

Osteoporosi da glucocorticoidi e malattie reumatiche. Patogenesi, prevenzione e trattamento

Glucocorticoid-induced osteoporosis and rheumatic diseases. Pathogenesis, prevention and treatment

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

SUMMARY

Glucocorticoids (GC) are diffusely used to treat a wide variety of inflammatory and autoimmune disorders, including rheumatic diseases. GC-induced osteoporosis (GIO) is the most common and serious side-effect for patients receiving GC. Loss of bone mineral density (BMD) is greatest in the first few months of GC use; fracture (Fx) risk is significantly increased at the spine and hip on doses even as low as 2.5 mg of prednisolone daily; Fx risk increases rapidly from the onset of therapy and, for a given BMD, is higher in GIO than in postmenopausal OP.

General measures to reduce bone loss include use of the lowest effective dose; consideration of alternative routes of administration; adequate calcium and vitamin D supplementation. Today, results from large randomised controlled clinical trials provide evidence that bone loss and Fx may be prevented through the use of bone sparing agents (hormone therapy, bisphosphonates, PTH 1-34). Bisphosphonates (alendronate, risedronate) are first-choice therapy for the prevention and treatment of GIO; patients at high risk for Fx, for example those in post-menopausal status or aged ≥ 65 years and those with a prior fragility Fx, should be advised to start bone-protective therapy at the time of starting GC.

Due to the prevalence of GC use, it is imperative that there be a greater awareness of GIO and of therapies that may be offered to patients both for prevention and treatment.

Reumatismo, 2006; 58(1):11-21

EPIDEMIOLOGIA

Dopo gli anni '50 con la disponibilità di preparati sintetici, caratterizzati da minor effetti di tipo sodio-ritentivo, i glucocorticoidi (GC) sono divenuti farmaci pressochè insostituibili per il trattamento di numerose malattie infiammatorie ed autoimmuni (1). Se le malattie di tipo respiratorio (asma bronchiale, BPCO) rappresentano le indicazioni più frequenti alla loro prescrizione (2, 3), i reumatismi infiammatori e le malattie autoimmuni di tipo reumatologico rappresentano le prevalenti indicazioni

al loro impiego cronico (2). In particolare negli ultimi anni, in cui è stato possibile evidenziare che nell'artrite reumatoide (AR), uno dei più diffusi reumatismi infiammatori, il 90% delle erosioni si realizza nei primi due anni dall'esordio (4), rendendo più aggressivo l'approccio terapeutico alla malattia (5, 6), i GC vengono sempre più frequentemente associati ai nuovi e potenti farmaci di fondo (metotrexate, ciclosporina, leflunomide, anti-TNF α) (7). Pertanto, pur esistendo ancora controversie sulla reale efficacia dei GC nel ritardare la comparsa di erosioni e la progressione del danno articolare (8-11), le linee guida dell'American College of Rheumatology (12) ne prevedono l'impiego, se pur a bassi dosaggi, già all'esordio della malattia. Il diffuso utilizzo dei GC è apparso peraltro caratterizzato da tutta una serie di effetti collaterali (1) nell'ambito dei quali l'osteoporosi (OP) e le fratture rappresentano quelli più drammatici per frequenza ed impatto clinico. Il rischio di frattura in corso di

Indirizzo per la corrispondenza:

Di Munno Ombretta

U.O. Reumatologia

Dipartimento di Medicina Interna

Università di Pisa

Via Roma, 67

56100 Pisa, Italy

E-mail: odimunno@int.med.unipi.it

Tabella I - Studio caso-controllo. Soggetti con qualunque Fx (n = 124.655). Per ogni caso, tre controlli (n = 373.962) comparabili per età e sesso.

Variabile	Avambraccio (20.035 casi/ 60.030 controlli)	Femore (10.530 casi/ 31.535 controlli)	Colonna (3.364 casi/ 10.079 controlli)
Mai assunti	1,00	1,00	1,00
<2,5 mg die*	0,99 (0,89-1,09)	0,97 (0,87-1,08)	1,16 (0,95-1,41)
2,5-7,49 mg die*	1,14 (0,98-1,33)	1,27 (1,11-1,44)	1,54 (1,18-1,99)
≥7,5 mg die*	1,19 (0,99-1,43)	1,45 (1,25-1,69)	2,08 (1,54-2,79)
*mg die di prednisolone equivalente			

trattamento cronico con GC, valutato intorno al 20% per dosi giornaliere ≤ 5 mg e intorno al 60% per dosi giornaliere ≥ 20 mg di prednisone equivalente, appare essere dose-dipendente (3, 13, 14): tuttavia un ampio studio epidemiologico di tipo osservazionale, condotto nel Regno Unito su oltre 244.000 pazienti in trattamento cronico con GC, ha evidenziato che già dosaggi giornalieri di 2,5 mg sono responsabili di un rischio relativo di 1,7 per le fratture di femore e di 2,6 per le fratture vertebrali (3). Un altro recente studio epidemiologico, condotto questa volta in Danimarca, su 124.655 pazienti con almeno una frattura di qualunque tipo e 373.962 controlli, ha confermato che già per dosaggi giornalieri $\geq 2,5$ mg si ha un incremento del rischio di frattura in generale e, più specificamente, di frattura femorale e vertebrale (15) (Tab. I).

I dati attualmente disponibili, riassunti nella tabella II evidenziano che non esiste una dose soglia per gli effetti ossei dei GC, (o tale soglia è comunque inferiore a quella comunemente identificata in 7,5 mg/die di prednisone equivalente) (3, 15), che la riduzione della BMD e l'incremento del rischio di fratture, preferenzialmente vertebrali, si verificano molto precocemente e persistono per tutta la durata della terapia, seppur di minore entità (14), che le fratture si riscontrano per valori di densità minerale ossea (BMD) più elevati rispetto a quelli di altri tipi di OP (13), come emerge dal confron-

to dei gruppi placebo dei trials clinici condotti nell'OP postmenopausale ed in quella indotta da GC (GIO), suggerendo alterazioni anche di tipo qualitativo (16).

PATOGENESI

I GC influenzano il metabolismo osseo attraverso numerosi meccanismi in parte diretti sulle cellule ossee, in parte mediati da complesse interazioni a livello locale e sistemico con ormoni, fattori di crescita e citochine (17, 18).

Effetti endocrino-metabolici

I GC riducono l'assorbimento intestinale di calcio (e di fosforo) con meccanismi non ancora ben conosciuti. Infatti l'interferenza con il metabolismo della vitamina D appare controversa e potrebbero esser implicati sia una ridotta sintesi della proteina vettore del calcio a livello intestinale sia una ridotta espressione dei recettori intestinali per la vitamina D (19). I GC sono anche responsabili di una aumentata eliminazione di calcio a livello renale per ridotto riassorbimento tubulare. L'ipocalcemia conseguente ai due meccanismi è stata ritenuta responsabile di un iperparatiroidismo secondario considerato, a sua volta, uno dei fattori responsabili della GIO; recentemente questo aspetto non è stato confermato e si ritiene che entri in gioco piuttosto una maggiore sensibilità dell'osteoblasto al PTH (20). Anche la sintesi di ormoni sessuali viene inibita a vari livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con conseguente riduzione dei livelli circolanti di tali ormoni sia nell'uomo che nella donna trattati cronicamente con tali farmaci (17).

Sono stati inoltre documentati, sia *in vivo* che *in vitro*, effetti inibitori sulla secrezione dell'ormone della crescita (GH), del fattore di crescita insulino-simile (IGF1), del TGF α , delle proteine morfogenetiche ossee (BMP2) ed una aumentata espressione della collagenasi-3 (enzima che degrada il col-

Tabella II

- Non esiste una dose "soglia" di sicurezza per gli effetti dei GC sullo scheletro ($\geq 2,5$ mg/die di prednisone equivalente)
- L'osso trabecolare è preferenzialmente interessato
- La riduzione di massa ossea (5-15%) si verifica rapidamente (primi 6-12 mesi) dopo l'inizio della terapia con GC
- Il rischio di frattura aumenta rapidamente (75% entro primi 3 mesi) dopo l'inizio della terapia con GC
- Le fratture si verificano per valori di BMD più elevati di quelli di altri tipi di OP suggerendo alterazioni di tipo qualitativo non vertebrali

lagene di tipo 1 e 2), con effetti negativi sulla neoformazione ossea, anche a livello di sintesi della matrice (17, 21, 22).

Effetti sulle cellule ossee

Gli effetti diretti sulle cellule ossee rappresentano l'aspetto più rilevante della GIO.

La perdita di massa ossea si realizza in due fasi. La fase iniziale, precoce e rapida (Tab. III), è legata allo stimolo del riassorbimento osseo attraverso l'attivazione del sistema di citochine RANKL/OPG (23, 24). Tale sistema, che ha un ruolo chiave nella biologia dell'osteoclasto e del rimodellamento osseo (25), è costituito dal RANKL, una citochina appartenente alla famiglia dei TNF-legandi, espressa sia in una forma di membrana sulla superficie di cellule stromali/osteoblastiche sia in una forma solubile, che legandosi al suo recettore RANK, espresso su cellule della linea osteoclastica, stimola la differenziazione e attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. Altro componente di tale sistema è l'osteoprotegerina (OPG), una citochina solubile appartenente alla famiglia dei recettori per il TNF, espressa da cellule stromali/osteoblastiche, che funziona da recettore "trappola", con elevata affinità per il RANKL, a cui si lega, impedendo pertanto il legame RANKL/RANK. Alterazioni nel rapporto OPG/RANK/RANKL sono dunque critiche nella patogenesi del danno osseo di molte malattie: OP postmenopausale, OP associata a malattie reumatiche (in particolare AR), OP associata a neoplasie maligne (mieloma multiplo, metastasi ossee), malattia di Paget (26). Anche la GIO è caratterizzata, almeno in una prima fase, da tale alterato rapporto. Infatti i GC, come molte citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-11, IL-17, TNF α), ormoni (PTH, PTHrP) e prostaglandine (PGE $_2$), aumentano l'espressione del RANKL ed inibiscono la produzione dell'OPG da parte degli osteoblasti: ne conseguono un' aumentata differenziazione e attivazione degli osteoclasti ed una ridotta apoptosi (23, 26, 28) con soppressione dei livelli sierici di OPG (29).

La fase tardiva e più lenta della perdita di massa os-

sea (Tab III), si realizza invece per inadeguata neoformazione conseguente a ridotta osteoblastogenesi a livello del midollo osseo (inibizione del fattore di differenziazione osteoblastica cfba1), inibita attività osteoblastica ed aumentata apoptosi di osteoblasti e di osteociti (17, 24).

Gli osteociti, cellule osteoblastiche che hanno esaurito la loro funzione nelle unità multicellulari ossee (BMU) e che vengono "murate" nella matrice mineralizzata, sono infatti coinvolti dagli effetti proapoptotici dei GC (30, 31). Il loro ruolo è di mecano-sensori, deputati cioè a segnalare alle "lining cells" presenti nelle BMU a riposo, attraverso i loro processi dendritici intracanalicolari, la necessità di attivazione delle BMU per riparare i microdanni che si verificano nello scheletro (24, 32). La loro apoptosi è stata recentemente identificata come uno dei meccanismi critici per la GIO, responsabile del rapido incremento del rischio di fratture e dell'insorgenza di osteonecrosi in alcuni pazienti, soprattutto pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), in trattamento cronico con GC (32). L'apoptosi degli osteoblasti/osteociti, che induce alterazioni di tipo qualitativo della struttura ossea, appare anche supportare l'evidenza clinica che i GC aumentano il rischio di fratture con meccanismi indipendenti, almeno in parte, dalla BMD (13, 31).

MECCANISMI RECETTORIALI E PRE-RECETTORIALI DELLA RISPOSTA AI GC

Il trattamento con GC in pazienti che spesso differiscono per età, sesso e tipo di malattia, mette in evidenza che la risposta clinica, a parità di dose utilizzata, può variare molto da individuo ad individuo, sia in termini di efficacia che di effetti collaterali. I possibili meccanismi di una modulazione della risposta ai GC sono stati recentemente identificati sia a livello recettoriale (33-35) che pre-recettoriale (36, 37), con aspetti di particolare interesse nel trattamento delle malattie reumatiche (34).

Meccanismi recettoriali

I GC esplicano i loro effetti antinfiammatori ed immunomodulatori principalmente attraverso meccanismi di tipo genomico legandosi a recettori citosolici (1, 33) dei quali sono state identificate due isoforme. L'isoforma α è quella che regola la trascrizione genica delle proteine, l'isoforma β è quella che interferisce con tale trascrizione: il preval-

Tabella III - GC e Massa Ossea

- | |
|---|
| <p>I GC riducono la massa ossea in 2 fasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fase precoce rapida (dopo 7-10 giorni) per eccessivo riassorbimento
 <ul style="list-style-type: none"> ↓ apoptosi osteoclasti (↑ RANKL, ↓ OPG) • fase tardiva, più lenta, per inadeguata formazione
 <ul style="list-style-type: none"> ↑ apoptosi osteoblasti/osteociti |
|---|

re di una delle due isoforme pertanto induce o inibisce la sintesi delle proteine regolatrici, responsabili degli effetti farmacologici dei GC (33, 34).

Questo modello di tipo genomico si è recentemente ampliato attraverso l'identificazione di meccanismi non genomici mediati in parte da recettori di membrana, che potrebbero essere responsabili degli effetti rapidi (prevalentemente di tipo antinfiammatorio) dei GC (33). La presenza e quantità di tali recettori potrebbero pertanto avere un ruolo aggiuntivo nella modulazione della risposta clinica ai GC, in particolare quando questi vengono impiegati ad alti dosaggi in bolo (34), modalità largamente diffusa in ambito reumatologico. Per ciò che riguarda gli effetti genomici, recenti studi hanno documentato un'aumentata espressione ad opera di citochine pro-infiammatorie (IL1, IL2, TNF α) (38) dell'isoforma β "inattivante" del recettore citosolico, mentre per ciò che riguarda gli effetti non genomici, una elevata espressione di recettori di membrana, potenziata dall'attività di malattia, è stata identificata nei monociti periferici di pazienti con AR (39). L'attivazione dei meccanismi genomici e non genomici nelle malattie infiammatorie autoimmuni come l'AR, potrebbe pertanto avere un ruolo nella patogenesi delle stesse ed essere al contempo responsabile di alcuni aspetti di "resistenza" che spesso si riscontrano in corso di trattamento con GC (35, 38, 39).

Meccanismi pre-recettoriali

La risposta tissutale ai GC è, almeno in parte, regolata a livello pre-recettoriale dall'espressione degli enzimi 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -HSDs) che catalizzano l'interconversione del cortisone inattivo a cortisolo attivo (36, 37). Si identificano due isoforme degli enzimi 11 β -HSDs: l'isoforma di tipo 1 (11 β -HSD1) ad azione riduttiva, attivante, e l'isoforma di tipo 2 (11 β -HSD2) ad azione ossidativa, inattivante. L'interconversione tra queste due isoforme espresse in molti tessuti "target" dei GC, incluse le cellule ossee umane (40) ne regola pertanto gli effetti a livello locale, amplificandoli o attenuandoli. La recente individuazione dell'11 β -HSD1 in osteoblasti umani e la dimostrazione di una sua aumentata espressione ad opera dei GC, esogeni ed endogeni, dell'età, delle citochine proinfiammatorie (IL1 e TNF α) (41, 42) ne ha fatto identificare il ruolo chiave nell'amplificare la risposta ossea ai GC che si osserva nei pazienti anziani e in quelli con reumatismi infiammatori come l'AR, nei quali il rischio di OP e fratture risulta particolarmente elevato (21, 43).

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Nonostante un'ampia documentazione di tipo epidemiologico e fisiopatologico degli effetti dei GC sull'osso, sia in termini di OP che di fratture, il loro impatto è ancora sottovalutato, non soltanto da parte dei pazienti ma anche dalla stessa classe medica (44, 45). Infatti la percentuale di pazienti in trattamento con GC che riceve una qualunque forma di prevenzione o terapia per l'OP, oscilla fra il 14% (46) ed il 21% (47) ed in meno del 10% di tali pazienti viene richiesta una misurazione della BMD (47), come emerge da indagini condotte fra medici di medicina generale (46) e medici specialisti (48-50). Nell'ambito dei vari specialisti, i reumatologi risultano essere i più sensibili al problema della GIO, che considerano uno dei tre più importanti effetti collaterali della terapia cronica con GC, anche per le basse dosi (47, 50). I farmaci disponibili per la prevenzione primaria (prevenzione della riduzione della BMD in pazienti che iniziano ad assumere GC) e per quella secondaria o trattamento (prevenzione di ulteriore riduzione di BMD e di fratture in pazienti che già assumono GC) (17, 43, 51) sono numerosi (calcio e vitamina D, estrogeni e testosterone, bisfosfonati, paratormone) ovviamente con differenze in termini di prescrivibilità ed efficacia.

Misure generali

In considerazione della rapidità dei loro effetti ossei, in tutti i pazienti che iniziano ad assumere GC, indipendentemente dalla dose, purchè per un periodo che si presume sarà >3 mesi, si rende necessaria la rapida adozione di misure generali (Tab. IV) (52-55). Tali misure prevedono la sensibilizzazione dei pazienti per il rischio di OP, la correzione di fattori di rischio modificabili per OP, la supplementazione con calcio (1,2-1,5 g/die) e vitamina D (600-800 UI/die) controllando calcemia e calciuria quando si utilizzino le forme attivate (1,25(OH) $_2$ VitD, 25(OH) VitD, 1-alfacalcidolo), la riduzione dell'apporto di sodio a non più di 2 g/die (una elevata eliminazione urinaria di sodio aumenta infatti la perdita urinaria di calcio che si aggiunge a quella legata all'effetto ipercalcicurico dei GC) (56). Per ciò che riguarda l'assunzione di GC si consiglia di utilizzare la dose minima efficace, preferibilmente in dose unica mattutina (per non interferire con la cortisolemia endogena e quindi con il ritmo di produzione del CRF ipotalamico e dell'ACTH ipofisario) (1), ricorrendo se possibile, alla somministrazione a giorni alterni o a modalità alternative (topica, intrartico-

Tabella IV - Misure generali di prevenzione della GIO.

- Sensibilizzare i pazienti per il rischio di OP
- Correggere i fattori di rischio modificabili per OP: deficit di ormoni sessuali, fumo, alcool, sedentarietà, basso BMI (<19 Kg/m²), 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-D₃) con supplementazione farmacologica (600-800 IU/die di vitamina D₃)
- Ridurre l'apporto giornaliero di sodio (≤2 g/die)
- Utilizzare la dose minima efficace di GC preferibilmente in unica somministrazione mattutina (eventualmente a giorni alterni) e se possibile, ricorrere a vie alternative di somministrazione (topica, intrarticolare, inalatoria, boli *ev*)

lare, inalatoria, in boli *ev*), considerate a minor rischio per la BMD e le fratture. A tal proposito recenti indagini epidemiologiche e metanalisi di studi controllati hanno messo in evidenza nuovi aspetti relativi alla "sicurezza" di tali modalità alternative (15, 57). La somministrazione topica (cutanea, rettale, oculare, endonasale) (15) e quella intrarticolare (58, 59) non sembrano in realtà aumentare il rischio di frattura, nemmeno per gli alti dosaggi. Più controverso appare invece l'impatto osseo dei GC per via inalatoria (15, 57, 60, 61) anche per differenze legate alla tipologia dei pazienti (donne in menopausa e non, uomini fumatori e non), al tipo di malattia respiratoria (asma bronchiale, BPCO), alla dose e tipo di GC inalatori e alle tecniche utilizzate, alla frequente associazione con GC orali. Tuttavia i più recenti studi e metanalisi evidenziano che anche tale via ha effetti negativi sulla BMD e sul rischio di fratture, in particolare per dosaggi elevati, nei pazienti anziani e forti fumatori, nelle donne in menopausa, nei bambini asmatici (15, 60-62). I GC in boli *ev* sono frequentemente utilizzati in ambito reumatologico per la loro rapida e rilevante efficacia clinica (1, 63): tale modalità di somministrazione non sopprime l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e non sembra causare OP (1). Un recente studio controllato ad un anno in pazienti con AR (64) ha confermato l'assenza di effetti negativi sulla BMD, mentre in pazienti con differenti malattie reumatiche valutati in un altro recente studio, il loro impiego per un periodo medio di sei mesi, ha ridotto significativamente la BMD (65): sembra pertanto prudente, anche per i GC in boli *ev*, l'adozione di misure farmacologiche preventive. Nessun vantaggio sulla comparsa di effetti sistemici è emerso dalla somministrazione a giorni alterni (66, 67).

Per ciò che riguarda infine l'utilizzo della terapia ormonale, tutte le linee guida ne fanno specifica menzione fra le misure generali per la correzione dell'ipogonadismo indotto dai GC e nella prevenzione e trattamento della GIO (52-55). Sia gli estrogeni che il testosterone hanno infatti aumentato signifi-

ficativamente la BMD, rispettivamente i primi in pazienti di sesso femminile con differenti malattie reumatiche (LES, AR) in età premenopausale (68) e postmenopausale (69, 70), il secondo in pazienti di sesso maschile (71, 72).

Tuttavia i risultati di due recenti studi controllati che hanno valutato, su un ampio numero di donne in menopausa, il profilo rischi/benefici sia della terapia combinata estro-progestinica (73) che della sola terapia estrogenica (74), hanno messo in evidenza un aumentato profilo di rischio per ciò che riguarda le malattie cardiovascolari ed il tumore della mammella. Pertanto, pur essendo emersa da tali trattamenti una efficacia antifratturativa significativa sia per le fratture femorali che per le quelle vertebrali cliniche (73, 74), l'FDA (10 febbraio 2004) e più recentemente la U.S. Preventive Services Task Force (75) ne raccomandano l'uso per il più breve tempo possibile e alla minima dose efficace, solo per attenuare la sintomatologia climaterica e migliorare la qualità di vita di pazienti opportunamente selezionate per profilo rischi/benefici. Qualche perplessità è insorta pertanto nella comunità scientifica anche per ciò che riguarda i possibili rischi della terapia con testosterone (76), ma studi condotti a lungo termine e su larga scala non sono al momento disponibili. Comunque tutte le rassegne e gli articoli più recenti sulla prevenzione e terapia della GIO (43, 77, 78) esortano a molta precauzione nell'impiego della terapia ormonale.

Calcio e Vitamina D

La supplementazione con calcio e vitamina D, che ha un ruolo primario nell'ambito delle misure generali da adottare per correggere l'ipovitaminosi D indotta dai GC (79, 80), è raccomandata anche come associazione ad altri farmaci impiegati nel trattamento della GIO (52-55). Tale supplementazione appare essere di particolare rilievo anche alla luce di aspetti recentemente emersi: la diffusa ipovitaminosi D documentata nella popolazione generale (79) e nei pazienti affetti da malattie reumatiche come

AR (81) e LES (82) nei quali c'è la controindicazione pressochè assoluta all'esposizione prolungata ai raggi solari, il ruolo immunomodulatore di T e B linfociti attivati, identificatosi come uno dei molteplici effetti non osteo-metabolici della vitamina D (83) di particolare rilievo nelle malattie autoimmuni come l'AR (84), la sclerosi multipla e il diabete di tipo 1 (83). L'impiego di calcio e vitamina D come unico trattamento (sia in associazione che da soli) ha dimostrato invece un significativo incremento della BMD soltanto in alcune tipologie di pazienti come pazienti anziani con polimialgia reumatica (85) o pazienti che avevano da poco iniziato la terapia con GC (86). Le metanalisi più recenti evidenziano che nel trattamento della GIO la vitamina D (ed i suoi metaboliti attivi) risulta efficace sulla BMD più del solo calcio o di nessuna terapia e l'effetto sulla riduzione delle fratture è nullo (87, 88). La mancanza di un effetto antifratturativo significativo è documentata del resto anche dall'analisi dei gruppi di controllo dei trials clinici condotti nella GIO (89-93) che, per motivi etici, ricevevano una supplementazione di calcio e vitamina D: in questi gruppi non solo non si registrava un aumento significativo della BMD, ma si aveva addirittura un significativo aumento dell'incidenza di nuove fratture vertebrali.

Bisfosfonati

I risultati di numerosi trials clinici, in larga parte condotti in pazienti con malattie reumatiche (LES, AR, polimialgia reumatica), hanno dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati (BFs) sia nel mantenimento e/o incremento della BMD, sia nella riduzione dell'incidenza delle fratture (89-93); tale efficacia clinica trova la sua spiegazione fisiopatologica in quelli che sono gli stessi meccanismi di azione dei BFs. I BFs inducono infatti l'apoptosi degli osteoclasti (94, 95) e prevengono quella degli osteoblasti e degli osteociti (96), contrapponendosi a due dei principali meccanismi ossei dei GC. I BFs sono attualmente considerati la terapia di scelta della GIO in tutte le linee guida (52-55) e nelle più recenti rassegne di aggiornamento (43, 77, 78). Fra i BFs disponibili, alendronato e risedronato sono gli unici attualmente approvati nel trattamento e recentemente an-

che nella prevenzione della GIO. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha infatti recentemente ridefinito la Nota 79 (GU 4-11-2004) prevedendo la rimborsabilità di alendronato e risedronato anche per la prevenzione primaria, limitatamente ad alcune categorie di pazienti (donne in menopausa e uomini >50 anni in trattamento con dosi >5 mg/die di prednisone equivalente da ≥ 3 mesi). La Nota prevede, sia nella profilassi primaria che in quella secondaria, un impiego dei BFs tardivo (≥ 3 dall'inizio del trattamento con GC) rispetto a quanto raccomandato a livello internazionale: c'è infatti un consenso unanime nell'iniziare la terapia osteoprotettiva in concomitanza con quella steroidea, particolarmente nelle categorie di pazienti a rischio elevato come pazienti che presentino già una o più fratture, che siano in menopausa, che abbiano ≥ 65 anni di età (43, 52-55, 77, 78). La Nota non fa invece alcun riferimento alla misurazione della BMD né al valore di questa, come criterio di prescrivibilità dei BFs. In realtà manca un uniforme consenso da parte di quelle società scientifiche che ne fanno specifica menzione (52-55) sul valore soglia della BMD (T-score) da adottare per iniziare il trattamento osteoprotettivo (Tab. V) e una delle più recenti (54) indica genericamente una ridotta BMD. Tale difformità riflette l'evidenza clinica di una soglia di frattura differente nella GIO e nell'OP postmenopausale, con un rischio fratturativo molto più elevato nella prima, a parità o per valori addirittura superiori di BMD. Non sono posti invece limiti alla durata del trattamento che dovrebbe in realtà esser proseguito per tutto il periodo di assunzione dei GC, come raccomandato dalle linee guida internazionali: infatti gli effetti negativi sulla BMD e sul rischio di frattura, anche se di minor entità rispetto alla fase iniziale, permangono per tutta la durata della terapia con GC e l'interruzione dei BFs è responsabile di una importante perdita di BMD (98).

Paratormone

Il paratormone (PTH) e più specificamente il hPTH(1-34), recentemente introdotto nella terapia dell'OP postmenopausale (99), è stato utilizzato in pazienti in trattamento cronico con GC e terapia ormonale sostitutiva (100). Dopo un anno di terapia con PTH si è ottenuto un incremento significativo

Tabella V - BMD (Valore soglia di T-score) ed intervento terapeutico nella GIO.

- American College of Rheumatology, 2001 (52)	<-1
- UK Consensus Group, 2002 (53)	<-1,5 o >-1,5 +1 (o più) fattori di rischio
- Department of Veterans Affairs, 2003 (54)	Ridotta BMD
- Dutch Society for Rheumatology Consensus document, 2004 (55)	<-2,5

della BMD lombare che si è mantenuto stabile nel follow-up di un anno dall'interruzione, accompagnandosi ad incremento significativo anche della BMD femorale (101). Al momento non disponiamo di studi prospettici per valutarne l'efficacia sulle fratture ed il farmaco non ha indicazione nella GIO: un suo possibile uso potrebbe essere riservato a quei pazienti non-responder al trattamento con BFs associati a calcio e vitamina D.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA GIO NELLE PAZIENTI IN ETÀ FERTILE E NEI GIOVANI

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 (AR, LES, dermatomiosite) (102). Gli studi clinici con alendronato, risedronato ed etidronato (89-92) hanno evidenziato che, nei piccoli sottogruppi di queste pazienti incluse negli studi, l'incidenza di fratture vertebrali è molto bassa e pertanto anche il rischio assoluto. Pertanto in queste pazienti appare importante l'adozione di tutte quelle misure generali già indicate, 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 premenopausale affette da LES (103) e l'impiego di un diuretico tiazidico, associato ad alfacalcidolo, ha ridotto l'ipercalcemia ed aumentato l'indice metacarpale in pazienti con connettiviti (104). Per ciò che riguarda invece l'impiego dei BFs, tutte le linee guida (52-55) ne raccomandano con precauzione l'uso in queste pazienti, sia per la lunga emivita nello scheletro, sia perchè in studi condotti nel ratto (105) 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'alendronato, condotto nel Regno Unito su circa 12000 pazienti, due pazienti in trattamento con alendronato in corso di gravidanza, non hanno presentato alcun problema sia per loro stesse che per i loro neonati (106). 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 fratture) informandone le pazienti stesse, adottare comunque metodi contraccettivi durante il trattamento e sospenderlo immediatamente in caso di gravidanza (102).

CONCLUSIONI

L'impiego cronico con GC ha un impatto negativo sulla BMD e si accompagna ad elevata incidenza di fratture. Tutti i pazienti che assumono GC, indipendentemente dalle dosi e dalle modalità di assunzione utilizzate, dovrebbero adottare precocemente misure preventive generali e se necessario, iniziare un trattamento osteoprotettivo con BFs (eventualmente terapia ormonale in casi accuratamente selezionati).

È importante sottolineare che in pazienti che presentino una o più fratture, nelle pazienti in età postmenopausale, in tutti i pazienti anziani, c'è l'indicazione assoluta al trattamento, indipendentemente dalla misurazione della BMD o dal suo valore (43, 97); tale trattamento, nell'ambito del quale alendronato e risedronato sono attualmente considerati i farmaci di prima scelta, deve essere proseguito almeno per tutta la durata dell'assunzione di GC; cautela deve essere posta nelle pazienti in età fertile e nei giovani che non abbiano ancora raggiunto la maturità scheletrica; il paratormone, hPTH(1-34), potrà rappresentare un'opzione alternativa ai BFs.

RIASSUNTO

I glucocorticoidi (GC) sono diffusamente utilizzati nelle malattie infiammatorie ed autoimmuni, incluse quelle reumatiche. L'osteoporosi (OP) indotta dai GC (GIO) rappresenta il più importante effetto collaterale dell'assunzione di GC. La riduzione della densità minerale ossea (BMD) ed il rischio di frattura aumentano rapidamente fin dall'inizio della terapia e si verificano già a dosi di 2,5 mg/die di prednisone equivalente.

La riduzione della BMD e l'incremento delle fratture possono essere prevenuti utilizzando farmaci osteoprotettivi (terapia ormonale, bisfosfonati, PTH 1-34). I bisfosfonati rappresentano la terapia di prima scelta nella prevenzione e trattamento della GIO e dovrebbero essere utilizzati precocemente, all'inizio dell'assunzione dei GC, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio (in menopausa, anziani o con ≥ 1 frattura).

Parole chiave - Glucocorticoidi, malattie reumatiche, osteoporosi, patogenesi, trattamento.

Key words - Glucocorticoids, rheumatic diseases, osteoporosis, pathogenesis, treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. In: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001; 823-40.
2. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105-11.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
4. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 71-3.
5. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31): S154-7.
6. Mullan RH, Bresnihan B. Disease-modifying anti-rheumatic drug therapy and structural damage in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31): S158-64.
7. Gossec L, Dougados M. Combination therapy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31): S174-8.
8. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-6.
9. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.
10. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
11. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 797-803.
12. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 328-46.
13. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
14. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005; 257: 374-84.
16. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 97-103.
17. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 235-53.
18. Di Munno O, Varenna M, Delle Sedie A, Casari S, Sinigaglia L. L'Osteoporosi indotta da corticosteroidi. *L'Endocrinologo* 2005; 6(2): 71-80.
19. Godschalk M, Levy J, Downs RW. Glucocorticoids decrease vitamin D receptor numbers and gene expression in human osteosarcoma cells. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 21-7.
20. 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.
21. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 593-8.
22. Delany AM, Durand D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF-1 transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1781-9.
23. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.
24. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
25. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
26. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-5.
27. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC. Stimulation of Osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-9.
28. Sivagurunathan S, Muir ML, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoid on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 390-98.
29. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-82.
30. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145: 1835-41.
31. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 14: 1061-6.
32. Manolagas S. Corticosteroid and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1001-5.
33. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M,

- Wehling M. Multiple actions of steroid hormones - A focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513-55.
34. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Glucocorticoid treatment of rheumatic disease revisited. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 761-7.
 35. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A, Szefer SJ, Surs W, Minshall E et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med* 1997; 186: 1567-74.
 36. Stewart PM, Krozoski ZS. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999; 57: 249-324.
 37. Canalis E, Delany AM. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, an amplifier of glucocorticoid action in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 987-90.
 38. Webster JC, Oakley, Jewell CM, Cidowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β isoform: A mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 6865-70.
 39. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D et al. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB J* 2004; 18: 70-80.
 40. Cooper MS, Walker EA, Bland R, Fraser WD, Hewison M, Stewart PM. Expression and functional consequences of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone* 2000; 27: 375-81.
 41. Cooper MS, Rabbit EH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M, Stewart PM. Osteoblastic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 979-86.
 42. Cooper MS, Bujalska I, Rabbit EH, Walker EA, Bland R, Sheppard MC et al. MODulation of 42. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1037-44.
 43. Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Bio Mol Biol* 2004; 88: 337-49.
 44. Hart SR, Green B. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe. *Postgrad Med J* 2002; 78: 242-3.
 45. Chantler IW, Davie MW, Evans SF, Rees JS. Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 350-2.
 46. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tartesfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313: 344-6.
 47. Mudano A, Allison J, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol* 2001; 28: 1298-305.
 48. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3136-42.
 49. Yood RA, Harrold LR, Fish L, Cernieux J, Emami S et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1322-7.
 50. Buckley LM, Marquez M, Hudson JO, Downs RW, Vacek P et al. Variations in physicians' judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician specialty. *J Rheumatol* 1998; 25: 2195-202.
 51. Di Munno O, Doga M, Delle Sedie A, Giustina A. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi: fisiopatologia, prevenzione e trattamento. *Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati* 2004; 5: 3-20.
 52. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis:2001 update. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
 53. Compston J on behalf of Guidelines Writing Group (2002). Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians of London, UK.
 54. 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: 2619-24.
 55. Geusens PP, de Nijs RNJ, Lems WF, Laan RF, Struijs A et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 324-5.
 56. Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994; 1997-2005.
 57. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Mineral Res* 2001; 16: 581-8.
 58. Dent PB, Walker N. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 475-80.
 59. Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(2): 277-282.
 60. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E et al. Inhaled corticosteroid effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003; 14: 179-90.
 61. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 2004; 125: 1859-76.
 62. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased

- risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004; 15: 785-91.
63. Youssef PP, Haynes DR, Triantafyllou S, Parker A, Gamble JR, Roberts-Thompson PJ et al. Effects of pulse methylprednisolone on inflammatory mediators in peripheral blood, synovial fluid, and synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1400-8.
 64. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1083-7.
 65. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 940-4.
 66. Gluck O, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 892-8.
 67. Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 615-20.
 68. Kung AW, Chan TM, Lau CS, Wong RW, Yeung SS. 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: 1239-44.
 69. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-505.
 70. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. 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.
 71. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173-7.
 72. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3167-76.
 73. 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: 321-33.
 74. 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: 1701-12.
 75. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-60.
 76. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-92.
 77. Reid IR. Steroid-induced osteoporosis. *Adv Osteoporotic Fract Manag* 2003; 2: 79-87.
 78. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004; 26: 1-14.
 79. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 579-86.
 80. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
 81. Perez-Edo L, Diez-Perez A, Marinoso L, Valles A, Serrano S, Carbonell J. Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 285-90.
 82. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28: 2535-9.
 83. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl): 1678S-88S.
 84. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (1): 72-7.
 85. 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: 202-7.
 86. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
 87. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Mawet A, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol 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: 301-10.
 88. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1512-26.
 89. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F et al. Alendronate for the prevention and treat-

- ment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
90. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
 91. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-13.
 92. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodman A et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
 93. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD 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: 202-11.
 94. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
 95. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonates-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002; 109: 1041-8.
 96. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas S, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.
 97. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. Prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2917-22.
 98. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, Liberman UA, Poubelle PE, Daifotis AG et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients. A retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1102-8.
 99. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
 100. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-33.
 101. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. 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.
 102. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2003; 2: 224-8.
 103. Lambrinouaki I, Chan DT, Lau CS et al. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1759-63.
 104. Yamada H. Long-term effect of 1 α -hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Folia Endocrinol Jap* 1989; 65: 603-14.
 105. Patlas N, Golomb G, Yaffe P et al. Transapertal effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68-73.
 106. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003; 14: 507-14.