

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo?

María Pilar Aguado Acín

Servicio de Reumatología. Hospital La Paz. Madrid. España.

Introducción

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIGC) es en frecuencia la segunda causa de osteoporosis, después de la posmenopáusica, y la primera causa de osteoporosis secundaria, y se la considera el paradigma de la osteoporosis inducida por fármacos. Las fracturas vertebrales son también la consecuencia más frecuente de la administración crónica de glucocorticoides (GC), y un 30-50% de estos pacientes podrán tener una fractura¹, aunque sólo un tercio de las fracturas vertebrales son sintomáticas². Además los GC tienen un amplio uso y eficacia comprobada en numerosas enfermedades, y no es de extrañar que para los reumatólogos la OIGC se convirtiera en un problema clínico frecuente, ya que la artritis reumatoide y la polimialgia reumática son las enfermedades que con más frecuencia se asocian al uso de GC, sólo después de las enfermedades del sistema respiratorio como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma³.

Trataremos de revisar los aspectos más actuales de la patogenia de la OIGC y cómo abordarla desde una perspectiva clínica de prevención y tratamiento.

Etiopatogenia de la OIGC

La etiopatogenia de la OIGC es multifactorial y comprende efectos sistémicos y efectos locales óseos (fig. 1). Además de los conocidos efectos de los GC disminuyendo las hormonas sexuales y produciendo una miopatía que puede predisponer al aumento de caídas, tradicionalmente se ha explicado la patogénesis de la OIGC como un aumento de la pérdida ósea producida por el hiperparatiroidismo secundario que tiene lugar por la acción de los GC, que disminuyen la absorción del calcio intestinal y aumentan su excreción urinaria.

Y aunque no se descarta que pueda haber un efecto funcional de los GC en la dinámica de la secreción de pa-

ratirina (PTH) (con una disminución de la liberación continua o tónica para hacerse más pulsátil o cíclica), las diferencias de índole clínica (con diferente localización de la fractura), densitométrica (con diferente afectación del hueso trabecular y cortical) e histomorfométrica (con diferente alteración del *turnover* óseo) entre la osteoporosis desarrollada en el hiperparatiroidismo primario y la corticoidea, además de no haberse encontrado un aumento consistente de PTH sérica en los pacientes en tratamiento con GC, han cuestionado que sea el hiperparatiroidismo el principal mecanismo patogénico en la osteoporosis corticoidea. Por otro lado, no dejaría de ser paradójica la recientemente demostrada eficacia de la PTH en el tratamiento de la OIGC si su principal mecanismo productor fuera un exceso de esa hormona⁴.

Todo lo anterior, junto con los hallazgos histomorfométricos de biopsias de pacientes con OIGC, donde lo que se aprecia es una afectación predominante del hueso trabecular con una disminución de los parámetros de formación ósea, llevó a Manolagas et al⁵ a proponer que el hecho más significativo en la patogenia de la OIGC es una disfunción osteoblástica que resulta en una disminución de la formación ósea, con un incompleto relleno de la laguna de remodelado óseo.

Los GC tienen un efecto directo en las células óseas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (fig. 2)⁶. En los osteoblastos producen una disminución de su número y su función, así como un aumento de su apoptosis, con la consiguiente disminución de la formación ósea. En el osteocito aumentan también su apoptosis, con una disminución de la reparación del daño microóseo⁷. Los GC actúan también aumentando la osteoclastogénesis, y esta acción la ejercen, al menos en parte, a través del osteoblasto, ya que aumentan la expresión por éste del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) y disminuyen la expresión de la osteoprotegerina (OPG) con el incremento del cociente RANKL/OPG, lo que origina un aumento de los osteoclastos y la superficie ósea que sufre resorción⁵.

La OIGC ocurriría, pues, en dos fases (fig. 1): una inicial rápida, con un aumento de la resorción ósea, explicada antes por la teoría del hiperparatiroidismo secundario y, tras las últimas evidencias científicas, por la acción de los GC sobre el sistema OPG/RANKL, y

Correspondencia: Dra. M.P. Aguado.
Hospital Universitario La Paz.
Servicio de Reumatología. Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.
Correo electrónico: paguado.hulp@salud.madrid.org

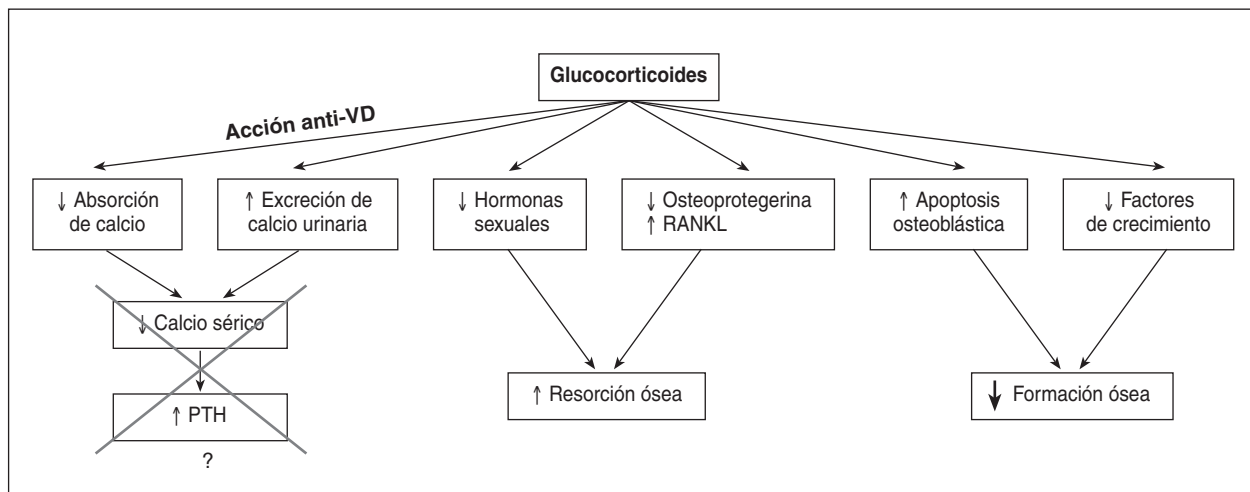


Figura 1. Patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. PTH: paratirina; RANKL: ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B; VD: vitamina D. (Adaptado de Rubin et al⁶.)

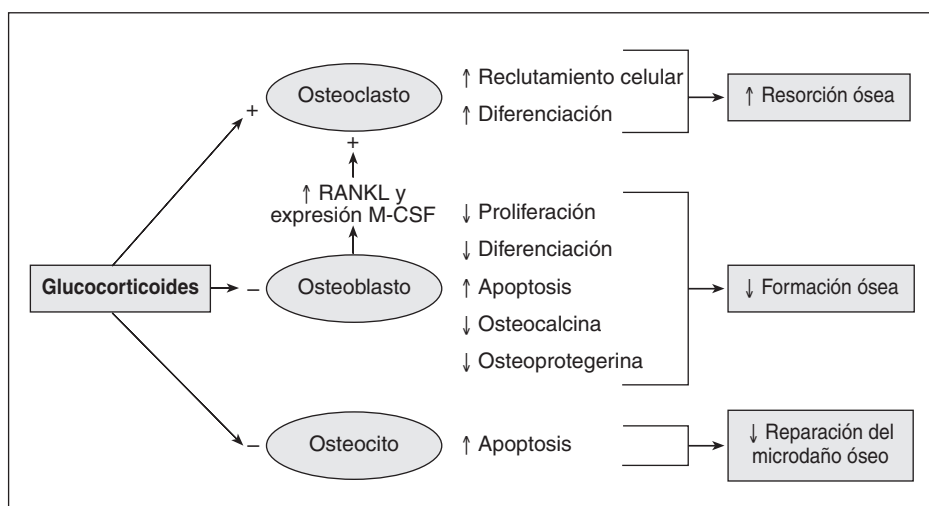


Figura 2. Efectos directos de los glucocorticoides en las células óseas. (Adaptado de Mazziotti et al⁶.)

otra fase más lenta y progresiva, en la que predomina una disminución de la formación ósea y que, a la postre, es la característica principal de la OIGC.

Además de los citados efectos directos, la acción de los GC está mediada por alteraciones de los factores de crecimiento óseos y sus proteínas de transporte, entre otros menor producción de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) y factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2), contribuyendo así a la disminución de la formación ósea⁸.

Además, las citocinas proinflamatorias producidas por la enfermedad subyacente contra la que se emplea los GC pueden contribuir y/o perpetuar la pérdida ósea producida por ellos. Así, la interleucina (IL) 1β y el fac-

tor de necrosis tumoral alfa (TNFα) pueden modular las isoenzimas de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (enzima que controla la interconversión de la cortisona inactiva a cortisol activo), con lo que aumenta la sensibilidad celular a las concentraciones de GC y se potencia sus efectos^{6,8}.

Riesgo de osteoporosis y fractura en el paciente en tratamiento con glucocorticoides

La mayoría de las personas que toman GC pierden hueso, como se desprende del análisis de datos prospectivos recientes basados en los resultados obtenidos de grupos a placebo en ensayos clínicos⁹; esa disminución

de la masa ósea es más pronunciada en los primeros 3-6 meses de tratamiento y afecta sobre todo al hueso trabecular¹⁰. Desde una perspectiva clínica, lo primero que nos planteamos al evaluar al paciente en tratamiento con GC es conocer cuál es la dosis o la duración de la terapia esteroidea que consideramos de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

La pérdida ósea depende de la dosis y la duración del tratamiento¹⁰, pero parece que no existe una dosis segura. El estudio retrospectivo obtenido de la General Practice Research Database en el Reino Unido identificó a 240.000 pacientes que tomaban corticoides. El riesgo relativo de fractura, tanto en columna vertebral como en cadera, aumentó de manera dependiente de la dosis, respecto a población control, ya con dosis de 2,5-7,5 mg/día de prednisona¹¹. Se considera¹² que los pacientes que reciben tratamiento con 5 mg/día de prednisona (o su equivalente) durante más de 3 meses tienen aumentado su riesgo de fractura. Por otro lado, en un metaanálisis reciente, el tratamiento tanto actual como previo con corticoides se mostró como factor predictor del riesgo de fractura independientemente del valor de densidad mineral ósea (DMO) y de que hubiera fracturas previas¹³.

El riesgo de fractura aumenta con la dosis acumulada, pero cuando se suspende el tratamiento con GC el riesgo de fractura disminuye de la misma manera, independientemente de la dosis total alcanzada. Asimismo, la dosis diaria influye en el riesgo de fractura de una forma aún más estrecha que la dosis acumulada¹⁴.

La pérdida ósea producida por los GC administrados por vía oral es proporcional a su potencia antiinflamatoria, y la administración a días alternos no supone ningún beneficio para el hueso¹⁵. Los GC inhalados pueden asociarse a una disminución leve de la masa ósea, y en cuanto al riesgo de fractura, los diferentes estudios dan resultados contradictorios, posiblemente debido a los efectos de la enfermedad subyacente, diferencias en las potencias y las dosis de los corticoides empleados y el uso intermitente de esteroides orales¹⁶⁻¹⁸.

Además de disminuir la masa ósea, los GC parecen influir en otros aspectos no cuantitativos de la calidad ósea ya que, como se aprecia en un estudio de Van Staa et al¹⁹, cuando se analiza la incidencia de fractura vertebral según el *T-score* en columna lumbar y en cadera, los individuos tratados con GC parecen tener mayor riesgo de fractura, con cualquier grado de DMO, que sus controles no tratados con GC. Cuando se estudia la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres premenopáusicas tratadas con altas dosis de corticoides, no hubo diferencias significativas en la DMO entre las pacientes que se fracturaban y las que no, y el 43% de las mujeres que tuvieron fracturas mostraron valores de DMO normales²⁰. Por todo ello, y al igual que ocurre en la osteoporosis posmenopáusica, se intenta establecer los factores de riesgo clínico que pudieran predecir el riesgo individual de fractura del paciente en corticoterapia crónica²¹.

Mientras tanto, la mayoría de las guías de práctica clínica^{12,22-27} recomiendan establecer el riesgo de fractura, mediante la realización de DEXA en columna y en cadera, a todos los pacientes que han sido tratados con corticoterapia crónica (5-7,5 mg/día) o van a comenzarla con una duración probable de más de 3 meses. Se aconseja monitorización densitométrica cada 6-12 meses y se establece que la DMO debe ser considerada un factor de riesgo de fractura, pero no el único factor de decisión terapéutica, ya que pacientes con alto riesgo clínico podrían comenzar terapia sin medición de la DMO.

Prevención y tratamiento de la OIGC

En la OIGC, la pérdida de masa ósea se produce de una forma rápida sobre todo en los primeros 3-6 meses. Desde un punto de vista clínico, lo óptimo sería la prevención primaria en pacientes que inician el tratamiento esteroideo. Sin embargo, en pacientes que llevan ya un tiempo con corticoides, el tratamiento serviría para estabilizar y/o aumentar la masa ósea y disminuir el riesgo de fractura. Las diferentes guías y recomendaciones^{12,22-27} adoptan la estrategia «nunca es demasiado pronto y nunca es demasiado tarde para tratar»²⁶. La prevención en la OIGC resulta coste-efectiva²⁸ porque el tratamiento puede limitarse al período de exposición a los GC, el riesgo de fractura es mayor y la fractura puede suceder muy pronto.

El abordaje terapéutico comienza con una serie de medidas generales, como tratar con la mínima dosis esteroidea posible y ejercicio físico y considerar la restricción sódica y el uso de tiacidas si la hipercalciuria es > 4 mg/kg de peso. Los diferentes tratamientos farmacológicos empleados tratan de actuar sobre los distintos mecanismos patogénicos de la OIGC (fig. 1).

Suplementos de calcio y vitamina D

Para actuar contra los efectos de los GC en el metabolismo del calcio, en lo que se ha denominado acción antivitamina D⁴, se aconseja suplementar con 1.500 mg/día de calcio y se establece la necesidad de suplementar con vitamina D, generalmente individualizando la dosis. Los estudios realizados con calcio y vitamina D comparados con calcio solo o placebo muestran que enlentecen pero no detienen la pérdida ósea inducida por esteroides, y carecemos de datos concluyentes de su eficacia en disminuir la incidencia de fractura^{29,30}.

Análogos de la vitamina D

Los metabolitos activos calcitriol y alfalcidol actuarían sobre el denominado síndrome de deficiencia de hormona-D que se produce en la OIGC^{31,32}, a cuya aparición también contribuye la inflamación producida

por la enfermedad subyacente. Datos experimentales indican que los GC disminuyen la expresión y alteran la función de los receptores de la vitamina D, por lo que impiden la acción del calcitriol en los órganos diana. Además las citocinas producidas por la enfermedad subyacente, que actúan de la misma forma, contribuyen a la producción de este síndrome³¹.

En un reciente metaanálisis³³ los análogos activos de la vitamina D utilizados en ensayos clínicos de prevención y tratamiento de la OIGC preservaban la DMO de forma más eficaz que el tratamiento sólo con la suplementación habitual de calcio y vitamina D₃, y además mostraron eficacia en disminuir la incidencia de fractura vertebral. Sin embargo, ese mismo metaanálisis objetivó que, cuando se los compara con los bisfosfonatos, los análogos de la vitamina D muestran una eficacia menor. Su uso requiere además una estrecha vigilancia de la calcemia y de la calciuria, lo que hace que se los considere una segunda opción de tratamiento, por detrás de los bisfosfonatos^{26,27}.

Bisfosfonatos

Otro escalón patogénico sobre el que sería racional actuar es modificar el efecto precoz de los GC en la resorción ósea, con lo que se justifica el uso de terapias anti-resortivas como los bisfosfonatos. En estudios realizados en osteoblastos humanos, la dexametasona inhibió la expresión de OPG y aumentó la de RANKL de manera dependiente de la dosis y el tiempo³⁴. Asimismo, los bisfosfonatos disminuyen la expresión de RANKL inducida por los GC³⁵. Los bisfosfonatos orales etidronato, alendronato y risedronato han mostrado en diferentes estudios su eficacia para la prevención³⁶⁻³⁹ y el tratamiento^{37,40,41} de la OIGC disminuyendo la incidencia de fractura vertebral, en general ya durante el primer año de tratamiento. Los resultados fueron más evidentes en mujeres posmenopáusicas, pero varones y mujeres premenopáusicas también se beneficiaron.

Estudios recientes han utilizado bisfosfonatos parenterales. El pamidronato intravenoso cíclico administrado cada 3 meses se ha mostrado eficaz, con aumento de la DMO⁴², y la administración de 2 mg de ibandronato intravenoso cíclico cada 3 meses durante 3 años mostró eficacia en disminuir la incidencia de fractura vertebral comparada con el análogo de la vitamina D alfacalcidol⁴³. Recientemente, el alendronato se ha mostrado también más eficaz que el alfacalcidol en el aumento de DMO y la reducción de fractura vertebral morfométrica en un estudio de prevención de la OIGC⁴⁴.

Terapia hormonal

Sobre la base de la disminución de hormonas sexuales que los corticoides producen, se ha intentado el trata-

miento hormonal, pero la evidencia disponible se limita a 2 estudios, uno realizado en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con estrógenos⁴⁵ y otro realizado en varones con asma e hipogonadismo tratados con testosterona⁴⁶, en los que la terapia hormonal fue eficaz y aumentó la DMO. Tras los resultados del estudio WHI, el uso de terapia hormonal es aún más controvertido, pero se sigue otorgándole un papel en pacientes con hipogonadismo. Por otro lado los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) no han sido evaluados de manera definitiva en la OIGC.

Paratirina

En la osteoporosis en cuyo mecanismo patogénico predomina la disminución de la formación ósea, el nuevo fármaco osteoformador disponible teriparatida podría tener un papel primordial. En un estudio⁴⁷ realizado en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con estrógenos y prednisona, el tratamiento diario con teriparatida aumentó la DMO vertebral, que se mantuvo tras suspender la PTH⁴⁸. Ese estudio no fue diseñado para estudiar la eficacia contra las fracturas.

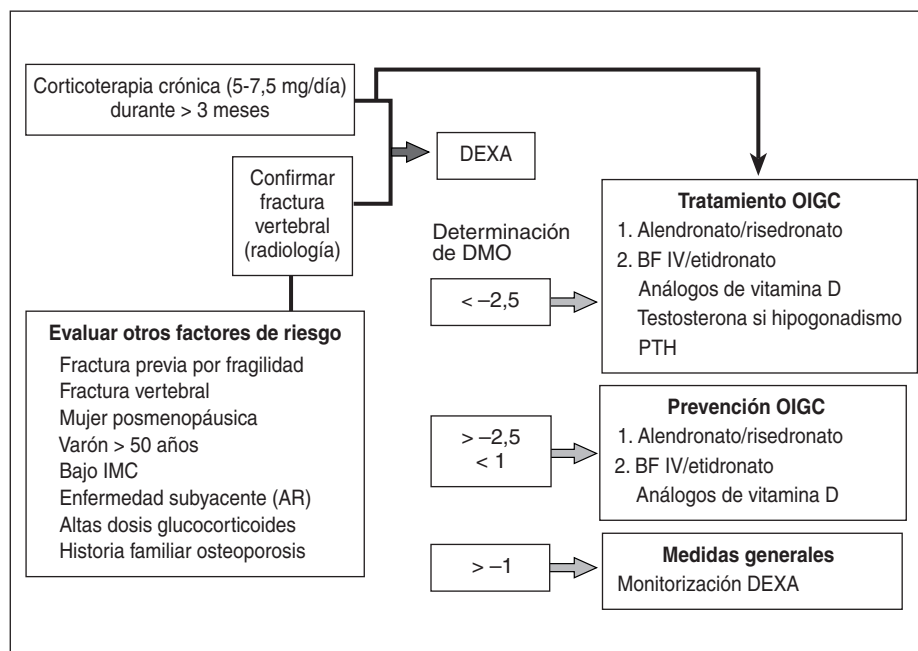
Perspectivas futuras

Se está investigando diferentes moléculas (anticuerpos antiesclerostínicos, vitamina K₂, calbindina-D28, ligando CD40) que, actuando sobre diferentes escalones patogénicos, abren nuevas perspectivas terapéuticas en el tratamiento de la OIGC. De especial interés, por su avanzado desarrollo, es el denosumab, anticuerpo monoclonal capaz de interferir con la señal ósea del sistema RANK-RANKL, por lo que puede ser una terapia anti-resortiva efectiva en la OIGC⁴⁹.

Actuación clínica

En general, las guías apoyan el inicio precoz de una terapia antiosteoporótica en pacientes tratados con GC^{12,22-27} (fig. 3). Señalan que el tratamiento está indicado en pacientes en tratamiento crónico con dosis mayores de 5-7,5 mg diarios de prednisona (o su equivalente) e historia personal de fracturas o factores clínicos de riesgo elevado de desarrollo de osteoporosis y en pacientes con bajo riesgo clínico de osteoporosis pero *T-score* < -1 por DEXA¹². En pacientes con bajo riesgo clínico y *T-score* > -1, se aconseja la monitorización con densitometría e iniciar tratamiento si hay una disminución de la DMO vertebral de al menos un 3-4% después de 1 año con GC.

Figura 3. Actuación clínica en la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIGC). AR: artritis reumatoide; BF IV: bisfosfonatos intravenosos; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PTH: paratirina. (Adaptado de Sambrook²⁶.)



Como tratamiento de primera elección se recomienda un bisfosfonato (alendronato y risedronato primero y etidronato o bisfosfonatos intravenosos como alternativa), y como segunda opción los análogos de la vitamina D, PTH como tratamiento en casos de osteoporosis establecida y terapia hormonal en algunos casos de hipogonadismo²⁶.

Se menciona en todas las recomendaciones la especial precaución con el tratamiento con bisfosfonatos en mujeres premenopáusicas que deseen tener hijos, debido a la larga vida media de los bisfosfonatos y su potencial daño teratogénico.

Finalmente, es necesario incidir en la necesidad de sensibilizar a los clínicos respecto al problema de la OIGC. En trabajos recientes³ se ha puesto de manifiesto que son aún muy pocos los enfermos tratados de forma continua con GC que reciben algún tipo de intervención encaminada a reducir la acción nociva de estos fármacos sobre el hueso. Sólo un tercio de las fracturas vertebrales producidas por GC son sintomáticas. Por lo tanto, la prevención de la OIGC requiere una actitud de alerta para su diagnóstico y tratamiento.

Bibliografía

- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994;96:115-23.
- Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, De Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253-9.
- Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2005;16:2168-74.
- 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.
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1061-6.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:144-9.
- Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1001-5.
- Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004;34:593-8.
- Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999. Issue 1. Art. No. CD001347. DOI: 10.1002/14651858. CD001347.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2002;13:777-87.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
- ACR ad hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 update. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-503.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 2000;39:1383-9.
- Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum.* 1981;24:892-8.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:581-8.
- Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1392-7.
- Lau E, Mandani M, Tu K. Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med.* 2003;114:142-5.

19. 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.
20. Kumagal S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005;32:863-9.
21. Van Staa TP, Geusens P, Pols HAP, De Laet C, Leufkens HGM, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJ Med.* 2005;98:191-8.
22. Bone and Tooth Society of Great Britain, Royal College of Physicians, and National Osteoporosis Society. Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. London: Royal College of Physicians; 2003.
23. Geusens PP, De Nijs RNJ, Lems WF, Laan RFJM, Struijs A, van Staa TP, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:324-5.
24. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int.* 2006;17:8-19.
25. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol.* 2006. doi:10.1007/s10067-006-0315-1.
26. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:176-8.
27. Adachi JD, Papaioannou A. In whom and how to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Best Practice Res Clin Rheumatol.* 2005;19:1039-64.
28. Buckley M, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2003;30:132-8.
29. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. Art. No.: CD000952. DOI: 10.1002/14651858. CD000952.
30. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillesdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol.* 1996;23:995-1000.
31. Sambrook PN, Schacht E. D-hormones alfacalcidol and calcitriol for prevention and treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2005;32 Suppl 76:1-3.
32. Orimo H, Schacht E. The D-hormone analog alfacalcidol: the pioneer beyond the horizon of osteoporosis treatment. *J Rheumatol.* 2005;32 Suppl 76:4-10.
33. Nijs RNJ, Jacobs JNG, Algra A, Lems WF, Bijlsma JNJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporosis Int.* 2004;15:589-602.
34. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140:4382-9.
35. Kobayashi A, Hirano F, Makino I. The inhibitory effect of bisphosphonates on glucocorticoid-induced RANKL expression in human cells. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:480-4.
36. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337:382-7.
37. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
38. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, 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.
39. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res.* 2001;16:104-12.
40. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-years 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.
41. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S. 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.
42. Cauza E, Etamad M, Winkler F, Hanusch-Enserer H, Partsch G, Noske H, et al. Pamidronate increases bone mineral density in women with postmenopausal or steroid-induced osteoporosis. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:431-6.
43. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorensen F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis Int.* 2003;14:801-7.
44. Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, Laan RFJ, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:675-84.
45. 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.
46. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapelton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med.* 1996;156:1173-7.
47. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998;102:1627-33.
48. Lane NE, Sánchez 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;15:944-51.
49. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.