

## Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la Osteoporosis inducida por corticoides

GRUPO DE ESTUDIO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE OSTEOPOROSIS

OD MESSINA, LF SOMMA, MI TAMBORENEA, AA PORRINI, Z MAN, G CASTELLI, AM RIOPEDE, G LANCIONI, MS LARROUDE.

### INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es actualmente considerada un trastorno esquelético sistémico, caracterizado por compromiso de la resistencia ósea, lo que predispone al aumento del riesgo de fractura. La resistencia ósea primariamente refleja la integración de la densidad ósea y de la calidad del hueso (1).

Cuando en 1948 Hench introdujo los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la artritis reumatoidea, se produjo una verdadera revolución en el campo de la medicina. Sin embargo, tiempo después comenzaron a referirse sus diversos efectos adversos, como por ejemplo sobre el hueso, y esto corrobora lo ya sugerido por Cushing en 1932.

Los GC, por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, respiratorias, alérgicas, hematológicas, neoplásicas, así como en el trasplante de órganos.

Sus efectos deletéreos se ejercen cuando se administran por cualquiera de las vías, incluso la inhalatoria.

La osteoporosis inducida por corticoides (OIC) es la causa más común de OP secundaria y se asocia con un alto grado de deterioro estructural óseo, particularmente a nivel del hueso trabecular, con aparición de fracturas vertebrales. Las causas por las que los GC llevan a la OP son múltiples, entre las que se destacan la disminución de la absorción de calcio intestinal y el aumento de la excreción urinaria; la inducción de la reabsorción ósea por los osteoclastos en forma directa y, en especial, a través del factor RANK-L (N-F, kappa B ligand) y la disminución de la osteoprotegerina, así como del *Insulin Like Growth Factor 1* (IGF-1) y de las proteínas morfogenéticas óseas. El hiperparatiroidismo secundario se halla últimamente discutido (2). Actúan especialmente sobre la formación ósea produciendo depresión de los osteoblastos. Tanto los efectos favorables como los no deseados de los GC se manifiestan a través de mecanismos moleculares de transrepresión y de transactivación respectivamente.

Como en toda forma de OP, en la OIC es fundamental

el diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento adecuado, motivos todos que llevaron a la realización de estas guías, que serán actualizadas periódicamente.

Actualmente el diagnóstico se basa en el estudio de la densidad mineral ósea (DMO), ya que aún no se cuenta con un método práctico que valore la resistencia ósea.

Es de destacar que los valores establecidos por la OMS no deben aplicarse en la OIC, ya que pueden producirse fracturas con valores de DMO prácticamente normales. Es así que actualmente se aceptan los siguientes valores para el diagnóstico de osteoporosis: en el Reino Unido, un *T-score* de -1,5 desvíos estándar (DS), y en Estados Unidos, un *T-score* de menos de -1,0 de DS.

Además de la densitometría y la radiología, es de utilidad determinar el metabolismo fosfocálcico y los marcadores bioquímicos de recambio óseo; estos últimos son útiles especialmente en el seguimiento terapéutico.

Cabe recordar que además de OP, los GC pueden producir osteonecrosis, y que no existe una dosis "segura" de éstos, ni se sabe cuánto es el tiempo máximo de uso libre de complicaciones. Dosis tan bajas como 2,5 mg de prednisona oral administradas por 3 meses aumentan el riesgo relativo de fractura, en comparación con individuos que no reciben GC. Por eso se recomienda usarlos en las dosis mínimas efectivas y durante el menor tiempo posible.

Considerando la prevención, debemos señalar que solo el 25% de pacientes reumáticos bajo tratamiento con GC en forma prolongada reciben terapéutica protectora ósea simultáneamente (3).

En lo que respecta al tratamiento de la OIC, si bien día a día aparecen nuevos fármacos útiles, lo ideal será lograr GC con acciones benéficas selectivas, y que no tengan efectos adversos sobre el hueso y el resto del organismo.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los GC son utilizados en el 0,2 al 0,5% de la población general.

La indicación más frecuente de tratamiento con GC

son las enfermedades musculoesqueléticas (67,1%), seguidas por enfermedades pulmonares obstructivas (15,7%), enfermedades inflamatorias del intestino y trasplante de órganos (4).

Existe un riesgo aumentado de fractura en pacientes que reciben GC, observado en múltiples estudios: si consideramos todas las fracturas, el riesgo relativo (RR) es de 1,9, mientras que para cadera es de 2; para columna de 2,8; y para radio, de 1,1 (4, 5). En pacientes que reciben GC en dosis de 7,5 mg de prednisona durante 3 meses, la DMO es significativamente menor que la medida en individuos de igual edad y sexo. Se ha observado una disminución de la DMO del 9,2% en columna lumbar; del 11,5% en cadera; y del 2,2% en radio distal (4, 6).

La pérdida ósea es mayor en hueso trabecular que en cortical (4).

Existe una fuerte asociación entre la dosis diaria recibida y el aumento de riesgo de fractura: en pacientes que reciben 5 mg, el riesgo aumenta el 20%; y en los que reciben 20 mg, aumenta el 60%. Algunos autores afirman que la dosis acumulativa también correlaciona con aumento en el riesgo de fractura (4, 7).

Se ha hallado también una correlación entre dosis acumulativa y disminución de la DMO en columna en varios estudios (4), aunque permanece en discusión el umbral de dosis que produce efecto negativo sobre el hueso. De acuerdo con dos estudios aleatorizados, con dosis diarias de 7,5 mg de prednisona, la pérdida de DMO en columna fue del 2% en 12 semanas (6) y del 8,2% en 20 semanas (8).

La pérdida ósea es rápida en los primeros meses de tratamiento: estudios longitudinales demostraron una pérdida ósea trabecular severa en los primeros 6 meses de tratamiento con dosis de 10 a 25 mg/día (4).

En pacientes que reciben 7,5 mg de prednisona o más, el riesgo de fractura aumenta un 54% en el primer año de tratamiento (5).

El riesgo de fractura vertebral se incrementa con dosis mayores, sin embargo, la DMO disminuye en el primer año sólo un 2,8% en columna y un 3,1% en cadera (5).

Hay evidencias de que el aumento en el riesgo de fractura disminuye después de un año de suspendido el tratamiento con GC (4, 5).

No todos los pacientes en tratamiento con GC desarrollan fracturas.

Al evaluar otras variables predisponentes, como edad, sexo y enfermedad de base, se halló que el RR de fractura fue independiente de ellas (9). Además, el efecto de la dosis acumulativa sobre la DMO no fue modificado por edad o sexo (4).

Se ha observado que la tasa de fracturas vertebrales es mayor en pacientes que reciben GC que en

pacientes con osteoporosis primaria (10). Esto se atribuye a un efecto deletéreo de los corticoides sobre la microarquitectura ósea más que a los cambios producidos en la DMO (11) y sugiere fuertemente que, a niveles similares de DMO, el riesgo de fractura es mayor en la OIC, en comparación con la osteoporosis posmenopáusica (12).

Reportes de estudios histomorfométricos indican que la pérdida ósea se debe predominantemente al adelgazamiento de las trabéculas, más que a perforaciones o a la ruptura de éstas, como se ve en la OP primaria (13).

No existen datos concluyentes sobre los GC inhalatorios; algunos autores señalan que las dosis menores a 400 ug/día de dipropionato de beclometasona, o equivalente, no presentan efectos adversos relevantes, y por encima de 800 ug/día, pueden producir cambios en la DMO (14).

### **FISIOPATOLOGÍA**

La causa de la OIC es multifactorial, por sus efectos sobre las hormonas sexuales, músculo estriado, homeostasis mineral y por acción directa sobre las células óseas (15).

### **EFFECTOS SISTÉMICOS**

#### **Absorción intestinal de calcio (AIC)**

Los GC inhiben la AIC por diferentes mecanismos. Estos parecen ser parcialmente independientes de la vitamina D, dado que la administración de dicha vitamina mejora la AIC pero no la normaliza, lo que sugiere que estaría causada por alteraciones de eventos postranscripcionales en el transporte en la mucosa intestinal y en la membrana basolateral. Dicho transporte es mejorado por la restricción de sodio y el aporte de suplementos de calcio (16).

A mayor dosis de GC, la AIC neta disminuye debido a un marcado incremento en la secreción de calcio en la luz intestinal (17, 18).

#### **Excreción renal de calcio y fósforo**

La excreción urinaria de calcio de ayuno está aumentada en sujetos normales que reciben GC durante un breve período, antes de evidenciarse un aumento de hormona paratiroidea (PTH). Esto puede deberse a un brusco aumento en la carga filtrada de calcio, por rápida disminución de la formación ósea y reducción de la captación de calcio por el hueso recién formado o por un efecto directo de los GC en el riñón.

En pacientes con tratamiento prolongado con GC, el aumento de la calciuria se debe principalmente al aumento en la movilización esquelética del calcio y a disminución de su reabsorción tubular, que ocurre a pesar de un aumento de la PTH constatado en algunos casos (19).

La disminución de la AIC y el aumento de su excreción urinaria conducen a un balance cálcico negativo.

Los GC inducen fosfaturia y disminución de la reabsorción tubular de fósforo (RTP) (20, 21).

### Hormona paratiroidea

Si bien en algunos trabajos se asoció el uso de GC con un aumento de los niveles de PTH, esto no se ha observado en forma regular (22, 23). Habría una alteración de la dinámica secretora normal de PTH con reducción de la liberación tónica y un aumento en la cantidad liberada en forma pulsátil, lo que da un efecto neto de reducción en la secreción (24).

### Vitamina D

Los niveles de 25(OH) vitamina D suelen ser normales.

La administración a corto plazo de GC en sujetos normales ha mostrado incrementar los valores de 1-25(OH)2D. Otros trabajos sobre el tratamiento a largo plazo con GC no encontraron dichos cambios (21, 25, 26).

### Esteroides sexuales

Los GC bloquean la secreción de hormona luteinizante (LH) en respuesta a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), inhiben la acción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y reducen la producción de esteroides sexuales tanto en mujeres como en varones (27).

### Sistema musculoesquelético

A nivel muscular, los hallazgos más frecuentes son debilidad y atrofia proximal, con el doble de incidencia en mujeres que en varones.

El mecanismo exacto de la debilidad muscular no es claro, pero podría estar relacionado con la disminución de la síntesis y el aumento de la degradación proteica, hipokalemia y/o la disminución de la excitabilidad sarcolémica; efecto más acentuado con los corticoides fluorados.

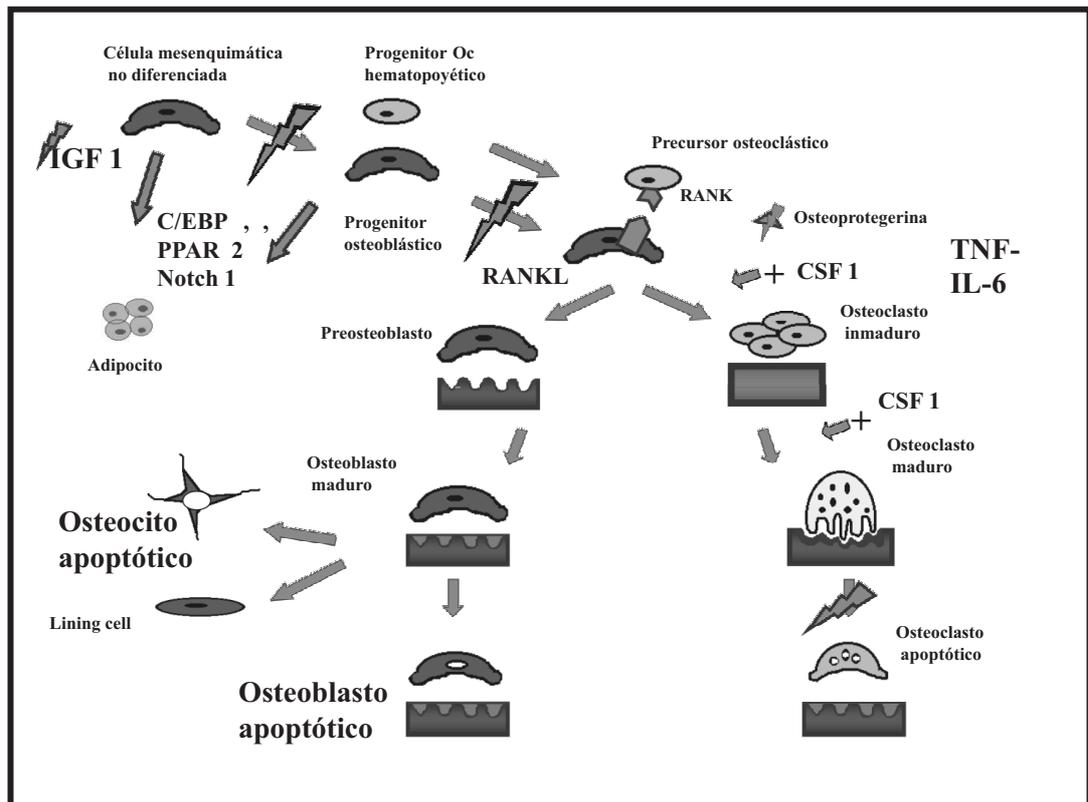
Los hallazgos típicos de la miopatía esteroidea son atrofia selectiva de las fibras musculares tipo II y cambios necróticos. Esto podría deberse a daño mitocondrial que conduciría a la necrosis de la fibra muscular y por un efecto apoptótico directo, no genómico, sobre la célula del músculo estriado (28, 29).

### EFFECTOS SOBRE EL HUESO (Fig. 1)

Los análisis histomorfométricos realizados en biopsia de cresta ilíaca en pacientes con GC han mostrado que la disminución de la formación es la principal causa de pérdida de masa ósea. Hay una marcada disminución del espacio osteoide, así como del índice de aposición mineral y del grosor de la trabécula.

La cantidad total de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación está disminuida en un 30%. Hay acortamiento del tiempo de vida de la población osteoblástica activa en cada unidad básica multicelular (30, 31).

Figura 1



### Formación ósea

Está disminuida. Los GC parecen tener un efecto inhibitorio directo sobre la multiplicación y la diferenciación del osteoblasto, y además actúan modulando su respuesta a la PTH, 1-25 (OH)2D, prostaglandinas y factores de crecimiento (32, 33, 34).

Los GC disminuyen el número de osteoblastos por disminución de la replicación y por aumento del índice de apoptosis, que acorta su vida media.

Se observa además una inhibición de la transcripción del IGF-1 y de la expresión de sus proteínas transportadoras, prostaglandina E2, TGF-B. La función de los osteoblastos está disminuida, con inhibición de la síntesis de colágeno tipo I, osteocalcina, mucopolisacáridos, glucosami-noglicanos sulfatados, entre otros, por mecanismos transcripcionales y postranscripcionales (35).

El número de osteocitos apoptóticos está aumentado, defecto que es acumulativo e irreparable, que por sí solo podría alterar el rol mecano-sensor otorgado a la red osteocitaria y contribuir a la fisiopatología de la osteonecrosis (36, 37).

La diferenciación de las células estromales a osteoblasto (y su maduración) está alterada y su diferenciación deriva hacia el linaje adipocítico. Esto involucraría la sobreexpresión de un receptor transmembrana (Noch I) y la regulación de factores nucleares (C/EBPs y PPARg2) (38, 39).

### Resorción ósea

En forma temprana se observa estimulación de la expresión del receptor de activación de NF-kb ligando (RANK-L) y factor estimulante de colonias (CSF-1) con disminución de la expresión de osteoprotegerina por el osteoblasto y las células estromales, lo que induciría osteoclastogénesis (40, 41).

En forma crónica, los GC disminuirían el remodelado óseo por pérdida de la señalización de los osteoclastos, sus progenitores, o por apoptosis de osteoclastos maduros.

La regulación esteroidea prerreceptor es clave en la acción de éstos. Las citoquinas proinflamatorias en los osteoblastos pueden modular la isoenzima 11-B hidroxisteroide dehidrogenasa (11 B-HSD2) potenciando los efectos de los GC. Se observó una inhibición de la actividad de esta enzima (conversión de cortisol a cortisona), con una estimulación de la expresión del ARNm de la 11B-HSD1 (conversión de cortisona a cortisol). Estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo autocrino en el metabolismo corticoideo intracelular por discapacidad en la inactivación de los GC y por inducción de su activación (42, 43).

La acción de los GC en el metabolismo óseo y en la fisiopatología de la OIC se sintetiza en el Cuadro I

### DIAGNÓSTICO

Como ya mencionamos, la OP inducida por GC es la causa más frecuente de OP secundaria. La sospecha clínica se basa en el antecedente de la administración de GC por períodos variables.

Los pacientes que han recibido de GC, cualquiera sea la dosis, tienen riesgo aumentado de fracturas cuando se los compara con aquellos que nunca los recibieron. El aumento del riesgo relativo (RR) de fracturas es dosis-dependiente. Los sitios esqueléticos donde ocurren las fracturas con mayor frecuencia son los cuerpos vertebrales, en especial dorsales inferiores y lumbares, radio distal y fémur proximal.

Tanto mujeres como varones pueden desarrollar OIC, aunque las mujeres posmenopáusicas son las más propensas a presentar afectación ósea.

La evaluación de pacientes que reciben GC debe basarse en:

1. Antecedente clínico de haber recibido o estar recibiendo GC.
2. Análisis de laboratorio.
3. Radiología.
4. Medición de la DMO.

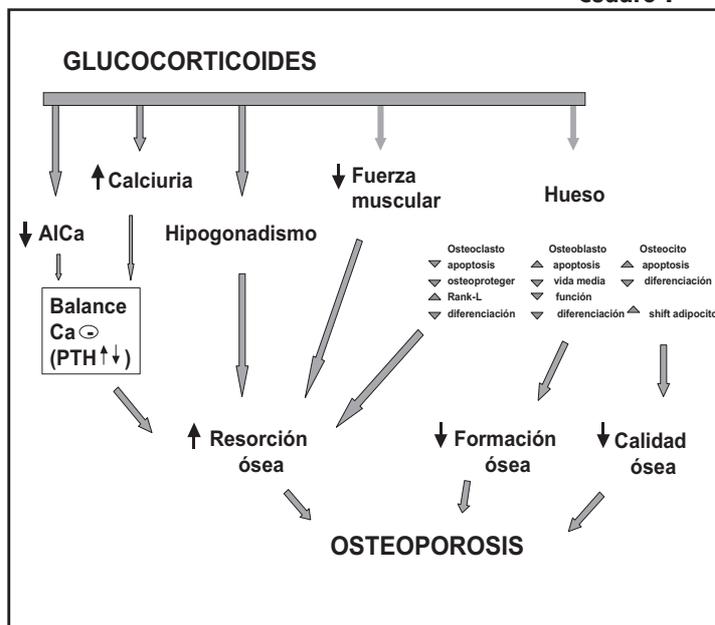
En cuanto al antecedente clínico, existen dos escenarios posibles:

1. Pacientes que comenzarán a recibir GC.
2. Pacientes que al momento de la consulta ya están recibiendo GC.

En ambos casos, se deben solicitar los siguientes estudios complementarios:

- a. **Laboratorio:** calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina de 24 horas, 25 (OH)D,

**Cuadro I**



un marcador de formación ósea (fosfatasa alcalina total e iso ósea) y uno de resorción (N telopéptido NTX o D pyr en orina), determinación de PTH sérica, de FSH y estradiol, especialmente en mujeres perimenopáusicas, o testosterona en varones, ante la posibilidad de hipogonadismo.

- b. **Radiología:** se debe solicitar radiografía de columna dorsal y lumbar anteroposterior y lateral con foco en D7 y L3 respectivamente, para valorar la presencia de fracturas vertebrales. Se considera fractura, según el método semicuantitativo de H. Genant, cuando la altura del cuerpo vertebral, medida en el sector anterior, medio o posterior, evidencia una diferencia de más del 20% (20 a 30% fractura vertebral leve, 30 a 40% moderada, y más del 40%, severa).
- c. **Medición de la DMO:** la DMO debe determinarse por DXA inicialmente y luego de 12 meses en columna lumbar anteroposterior y fémur proximal. Puede ser de utilidad la determinación en radio. En el caso de pacientes que reciben dosis elevadas de GC (1 mg/kg/día), en pulsos, o luego del trasplante de órganos, la medición deberá repetirse por segunda vez a los 6 meses del inicio y luego a los 12 y 24 meses.

Es útil la determinación de la DMO de cuerpo entero con resultados auxiliares y composición corporal para valorar la relación masa grasa/magra que puede estar influenciada por la administración de GC.

El concepto del valor de *T-score* en densitometría surge de la comparación de una medición de DMO expresada en términos de número de desvíos estándar (DS) con respecto al valor del adulto joven normal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció valores de *T-score* para la clasificación de pacientes de sexo femenino, raza blanca caucásica y posmenopáusicas con osteoporosis primaria (Reporte Técnico 843).

Los valores de corte determinados por la OMS para OP posmenopáusica no se aplican en OIC, ya que los GC actúan sobre la microarquitectura ósea induciendo cambios estructurales que son independientes de la DMO.

Por ello el *American College of Rheumatology* (ACR) y el *Royal College of Physicians of London* fijaron los siguientes valores de corte para DMO en pacientes que reciben GC:

**ACR:** *T-score* en columna lumbar y/o cuello de fémur igual o menor a -1,0 DS.

**The Royal College of Physicians:** *T-score* en co-

lumna lumbar y/o cuello de fémur igual o menor a 1,5 DS (2, 44).

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La prevención y el tratamiento de la OIC en pacientes adultos es tema de constante revisión. La pérdida ósea inducida por los GC puede ser prevenida, y si está presente, debe ser tratada. Las intervenciones más adecuadas para prevenir la pérdida ósea y las fracturas son:

- a. La utilización de GC en la dosis mínima efectiva.
- b. Reducción de la dosis precozmente.
- c. La discontinuación de los GC

Menos del 25% de los pacientes en terapia prolongada con GC reciben simultáneamente prevención terapéutica para osteoporosis.

No se conoce con certeza si existe realmente una dosis que sea efectiva, segura y que no ocasione efectos sobre el hueso.

En la actualidad recomendamos iniciar la prevención o el tratamiento de la OIC en los siguientes casos:

### Prevención

Pacientes que comienzan una terapia con GC (prednisona equivalente a 2,5 mg/día o mayor), en quienes se planifique una duración del tratamiento mayor a los 3 meses.

### Tratamiento

Pacientes que ya reciben una terapia prolongada con GC (prednisona equivalente a 2,5 mg/día o mayor, por más de 3 meses) (2, 4, 14, 15, 44-48)

- En presencia de hipercalcemia, indicar restricción de sodio, para disminuir la excreción renal de calcio.
- Si persiste hipercalcemia, utilizar diuréticos tiazídicos.
- Si existe contraindicación para el uso de bifosfonatos, considerar el uso de calcitonina u hormona paratiroidea 1-34 (medicaciones aún no aprobadas para uso en OIC) (44, 47).

### Calcio

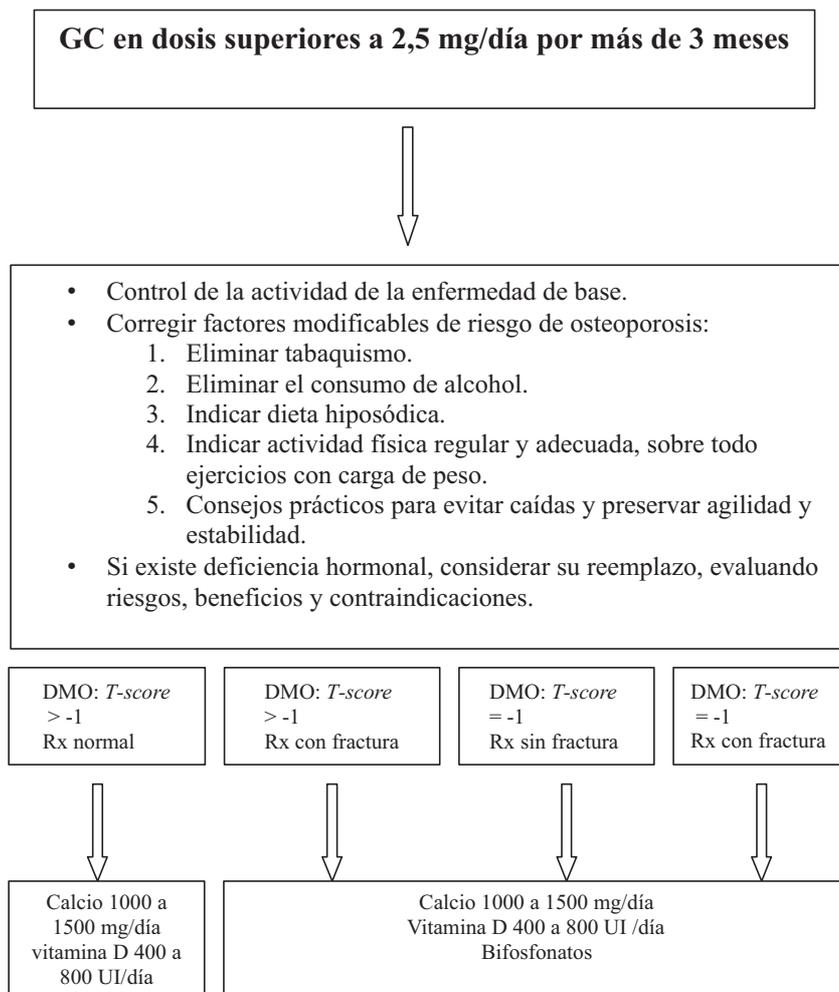
Adicionar 1000 a 1500 mg diarios de calcio en la dieta o a través de suplementos.

La terapia con calcio solamente no es adecuada para prevenir la pérdida ósea.

### Vitamina D

La vitamina D es útil para prevenir la pérdida ósea. Se debe proveer adecuada dosis de vitamina D, entre 400 a 800 UI diarios, para lograr un nivel sérico superior a 30 ng/ml.

Las formas activas de vitamina D, como calcitriol y



alfacalcidol, ayudan a prevenir la pérdida ósea, aunque pueden asociarse con hipercalcemia e hipercalemia.

El uso concomitante de vitamina D y diuréticos tiazídicos reduce el riesgo de hipercalcemia (16, 44, 47, 49-57).

#### **Bifosfonatos**

Son los agentes de elección para el tratamiento de OIC. Han demostrado ser efectivos para prevenir y tratar la pérdida ósea, y reducir las fracturas.

Las drogas aprobadas son el alendronato, en dosis de 10 mg/día por vía oral, para el tratamiento, y el risedronato, en dosis de 5 mg/día por vía oral, para la prevención y el tratamiento. Actualmente se utiliza la dosis semanal de 70 mg de alendronato o 35 mg de risedronato.

Sin embargo, existen estudios que evidencian diferentes grados de eficacia a nivel de columna y cadera con etidronato, pamidronato, ibandronato y zolendronato. Los bifosfonatos deberían usarse combinados con suplementación de calcio y vitamina D. En la mujer premenopáusica, se deberá tener en cuenta su posible efecto teratogénico.

Los bifosfonatos previenen la pérdida ósea y/o aumentan la densidad mineral ósea, previenen la apoptosis del osteocito y del osteoblasto y reducen el riesgo de fracturas (2, 44, 47, 48, 52, 56, 58-74).

#### **Diuréticos tiazídicos**

Existen algunos datos que sugieren que estas drogas se asocian con efectos benéficos sobre la DMO y la reducción del riesgo de fracturas en pacientes de edad avanzada (75, 76).

#### **Calcitonina**

La calcitonina puede ser efectiva en la prevención de la pérdida ósea inducida por GC, aunque no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas. Presenta la ventaja de disminuir el dolor provocado por las fracturas (44, 47, 56, 77, 78).

#### **Hormona paratiroidea 1-34 (teriparatida)**

El tratamiento con hormona paratiroidea ha demostrado incremento de la DMO en columna lumbar. No se ha determinado aún el beneficio sobre el riesgo de fracturas (79-83).

## References

1. NIH Consensus Development Panel: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
2. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustini A. Perspectives on glucocorticoid induced osteoporosis. *Bone* 2004; 593-598.
3. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP y cols. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3136-42.
4. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13:777-87.
5. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
6. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A y cols. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomised-placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2000; 27:2222-5.
7. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000; 39:1383-9.
8. Laan RFJM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA y cols. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993; 119:963-8.
9. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:257-63.
10. Luengo M, Picado C, Del Rio L y cols. Vertebral fractures in steroid dependant asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46:803-6.
11. Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treatment rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:801-6.
12. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoids-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:326-32.
13. Chappard D, Legrand E, Basle MF y cols. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:676-85.
14. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:581-8.
15. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5681-85.
16. Reid IR, Ibbertson HK. Calcium supplements in the prevention of steroid-induced osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:287-90.
17. Kiemberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 1971; 50:1309-21.
18. Rickers H, Deding A, Christiansen C, Rodbro P, Naestof J. Corticosteroid induced osteopenia and vitamin D metabolism. Effect vitamin D2, calcium phosphate and sodium fluoride administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16:409-15.
19. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32:151-6.
20. Luket BP, Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man. Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med* 1976; 136:1249-53.
21. Gram J, Junker P, Nielsen HK, Bollerslev J. Effects of short-term treatment with prednisolona and calcitriol on bone and mineral metabolism in normal men. *Bone* 1998; 23:297-302.
22. Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:152-5.
23. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. A re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4033-41.
24. Manelli F, Bossono S, Bugari G, Carpinteri R, Godi D, Agabiti Rosei E, Veldhuis JD, Giustina A. Chronic glucocorticoid treatment alters the spontaneous pulsatile parathyroid hormone (PTH) secretory pattern in humans. Proc of the 83<sup>rd</sup> Annual Meeting of The Endocrine Society, Denver, CO. 2001:125 (Abstract OR 42-6).
25. Bikle DD, Halloran BP, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxivitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:456-61.
26. Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, Lowell FC, Clark MB, Segre GV, Potts Jr JT. Parathyroid hormone and 25-hydroxivitamin D levels in glucocorticosteroid-treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:243-8.
27. Montecucco CC, Caporali R, Caprotti P, Notario A. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatol* 1992; 19:1895-9.
28. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, McPhail G. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18:155-66.
29. Lee MC, Wee GR, Kim JH. Apoptosis of skeletal muscle on steroid-induced myopathy in rats. *J Nutr* 2005; 135:18065-85.
30. Chavassieux P, Pastoureaux P, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: A biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis Int* 1993; 3:97-102.
31. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 4:137-141.
32. Pereira RMR, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone* 2001; 28:484-90.
33. Chen TL, Feldman D. Glucocorticoid potentiation of the adenosine 3', 5'-monophosphate response to parathyroid hormone in cultured rat bone cells. *Endocrinology* 1978; 102:589-96.
34. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005; 20:464-70.
35. Canalis EM, Delaney AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:73-81.
36. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473-8.
37. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102:274 82.
38. Sciaudone M, Gazzero E, Priest L, Delany AM, Canalis E. Notch 1 impairs osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology* 2003; 144:5631-5639.
39. Canalis E, Centrella M, Burch M, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selected anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83:60-5.
40. Preira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone* 2002; 30:685 91.
41. Canalis E. Clinical review 83. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441-7.
42. Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20:3900-8.
43. Cooper MS, Rabbitt EHH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M, Stewart PM. Autocrine activation of glucocorticoids in osteoblasts increase with age and

- glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002; 17:979-86.
44. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid induced osteoporosis, recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis and Rheum* 2001; 44:1496-1503.
45. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid induced osteoporosis: similarities and differences. *Current Rheum Reports* 2004; 6:66-9.
46. Lane NE. An update on glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:235-53.
47. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1791.
48. Worth H, Stammen D y cols. Therapy of steroid induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D and diphosphonate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:394-7.
49. Adachi JD, Bensen WG y cols. Vitamin D and calcium in the prevention of corticoid induced osteoporosis: A 3 year follow up. *J Rheumatol* 1996; 23:995-1000.
50. Adachi JD, Benson WG, Brown J y cols. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-7.
51. Amin S, Lavalley MP y cols. The role of vitamin D ion corticosteroid induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1740-51.
52. Cohen S, Levy RM y cols. Risedronate therapy prevents corticosteroid induced bone loss. A twelve month, multicentre, randomized, double blind, placebo controlled parallel group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-18.
53. Homik J, Suarez Almazor ME y cols. Calcium and vitamin D for corticosteroid induced osteoporosis. *The Cochrane Library Issue 2 Update Software*, 2000.
54. Reginster JY, Kuntz D y cols. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 9:75-81.
55. Ringe JD, Göster A, Meng T y cols. Treatment of glucocorticoid induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 63:337-40.
56. Sambrook P, Birmingham J y cols. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Eng J Med* 1993; 328:1747-52.
57. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18:919-24.
58. Adachi JD, Saag KG y cols. Two year effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
59. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001; 16:104-12.
60. Boutsens Y, Yamart J y cols. Primary prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate. A randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:266-71.
61. Cohen S, Levy RM y cols. Risedronate therapy prevents corticosteroid induced bone loss. A twelve month, multicentre, randomized, double blind, placebo controlled parallel group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-18.
62. Geusens P, Van Hoof J y cols. Cyclic etidronate increases bone density in the spine and hip postmenopausal women on chronic corticosteroid treatment. *Bone* 1997; 20(suppl):9S.
63. Gonnelli S, Rottoli P y cols. Prevention of corticosteroid osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:382-5.
64. Jenkins EA, Walker-Bone KE y cols. The prevention of corticosteroid induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:1-5.
65. Pitt P, Li F y cols. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 53:351-6.
66. Reid DM, Rodney A y cols. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *JBMR* 2000; 15:1006-13.
67. Reid IR, King AR y cols. Prevention of steroid induced osteoporosis with (3-amino-1 hydroxypropylidene)-1, 1-disphosphonate (APD). *Lancet* 1988; 1:43-6.
68. Roux C, Oriente P y cols. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *Ciblos Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1128-33.
69. Saag K, Emkey R y cols. Effects of alendronate for two years and BMD and fractures in patients receiving glucocorticoids. *Bone* 1998; 23:S182.
70. Saag KG, Emkey R y cols. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Glucocorticoid induced osteoporosis Intervention Study Group. NEJM* 1998; 339:292-9.
71. Skingle SJ, Crisp AP. Increased bone density in patients on steroids with risedronate. *Lancet* 1994; 344:543-4.
72. Struijs A, Smals A y cols. Acute effects of etidronate on glucocorticoid induced bone degradation. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:523-9.
73. Wallach S, Cohen S, Reid DM y cols. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-285.
74. Wolfhagen FH, Van Buuren HR y cols. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid treated primary biliary cirrosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997; 26:325-30.
75. Bikle DD, Halloran BP, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:456-61.
76. Jones G, Nguyen T, Sambrook PH, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10:106-11.
77. Adachi JD, Bensen WG y cols. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:255-9.
78. Healey JH, Paget SA y cols. 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.
79. Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3332-6.
80. Lane NE, Rehman Q. Parathyroid hormone treatment for glucocorticoid induced osteoporosis. *Clin Exp Rheum* 2000; 18 (suppl 21):S 60-64.
81. Lane NE, Sanchez S, Genant HK y cols. Short term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11:434-42.
82. Lane NE, Sanchez S y cols. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *JBMR* 2000; 15:944-51.
83. Lane NE, Sanchez S y cols. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102:1627-33.