54 \pm 13	0,01
Sex-ratio H/F	9/5	9/5	ns
Femmes ménopausées/non ménopausées	3/2	3/2	ns
Femmes ménopausées sous THS	2	2	ns
Épisode de rejet	0	1	ns
HTA	8	11	ns
Diabète type I	1	0	ns
Traitement calcique	2	1	ns
Furosémide	1	2	ns
Supplémentation en vitamine D	1	1	ns
Antécédent de parathyroïdectomie	1	1	ns
Dose cumulée de corticoïdes (mg/kg par 6 mois)	205 \pm 76	190 \pm 64	ns
Créatinine sanguine ($\mu\text{mol/l}$)	127 \pm 48	128 \pm 68	ns
Clearance créatinine (ml/minute)	60,1 \pm 24,7	53,6 \pm 13,5	ns
Apport alimentaire en calcium (mg/jour)	632 \pm 259	722 \pm 495	ns

Tableau 2 Paramètres biochimiques du métabolisme osseux pour chacun des groupes. Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

	Groupe FK 506	Groupe CsA	<i>p</i>	Valeurs normales
PTH intacte avant transplantation (ng/l)	218 \pm 279	195 \pm 239	ns	10-65
PTH intacte au moment de l'étude (ng/l)	141 \pm 175	99 \pm 81	ns	10-65
Calcémie Totale (mmol/l)	2,42 \pm 0,07	2,47 \pm 0,1	ns	2,15-2,55
Calcémie Ionisée (mmol/l)	1,24 \pm 0,03	1,22 \pm 0,05	ns	1,17-1,30
Phosphorémie (mmol/l)	0,91 \pm 0,23	0,92 \pm 0,12	ns	0,85-1,50
25(OH) D ₃ (ng/ml)	28,7 \pm 21,5	21 \pm 13,9	ns	10-75
1,25 (OH) ₂ D ₃ (ng/l)	40,7 \pm 18,3	44,4 \pm 15,8	ns	16-42
CTX (pmol/l)	6340 \pm 6618	3860 \pm 3192	0,08	^a
PALC Osseuses (U/l)	36,5 \pm 14,4	28,5 \pm 6,2	0,08	31-46
Calciurie (mmol/24 h)	3 \pm 2	2,13 \pm 1,63	ns	2,5-8
Estradiol (pg/ml)				
Tous	2,4 \pm 16,2	62,8 \pm 84,5	0,01	10-50
Hommes	8,2 \pm 12,6	33,1 \pm 25	0,02	
Femmes ménop. sans THS	19	0	ns	
Femmes non ménop. ou THS*	20 \pm 11	145 \pm 115	0,07	

^a Valeurs de référence : hommes : 5500-10500 pmol/l ; femmes : préménopause : 1800-3400 ; postménopause : 2700-5700.

Tableau 3 Densité minérale osseuse et T-score dans chacun des groupes de patients.

	Densité minérale osseuse	Groupe FK 506	Groupe CsA	<i>p</i>
Talon				
Tous	(g/cm ²)	0,507 \pm 0,112	0,548 \pm 0,172	ns
	<i>T-score</i>	-0,68 \pm 1,44	-0,26 \pm 1,69	
Hommes		0,518 \pm 0,115	0,613 \pm 0,173	
Femmes ménopausées		0,366	0,456	
Femmes préménop. ou THS		0,520 \pm 0,109	0,426 \pm 0,118	
Avant-bras				
Tous	(g/cm ²)	0,449 \pm 0,073	0,471 \pm 0,092	ns
	<i>T-score</i>	-1,71 \pm 0,95	-1,24 \pm 1,32	
Hommes		0,483 \pm 0,060	0,511 \pm 0,055	
Femmes ménopausées sans THS		0,410	0,401	
Femmes préménop. ou THS		0,397 \pm 0,063	0,385 \pm 0,063	

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour la DMO du talon et de l'avant-bras.

Discussion

Cette étude transversale effectuée chez 28 patients transplantés rénaux traités depuis 52 mois par CsA ou tacrolimus et par des doses de corticoïdes équivalentes dans ces deux groupes ne met pas en évidence de différence de densité osseuse mesurée au talon ou à l'avant-bras.

L'originalité de l'étude tient au fait que les populations comparées ont été appariées pour de nombreux paramètres. En outre, elles apparaissent a posteriori équivalentes en ce qui concerne les concentrations de PTH, les doses cumulées de corticoïdes et la clairance de la créatinine. Notons cependant, une différence significative dans la durée d'hémodialyse pour laquelle nous n'avons pas

d'explication et une différence de quatre mois dans la durée du suivi postgreffe, peu significative en regard des quatre ans de suivi.

Ces résultats montrant un effet osseux similaire du FK506 et de la CsA sont en accord avec ceux de Park et al., chez les transplantés hépatiques [19] mais en contradiction avec ceux rapportés dans l'étude de Goffin et al. qui ont observé une meilleure préservation du capital osseux lombaire, fémoral et du corps entier sous FK506 que sous CsA un an après une greffe rénale [20]. En fait, dans cette étude, les patients sous CsA avaient reçu une dose de corticoïdes de 60 % supérieure à celle des patients traités par FK506, pouvant rendre compte de la différence observée.

Dans notre étude, deux constatations auraient pu laisser prévoir des conséquences osseuses plus sévères dans le groupe FK506. D'une part, la durée d'hémodialyse beaucoup plus longue dans ce groupe a exposé d'autant les patients à l'hyperparathyroïdie ; d'autre part les patients traités par

FK506 avaient des concentrations très basses d'estradiol. L'hypoestrogénie est un facteur important d'ostéoporose chez la femme comme chez l'homme [21]. Cette hypoestrogénie pourrait expliquer que les marqueurs biochimiques sériques de la résorption osseuse (CTX) et de la formation osseuse (PALC osseuse) aient été trouvés plus élevés, quoique non significativement, dans le groupe FK506 que dans le groupe CsA.

Malgré tout, nous n'avons pas observé davantage d'ostéoporose chez les patients traités par tacrolimus. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- il est possible que les patients traités par tacrolimus aient des concentrations abaissées de *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG) avec pour conséquence une estradiolémie libre normale, mais cela demeure à explorer ;
- un rôle du mycophénolate mofétyl davantage représenté dans le groupe CsA est improbable car cette substance n'a pas d'effet osseux chez le rat [22] ;
- une autre hypothèse serait un effet délétère osseux direct du FK506 moins marqué que pour la CsA, venant masquer celui de l'hypoestrogénie.

Conclusion

Cette étude transversale ne montre pas de différence manifeste dans l'état osseux des greffés rénaux traités par tacrolimus ou par cyclosporine A. L'hypoestrogénie constatée sous tacrolimus requiert confirmation par d'autres études prenant en compte la SHBG et l'estradiolémie libre et sa signification en termes de métabolisme osseux demeure à évaluer.

Références

- [1] Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplant* 1994;58(8):912-5.
- [2] Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999;14(3):456-63.
- [3] Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288(23):3014-8.
- [4] Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(8):544-50.
- [5] Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994;66(1):52-7.
- [6] Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994;9(1):1-9.
- [7] Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1318-26.
- [8] Cundy T, Kanis JA. Rapid suppression of plasma alkaline phosphatase activity after renal transplantation in patients with osteodystrophy. *Clin Chim Acta* 1987;164(3):285-91.
- [9] Ishida Y, Heersche JN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: both in vivo and in vitro concentrations of glucocorticoids higher than physiological levels attenuate osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1822-6.
- [10] Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992;31(2):91-6.
- [11] Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(7):1061-6.
- [12] Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martin B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 3):94-7.
- [13] Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11(1):1-7.
- [14] Orcel P, Bielakoff J, Modrowski D, Miravet L, de Vernejoul MC. Cyclosporin A induces in vivo inhibition of resorption and stimulation of formation in rat bone. *J Bone Miner Res* 1989;4(3):387-91.
- [15] Klein L, Lemel MS, Wolfe MS, Shaffer J. Cyclosporin A does not affect the absolute rate of cortical bone resorption at the organ level in the growing rat. *Calcif Tissue Int* 1994;55(4):295-301.
- [16] Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000;58(4):1788-96.
- [17] Sprague SM. Mechanism of transplantation-associated bone loss. *Pediatr Nephrol* 2000;14(7):650-3.
- [18] Yoshikawa T, Nakajima H, Yamada E, Akahane M, Dohi Y, Ohgushi H, et al. In vivo osteogenic capability of cultured allogeneic bone in porous hydroxyapatite: immunosuppressive and osteogenic potential of FK506 in vivo. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1147-57.
- [19] Park KM, Hay JE, Lee SG, Lee YJ, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation: FK506 vs cyclosporine. *Transplant Proc* 1996;28(3):1738-40.
- [20] Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transplant Int* 2002;15(2-3):73-80.
- [21] Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):192-9.
- [22] Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplant* 1998;65(2):275-8.