



# Osteoporoza posteroïdowa

## Glucocorticoid-induced osteoporosis

Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Joanna Głogowska-Szeląg<sup>2</sup>,  
Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i <sup>2</sup>Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze,  
Śląska Akademia Medyczna, Katowice

### Streszczenie

Przewlekłe stosowanie glikokortykoidów jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy. Około 30–50% chorych przyjmujących przewlekłe kortykosteroidy doznaje złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej. Gwałtowne zmniejszenie gęstości mineralnej kości, nawet o 30%, oraz wzrost ryzyka złamań obserwuje się w ciągu pierwszych 6 miesięcy kortykosteroidoterapii, dlatego bardzo ważne jest wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania prewencyjnego. Przeważająca liczba chorych stosujących przewlekłe glikokortykoidy nie jest właściwie leczona i monitorowana. Celem pracy było omówienie patofizjologii osteoporozy posteroïdowej oraz przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących jej diagnostyki, prewencji i leczenia.

(*Endokrynol Pol 2007; 58 (2): 170–175*)

**Słowa kluczowe:** osteoporoza posteroïdowa, patofizjologia, diagnostyka, prewencja, leczenie

### Abstract

Prolonged glucocorticoids administration is the most common cause of secondary osteoporosis. It is estimated that 30% to 50% of chronic glucocorticoids users experience vertebral or hip fractures. The highest bone loss (up to 30% in some studies) is observed in the first six months of treatment. Only a minority of patients who take chronic glucocorticoids receive optimal osteoporosis diagnosis, prevention, and/or treatment. The aim of this paper is to present the pathophysiology of glucocorticoid-induced osteoporosis, as well as some guidelines on diagnostic, preventive and therapeutic strategies for this disorder in an effort to promote the greater awareness of it.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (2): 170–175*)

**Key words:** glucocorticoid-induced osteoporosis, pathophysiology, diagnosis, prevention, treatment

### Wstęp

Glikokortykosteroidy (GK) znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu wielu chorób. Szacuje się, że około 1% populacji angielskiej [1] i około 0,2–0,5% populacji amerykańskiej [2] przewlekłe stosuje GK. W Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych w tym zakresie, należy jednak przyjąć, że odsetek chorych przy-

mujących GK jest podobny. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami jest najczęstszą przyczyną osteoporozy wtórnej. Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, przewlekła steroidoterapia oznacza przyjmowanie prednizonu (lub jego równoważnika) w dawce równej lub większej od 5 mg na dobę przez okres dłuższy niż 3 miesiące [3]. Najpoważniejszymi niepożądanymi następstwami takiego leczenia są zmniejszona gęstość mineralna kości i podwyższone ryzyko złamań. Około 30–50% chorych przyjmujących przewlekłe GK doznaje złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej [4]. Ryzyko złamań gwałtownie wzrasta w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy leczenia [5], dlatego niezmiernie ważne jest wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania zapobiegającego ubytkowi masy kostnej.

□ Dr med. Wanda Foltyn  
Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii  
i Endokrynologii w Zabrze  
Śląska Akademia Medyczna, Katowice  
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
tel./faks: 032 370 44 02  
e-mail: wandafoltyn@poczta.onet.pl

**Tabela I***Wpływ glikokortykoidów na tkankę kostną***Table I***Glucocorticoid effects on bone***Działanie bezpośrednie**

Hamowanie procesu kościotworzenia:

- zmniejszenie liczby osteoblastów w wyniku:
  - ↓ osteoblastogenezy
  - zaburzenia różnicowania komórek prekursorowych w funkcjonalne osteoblasty
  - ↑ apoptozy dojrzałych komórek kościotwórczych
- zahamowanie czynności osteoblastów, w tym:
  - ↓ syntezy kolagenu typu I
  - ↓ osteokalcyny
- zmniejszenie syntezy i/lub aktywności lokalnych czynników wzrostu w mikrośrodowisku kostnym (↓ IGF-I, ↓ IGF-II, ↓ IGFBP-3, -4, -5)

Nasilenie procesu resorpcji kości

- zwiększenie osteoklastogenezy w wyniku:
  - ↑ stężenia RANK-L
  - ↓ stężenia osteoprotegeryny
- ↑ stężenia kolagenazy 1 i 3
- ↓ liczby osteocytów

**Działanie pośrednie**

Wpływ na gospodarkę wapniową

- ↓ wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym
- ↑ wydalanie wapnia przez nerki

Wpływ na układ dokrewny

- zahamowanie czynności komórek gonadotropowych przysadki → ↓  $E_2$ , ↓ T
- zahamowanie czynności komórek adrenokortykotropowych → ↓ stężenia androgenów nadnerczowych

**Patogeneza**

Patogeneza osteoporozy posteroïdowej jest złożona (tab. I). Główne działanie glikokortykosteroidów na tkankę kostną polega na hamowaniu procesu kościotworzenia. Nawet umiarkowane dawki GK hamują zarówno proliferację i dojrzewanie komórek prekursorowych osteoblastów (osteoblastogenezę), a także wpływają na skrócenie czasu przeżycia osteoblastów (indukcja apoptozy) [6]. W konsekwencji liczba dojrzałych komórek kościotwórczych ulega znacznemu zmniejszeniu. Istotne znaczenie ma również wpływ GK na produkcję i aktywność wielu cytokin — lokalnych czynników wzrostu i białek, takich jak: interleukina 6 i 11 [7], insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-I, -II, *insulin-like growth factor I, II*) [8] i białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-3, -4, -5, *insulin-like growth factor binding proteins 3, 4, 5*) [9], które modulują czynność osteoblastów. Efektem bezpośredniego działania GK na osteoblasty jest między innymi zahamowanie syntezy kolagenu typu I i osteokalcyny, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia produkcji osteoidu. Jednocześnie GK zwiększają ekspresję kolagenazy-3, enzymu powodującego degradację kolagenu typu I i II, co dodatkowo zmniejsza ilość osteoidu [10].

Udział glikokortykoidów w procesie resorpcji kości jest kontrowersyjny. Do niedawna uważano, że jednym z możliwych mechanizmów rozwoju osteoporozy posteroïdowej jest nadmierna produkcja parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), wtórna do hipokalcemii, wynikającej z działania glikokortykosteroidów (GK hamują absorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym i zwiększają jego wydalanie w nerkach). Jednak stężenie PTH u chorych leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami jest prawidłowe [11–13]. Przeciwno udziałowi parathormonu w patogenezie osteoporozy posteroïdowej świadczy również odmienne tempo przebudowy kości, które w przypadku przewlekłej terapii glikokortykoidami jest wolne, natomiast we wtórnej nadczynności przytarczyc — przyspieszone [14].

Wydaje się, że glikokortykoidy nasilają proces resorpcji kości pośrednio poprzez wpływ na układ RANK/RANKL/OPG. Wiadomo, że proces osteoklastogenezy jest inicjowany przez osteoblasty. Produkowany przez osteoblasty ligand dla osteoprotegeryny RANKL (*receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand*) łączy się ze swoistym receptorem RANK (*receptor activator of NF- $\kappa$ B*), zlokalizowanym na powierzchni osteoklastów i wspólnie z czynnikiem stymulującym hodowle 1 (CSF-1, *colony stimulating factor 1*) indukuje osteoklastogenezę.

Osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin*) jest rozpuszczalnym receptorem, który łącąc się z RANKL, zapobiega temu zjawisku [15]. Glikokortykoidy zwiększają w osteoblastach ekspresję genu dla CSF i RANKL, powodując jednocześnie supresję genu dla osteoprotegeryny, co w efekcie potęguje osteoklastogenezę i nasila proces kościoniszczenia [16]. Dodatkową przyczyną nadmiernej resorpcji kości w trakcie przewlekłej steroidoterapii jest niedobór estrogenów, testosteronu i androgenów nadnerczowych, będący następstwem hamującego wpływu GK na czynność wydzielniczą komórek gonadotropowych i adrenokortykotropowych przysadki [17, 18].

Glikokortykosteroidy nasilają także apoptozę osteocytów, co ma istotne znaczenie w patogenezie martwicy aseptycznej kości [19].

## Ocena ryzyka złamań

Ryzyko złamań zależy od dawki leku, drogi podania, czasu leczenia i właściwości glikokortykoidu [20]. Istotne znaczenie mają także czynniki niezwiązane z terapią, takie jak: wiek, płeć, czynniki genetyczne, stan hormonalny, złamania w wywiadzie, choroba podstawowa, stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kostny (cyklosporyna, antykoagulanty, leki przeciwdrgawkowe, antydepresyjne, chemioterapeutyki stosowane w terapii nowotworów) oraz styl życia [21].

### Dawka glikokortykosteroidu a ryzyko złamań

Należy przyjąć, że nie istnieje bezpieczna dawka glikokortykoidów [20]. Względne ryzyko złamań kręgosłupa i odcinka bliższego kości udowej wzrasta już przy stosowaniu dawki mniejszej niż 2,5 mg prednizonu na dobę (tab. II). Uważa się, że dzienna dawka GK ma większy wpływ na ryzyko złamań niż dawka kumulacyjna [22].

### Droga podania glikokortykosteroidów a ryzyko złamań

Szybka utrata masy kostnej i zwiększone ryzyko złamań występują głównie podczas stosowania glikokortykoidów doustnych [20]. Zmiany te obserwuje się najwcześniej w aktywnej metabolicznie kości bełczkowej.

Preparaty wziewne, z uwagi na słabsze działanie ogólne, są zdecydowanie korzystniejsze w przewlekłej terapii, ale i one obniżają gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) i zwiększają ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych, choć w mniejszym stopniu niż preparaty doustne [23]. Opinie na temat wielkości dawki wziewnych GK, wywierającej niekorzystny wpływ na układ kostny nie są jednoznaczne. Stwierdzono, że dawka dipropionianu beklometazonu (lub jego równoważnika) wyższa lub równa 800 µg/dobę powoduje zmniejszenie BMD u dorosłych pacjentów [24], natomiast dawka wyższa lub równa 700 µg/dobę zwiększa ryzyko złamań pozakręgowych [25]. Również w badaniach prowadzonych wśród dzieci wykazano mniejszą gęstość mineralną kości u otrzymujących wziewne kortykosteroidy w porównaniu z grupą kontrolną [26, 27]. Nie zaobserwowano natomiast zwiększonego ryzyka złamań w tej grupie wiekowej [28].

Wbrew wcześniejszym obserwacjom, dożylnie podawane pulsy metyloprednizolonu mają także wpływ na obniżenie wartości BMD [29]. W literaturze brakuje badań nad wpływem tej formy terapii na ryzyko złamań.

### Czas steroidoterapii a ryzyko złamań

Gwałtowne zmniejszenie gęstości mineralnej kości, nawet o 30%, oraz wzrost ryzyka złamań obserwuje się w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania GK, następnie ubytek masy kostnej jest zdecydowanie wolniejszy i wynosi około 3% na rok [5].

### Rodzaj preparatu a ryzyko złamań

Wyniki nielicznych badań wykazały, że deflazakort i budesonid powodują znacznie mniejszy ubytek masy kostnej w porównaniu z innymi glikokortykoidami [30–32], jednak stosowanie dużych dawek budesonidu, odpowiadające dawce większej lub równej 7,5 mg/dobę prednizonu, może istotnie zwiększać ryzyko złamań [33].

### Badania biochemiczne

W celu wykluczenia innych przyczyn osteoporozy wtórnej zaleca się wykonanie badań dodatkowych,

Tabela II

Względne ryzyko złamania kręgow i odcinka bliższego kości udowej u chorych przewlekle stosujących różne dawki prednizonu [20]

Table II

The relative risk of vertebral and hip fracture among oral glucocorticoid users, taking various doses of prednisone [20]

Lokalizacja złamania	Dawka dzienna prednizonu		
	< 2,5 mg	2,5–7,5 mg	> 7,5 mg
Kręgi	1,55	2,59	5,18
Odcinek proksymalny kości udowej	0,99	1,77	2,27

oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową (stężenie wapnia, fosforu, fosforanów nieorganicznych, PTH w surowicy, oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy, 24-godzinne wydalanie wapnia z moczem), funkcję wątroby i nerek, funkcję gonad u mężczyzn (stężenie testosteronu), a także oznaczenie stężenia TSH oraz badanie morfologii i elektroforezy białek [3].

## Badanie gęstości mineralnej kości

Ocena gęstości mineralnej kości u chorych leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami ma na celu ustalenie odpowiedniej strategii leczenia. Wartość BMD, określona metodą densytometryczną (preferowana metoda absorpcyjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego [DXA, *Dual Energy X-ray Absorptiometry*]) jest parametrem umożliwiającym ocenę ryzyka złamań. W przypadku osteoporozy posteroïdowej złamania występują przy większej gęstości mineralnej kości niż w innych postaciach osteoporozy [34]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego interwencja lecznicza w tej grupie chorych powinna być podjęta przy *T-score* poniżej  $-1$  [35]. W metaanalizie 7 dużych badań obejmujących w sumie 180 000 chorych wykazano, że stosowanie GK wiąże się ze znamienym wzrostem ryzyka złamań, niezależnie od wartości BMD [36].

## Postępowanie

Wszyscy chorzy poddani przewlekłej steroidoterapii są zagrożeni osteoporozą, dlatego niezwykle ważne jest wdrożenie u tych pacjentów odpowiedniego postępowania prewencyjnego. Prewencja pierwotna dotyczy chorych z prawidłową gęstością mineralną kości w momencie rozpoczęcia terapii glikokortykosteroidami. Jej celem jest zapobieganie utracie masy kostnej i pojawieniu się złamań. Leczenie i/lub wtórna prewencja prowadzona jest u chorych z niską gęstością mineralną kości lub przebytymi złamaniami i ma na celu zapobieganie dalszej utracie masy kostnej i nowym złamaniami. Podejmując działanie prewencyjne lub lecznicze u chorych poddanych przewlekłej terapii GK należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka osteoporozy oraz ocenić wyjściową gęstość mineralną kręgosłupa i odcinka bliższego kości udowej [37–39].

Ogólne zasady prewencji i leczenia obejmują obniżenie dawki GK do najmniejszej skutecznej oraz, jeśli to możliwe, zmianę drogi podania leku na wziewną lub miejscową. W każdym przypadku należy rozważyć terapię korykosteroidem o działaniu oszczędzającym kości (deflazakort, budesonid) lub wprowadzić leczenie alternatywne [39].

Istotne znaczenie ma modyfikacja stylu życia, w tym zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia alkoholu, stosowanie diety bogatowapniowej i bogatobiałkowej, dbałość o utrzymanie należytej masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej z unikaniem narażenia na upadek [35, 37].

W profilaktyce i leczeniu osteoporozy posteroïdowej należy uwzględnić odpowiednią podaż wapnia (1000–1500 mg wapnia elementarnego/dobę) i witaminy D<sub>3</sub> w formie nieaktywnej (400–800 j.m./dobę) lub aktywnej (np. alfakalcidol 0,5–1,0 µg/dobę, calcitriol 0,5–1,0 µg/dobę). Nie stwierdzono, aby którykolwiek z preparatów witaminy D wywierał korzystniejsze działanie w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy posteroïdowej [37, 39, 40]. Z uwagi na większe ryzyko hiperkalcemii i hiperkalciurii, występujące podczas stosowania aktywnych postaci witaminy D, konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia we krwi i jego wydalania z moczem. Suplementacja wapnia i witaminy D powinna być stałym elementem skojarzonego postępowania prewencyjnego u chorych leczonych przewlekłe GK [35, 37, 39].

Bisfosfoniany są lekami z wyboru w prewencji i leczeniu osteoporozy posteroïdowej, a ich skuteczność (wzrost BMD i zmniejszenie ryzyka złamań) potwierdzono w licznych badaniach klinicznych [38, 39, 41, 42]. Leki te są rekomendowane w zapobieganiu ubytkowi masy kostnej u wszystkich chorych rozpoczynających przewlekłą terapię GK (prednizon w dawce  $\geq 5$  mg/dzień, przez co najmniej 3 miesiące), a szczególnie w grupie chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy. U pacjentów z nieprawidłową gęstością mineralną kości (*T-score*  $< -1,0$ ) ryzyko złamań jest podwyższone, dlatego włączenie leków antyresorpcyjnych u tych chorych powinno być obligatoryjne. Należy pamiętać, że u kobiet przed menopauzą leczenie takie należy prowadzić w osłonie antykoncepcyjnej. Zalecanymi bisfosfonianami są alendronian w dawce 10 mg/dzień i rizedronian 5 mg/dzień, [35, 38, 39]. Preparaty doustne o przedłużonym działaniu, stosowane raz w tygodniu w dawce 70 mg (alendronian i rizedronian) lub raz w miesiącu w dawce 150 mg (ibandronian) z pewnością znajdą swoje miejsce w prewencji i leczeniu osteoporozy posteroïdowej, aktualnie jednak nie ma w literaturze danych na ten temat. Stwierdzono jedynie korzystne działanie ibandronianu, podawanego dożylnie w odstępach 3-miesięcznych, na zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych u chorych z potwierdzoną osteoporozą posteroïdową [43].

Hormonalna terapia estrogenowo-progestagenna jest wskazana u kobiet po menopauzie, zwłaszcza młodszych, ponieważ niedobór estrogenów dodatkowo sprzyja ubytkowi masy kostnej i zwiększa ryzyko złamań. U mężczyzn z niskim stężeniem androgenów



uzasadnione jest włączenie testosteronu, przy braku przeciwwskazań do takiego leczenia [35, 37, 39].

Kalcytonina jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu osteoporozy posteroïdowej, stosowanym wtedy, gdy istnieją przeciwwskazania do podania bisfosfonianów. Lek ten zwiększa gęstość mineralną kości [44], ale nie redukuje ryzyka złamań [45]. Rekomendowana jest postać donosowa kalcytoniny w dawce 200 j.m./dobę. Kalcytoniny nie zaleca się w pierwotnej prewencji osteoporozy posteroïdowej [35, 39].

Fluorki zwiększają gęstość mineralną w obrębie kręgosłupa lędźwiowego [46], nie zmniejszają jednak ryzyka złamań u chorych poddanych przewlekłej kortykosteroidoterapii i nie są rekomendowane w prewencji osteoporozy posteroïdowej [35, 39].

Parathormon jest silnym anabolikiem, stymulującym kościotworzenie. U chorych leczonych przewlekle GK lek ten zwiększa gęstość mineralną kości w obrębie kręgosłupa i w odcinku proksymalnym kości udowej [47]. Zaleca się go u chorych, u których zawiodły inne formy terapii [48]. Aktualnie nie ma w literaturze badań dotyczących wpływu PTH na ryzyko złamań w tej grupie chorych.

Prewencję i leczenie osteoporozy posteroïdowej powinno się prowadzić tak długo, jak długo trwa terapia steroidami. Po odstawieniu glikokortykosteroidów następuje szybki wzrost gęstości mineralnej kości i wolna redukcja ryzyka złamań [35, 39].

W celu monitorowania leczenia osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami zaleca się badanie BMD kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej metodą DXA co 6–12 miesięcy [35, 37–39].

## Realizacja zaleceń dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy posteroïdowej

Realizacja zaleceń dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami w wielu krajach jest niezadowalająca. Przeważająca liczba chorych stosujących przewlekle GK nie jest właściwie leczona i monitorowana. W badaniu Feldstein i wsp. [49] przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród 3031 pacjentów poddanych przewlekłej steroidoterapii wykazano, że tylko u 9,8% wykonano badanie densytometryczne, u 38% włączono uzupełniające leczenie hormonalne, kalcytoninę lub leki z grupy SERM, a u 14% zastosowano bisfosfoniany. Natomiast w populacji angielskiej, liczącej 244 235 chorych leczonych przewlekle GK, tylko u 5% włączono uzupełniające leczenie hormonalne, a u 1,8% zastosowano bisfosfoniany [20]. W Polsce nie ma danych na ten temat.

## Piśmiennictwo

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L i wsp. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105–111.
2. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 135–157.
3. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791–1801.
4. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1645–1649.
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2002; 10: 777–787.
6. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM i wsp. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274–282.
7. Angeli A, Dovi A, Sartori ML i wsp. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 97–107.
8. Delany AM, Rydzziel S, Canalis E. Glucocorticoid suppression of insulin-like growth factor I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1781–1789.
9. Okazaki R, Riggs BL, Conover CA. Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1994; 134: 126–132.
10. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone; implications to glucocorticoid induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441–3447.
11. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P i wsp. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–1752.
12. Bikle DD, Halloran B, Fong L i wsp. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 456–461.
13. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD i wsp. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 801–806.
14. Dalle Carbonare LD, Arlot ME, Chavassieux PM i wsp. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 97–103.
15. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318–3325.
16. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–4389.
17. Hampson G, Bhargava N, Cheung J i wsp. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 2002; 51: 1458–1462.
18. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629–650.
19. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907–2912.
20. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L i wsp. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
21. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C i wsp. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 6: 581–589.
22. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L i wsp. Oral corticosteroids and fracture risk relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol* 2000; 12: 1383–1389.

23. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 581–588.
24. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther* 1999; 83: 153–179.
25. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 855–859.
26. Alen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P i wsp. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 188–193.
27. Harris M, Hauser S, Nguyen TV i wsp. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 67–71.
28. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 469–473.
29. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB i wsp. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004; 8: 940–944.
30. Lippuner K, Casez JP, Horber FU i wsp. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition and lipid profile: a randomized, double-blind study in kidney transplant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3795–3802.
31. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease patients receiving long-term budesonide. *Gastroenterol* 1998; 114: A952.
32. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE i wsp. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003; 14: 179–190.
33. Vestegaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005; 257: 374–384.
34. Kanis JA, Johansson H, Oden A i wsp. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 6: 893–899.
35. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–1503.
36. Johnell O, de Laet C, Johansson H i wsp. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002; 13: S14.
37. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S i wsp. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8–19.
38. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–153.
39. Guidelines working group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Royal College of Physicians of London 2002.
40. Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 14–21.
41. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD i wsp. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–211.
42. Wallach S, Cohen S, Reid DM i wsp. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277–285.
43. Ringe J, Dorst A, Faber H i wsp. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 24: 801–807.
44. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ i wsp. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 255–259.
45. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P i wsp. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 73–80.
46. Von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J i wsp. Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 19–24.
47. Lane NE, Sanchez S, Modlin G i wsp. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944–951.
48. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 2: 176–178.
49. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA i wsp. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2168–2174.