

Osteoporosis por glucocorticoides

C. Gómez Vaquero

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. España.

Introducción

Los glucocorticoides (GC) se utilizan en el tratamiento de un gran número de enfermedades inflamatorias. Los efectos beneficiosos que se derivan de su administración son incuestionables y, tras su introducción en la práctica clínica, el pronóstico de estos procesos ha mejorado de forma considerable. Desgraciadamente, de la administración de los GC se derivan múltiples efectos secundarios¹; la osteoporosis es el más frecuente y uno de los que más distorsiona la calidad de vida de los pacientes².

El problema adquiere gran dimensión si se tiene en cuenta que la frecuencia de utilización de GC orales durante al menos 3 meses se encuentra cercana al 0,5% en la población general y al 1,4% en los sujetos mayores de 55 años³. En población diana, como es el caso de los pacientes afectados de artritis reumatoidea, el porcentaje se eleva sensiblemente⁴. Así, la osteoporosis inducida por GC es la tercera causa más frecuente de osteoporosis, después de la osteoporosis posmenopáusica y la osteoporosis senil.

La pérdida de masa ósea es dependiente de la dosis y se produce hasta en el 33% de los pacientes en tratamiento con dosis bajas, el 71% con dosis moderadas y el 80% con dosis elevadas⁵. La acción deletérea no es uniforme a lo largo de todo el período de administración: se habla de una fase inicial de pérdida rápida que dura unos meses y que puede llegar a suponer una pérdida del 12%, seguida de una fase lenta con pérdida de entre 2-5% anual⁶.

Los pacientes que reciben tratamiento oral con GC presentan un aumento de la incidencia de fracturas que acontecen fundamentalmente en los primeros meses de tratamiento y en las zonas del esqueleto con alto contenido de hueso trabecular⁷; el riesgo de fractura aumenta en todo el intervalo de dosis⁸. En un estudio en el que se analizó 669 pacientes con fractura vertebral de naturaleza osteoporótica, diagnosticados a lo largo de un período de 10 años, se identificó el antecedente de tratamiento prolon-

gado con GC en 117 enfermos⁹. La relación densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fractura en la osteoporosis por GC no es lineal; mientras que en la osteoporosis posmenopáusica la disminución de una desviación estándar del T-score equivale a doblar el riesgo de fractura, en la osteoporosis inducida por GC, el riesgo se multiplica por 6¹⁰.

La acción osteopenizante de los GC administrados por vía oral es proporcional a su potencia antiinflamatoria y la administración a días alternos no supone ningún beneficio para el hueso. La aplicación por vía tópica o compartimental no determina efectos sistémicos relevantes. Los GC administrados por vía inhalatoria, aunque pueden asociarse a un cierto descenso de la masa ósea, no parece que aumenten la frecuencia de fracturas¹¹.

En un paciente que toma GC, es preciso considerar también el efecto nocivo ejercido por factores intrínsecos al individuo o relacionados con la enfermedad que obliga a la administración de tratamiento esteroideo. El grado de pérdida ósea inducido por los GC es más intenso en niños, mujeres posmenopáusicas y ancianos. De igual forma, los trastornos hormonales inducidos por la enfermedad de base, el efecto sistémico de los mediadores de la inflamación o la acción de otros fármacos administrados concomitantemente pueden explicar una parte de la variabilidad de la DMO de un paciente que está recibiendo GC. Por este motivo, en paralelo a su efecto deletéreo, los GC pueden ejercer una acción beneficiosa sobre la masa ósea al ayudar a controlar la actividad de la enfermedad de base¹².

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la osteoporosis por GC es multifactorial y comprende efectos sistémicos y efectos locales óseos. Durante la terapéutica glucocorticoides, la secreción hipofisaria de gonadotropinas y la producción gonadal y suprarrenal de hormonas sexuales se inhiben¹³. Los GC pueden inducir una miopatía que compromete esencialmente a los músculos proximales de las extremidades inferiores, ocasiona una pérdida del efecto anabólico que ejercen los distintos grupos musculares sobre la DMO y determina un aumento de la inestabilidad y del riesgo de caída¹⁴. Los GC disminuyen la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y regulan las concentraciones séricas

Correspondencia: Dra. C. Gómez Vaquero.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet. Barcelona. España.
Correo electrónico: carmen.gomez@csb.scs.es

de varios de sus ligandos¹⁵. Sobre el metabolismo del calcio, los GC ejercen varios efectos: a dosis de 10 mg de prednisona, la absorción intestinal de calcio disminuye por un mecanismo independiente de la acción de la vitamina D¹⁶; a dosis de 20 mg de prednisona, la excreción urinaria de calcio aumenta por disminución de la reabsorción tubular, especialmente en el contexto de una dieta rica en sodio¹⁷. Como consecuencia de estos 2 efectos, sería esperable una disminución de la calcemia y un hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, las diferencias clínicas e histomorfométricas entre la osteoporosis inducida por GC y el hiperparatiroidismo parecen ir en contra de esta suposición¹⁸.

Los mecanismos de acción moleculares de los GC sobre las células óseas se conocen únicamente de forma parcial¹⁹. El receptor de los GC es un factor de transcripción que se localiza en el citoplasma y se activa al unirse a la molécula de glucocorticoide; entonces se transloca al núcleo celular, se une a regiones promotoras de genes y activa su transcripción; es el mecanismo de transactivación. La transrepresión la ejerce de 2 maneras: mediante unión a regiones represoras de la transcripción o evitando la acción de otras moléculas promotoras. La producción por los osteoblastos de 2 de las proteínas fundamentales de la matriz ósea, el colágeno tipo I y la osteocalcina, se inhibe por transrepresión. La acción de los GC sobre los osteoclastos se explica, al menos en parte, por sus efectos sobre el sistema OPG/RANKL. El ligando de la osteoprotegerina (OPG), una proteína de superficie de los osteoblastos, al interactuar con los osteoclastos inmaduros, estimula su diferenciación a osteoclastos maduros, activa su función e inhibe su apoptosis. La OPG actúa como un receptor soluble del ligando y evita su unión a los osteoclastos y su acción deletérea sobre el hueso. Los GC aumentan la síntesis del ligando por un mecanismo de transactivación y disminuyen la OPG vía transrepresión²⁰.

Los efectos genómicos se inician por lo menos 30 min después de la administración de los GC. Se especula con la existencia de 2 mecanismos de acción no genómicos. El mecanismo de acción no genómico inespecífico se inicia a los pocos segundos de la administración de los GC y puede producirse por interacción directa con la membrana celular. Los efectos no genómicos específicos se inician a los pocos minutos de la administración de los GC y se producen mediante la unión a receptores de membrana. En diversas líneas celulares no óseas, se han demostrado efectos proapoptóticos que se correlacionan con la expresión de receptores de membrana para GC. Los GC producen apoptosis de las células osteoblásticas por un mecanismo desconocido, que cabe especular que sea un mecanismo no genómico específico²¹.

El resultado global es un hueso que, por histomorfometría, presenta unas trabéculas adelgazadas más

que perforadas y en el que el grosor del osteoide y la tasa de mineralización están disminuidos. La alteración fundamental en la osteoporosis inducida por los GC radica en una reducción de la formación de hueso más que a un incremento de la resorción²¹. Además, los GC promueven la apoptosis de los osteoblastos y de los osteocitos²². Se cree que los osteocitos son los responsables de detectar el daño microscópico en el hueso y de transmitir las señales adecuadas para que se inicie el proceso de reparación. Una reducción marcada del número de osteocitos comportaría una alteración de este mecanismo y una mayor fragilidad ósea. La apoptosis de los osteocitos es un elemento clave para explicar el rapidísimo incremento del riesgo de fractura que se produce tras la instauración de la terapia con GC²³.

Prevención y tratamiento

La pérdida ósea inducida por los GC es un fenómeno reversible al suspender el tratamiento²⁴ y puede evitarse en gran medida. La práctica totalidad de los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis se han ensayado en el tratamiento de la pérdida ósea inducida por los GC, no así en su prevención. En general, se trata de estudios de corta duración, en los que la densidad mineral ósea, evaluada por densitometría, es la principal medida final de desenlace. Existen pocos estudios en los que se valore la prevención de la fractura inducida por GC. Únicamente, la combinación de calcio y vitamina D y los bisfosfonatos (etidronato, alendronato y risedronato) han demostrado ser eficaces en la prevención de las fracturas inducidas por GC²⁵.

En un estudio sobre el coste-efectividad de la prevención de fracturas vertebrales en mujeres tratadas con GC, se examinó el coste-efectividad de un año de tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, etidronato cíclico y alendronato/risedronato en la prevención de fracturas vertebrales en 4 grupos de mujeres no osteoporóticas de diferente edad y DMO basal que iniciaban tratamiento con dosis moderadas de GC. Los autores concluyeron que la administración de suplementos de calcio y vitamina D y de bisfosfonatos de bajo coste disminuye el riesgo de fractura vertebral con un coste aceptable y que su uso debería ser valorado al iniciar un tratamiento con GC en mujeres no osteoporóticas²⁶. La prevención de las fracturas en la osteoporosis inducida por GC es más coste-efectiva que en la osteoporosis posmenopáusica porque el tratamiento preventivo puede limitarse al período de exposición a los GC, porque el riesgo de fractura es mayor y porque la fractura puede aparecer muy pronto.

Respecto al tratamiento de la osteoporosis por GC, en los últimos años se ha testado la eficacia de diversas modalidades de intervención farmacológica.

Los ensayos efectuados con vitamina D más calcio²⁷, etidronato²⁸⁻³⁵, alendronato³⁶⁻³⁹ y risedronato⁴⁰⁻⁴³ han demostrado capacidad de aumentar la DMO y de reducir el riesgo de fractura vertebral. El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es capaz de aumentar la DMO, pero aún se desconoce si es efectivo en la reducción del riesgo de fractura⁴⁴⁻⁴⁶; no se han publicado estudios en los que se evalúe la eficacia del raloxifeno. La calcitonina, administrada por vía parenteral o intranasal, parece aumentar la DMO en la columna lumbar⁴⁷⁻⁵³. La hormona paratiroidea podría ser una alternativa útil en el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC, pero la información de que se dispone es todavía escasa^{54,55}. El flúor parece incrementar la DMO en la columna lumbar⁵⁶⁻⁵⁹.

Antes de pasar a las recomendaciones de prevención y tratamiento de la osteoporosis por GC, es necesario incidir en la necesidad de sensibilizar a los clínicos respecto a este problema. En trabajos recientes^{60,61} se ha puesto de manifiesto que son aún muy pocos los enfermos tratados de forma continuada con GC que reciben algún tipo de intervención encaminada a reducir la acción nociva de estos fármacos sobre el hueso.

En todos los casos, debe aplicarse un conjunto de medidas no farmacológicas que resultan especialmente útiles. Se indicará al paciente que no fume, que su ingesta enólica sea moderada, que siga una dieta hiposódica y que practique ejercicio físico de forma regular. En lo posible, deberá evitar la realización de actividades que comporten una sollicitación excesiva de la columna vertebral. Si se evidencia que se está instaurando una miopatía, se programarán ejercicios específicos de potenciación de la musculatura. Es necesario actuar de forma integral sobre el riesgo de caída, especialmente cuando la enfermedad de base afecta al aparato locomotor.

El American College of Rheumatology (ACR) recomienda la aplicación de las medidas no farmacológicas y asegurar una correcta ingesta de calcio y vitamina D en todos los pacientes a los que se prescriban GC. Se precisan unos requerimientos de calcio de 1.500 mg/día, por lo que habitualmente debe recurrirse a los suplementos farmacológicos; se administra junto con vitamina D, a dosis de 400 UI/día en los pacientes de edad inferior a 60-65 años y de 800 UI/día en los de más edad. Si al inicio del tratamiento se prevé que va a durar más de 3 meses y se van a administrar dosis superiores a 5 mg/día de prednisona, la ACR recomienda la administración de un bisfosfonato. Cuando un paciente ya está en tratamiento con GC, la indicación del tratamiento con bisfosfonatos se recomienda únicamente si el T-score de la columna lumbar se halla por debajo de -1. El THS se reserva a los pacientes con clínica de hipogonadismo y la calcitonina, en caso de intolerancia a los bisfosfonatos²⁵.

Bibliografía

1. 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.
2. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Prev Med* 2003;36:243-9.
3. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313: 344-6.
4. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.
5. Schäcke H, Döcke W, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96: 23-43.
6. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
7. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA. Evaluation of factors associated with glucocorticoid induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:361-8.
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
9. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. Analysis of 669 patients diagnosed over a 10-year period. *J Rheumatol* 2001;28:2289-93.
10. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:326-32.
11. 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.
12. Nolla JM, Roig Escofet D. Osteoporosis secundarias. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000; p. 685-90.
13. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:973-82.
14. Nolla Solé JM, Valverde García J. Los glucocorticoides. En: Egidio J, Gómez Reino J, Herrero-Beaumont G, Rodríguez de la Serna A, editores. Manual de inflamación. Madrid: Medical and Marketing, 1999; p. 425-36.
15. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:618-26.
16. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:235-53.
17. Gulko PS, Mullory AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:199-206.
18. 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.
19. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29:498-505.
20. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. 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.
21. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5681-5.
22. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2001;2:65-73.
23. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000;15:1001-5.

24. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risks of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
25. ACR ad hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.
26. Buckley LM, 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.
27. Amin S, La Valley 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;17:1512-21.
28. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemare S, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1118-23.
29. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
30. Wolfhagen FHJ, Van Buuren HR, Denouden JW, Hop WCJ, Van Leuven JPTM, Schalm SW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:325-30.
31. Skingle SJ, Crisp AJ. Increased bone density in patients on steroids with etidronate. *Lancet* 1994;344:543-4.
32. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheumatol* 1994;33:348-50.
33. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998;53:351-6.
34. Guesens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long-term corticosteroid treatment: a double blind, randomized, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:724-7.
35. Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000;27:2424-31.
36. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemare S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
37. Yilmaz L, Ozoran K, Gunduz OH, Ucan H, Yucel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65-9.
38. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
39. Emkey R, Delmas PD, Goemare S, Liberman VA, Poubelle PE, Daifotis AG, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1102-8.
40. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
41. Reid DM, Hughes RA, Laan RFM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
42. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
43. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
44. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.
45. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. The effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-505.
46. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-7.
47. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
48. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, Bianchi FA, Cividino AA, Craig GL, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:255-9.
49. Healy JH, Paget S, Williams-Roussio P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H, et al. A randomized controlled-trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73-80.
50. Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Uoti-Reilama K, Lahdentausta P, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996;23:1875-9.
51. Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994;49:1099-102.
52. Luengo M, Picado C, Del Río L, Gualabens N, Montserrat JM, Setoain J. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104-7.
53. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticosteroid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:35-9.
54. 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.
55. 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.
56. Lems WF, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Croone A, Haanen CM, Houben HHML, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:575-82.
57. Lems WF, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Van Veen GJM, Houben HHML, Haanen HCM, et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
58. Guaydier-Souquieres G, Kotzki PO, Sabatier JP, Basse-Cathalinat B, Loeb G. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. *Osteoporos Int* 1996;6:171-7.
59. Rizzoli R, Bonjour JP, Slosman DO, Chevalley T. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:39-46.
60. Van Staa TP, Leufkens GH, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
61. 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.