

# PRIMO PIANO



**Ombretta Di Munno,<sup>#</sup>**  
**Mauro Doga,\***  
**Andrea Delle Sedie,<sup>#</sup>**  
**Andrea Giustina\***

\*Dipartimento  
di Medicina Interna,  
Università di Brescia  
<sup>#</sup>Dipartimento  
di Medicina Interna,  
U.O. di Reumatologia,  
Università di Pisa

## **OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI: FISIOPATOLOGIA, PREVENZIONE E TRATTAMENTO**

### **Introduzione**

La cronica esposizione a eccessive concentrazioni di cortisolo endogeno o a dosi farmacologiche di glucocorticoidi (GC) causa molteplici effetti deleteri sulla struttura e sulla funzione corporea.

L'osteopenia, l'osteoporosi (OP) e le fratture (Fx) ossee sono conseguenze ben note dell'esposizione eccessiva ai GC; in particolare, le Fx rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nella popolazione anziana. In particolare i GC possiedono profondi effetti sul metabolismo osseo, agendo a diversi livelli. Essi aumentano il riassorbimento osseo e possono drammaticamente ridurre la sua neoformazione.

Il meccanismo che causa l'aumento del riassorbimento osseo non è ancora stato completamente chiarito, mentre quello della ridotta neoformazione appare complesso. Una parte del danno causata dalla cronica esposizione a un eccesso di GC appare potenzialmente reversibile e dipende dall'estensione del danno.

Un *update* della patogenesi, diagnosi e cura dell'OP indotta da GC (GIO) si è tenuto in tre *meeting* internazionali organizzati dal Gruppo italiano di studio su GC e osso (GISGO) a Gardone Riviera, Mantova e Torino nel 1999, 2000 e 2003 rispettivamente.

Il rimodellamento osseo è regolato da fattori sistemici e locali e i GC sono ormoni con un drammatico impatto sullo scheletro. Il rimodellamento osseo è regolato in maniera precisa e la neoformazione ossea avviene in aree dove, precedentemente, è avvenuto il riassorbimento. L'osso viene continuamente rigenerato, un processo che viene portato avanti da unità basali multicellulari. Queste unità sono composte da gruppi contrapposti di osteoclasti e osteoblasti. Queste cellule riassorbitrici e formatrici mantengono il riassorbimento osseo in uno schema ordinato, in cui l'osteoclastogenesi è dipendente dalla nascita e presenza degli osteoblasti. Il numero di cellule che riassorbono e neoformano osso nelle unità basali multicellulari è anch'esso dipendente da un'ordinata programmazione della morte cellulare o apoptosi. Perciò la nascita e la morte cellulare sono eventi critici per il mantenimento dell'omeostasi del tessuto osseo. La genesi degli osteoblasti e degli osteoclasti è governata da specifici geni, da fattori locali regolatori e da vari sistemi ormonali, compresi i GC.<sup>1</sup>

## PATOGENESI

### Glucocorticoidi e neoformazione ossea

I GC esercitano importanti effetti sulla neoformazione dell'osso. Un effetto inibitorio è ben documentato sia nell'uomo come nel ratto ed è presubimilmente mediato dai recettori per i GC, che sono stati dimostrati negli osteoblasti. Il meccanismo che induce la riduzione della neoformazione dell'osso è assai complesso.

I GC possiedono un effetto inibitorio diretto sugli osteoblasti,<sup>2</sup> che è mediato da tre azioni: (a) inibizione della replicazione della linea osteoblastica; (b) diminuzione della genesi di nuove cellule osteoblastiche; (c) induzione della morte e/o apoptosi delle cellule osteoblastiche. Conseguentemente, i GC possono indurre un'importante deplezione della popolazione cellulare deputata alla neoformazione ossea. I GC inibiscono, inoltre, la sintesi di matrice ossea riducendo la sintesi del collagene di tipo I e modulando l'espressione dell'mRNA per l'osteopontina, la fibronectina, la  $\beta$ -integrina e le sialoproteine dell'osso.<sup>3</sup> In aggiunta il meccanismo di danno osseo indotto dai GC contempla un effetto indiretto mediato da molteplici fattori di crescita locali.<sup>4</sup>

Recentemente grande attenzione è stata posta sugli effetti dei GC sull'osteoblastogenesi e sul meccanismo che sta alla base dello *shift* della differenziazione cellulare da osteoblasti ad adipociti.<sup>5</sup> Tale deviazione della differenziazione cellulare è connessa alla regolazione di fattori nucleari appartenenti alla famiglia dei CCAAT/*binding protein* (C/EBP) e a quella dei *peroxisome proliferators-activated receptor*  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ ).<sup>6,7</sup> Dei sei C/EBP identificati, il C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  sembrano giocare un ruolo rilevante nell'adipogenesi. Recentemente è stato inoltre dimostrato che il cortisolo induce l'espressione dell'mRNA di Notch 1 negli osteoblasti, il quale gioca anch'esso un ruolo di primo piano nell'induzione dell'adipogenesi.<sup>5,8</sup> Notch è una famiglia di quattro recettori transmembrana attivati dai loro legandi Delta e Jagged.<sup>9,10</sup> Notch 1 e 2 e i loro legandi Delta 1 e Jagged 1 sono espressi dagli osteoblasti. L'aumento dell'espressione di Notch 1, che è incrementata dal cortisolo, nelle cellule stromali e osteoblastiche mima l'effetto dei GC, favorendo l'adipogenesi rispetto all'osteoblastogenesi.

### Glucocorticoidi e riassorbimento osseo

Gli effetti dei GC sul riassorbimento osseo non sono ancora stati completamente chiariti sia nelle colture cellulari che *in vivo*. I GC hanno infatti un vasto spettro di effetti, a seconda del modello sperimentale utilizzato. È stato ipotizzato infatti che i GC riducano il riassorbimento osseo attraverso un aumento dell'apoptosi osteoclastica recettore-mediata. Nell'uomo, alcuni studi di istomorfometria, ma non tutti, hanno documentato un aumento del riassorbimento osseo.<sup>11</sup>

I GC aumentano l'espressione dell'attivatore recettoriale dell'NF-Kappa B ligando (RANK-L) e riducono l'espressione del suo recettore solubile, l'osteoprotegerina, nelle cellule stromali e osteoblastiche.<sup>12</sup> I GC, inoltre, aumentano l'espressione del *colony-stimulating factor* (CSF)-1 che, in presenza di RANK-L, induce l'osteoclastogenesi.<sup>13</sup> Queste azioni spiegano facilmente l'aumento del riassorbimento osseo che fa seguito all'esposizione scheletrica ai GC.

Altre volte si sviluppa una situazione di cronica riduzione del rimodellamento osseo, che è secondaria alla perdita di segnali cellulari agli osteoclasti o ai loro progenitori, e all'apoptosi degli osteoclasti maturi.<sup>14</sup> Tuttavia, in alcune situazioni sperimentali selezionate, i GC sono in grado di estendere la vita degli osteoclasti e di op-

porsi agli effetti dei bisfosfonati sull'apoptosi degli osteoclasti.<sup>15</sup> Vi è, inoltre, un'ulteriore evidenza sugli effetti dei GC sul riassorbimento osseo, che dimostra che tali steroidi aumentano l'espressione della collagenasi-3, una metalloproteasi che gioca un ruolo centrale nel riassorbimento osseo.<sup>16</sup> L'effetto stimolatorio dei GC sull'espressione della collagenasi si manifesta sulle cellule osteoblastiche attraverso meccanismi post-trascrizionali.<sup>17</sup>

### **Azioni indirette dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo**

**I GC e l'assorbimento intestinale del calcio.** È in generale accettato che i GC riducano l'assorbimento intestinale di calcio sia nell'uomo che nell'animale, seppure con un meccanismo non conosciuto.<sup>17</sup> Tecniche radioisotopiche hanno dimostrato che l'assorbimento di calcio si riduce, aumenta o rimane invariato. L'effetto dei GC sull'assorbimento intestinale di calcio dipende da diversi fattori, come il modello sperimentale, il segmento intestinale e la dose somministrata di GC. In particolare, nel duodeno i GC causano un'inibizione del trasporto attivo transcellulare del calcio, una riduzione della sintesi della proteina legante il calcio e un aumento della degradazione della 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D e dei suoi siti di legame sulla mucosa.<sup>18</sup>

**I GC e l'assorbimento renale di calcio.** Un eccesso sostenuto di GC determina ipercalciuria, probabilmente legata alla loro azione in diversi siti e dipendente dal tempo di somministrazione di GC. Infatti, i GC possono manifestare un effetto inibitorio diretto sul riassorbimento tubulare del calcio, particolarmente dopo un breve periodo di somministrazione di alte dosi.<sup>19</sup>

**I GC e l'asse somatotropo.** *In vivo*, gli effetti inibitori dei GC sulla secrezione dell'ormone della crescita (GH) sono predominanti e probabilmente dipendenti da un aumento della sintesi e secrezione della somatostatina, che blocca la secrezione ipofisaria del GH. La risposta in GH all'ormone rilasciante il GH (GHRH) nei soggetti normali dopo una dose di cortone acetato (50 mg) è significativamente ridotta rispetto alla popolazione di controllo. Negli adulti sottoposti a un trattamento cronico con GC è stato dimostrato che la risposta in GH al GHRH è soppressa rispetto ai soggetti normali. L'arginina (che si pensa in grado di deprimere il tono somatostatergico ipotalamico) ha dimostrato di normalizzare la risposta del GH al GHRH in queste condizioni cliniche.<sup>20</sup> Poiché il GH possiede importanti azioni anaboliche sull'osso,<sup>21</sup> l'inibizione del GH mediata dai GC potrebbe essere coinvolta nella patogenesi dell'osteoporosi da GC. Come il GH, anche l'IGF-1 possiede effetti stimolatori sulla neoformazione ossea, opposti a quelli dei GC, e in effetti i suoi livelli nello scheletro sono ridotti dal cortisolo, che regola il legame di C/EBPs al sito di riconoscimento adiacente al terzo sito d'inizio della trascrizione.<sup>22</sup> Questo comporta un'inibizione della trascrizione dell'IGF-1. I GC in aggiunta modulano varie proteine leganti IGF (IGFBP). In effetti, i GC inibiscono la trascrizione della IGFBP-5, una proteina legante che si sa avere effetti stimolatori sulla formazione ossea.<sup>23</sup>

**I GC e l'asse gonadotropo.** L'esposizione a un eccesso di GC può inibire l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in entrambi i sessi agendo a diversi livelli.<sup>24</sup> Infatti, gli effetti dei GC sull'asse gonadotropo possono dipendere da: a) una riduzione dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH); b) una riduzione della risposta dell'ormone lutenico (LH) all'ormone rilasciante l'ormone luteinico (LHRH) sia nell'uomo che nella donna; c) una riduzione dei siti di legame delle gonadotropine a livello ovarico e testicolare; d) l'inibizione periferica della produzione di estrogeni e testosterone.

**I GC e il paratormone (PTH).** Tra i vari meccanismi attraverso i quali i GC inducono il riassorbimento osseo, l'iperparatiroidismo riveste un ruolo importante. I primi dati in letteratura dimostravano un aumento dei livelli sierici di ormone paratiroideo (PTH) nei pazienti studiati durante l'esposizione cronica ai GC.<sup>25,26</sup> Altri autori postularono un'augmentata sensibilità al PTH di tali soggetti legata al cambiamento del numero e dell'affinità dei suoi recettori.<sup>27</sup> Se tali meccanismi, che conducono a un iperparatiroidismo nella GIO, sono attivi, ci si dovrebbe aspettare un'elevazione consistente del PTH sierico e un *pattern* di perdita di massa ossea simile a quello riscontrato negli studi di istomorfometria condotti nell'iperparatiroidismo per valutare l'azione dell'eccesso di PTH sull'osso.<sup>28</sup> In realtà, l'uso acuto e cronico di GC non è regolarmente associato con livelli endogeni di PTH elevati. A ogni modo, le dinamiche di secrezione del PTH sono alterate dai GC con una riduzione della componente tonica e un incremento della componente pulsatile del PTH che determina un incremento delle secrezioni dinamiche normali. Questi studi sulla pulsatilità esaminano le relazioni tra PTH e GC nel contesto delle dinamiche di secrezione del PTH, richiamando l'attenzione al bisogno di considerare non solo la quantità di PTH secreto, ma anche il *pattern* di secrezione in presenza di GC. I GC possono influenzare la secrezione del PTH attraverso due meccanismi: a) una stimolazione diretta della secrezione di PTH come dimostrato da studi su colture di tessuto paratiroideo; b) una riduzione dell'assorbimento intestinale e un aumento dell'escrezione urinaria di calcio. Tutte insieme le evidenze hanno chiaramente allontanato l'ipotesi dell'iperparatiroidismo secondario nella GIO. Al contrario, la dinamica di secrezione del PTH appare giocare un ruolo rilevante nella patogenesi della GIO.

**I GC e il metabolismo della vitamina D.** Il possibile contributo delle alterazioni del metabolismo della vitamina D legate ai cambiamenti dell'assorbimento del calcio indotte dai GC è stato studiato ampiamente, con risultati divergenti.<sup>29</sup> Nei soggetti trattati con GC, livelli normali o ridotti di 25-OH vitamina D sono stati documentati, e tali risultati sono probabilmente legati a differenze nell'assunzione con la dieta o all'assorbimento della vitamina D, nonché alla differente esposizione alla luce solare delle popolazioni studiate. Per quanto riguarda l'1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, sono state dimostrate concentrazioni sieriche normali nell'adulto e variabili nel bambino (un aumento nella somministrazione a breve termine di GC e una riduzione nella terapia a lungo termine).

La sensibilità ai GC (e conseguentemente gli effetti collaterali di tale terapia, come la perdita di massa ossea) può avere variabilità individuale. Dati recenti indirizzano verso un ruolo complesso del sistema immunitario nella regolazione di tutti gli aspetti del metabolismo dei GC: dalla concentrazione plasmatica all'accessibilità dei recettori dei GC e alla sintesi delle proteine indotte dai recettori dei GC. Modificazioni genetiche o acquisite nella 11 $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi (11 $\beta$ HSD1), un enzima che conferisce specificità ai recettori per i mineralcorticoidi, potrebbero modulare l'accesso diretto del cortisolo ai recettori dei GC (GRs).<sup>30</sup> L'11 $\beta$ HSD1, un enzima NADP(H) dipendente a bassa affinità, ha un'azione bidirezionale (deidrogenasica/riduttasica), ma esso comunque è primariamente riduttasico e converte il cortisone in cortisolo.<sup>31</sup> L'11 $\beta$ HSD1 agisce come un perno determinante delle risposte dello steroide nell'osso amplificando i segnali dei GC negli osteoblasti. Dal punto di vista clinico, recenti analisi delle variazioni età specifiche dell'attività 11 $\beta$ HSD1 osteoblastica suggeriscono che tale meccanismo è fattore che contribui-

sce alla perdita di massa ossea età-correlata e indotta da GC.<sup>32</sup> Inoltre l'11 $\beta$ HSD1 è diffusamente espresso nei tessuti *target* per i GC, compreso l'osso. Dal momento che l'11 $\beta$ HSD1 attiva i GC inattivi, esso può facilitare l'azione dei GC nei tessuti *target*. L'attività e la sintesi di 11 $\beta$ HSD1 negli osteoblasti è glucocorticoido-dipendente.<sup>32</sup> Conseguentemente, esso può servire come un meccanismo locale per amplificare l'effetto dei GC sui tessuti bersaglio. In aggiunta, citochinine pro-infiammatorie, spesso presenti in eccesso a causa della patologia sottostante trattata con GC, possono modulare l'11 $\beta$ HSD1 e amplificare l'effetto dello steroide sull'osso.<sup>33</sup>

### PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Gli effetti negativi dei GC sul metabolismo del calcio e sulla neoformazione ossea sono responsabili di una riduzione della BMD<sup>34,35</sup> che raggiunge i valori più elevati (12-15%) entro i primi 6-12 mesi dall'inizio del trattamento e interessa preferenzialmente l'osso trabecolare con riduzioni fino al 30%. L'effetto sulla BMD è dose/durata dipendente, ma già dosaggi  $\geq 2,5$  mg/die di prednisone equivalente riducono la BMD e aumentano il rischio di Fx. Entrambi gli effetti, più rilevanti a livello vertebrale e femorale, appaiono reversibili alla interruzione del trattamento.<sup>36</sup> Circa un terzo dei pazienti in trattamento con GC per un periodo superiore ai 3 mesi sviluppa OP e Fx, soprattutto se si tratta di donne in menopausa, pazienti con età  $\geq 65$  anni, oppure se le dosi utilizzate sono elevate ( $\geq 15$  mg/die di prednisone equivalente).

Nonostante la GIO e le Fx in corso di terapia con GC<sup>34,37,38</sup> siano largamente documentate in studi epidemiologici, condotti in popolazioni anche di differente nazionalità, estrazione, età, sesso, tipo di malattia,<sup>34,38,39</sup> il loro impatto è a tutt'oggi ancora sottovalutato nei pazienti e nella stessa classe medica.<sup>40-42</sup> Infatti, la percentuale di pazienti in trattamento con GC che ricevono un qualunque tipo di prevenzione o di terapia per l'OP è estremamente basso, come emerge da indagini condotte fra medici di medicina generale,<sup>43</sup> medici specialisti<sup>44,45</sup> e medici che operano nei reparti universitari.<sup>46</sup> È interessante notare come da queste indagini i reumatologi risultino la categoria di specialisti più sensibile al problema della GIO<sup>40</sup> e, quindi, anche alla sua prevenzione e trattamento.<sup>44,45,47</sup>

Numerosi sono i farmaci utilizzati per la prevenzione primaria (prevenzione della riduzione di BMD in pazienti che iniziano la terapia con GC) e per quella secondaria, o trattamento (prevenzione di ulteriore riduzione di BMD e di Fx in pazienti già in trattamento con GC), e la maggior parte di questi è approvata anche nel trattamento dell'OP postmenopausale. Bisogna tuttavia sottolineare che, a differenza di quest'ultima, gli studi clinici condotti nella GIO sono di più breve durata, riguardano casistiche più limitate e spesso disomogenee per tipo di malattie (malattie reumatiche, malattie respiratorie, pazienti sottoposti a trapianto d'organo). Questi studi, inoltre, non hanno mai come obiettivo primario la riduzione delle Fx che, al massimo, rappresentano un obiettivo secondario o sono segnalate come eventi avversi.

Tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche<sup>48-51</sup> raccomandano misure generali (Tabella 1) da adottare in tutti i pazienti che necessitano di una terapia con GC, indipendentemente dalla dose e dalla durata di questa (>3 mesi).

Tali misure prevedono: sensibilizzare i pazienti per i rischi dei GC, adottare uno stile di vita che garantisca un'adeguata attività fisica, consentita dalla malattia di base, ridurre il consumo di alcol, abolire il fumo, garantire un adeguato introito di calcio con gli alimenti, misurare le concentrazioni sieriche di vitamina D (25(OH)D<sub>3</sub>) ricorrendo a una supplementazione farmacologica se ridotte, mantenere un peso

TABELLA 1. MISURE GENERALI

- Sensibilizzare i pazienti per il rischio di OP
- Correggere i fattori di rischio modificabili per OP: deficit di ormoni sessuali, fumo, alcol, sedentarietà, basso BMI (<19 kg/m<sup>2</sup>), uso concomitante di altri farmaci osteopenizzanti
- Assumere una quantità di calcio di almeno 1,2-1,5 g/die, preferibilmente per via alimentare
- Correggere un'eventuale ipovitaminosi D (dosare 25-OH-D<sub>3</sub>) con supplementazione farmacologica (400-800 UI/die di vitamina D<sub>3</sub>)
- Ridurre l'apporto giornaliero di sodio (≤2 g/die)
- Utilizzare la dose minima efficace di GC preferibilmente in unica somministrazione mattutina e, se possibile, ricorrere a vie alternative di somministrazione (topica, intrarticolare, inalatoria)

corporeo nella norma. È importante anche mantenere in questi pazienti l'introito di sodio entro i 2 g/die, in quanto un'elevata eliminazione urinaria di sodio aumenta la perdita urinaria di calcio che si aggiunge a quella legata all'effetto ipercalcicurico dei GC.<sup>39</sup> Più specificamente poi si consiglia di utilizzare la dose minima di GC sufficiente a controllare la malattia, possibilmente in unica somministrazione mattutina, per non interferire con la cortisolemia endogena e, quindi, con il ritmo di produzione del CRF ipotalamico e dell'ACTH ipofisario, ricorrere quando possibile a vie alternative quali la via topica, intrarticolare, inalatoria. A proposito della via inalatoria, sebbene molti elementi confondenti (tipo di malattia respiratoria e tipologia del paziente, fumo, dosi e tipo di GC utilizzati, associazione con GC orali, modalità e tipo di tecniche inalatorie) rendano difficile un'esatta valutazione dell'impatto sulla BMD<sup>52-55</sup> e sull'incidenza di Fx dei GC inalatori,<sup>56-58</sup> crescente è l'attenzione per i possibili rischi anche di questa via di somministrazione in pazienti con malattie respiratorie.<sup>55</sup>

Nessun effetto positivo sulla riduzione di BMD sembra invece derivare dalla somministrazione dei GC a giorni alterni.<sup>59,60</sup>

### Calcio e vitamina D

Calcio e vitamina D rivestono un ruolo fondamentale nell'omeostasi fosfocalcica e sempre maggiore è l'evidenza che ridotti livelli di vitamina D costituiscono un fattore di rischio per Fx, indipendente dalla BMD. L'ipovitaminosi D è, infatti, responsabile di miopatia dei muscoli prossimali, ridotto equilibrio, maggiore facilità di cadute<sup>61,62</sup>. Garantire, se necessario tramite supplementazione farmacologica, un introito giornaliero di calcio di 1-1,5 g e di 700-800 UI di vitamina D è una raccomandazione comune a tutte le più recenti linee guida.<sup>35,48-50</sup> Le stesse linee guida raccomandano inoltre l'associazione di calcio e vitamina D alle terapie con bisfosfonati per evitare il rischio di un'ipocalcemia e, quindi, di un iperparatiroidismo secondario, e consigliano di controllare calcemia e calciuria quando si utilizzino le forme attivate di vitamina D.<sup>48-50</sup>

Tuttavia, se si considera l'effetto sulla BMD di calcio e vitamina D (più specificamente i metaboliti attivi), in associazione o da soli, un significativo incremento si è di-

mostrato solo in alcuni studi condotti su particolari tipologie di pazienti, come pazienti anziani con polimialgia reumatica,<sup>65</sup> pazienti sottoposti a trapianto d'organo,<sup>64,65</sup> pazienti che avevano da poco iniziato la terapia con GC,<sup>66</sup> pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) in età pre-menopausale;<sup>67</sup> tale incremento, inoltre, nella maggior parte dei casi è stato ottenuto solo a livello di colonna lombare.<sup>66-69</sup> Le più recenti metanalisi documentano che la vitamina D, inclusi i suoi metaboliti attivi, è al massimo più efficace del solo calcio o di nessuna terapia<sup>70,71</sup> nel trattamento della GIO e manca un effetto significativo sulle Fx.<sup>72</sup> Del resto, dati derivanti dai gruppi di controllo degli studi clinici condotti nella GIO, che ricevevano comunque calcio e vitamina D per motivi etici, evidenziano che tale supplementazione non aumenta la BMD in modo significativo né tanto meno riduce l'incidenza di nuove Fx vertebrali.<sup>73-76</sup>

### Terapia ormonale

Gli estrogeni, utilizzati per correggere l'ipogonadismo indotto dal trattamento cronico con GC,<sup>24</sup> hanno aumentato in modo significativo la BMD rispetto al gruppo controllo in pazienti con artrite reumatoide in post-menopausa,<sup>77</sup> in pazienti con LES in età post-menopausale<sup>78</sup> e in età pre-menopausale, ma con ipogonadismo.<sup>79</sup>

Anche l'efficacia del testosterone è stata valutata in pazienti asmatici di sesso maschile in trattamento cronico con GC, ed è stato evidenziato un incremento significativo della BMD.<sup>80</sup> La correzione dell'ipogonadismo sia negli uomini, sia nelle donne in trattamento con GC viene infatti raccomandata nelle linee guida.<sup>48,50</sup> Tuttavia, i risultati di due recenti studi che hanno valutato su un ampio numero di donne in post-menopausa il profilo rischi/benefici sia della terapia combinata estroprogestinica<sup>81</sup> che della sola terapia estrogenica,<sup>82</sup> hanno evidenziato un aumentato profilo di rischio soprattutto per ciò che riguarda le malattie cardiovascolari e il tumore della mammella.

Pertanto, pur essendo emersa un'efficacia antifratturativa significativa da entrambi i trattamenti, se ne sconsiglia l'uso in termini di prevenzione di malattie croniche, inclusa l'OP.<sup>81,82</sup>

### Bisfosfonati

I bisfosfonati (BFs) sono attualmente considerati la terapia di scelta dell'OP post-menopausale,<sup>83-85</sup> di quella maschile<sup>85,86</sup> e della GIO.<sup>48-51,55,85</sup>

Letidronato (E), somministrato ciclicamente, ha prevenuto la riduzione di BMD in pazienti, per lo più affetti da malattie reumatiche che avevano da poco iniziato la terapia con GC,<sup>87,88</sup> e un effetto positivo sulla BMD è stato documentato anche in pazienti sottoposti a trapianto d'organo.<sup>89,90</sup> Tuttavia, il suo impiego nella GIO non è approvato in alcuni paesi, fra cui il nostro e gli Stati Uniti.

Il clodronato (CLO) è stato utilizzato (per via orale) in pazienti asmatici con effetti positivi sulla BMD solo a dosaggi di 1600 e 2400 mg/die,<sup>91</sup> mentre in pazienti sottoposti a trapianto renale risultati positivi si sono ottenuti sia con 1600 mg/die,<sup>92</sup> sia con 800 mg/die.<sup>95</sup> In uno studio a 3 anni, randomizzato in doppio cieco verso placebo (RCT), con endpoint primario la riduzione dell'incidenza di Fx in donne con OP post-menopausale e OP secondaria, la somministrazione di 800 mg/die ha ridotto significativamente l'incidenza di Fx vertebrali (RR 0,54), ma non di quelle non vertebrali.<sup>94</sup> Nell'ambito delle pazienti con OP secondaria, alcune pazienti (n=73) erano in terapia con GC, ma gli autori non analizzarono i risultati di questo sottogruppo.

Il pamidronato (PAM), somministrato per via endovenosa (90 mg inizialmente e 30 mg ogni 3 mesi successivamente), ha aumentato la BMD in modo significativo in pazienti che iniziavano terapia con GC,<sup>95</sup> e somministrato per via orale ha aumentato significativamente la BMD in pazienti in trattamento cronico con GC.<sup>96</sup> Anche in pazienti sottoposti a trapianto d'organo, la somministrazione endovenosa interval-lare ha dato significativi risultati in termini d'incremento della BMD.<sup>97,98</sup>

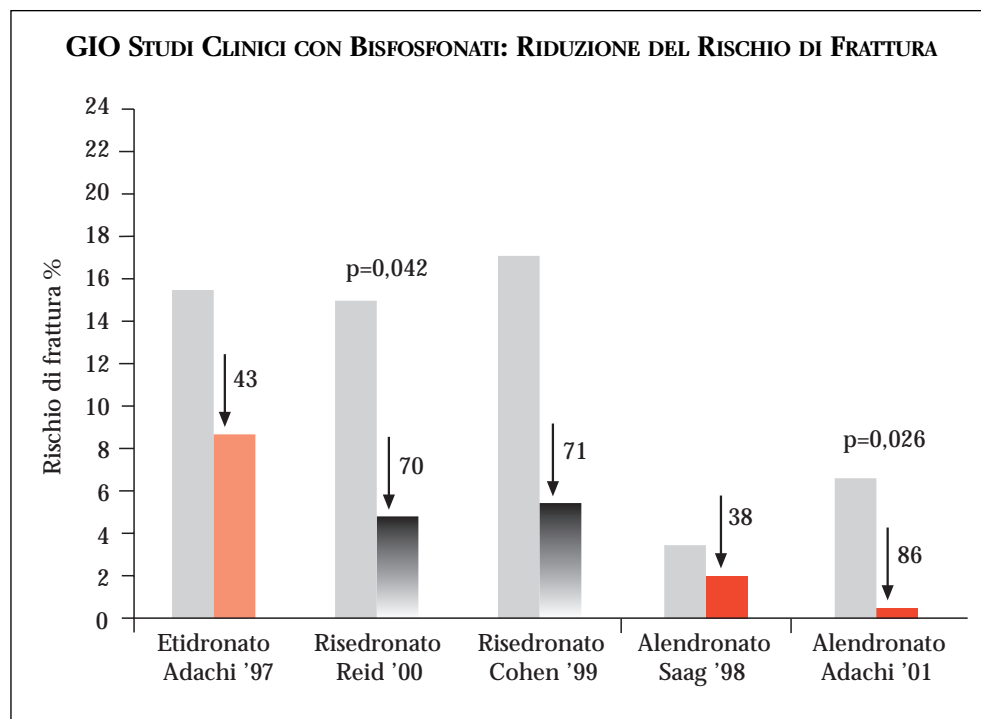
Né PAM, né CLO sono tuttavia approvati nel trattamento della GIO.

L'alendronato (ALN) è stato utilizzato in uno studio RCT, alla posologia di 5 e 10 mg/die in oltre 400 pazienti (maschi e femmine) con durata varia di trattamento con GC. La BMD è risultata significativamente aumentata e l'incidenza di Fx vertebrali ridotta nel gruppo ALN<sup>75</sup> dopo 48 settimane di terapia; la riduzione dell'inci-denza di Fx vertebrali è risultata significativa ( $p=0,026$ ) nel gruppo ALN (0,7%) ver-so il gruppo placebo (6,8%) nel successivo *follow-up* di 12 mesi.<sup>74</sup> L'ALN ha confer-mato la sua efficacia sia nella prevenzione,<sup>99</sup> sia nel trattamento di pazienti con OP stabilizzata<sup>100</sup> sottoposti a trapianto renale e, come recentemente dimostrato, anche in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.<sup>65</sup>

Il risedronato (RIS) alla posologia di 2,5 e 5 mg/die è stato valutato in uno studio RCT di prevenzione<sup>75</sup> e in uno di studio RCT di trattamento<sup>76</sup> su un totale di 795 pa-zienti (uomini e donne) in terapia con GC. In entrambi gli studi è emerso un signifi-cativo incremento della BMD in tutti i distretti valutati e una riduzione dell'inci-denza di Fx vertebrali (70%) che in una successiva analisi dei due studi combinati<sup>101</sup> è risultata significativa ( $p=0,01$ ).

ALN e RIS sono approvati nella prevenzione e nel trattamento della GIO anche nel nostro paese.

Nella Figura 1 è indicata l'efficacia antifratturativa dei principali studi con BFs nella GIO.



**Figura 1. Efficacia antifratturativa dei bisfosfonati. Confronto tra differenti studi**



### Paratormone

Il paratormone, e più specificamente il PTH 1-34, agente con effetto anabolico, è stato utilizzato in donne in post-menopausa in trattamento cronico con GC, che già assumevano terapia ormonale sostitutiva.<sup>102</sup> In questo studio RCT, dopo un anno di terapia con PTH 1-34, si è assistito a un significativo incremento della BMD lombare (11%;  $p < 0,001$ ); nel follow-up di un anno dall'interruzione del PTH 1-34,<sup>103</sup> la BMD lombare rimaneva stabile, mentre anche la BMD femorale aumentava in modo significativo. Mancano studi prospettici per valutarne l'efficacia sulle Fx, ma lo specifico effetto anabolico sugli osteoblasti del PTH somministrato giornalmente, recentemente documentato,<sup>102,104,105</sup> rappresenta un importante razionale per la sua efficacia antifratturativa nella GIO: in questa forma di OP uno dei principali meccanismi fisiopatologici è proprio l'effetto inibitorio diretto dei GC sugli osteoblasti.<sup>2</sup>

L'impiego di tale farmaco non è per il momento approvato nella GIO e il suo uso potrebbe esser riservato a quei pazienti che non rispondono al trattamento con BF associati a calcio e vitamina D.

### Prevenzione e trattamento della GIO: perché, chi, quando e per quanto tempo trattare

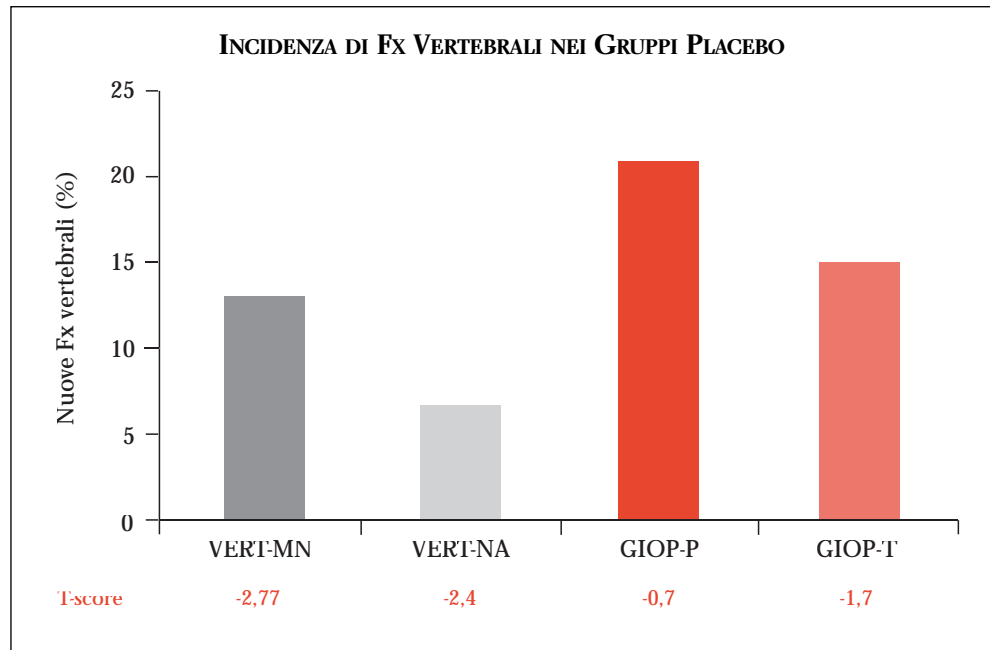
Gli effetti negativi dei GC sulla BMD e sulle Fx che, come abbiamo già detto, si manifestano già nei primi mesi dall'inizio del trattamento, anche ai bassi dosaggi, suggeriscono, oltre all'adozione di misure generali (Tabella 1), l'immediato impiego dei BF associati a calcio e vitamina D<sup>48-51</sup> se la BMD è ridotta, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio per Fx (Tabella 2) come dosaggio dei GC  $\geq 15$  mg/die, pazienti  $\geq 65$  anni, donne in menopausa, ridotto BMI. La presenza di Fx costituisce in tutte le linee guida un'indicazione assoluta al trattamento, indipendentemente da altri fattori, inclusi la misurazione della BMD o il suo valore.

Per ciò che riguarda la riduzione della BMD, alcune fra le più recenti linee guida<sup>50</sup> non indicano il valore soglia di *T-score* al di sotto del quale è indicato il trattamento. Nelle linee guida dell'*American College of Rheumatology* del 2001<sup>48</sup> tale valore si identificava in un valore  $< -1$ , mentre le linee guida dell'*UK Consensus Group* del 2002 suggeriscono un valore  $< -1,5$ <sup>49</sup> e quelle del *CBO Consensus Group* danese del 2004 un valore  $< -2,5$ .<sup>51</sup> Tutte specificano comunque che la presenza di uno o più fattori di rischio (Tabella 2) rappresenta un'indicazione al trattamento anche per valori più elevati di BMD. La mancanza di un consenso sul valore soglia di BMD riflette un aspetto importante emerso dai trial clinici e che cioè il valore di BMD dei pazienti in trattamento con GC che vanno incontro a Fx è più elevato di quello dei pazienti con OP post-menopausale che si fratturano. Infatti, nei trial clinici condotti con RIS (Figura 2) i grup-

TABELLA 2. PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI FX

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| ■ GC a dosaggi $\geq 15$ mg/die | ■ Precedenti Fx da fragilità      |
| ■ Menopausa                     | ■ Familiarità materna per Fx      |
| ■ Età $\geq 65$ anni            | ■ BMI $\leq 19$ kg/m <sup>2</sup> |

**Figura 2. Incidenza delle fratture vertebrali nei pazienti dei gruppi placebo negli studi VERT vs. GIOP**



pi placebo degli studi VERT-MN e VERT-NA, che hanno valutato pazienti con OP post-menopausale,<sup>106,107</sup> presentavano una minor incidenza di Fx vertebrali rispetto ai gruppi placebo degli studi GIOP-P e GIOP-T, che valutavano pazienti con GIO<sup>75,76</sup> a fronte di un *T-score* della BMD a livello lombare più ridotto.

La riduzione di BMD, dunque, proprio per alterazioni di tipo qualitativo che caratterizzano il tessuto osseo nella GIO, non è così predittiva del rischio di Fx come lo è invece nella OP post-menopausale;<sup>108</sup> alcuni autori concludono infatti che i pazienti ultrasessantenni in trattamento cronico con GC, il cui rischio di Fx vertebrali è particolarmente elevato (5 volte), dovrebbero essere trattati con BFs indipendentemente dalla misurazione della BMD o dal suo valore.<sup>49,109</sup>

Per quanto riguarda la durata del trattamento osteoprotettivo, questo dovrebbe esser proseguito almeno per tutta la durata della terapia con GC perché l'effetto negativo, anche se di minor entità rispetto all'inizio, permane anche nei mesi successivi; un recupero, sia in termini di BMD, sia di ridotta incidenza di Fx, è stato documentato all'interruzione dei GC, almeno in alcuni casi.<sup>36</sup>

Un problema particolare è rappresentato dalle pazienti in età fertile, che necessitano di terapia con GC come lo sono spesso le pazienti con malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES, dermatomiosite).<sup>110</sup> Gli studi clinici con ALN, RIS ed E<sup>73,75,76,87</sup> hanno evidenziato che, nei piccoli sottogruppi di queste pazienti incluse in tali studi, l'incidenza di Fx vertebrali è molto bassa e di conseguenza lo è anche il rischio assoluto. Pertanto, in queste pazienti appare importante l'adozione di tutte quelle misure generali già indicate in Tabella 1, in particolare la supplementazione con calcio e vitamina D.

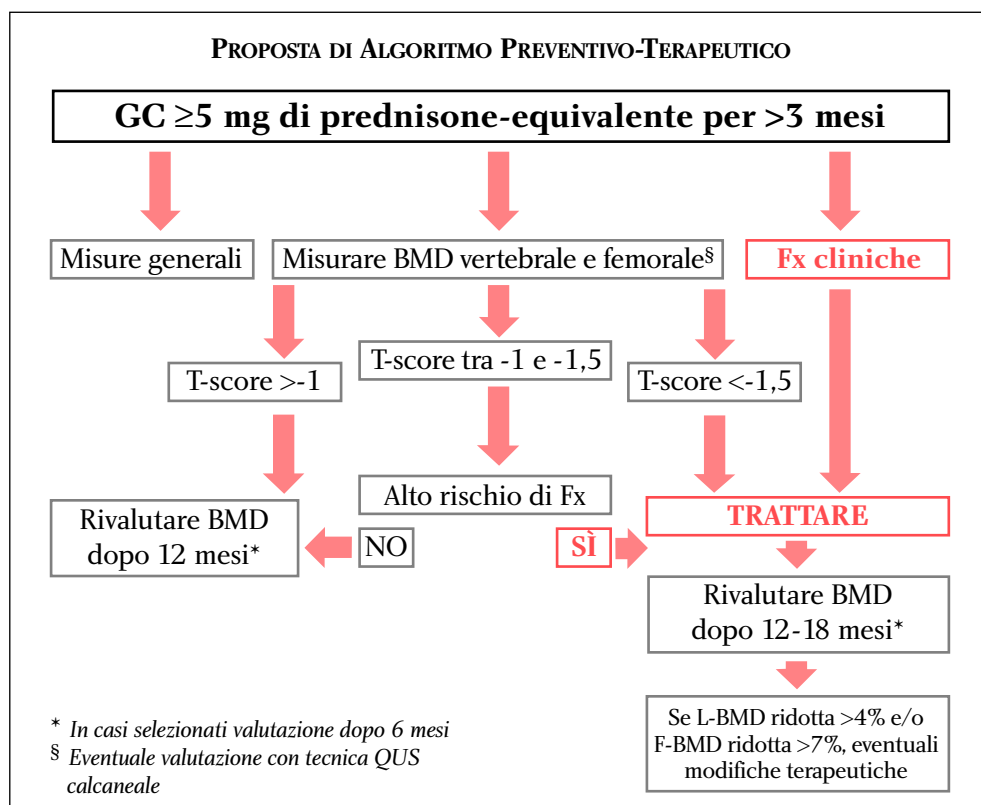
L'impiego di un metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo), associato a calcio, si è mostrato efficace sulla BMD in uno studio condotto in pazienti in età pre-menopausale affette da LES,<sup>67</sup> e l'impiego di un diuretico tiazidico, associato ad alfacalcidolo, ha ridotto l'ipercalciuria e aumentato l'indice metacarpale in pazienti con connettiviti.<sup>111</sup> Per ciò che riguarda invece l'impiego dei BFs, tut-

te le linee guida<sup>48-51</sup> ne raccomandano con precauzione l'uso in queste pazienti, sia per la lunga emivita nello scheletro, sia perché in studi condotti nel ratto<sup>112</sup> è stato dimostrato che alcuni BFs attraversano la placenta e si accumulano nel feto. Non disponiamo di dati sull'uomo, ma in un recente studio di farmacovigilanza sull'ALN, condotto nel Regno Unito su quasi 12.000 pazienti, due pazienti in trattamento con ALN in corso di gravidanza non hanno presentato alcun problema sia per se stesse, sia per i loro neonati.<sup>115</sup> Sembra comunque ragionevole valutare in questa particolare tipologia di pazienti il rapporto rischi/benefici dell'uso di tali farmaci (BMD molto ridotta, dosi elevate di GC, presenza di Fx) informandone le pazienti stesse, adottare comunque metodi contraccettivi durante il trattamento e sospenderlo immediatamente in caso di gravidanza.<sup>110</sup>

### Conclusioni

Il trattamento cronico con GC ha un impatto negativo sulla BMD e si accompagna a elevata incidenza di Fx. Tutti i pazienti in trattamento cronico con GC, indipendentemente dalle dosi e dalle modalità di assunzione utilizzate, dovrebbero pertanto adottare misure precauzionali e, se necessario, iniziare un trattamento osteoprotettivo con antiriassorbitivi associati a calcio e vitamina D. I BFs rappresentano al momento i farmaci di prima scelta; il PTH 1-34 potrà rappresentare un'ulteriore opzione.

Nella Figura 3 è suggerito un possibile algoritmo per la prevenzione e il trattamento dei pazienti in terapia con GC.



**Figura 3. Possibili modalità d'intervento in pazienti in terapia con GC**

**Bibliografia**

1. Manolagas SC. **Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.** *Endocr Rew* 2000;21:115-137
2. Weistein RS. **Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanism of their deleterious effects on bone.** *J Clin Invest* 1998;102:274-283
3. Chen J. **Regulation of bone sialoprotein and osteopontin mRNA expression by dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat bone organ cultures.** *Connect Tissue Res* 1996;34:41-51
4. Canalis E. **Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame?** *Endocrinology* 1998;139:3041-3042
5. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. **Effects of cortisol on bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression.** *Bone* 2000;30:685-691
6. Ramji DP, Foka P. **CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation.** *Biochem J* 2002;365:561-575
7. Wu Z, Bucher NLR, Farmer SR. **Induction of peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  during the conversion of 3T3 fibroblasts in adipocytes is mediated by C/EBP $\alpha$  C/EBP $\beta$ , and glucocorticoids.** *Mol Cell Bio* 1996;116:4128-4136
8. Sciaudone M, Gaggero E, Priest L *et al.* **Notch I impairs osteoblastic cell differentiation.** *Endocrinology* 2003;144(12):5631-5639
9. Weinmaster G. **Review: the ins and the outs of Notch signalling.** *Mol Cell Neurosci* 1997;9:91-102
10. Mumm JS, Kopan R. **Notch signalling: from the outside in.** *Dev Biol*, 2000;228:151-165
11. Diamond T. **Biochemical, histomorphometric and densitometric changes in patients with multiple myeloma: effects of glucocorticoid therapy and disease activity.** *Br J Haematol* 1997;7:641-648
12. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL *et al.* **Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanism of glucocorticoids-induced osteoporosis.** *Endocrinology* 1999;140:4382-4389
13. Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L *et al.* **Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblasts-like cells.** *Endocrinology* 1998;139:1006-1012
14. Dempster DW, Moonga BS, Stein LS *et al.* **Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis.** *J Endocrinol* 1997;154:397-406
15. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC *et al.* **Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids** *J Clin Invest* 2002;109(8): 1041-1048
16. Delany AM, Jeffrey JL, Rydziel S *et al.* **Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcripted mechanism.** *J Biol Chem* 1995;270:26607-26612

17. Gennari C. **Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass.** *Br J Rheumatol* 1993;97(suppl. 2):11-14
18. Manelli F, Giustina A. **Glucorticoid-induced osteoporosis.** *Trends Endocr Metab* 2000;11:79-85
19. Cosman F. **High dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on kidney and skeleton.** *J Bone Miner Res* 1994;9:1997-2005
20. Giustina A, Werenberg WB. **The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion.** *Trends Endocrinol Metab* 1992;6:145-159
21. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A *et al.* **Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Bone* 2004;34(4):593-598
22. Delany AM, Durand D, Canalis E. **Glucocorticoid suppression of IGF-1 transcription in osteoblasts.** *Mol Endocrinol* 2001;15:1781-1789
23. Gabbitas B, Pash JM, Delany AM. **Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanism.** *J Biol Chem* 1996;27:9033-9038
24. Bergendahl M, Veldhuis JD. **Altered pulsatile gonadotropin signalling in nutritional deficiency in the male.** *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:145-159
25. Hahan TS, Halstead LR, Teitelbaum SL *et al.* **Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia.** *J Clin Invest* 1979;64:655-665
26. Hattersley AT, Meeran K, Burrin J *et al.* **The effect of long-term and short-term corticosteroids on calcitonin and parathyroid hormone levels.** *Calcif Tissue Int* 1994;54:198-202
27. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF *et al.* **Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells.** *Endocrinology* 1994;134:451-456
28. Rubin MR, Bilezikian JP. **The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoids-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033-4041
29. Canalis E, Giustina A. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop.** *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 5681-5685
30. Bland R. **Characterization of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines.** *J Endocrinol* 1999;161:455-464
31. Deiderich S, Quinkler M, Burkhard P *et al.* **11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase isoforms: tissue distribution and implications for clinical medicine.** *Eur J Clin Invest* 2000;30:21-27
32. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE *et al.* **Autocrine activation of glucocorticoids in osteoblasts increase with age and glucocorticoid exposure.** *J Bone Miner Res* 2002;17:987-990
33. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt EH *et al.* **Modulation of 11beta- hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation.** *J Bone Miner Res* 2001;16:1037-1044
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. **The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis.** *Osteoporosis Int* 2002;13:777-787

35. Reid IR. **Steroid-induced osteoporosis.** *Adv Osteoporotic Fract Manag* 2003;2(3):79-87
36. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L *et al.* **Use of oral corticosteroids and risk of fractures.** *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000
37. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L *et al.* **Fracture and oral corticosteroids: Relationship to daily and cumulative dose.** *Rheumatology* 2000;39:1383-1389
38. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. **Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture.** *Osteoporos Int* 2004;15:323-328
39. Kanis JA, Johansson H, Oden A *et al.* **A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk.** *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893-899
40. Buckley LM, Marquez M, Hudson JO *et al.* **Variations in physicians' judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician specialty.** *J Rheumatol* 1998;25:2195-2202
41. Hart SR, Green B. **Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe.** *Postgrad Med J* 2002;78:242-243
42. Chantler IW, Davie MW, Evans SF *et al.* **Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service.** *Ann Rheum Dis* 2003;62:350-352
43. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M *et al.* **Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study.** *BMJ* 1996;313:344-346
44. Osiri M, Saag KG, Ford AM *et al.* **Practice pattern variation among international medicine specialists in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *J Clin Rheumatol* 2000;6:117-122
45. Yood RA, Harrold LR, Fish L *et al.* **Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting.** *Arch Intern Med* 2001;161:1322-1327
46. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP *et al.* **Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3136-3142
47. Smith MD, Cheah SP, Taylor K *et al.* **Prevention of corticosteroid induced osteoporosis in patients recently discharged from a tertiary teaching hospital.** *J Rheumatol* 2001;28:566-570
48. American College of Rheumatology. **Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503
49. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment.** London: RCP, 2002
50. Adler RA, Hochberg MC. **Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the department of veterans affairs.** *Arch Intern Med* 2003;163:2619-2624
51. Geusens PP, de Nijs RNJ, Lems WF *et al.* **Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology.** *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-325 (letter)
52. Goldstein JL, Fallon JJ Jr, Harning B *et al.* **Chronic glucocorticoid the-**

- rapy induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease.** *Chest* 1999;116:1733-1749
53. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ *et al.* **Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma.** *Lancet* 2000;355:1399-1403
  54. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM *et al.* **Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women.** *N Engl J Med* 2001;345:941-947
  55. Gluck O, Colice G. **Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases.** *Chest* 2004;125:1859-1876
  56. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L *et al.* **Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function.** *Chest* 1999;116:1616-1624
  57. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E *et al.* **Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-709
  58. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L *et al.* **Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563-1566
  59. Nesbitt LT Jr. **Minimizing complications from systemic glucocorticosteroid use.** *Dermatol Clin* 1995;13:925-939
  60. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ *et al.* **Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: a comparison with daily therapy.** *Arthritis Rheum* 1981;24:892-898
  61. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW *et al.* **Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women.** *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1113-1118
  62. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC *et al.* **Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis.** *JAMA* 2004;291(16):1999-2006
  63. Di Munno O, Beghe F, Favini P *et al.* **Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium.** *Clin Rheumatol* 1989;8:202-207
  64. Dequeker J, Borghs H, Van Cleemput J *et al.* **Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol.** *Z Rheumatol* 2000;59(suppl 1):53-57
  65. Shane E, Adesso V, Namerow PB *et al.* **Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation.** *N Engl J Med* 2004;350:767-776
  66. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W *et al.* **Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis.** *Osteoporos Int* 1999;9:75-81
  67. Lambrinoudaki I, Chan DT, Lau CS *et al.* **Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal chinese women taking chronic steroid therapy: a randomised, double-blind, placebo controlled study.** *J Rheumatol* 2000;27:1759-1763
  68. Ringe JD, Cöster A, Meng T *et al.* **Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium.** *Calcif Tissue Int* 1999;65:337-340
  69. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS *et al.* **Calcium and vitamin D3 sup-**

- plementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Intern Med* 1996;125:961-968
70. Shreyasee A, Lavalley MP, Simms RW *et al.* **The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1740-1751
  71. Shreyasee A, Lavalley MP, Simms RW *et al.* **The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression.** *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1512-1526
  72. Richy F, Ethgen O, Bruyere O *et al.* **Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate.** *Osteoporos Int* 2004;15:301-310
  73. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ *et al.* **Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1998;339:292-299
  74. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD *et al.* **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
  75. Cohen S, Levy RM, Keller M *et al.* **Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss.** *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-2318
  76. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM *et al.* **Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial.** *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013
  77. Hall GM, Daniels M, Doyle DV *et al.* **Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids.** *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-1505
  78. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A *et al.* **The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Osteoporos Int* 2004;15:396-404
  79. Kung AWC, Chan TM, Lau CS *et al.* **Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomised controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy.** *Rheumatology* 1999;38:1239-1244
  80. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC *et al.* **Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men.** *Arch Intern Med* 1996;156:1173-1177
  81. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2002;288:321-333
  82. The Women's Health Initiative Steering Committee. **Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2004;291:1701-1712



83. Seeman E, Eisman JA. **Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat.** *MJA* 2004;180:298-303
84. Cranney AS, Guyatt G, Griffith L *et al.* **Summary of meta-analyses of the rapies for postmenopausal osteoporosis.** *Endocr Rev* 2002;23:570-578
85. Brown JP, Josse RG. **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.** *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-34
86. Burgess E, Nanes MS. **Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy.** *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:421-428
87. Adachi JD, Bensen WG, Brown J *et al.* **Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1997;337:382-387
88. Roux C, Oriente P, Laan R *et al.* **Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-1133
89. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P *et al.* **Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients.** *Transplantation* 1996;61:1495-1499
90. Henderson K, Eisman J, Keogh A *et al.* **Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation.** *J Bone Miner Res* 2001;16:565-571
91. Herrala J, Puolijoki H, Lippo K *et al.* **Clodronate is effective in preventing corticosteroid-induced bone loss in asthmatic patients.** *Bone* 1998;22:577-582
92. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C *et al.* **Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study.** *Transplantation* 2003;75(3):330-334
93. Grotz WH, Rump LC, Niessen A *et al.* **Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation.** *Transplantation* 1998;66:1004-1008
94. McCloskey E, Selby P, Davies M *et al.* **Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study.** *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):728-736
95. Boutsen Y, Yamart J, Esselinckx W *et al.* **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;16:104-112
96. Reid IR, Alexander CJ, King AR *et al.* **Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD).** *Lancet* 1998;1:143-146
97. Aris RM, Lester GE, Renner JB *et al.* **Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:941-946
98. Fan SL, Kumar S, Cunningham J. **Long-term effects on bone mineral density of pamidronate given at the time of renal transplantation.** *Kidney Int* 2003;63(6):2275-2279
99. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G *et al.* **Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients.** *J Bone Miner Res*

- 2001;16(11):2111-2117
100. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A *et al.* **Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis.** *Transplant Proc* 2003;35(4):1393-1395
  101. Wallach S, Cohen S, Reid DM *et al.* **Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy.** *Calcif Tissue Int* 2000;67:227-285
  102. Lane NE, Sanchez S, Modin GW *et al.* **Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial.** *J Clin Invest* 1998;102:1627-1633
  103. Lane NE, Sanchez S, Modin GW *et al.* **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.** *J Bone Miner Res* 2000;15:944-951
  104. Hock JM, Gera I. **Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone.** *J Bone Miner Res* 1992;7:65-72
  105. Tam CS, Heersche JN, Murray *et al.* **Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration.** *Endocrinology* 1982;110:506-512
  106. Reginster JY, Minnie HW, Sorensen OH *et al.* **Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
  107. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al.* **Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial.** *JAMA* 1999;282(14):1344-1352
  108. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E *et al.* **Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment.** *JAMA* 2001;286:2815-2822
  109. Naganathan V, Jones G, Nash P *et al.* **Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. Prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use.** *Arch Intern Med* 2000;160:2917-2922
  110. Franchimont N, Canalis E. **Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease.** *Autoimmunity Reviews* 2003;2:224-228
  111. Yamada H. **Long-term effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Folia Endocrinol Jap* 1989;65:603-614
  112. Patlas N, Golomb G, Yaffe P *et al.* **Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats.** *Teratology* 1999;60:68-73
  113. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. **Pharmacovigilance study of alendronate in England.** *Osteoporos Int* 2003;14:507-514