

Глюкокортикоидный остеопороз

Расширенный реферат статьи Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // N Engl J Med. 2018 Dec 27; 379 (26): 2547–2556.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

За последний месяц 75-летняя женщина с ревматической полимиалгией получала преднизон в дозе 20 мг ежедневно. План заключался в том, чтобы снизить дозу до 5 мг ежедневно в течение 6 месяцев. Учитывая типичную продолжительность лечения, ожидается, что она будет продолжать получать преднизон в течение двух лет. В остальном она здорова и не имеет личной или семейной истории переломов. Она не курит и не употребляет алкоголь. Ее рост 168 см, а вес 68 кг. Уровень сыворотки 25-гидрокси Витамина D составляет 30 нг на 1 мл (74 нмоль/л). Ее показатель минеральной плотности костной ткани составляет -1,2 на шейке бедра. Что бы вы посоветовали, чтобы предотвратить глюкокортикоидный остеопороз и перелом?

Примерно 1 % людей и 3 % пациентов старше 50 лет получают глюкокортикоиды (ГКС) по поводу аутоиммунных, воспалительных или онкологических заболеваний [1]. Длительное использование глюкокортикоидов сопровождается рядом осложнений. Низкотравматичные переломы являются наиболее частыми и тяжелыми, но при этом предотвратимы тяжелыми нежелательными явлениями на фоне приема глюкокортикоидов [2–4]. Риск переломов увеличивается с возрастом, дозой и продолжительностью терапии ГКС. На фоне приема ГКС чаще возникают переломы позвонков. Риск переломов позвонков увеличивается в течение трех месяцев после начала лечения и достигает пика к 12 месяцам [7, 8]. Относительный риск клинически диагностированных переломов позвонков и риск перелома бедра увеличивается примерно на 50 % среди пациентов, получающих от 2,5 до 7,5 мг преднизолона ежедневно [8]. В исследовании с периодом наблюдения от 6 месяцев до 10 лет глюкокортикоиды, принимаемые в очень высоких дозах, значительно увеличивали риск переломов позвонков; среди взрослых, получавших 30 мг преднизолона ежедневно (кумулятивная доза не менее 5 г), риск вертебральных переломов увеличивался в 14 раз, а риск перелома бедра — в 3 раза. Периодическое приме-

нение высоких доз глюкокортикоидов с кумулятивной дозой 1 г и менее оказывал меньшее влияние на риск переломов [8], в то время как использование высоких доз ингаляционных ГКС (эквивалентных дозе флутиказона ≥ 1000 мкг) более 4 лет незначительно повышало риск переломов (относительный риск 1,10; 95 % ДИ 1,02–1,19) [9].

Глюкокортикоиды оказывают прямые и непрямые эффекты на ремоделирование костной ткани. Снижение МПКТ происходит за счет увеличения экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), приводящего к увеличению числа остеокластов [4]. Апоптоз остеоцитов индуцирует остеолиз, который быстро приводит к повышенному риску переломов еще до снижения минеральной плотности кости. При назначении ГКС также наблюдается раннее уменьшение образования костной ткани в связи со снижением активации остеобластов и их ускоренным апоптозом. Непрямые эффекты глюкокортикоидов заключаются в снижении мышечной массы и предрасположенности к падениям, уменьшении ренальной реабсорбции кальция, снижении уровня половых стероидов и изменении характера секреции паратиреоидного гормона [10]. При прекращении терапии ГКС риск переломов быстро снижается. В проспективном исследовании

было продемонстрировано клинически значимое улучшение МПКТ в поясничном отделе позвоночника в течение 6 месяцев после отмены глюкокортикоидов [11]. В большом ретроспективном исследовании продемонстрирован высокий риск основных остеопоротических переломов среди пациентов с недавней длительной терапией ГКС, но не среди пациентов с интермиттирующим режимом назначения ГКС и больных, получавших ГКС в прошлом [12].

Лечение основного заболевания, по поводу которого требуется назначение ГКС, предполагает прием нескольких препаратов, выполнение большого количества исследований и частых визитов к врачу. Основное заболевание (например, ревматоидный артрит) и яркие нежелательные явления, связанные с ГКС (например, мышечная слабость и нарушение целостности кожных покровов), обычно находятся в центре внимания лечащих врачей. Кроме того, пациенты часто сопротивляются назначению антиостеопоротических препаратов, так как остеопороз в данный момент не влияет на их качество жизни, а многие больные к тому же обеспокоены риском развития редких осложнений на фоне антиостеопоротической терапии. Таким образом, диагностика и лечение остеопороза часто откладывается или игнорируется.

Стратегии

и доказательная база

Профилактика глюкокортикоид-индуцированных переломов заключается в выявлении пациентов, требующих медикаментозного лечения. Шкала оценки риска переломов FRAX (www.shef.ac.uk/frax/) учитывает множество факторов риска остеопороза (включая применение глюкокортикоидов) для прогнозирования 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и перелома шейки бедра у пациентов старше 40 лет [13]. Хотя риск переломов может быть рассчитан даже при неизвестном значении Т-критерия, пациентам, получающим ГКС, рекомендовано выполнение денситометрии для улучшения точности инструмента FRAX.

В инструменте FRAX при ответе «да» в поле, где указывается прием ГКС, подразумевается прием ГКС, эквивалентных преднизолону, в дозе от 2,5 до 7,5 мг в день. Однако анализ общей медицинской базы данных Великобритании показал, что среди пациентов, получающих преднизолон в дозе более 7,5 мг ежедневно, риск основных остеопоротических переломов, рассчитанный по шкале FRAX, должен быть увеличен на 15 %, а риск переломов бедра — на 20 % [14]. Тем не менее среди пациентов, получающих очень высокие дозы преднизолона (более 30 мг в день или кумулятивная доза более 5 г в год), данная поправка может занижать риск переломов. Другой слабой стороной шкалы FRAX является использование значения минеральной плотности кости в области бедра, тогда как глюкокортикоиды оказывают наиболее выраженное негативное влияние на трабекулярную кость в области позвоночника.

В настоящее время отсутствуют инструменты для оценки риска переломов среди пациентов моложе 40 лет. Значительно увеличивается риск и сокращается время до возникновения перелома по мере увеличения возраста пациента, получающего ГКС [15].

Лечение

Немедикаментозное лечение

Учитывая возможность восстановления костной массы, минимизация применения ГКС является ключевым фактором для предотвращения переломов. Для пациентов, принимающих ГКС, рекомендации по образу жизни, основанные на данных наблюдательных исследований у людей, не получающих глюкокортикоиды, включают в себя физические нагрузки («антигравитационные» физические нагрузки), поддержание нормального веса, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя и снижение риска падений.

Кальций и витамин D

Пациентам, получающим глюкокортикоиды, обычно рекомендуется адекватное потребление кальция (1000 мг в день) и витамина D (600–800 МЕ в день). Прием кальция и витамина D может иметь большее значение для больных, получающих ГКС, чем для населения в целом, потому что глюкокортикоиды приводят к повышенной экскреции кальция с мочой. В кокрейновском метаанализе было показано, что минеральная плотность в поясничном отделе позвоночника оказалась значительно выше у пациентов, получавших препараты кальция и витамина D, чем в группе плацебо (взвешенная средняя разница, 2,6 %; 95 % ДИ

0,7–4,5) [16]. В рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано, что препараты кальция и витамина D предотвращают снижение минеральной плотности кости в позвоночнике во время длительной терапии низкими дозами преднизолона (в среднем 5 мг в день) [17], но не могут полностью предотвратить потерю МПКТ у больных, которых переводили на высокие дозы ГКС (средняя доза 23 мг в день) [18]. Назначение препаратов кальция без витамина D не эффективно в предотвращении потери МПКТ [19]. Исследования, касающиеся влияния препаратов кальция и витамина D на риск переломов у пациентов, получающих глюкокортикоиды, отсутствуют.

Медикаментозное лечение

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2017 г. медикаментозное лечение для предотвращения повторных переломов предлагается всем пациентам, получающим глюкокортикоиды (доза преднизолона более 2,5 мг в день), с наличием остеопоротических переломов в анамнезе. Больным (мужчинам 50 лет и старше, женщинам в постменопаузе), принимающим глюкокортикоиды, и с Т-критерием в области позвоночника или шейки бедра –2,5 и менее также рекомендуется фармакотерапия. Пациентам 40 лет и старше, не соответствующим вышеуказанным критериям, медикаментозное лечение рекомендуется, если рассчитанный по FRAX 10-летний риск основных низкотравматичных переломов составляет не менее 20 % или риск перелома бедра — не менее 3 % (после увеличения на 15 % и 20 % для преднизолона в дозе более 7,5 мг в день соответственно) (таблица).

Таблица. Сравнение последних клинических рекомендаций по лечению глюкокортикоидного остеопороза

	Американская коллегия ревматологов	Европейская лига по борьбе с ревматизмом	Международная федерация остеопороза и Европейское общество по кальцинированным тканям	Рабочая группа по национальным клиническим рекомендациям по остеопорозу
Пациенты, требующие вмешательства	Все пациенты, принимающие от 2,5 мг и более преднизолона более 3 месяцев	Все пациенты, принимающие любую дозу преднизолона более 3 месяцев	Любой пациент с предшествующим переломом от 70 лет и старше или принимающий преднизолон в дозе 7,5 мг ежедневно в течение 3 месяцев; дозы для всех остальных варьируются в зависимости от национальных пороговых значений	Все пациенты, принимающие любую дозу преднизолона более 3 месяцев

	Американская коллегия ревматологов	Европейская лига по борьбе с ревматизмом	Международная федерация остеопороза и Европейское общество по кальцинированным тканям	Рабочая группа по национальным клиническим рекомендациям по остеопорозу
У кого проводить оценку МПКТ и исследовать динамику МПКТ	У всех пациентов от 40 лет старше и пациентов моложе 40 лет с низкотравматичными переломами в анамнезе или другими факторами риска; исследование в течение 6 месяцев после начала лечения ГКС. Повторное исследование каждые 2–3 года и каждые 1–3 года у взрослых от 40 лет и старше, получающих ГКС без лечения остеопороза	У женщин в пременопаузе или мужчин не старше 70 лет; не рекомендуется у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин, так как они получают лечение остеопороза независимо от значений МПКТ	У пациентов без перелома в анамнезе, моложе 70 лет, получающих суточную дозу преднизолона менее 7,5 мг; у пациентов, получающих ГКС с определенными интервалами (не уточняется)	Не уточняется
Поправка, используемая в инструменте FRAX для коррекции риска при дозе преднизолона > 7,5 мг	Риск основных остеопоротических переломов увеличивается на 15 %, и риск перелома бедра увеличивается на 20 %	Отсутствует	Риск основных остеопоротических переломов увеличивается на 15 %, и риск перелома бедра увеличивается на 20 %; при приеме менее 2,5 мг преднизолона в день риск основных остеопоротических переломов уменьшается на 20 %, а риск перелома бедра уменьшается на 35 %	Риск основных остеопоротических переломов увеличивается на 15 %, и риск перелома бедра увеличивается на 20 %; при приеме менее 2,5 мг преднизолона в день риск основных остеопоротических переломов уменьшается на 20 %, а риск перелома бедра уменьшается на 35 %
Назначение препаратов кальция и витамина D	800–1000 мг кальция ежедневно 600–800 МЕ витамина D ежедневно	Назначаются, если доза преднизолона составляет от 7,5 мг и более ежедневно; дозы кальция и витамина D не указаны	Назначаются при приеме ГКС более 3 месяцев; дозы кальция и витамина D не указаны	Назначаются при недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей
Показания для фармакологического лечения	Всем взрослым пациентам с остеопоротическим переломом в анамнезе; пациентам от 40 лет и старше с Т-критерием $\leq -2,5$ или ниже или риском по шкале FRAX ≥ 20 % для основных остеопоротических переломов или ≥ 3 % для переломов бедра; можно рассмотреть у пациентов от 40 лет и старше с риском по шкале FRAX от 10 до 19 % для основных остеопоротических переломов или > 1 до 2,9 % для переломов бедра, у взрослых моложе 40 лет с Т-критерием менее -3 и ежедневной дозой преднизолона более 7,5 мг, у взрослых с потерей МПКТ более 10 % за год в области бедра или позвоночника и у взрослых от 30 лет и старше, принимающих очень высокие дозы ГКС (≥ 30 мг в день) или имеющих высокую кумулятивную дозу (> 5 г в год)	Взрослым пациентам с переломом в анамнезе или принимающих более 15 мг преднизолона ежедневно; женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 70 лет, принимающим от 7,5 до 15 мг преднизолона ежедневно; женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 70 лет, принимающим от 7,5 до 15 мг преднизолона ежедневно с низким значением Т-критерия (значение не указано); взрослые пациентам, принимающим менее 7,5 мг преднизолона ежедневно с факторами риска и низким Т-критерием (значение не указано)	Взрослым пациентам с переломами в анамнезе или возрастом от 70 лет и старше или суточной дозой преднизолона от 7,5 мг и более; взрослым пациентам без переломов в анамнезе, возрастом моложе 70 лет или принимающим менее 7,5 мг преднизолона ежедневно с расчетным риском FRAX или Т-критерием, соответствующим показаниям для начала антиостеопоротической терапии (показания могут отличаться в разных странах)	Взрослым пациентам с остеопоротическим переломом в анамнезе или принимающим от 7,5 мг и более преднизолона ежедневно; женщинам и мужчинам от 70 лет и старше
Медикаментозное лечение	Терапия первой линии: пероральные бисфосфонаты; терапия второй линии (в порядке предпочтения): внутривенные бисфосфонаты, терипаратид, деносумаб, ралоксифен (только у женщин в постменопаузе, когда другие перечисленные препараты второй линии не могут быть назначены)	Бисфосфонаты в соответствии с критериями назначения и факторами риска (низкая МПКТ, женский пол, возраст от 70 лет и старше, постменопауза, дефицит массы тела, перелом в анамнезе)	Терапия первой линии: бисфосфонаты или терипаратид	Терапия первой линии: пероральные бисфосфонаты; терапия второй линии: внутривенные бисфосфонаты или терипаратид
Продолжительность медикаментозного лечения	В случае длительности терапии ГКС более 5 лет продолжить лечение при умеренном и высоком риске; в случае длительности терапии ГКС менее 5 лет продолжить лечение остеопороза на протяжении 5 лет при умеренном и высоком риске; прекратить лечение остеопороза при отмене ГКС при низком риске	Не уточняется	На всем протяжении терапии ГКС	На всем протяжении терапии ГКС

Бисфосфонаты

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедронат и ибандронат) увеличивают минеральную плотность костной ткани у пациентов, получающих глюкокортикоиды [24–29]. В кокрейновском обзоре 2016 г., включавшем 12 рандомизированных исследований и 1343 участника, больные, получавшие бисфосфонаты, имели на 43 % (95 % ДИ 9–65) более низкий риск новых низкотравматичных переломов позвоночника, чем участники, принимавшие кальций, витамин D или комбинацию кальция и витамина D; число пролеченных больных на одного излеченного для профилактики одного глюкокортикоид-индуцированного перелома позвонка составило 31 [30]. У пациентов, получавших бисфосфонаты по поводу остеопороза в течение 3–5 лет, серьезные нежелательные явления, включая атипичные переломы бедра и остеонекроз челюсти, возникали крайне редко (< 0,01 % и < 0,001 % соответственно) [31, 32]. С учетом низкой стоимости и хорошего профиля безопасности, пероральные бисфосфонаты рекомендованы в качестве терапии первой линии для предотвращения глюкокортикоид-индуцированных переломов. Внутривенные бисфосфонаты могут быть предпочтительны у пациентов с низкой приверженностью лечению или с наличием противопоказаний к пероральным бисфосфонатам.

Другие препараты

Терипаратид и абалопаратид являются анаболическими препаратами, стимулирующими образование кости [33, 34]. В исследовании, куда были включены 428 пациентов, получавших глюкокортикоиды, участники были рандомизированы в группу терипаратида или алендроната на 36 месяцев. В группе терипаратида продемонстрировано большее увеличение МПКТ в позвоночнике, чем в группе алендроната (11 % vs 5,3 %, $p < 0,001$), и более низкая частота переломов позвоночника по данным рентгенографии (1,7 % vs 7,7 %, $p = 0,007$);

однако существенных различий в частоте внепозвоночных переломов не получено [33]. Гиперкальциемия наблюдалась у 21 % пациентов в группе терипаратида и у 7 % — в группе алендроната. В небольших исследованиях с участием мужчин среднего возраста, получавших глюкокортикоиды, в группе терипаратида МПКТ была выше и частота переломов ниже, чем в группе ризедроната [35]. Однако после прекращения терапии терипаратидом быстро происходит потеря МПКТ и увеличивается риск переломов, таким образом, после отмены терипаратида необходимо назначение антирезорбтивной терапии (бисфосфонатов или деносуаба). Назначение анаболической терапии, с последующим переходом на антирезорбтивные препараты может быть оправдана у пациентов с тяжелым остеопорозом (T-критерий менее 2,5 и наличие переломов в анамнезе).

Деносуаб, связываясь с RANKL и нарушая развитие остеокластов, снижает резорбцию костной ткани. У пациентов, начавших получать ГКС и принимавших их длительное время, деносуаб по сравнению с ризедронатом приводил к большему увеличению минеральной плотности костной ткани в позвоночнике через 12 месяцев терапии, различий в частоте переломов в данном исследовании не получено [36]. В некоторых исследованиях показана большая частота инфекционных осложнений на фоне введения деносуаба по сравнению с бисфосфонатами [37, 38]. Учитывая ограниченные данные по безопасности, деносуаб не рекомендуется в качестве первой линии для лечения больных, принимающих иммуносупрессивные препараты.

При назначении деносуаба по поводу остеопороза риск остеонекроза челюсти (от 0,001 до 0,15 %) и атипичных переломов очень низкий [32]. В связи с быстрым увеличением риска переломов позвонков после прекращения введения деносуаба, особенно среди пациентов с переломом в анамнезе, после отмены деносуаба необходимо назначение антирезорбтивной терапии [39].

Препараты третьей линии

Лечение ралоксифеном (селективным модулятором эстрогеновых рецепторов) у женщин в постменопаузе или кальцитонином должно быть зарезервировано для тех пациентов, кому другие антиостеопоротические препараты противопоказаны или у кого препараты первого и второго выбора оказались неэффективны. Ралоксифен одобрен FDA для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза у женщин в постменопаузе. В исследовании, куда были включены женщины в постменопаузе, получавшие глюкокортикоиды, было продемонстрировано, что ралоксифен значительно увеличивает абсолютную МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,3 % от исходного значения по сравнению с препаратами кальция и витамина D [40]. Тем не менее различий в МПКТ в области шейки бедра не получено, также отсутствуют работы по частоте переломов на фоне приема ралоксифена у больных, принимающих ГКС. Согласно некоторым данным, ралоксифен снижает риск развития эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы [41], тем не менее потенциальные побочные эффекты препарата включают приливы, судороги в ногах, венозную тромбоэмболию и фатальные инсульты [42].

*Лечение женщин**репродуктивного возраста*

Во время беременности не рекомендуется назначать антиостеопоротическую терапию. Объединенные данные опубликованных 15 клинических случаев и описания серии клинических случаев (в общей сложности 65 пациенток) беременных, получавших бисфосфонаты непосредственно перед беременностью или в первом триместре, показали отсутствие клинически значимых нежелательных явлений у плода [44], но необходимо признать, что для того, чтобы делать окончательные выводы, нужны дополнительные данные. Опасения, связанные с тем, что длительная кумуляция бисфосфонатов в костях может по-

влиять на костную систему плода, обуславливают нежелание назначать данную терапию женщинам детородного возраста. В ситуациях, когда есть абсолютные показания к началу антирезорбтивной терапии (например, при наличии низкотравматического перелома в анамнезе, высокого риска остеопороза на фоне приема ГКС) рекомендуется отдавать предпочтение таким препаратам, как ризендронат и терипаратид, имеющим более короткий период полувыведения и меньшую склонность к кумуляции в кости. В исследованиях на животных было показано, что деносумаб обладает тератогенным действием, в связи с чем при назначении деносумаба женщинам репродуктивного возраста необходимо рекомендовать контрацепцию.

Белые пятна лечения глюкокортикоидного остеопороза

Назначение ГКС на длительное время после трансплантации органов рекомендуется большому количеству пациентов. Хорошо известно, что переломы часто возникают после трансплантации, тем не менее у большинства пациентов не проводится оценка риска переломов и не назначается антиостеопоротическая терапия. Данные о влиянии антиостеопоротических препаратов на МПКТ у пациентов после трансплантации органов ограничены [46–48], увеличение МПКТ на фоне бисфосфонатов аналогично пациентам, получающим ГКС, без трансплантации в анамнезе. Требуются дополнительные исследования для выяснения относительных рисков и преимуществ различных препаратов для лечения остеопороза у данных больных, особенно пациентов с хронической болезнью почек.

Для пациентов моложе 40 лет имеется недостаточное количество данных, на основании которых может приниматься решение о риске низкотравматического перелома на фоне приема ГКС. Требуется создание доступного инструмента по оценке краткосрочных и долгосрочных рисков переломов в этой популяции. Патогенез остеопороза

на фоне приема ГКС отличается от постменопаузального или сенильного остеопороза. Глюкокортикоиды не всегда назначают на длительный срок, выраженность снижения МПКТ существенно варьирует от пациента к пациенту, а структура кости, как правило, восстанавливается после отмены глюкокортикоидов. Несмотря на все эти различия, больные, принимающие ГКС, получают такие же рекомендации, как женщины в постменопаузе. Данные об эффективности и безопасности альтернативных, возможно, более приемлемых методах лечения отсутствуют. Примером такого подхода может являться назначение антиостеопоротической терапии на время приема высоких доз ГКС, с последующим переходом на препараты кальция и витамина D при снижении дозы глюкокортикоидов.

Клинические рекомендации

Несколько профессиональных обществ опубликовали клинические рекомендации по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза [20–22, 47, 48]. Различия в рекомендациях (таблица) обусловлены небольшим объемом данных хорошего качества по диагностике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. Информация, приведенная в данной статье, соответствует клиническим рекомендациям Американской коллегии ревматологов.

Заключение и рекомендации

75-летняя женщина с ревматической полимиалгией, описанная в начале статьи, в настоящее время получает преднизон в дозе более 7,5 мг в день и ожидается, что в обозримом будущем доза препарата будет снижена. С учетом Т-критерия и высокой дозы преднизолона, рассчитанный по FRAX 10-летний риск основных остеопоротических переломов составляет 18 % и риск перелома шейки бедра — 3,8 % (после увеличения на 15 % и 20 % соответственно). Согласно рекомендациям Амери-

канской коллегии ревматологов данной пациентке необходимо медикаментозное лечение (терапия назначается при риске основных остеопоротических переломов ≥ 20 % и риске перелома шейки бедра ≥ 3 %). Следуя клиническим рекомендациям, авторы статьи рекомендовали бы бисфосфонаты (например, пероральный алендронат в дозе 70 мг один раз в неделю) в качестве терапии первой линии. Доза преднизона должна быть снижена как можно быстрее в соответствии с активностью заболевания. Авторы предлагают продолжить лечение бисфосфонатами на 5 лет, на время приема преднизона в дозе не менее 2,5 мг в сутки. При снижении дозы преднизона менее 2,5 мг в день авторы работы предлагают повторно оценить риск переломов и отменить антирезорбтивную терапию при расчетном риске, не требующем медикаментозного лечения. Пациентке необходимо рекомендовать оптимальное поступление кальция и витамина D, физические нагрузки и профилактику падений.

Литература

- Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 294–8.
- Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis // *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1833–8.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease // *N Engl J Med* 2011; 365: 62–70.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 595–611.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
- Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study // *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215–20.
- van Staa TP, Leufkens HG, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–9.
- De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent

- high dose oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum* 2007; 56: 208–14.
9. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture // *Chest* 2018; 153: 321–8.
 10. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies // *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 185–202.
 11. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study // *Ann Intern Med* 1993; 119: 963–8.
 12. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: populationbased cohort study // *Osteoporos Int* 2013; 24: 2493–8.
 13. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice // *Bone* 2009; 44: 734–43.
 14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids // *Osteoporos Int* 2011; 22: 809–16.
 15. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1671–7.
 16. Homik J, Suarez-Almazor ME, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000952.
 17. Buckley LM, Leib ES, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med* 1996; 125: 961–8.
 18. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
 19. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis — a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin // *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–52.
 20. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1521–37.
 21. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560–7.
 22. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int* 2012; 23: 2257–76.
 23. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis // *Arch Osteoporos* 2017; 12: 43.
 24. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy // *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277–85.
 25. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–11.
 26. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, et al. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients // *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1491–6.
 27. Okada Y, Nawata M, et al. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy // *J Rheumatol* 2008; 35: 2249–54.
 28. Hakala M, Kroger H, Valleala H, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 260–6.
 29. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // *Lancet* 2009; 373: 1253–63.
 30. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD001347.
 31. Khaw KS, Shibu P, Yu SC, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and post-operative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: a systematic review // *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 83–91.
 32. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus // *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3–23.
 33. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial // *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–55.
 34. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial // *JAMA* 2016; 316: 722–33.
 35. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial // *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1355–68.
 36. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicenter randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 445–54.
 37. Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab // *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
 38. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Risk of hospitalized infection among rheumatoid arthritis patients concurrently treated with a biologic agent and denosumab // *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1456–64.
 39. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its Extension // *J Bone Miner Res* 2018; 33: 190–8.
 40. Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized double-blinded placebo-controlled trial // *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 778–84.
 41. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation // *JAMA* 1999; 281: 2189–97.
 42. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women // *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
 43. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001983.
 44. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes // *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 2029–36.
 45. Boyce RW, Varela A, Chouinard L, et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteopetrotic-like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period // *Bone* 2014; 64: 314–25.
 46. Atamaz F, Hepguler S, et al. The prevention of bone fractures after liver transplantation: experience with alendronate treatment // *Transplant Proc* 2006; 38: 1448–52.
 47. Coco M, Pullman J, Cohen HW, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients // *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1426–37.
 48. Stein EM, Ortiz D, Jin Z, et al. Prevention of fractures after solid organ transplantation: a meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3457–65.