

## PRACA POGLĄDOWA

Krzysztof Gutkowski

# Osteoporoza indukowana przewlekłą glikokortykoterapią – leczenie i profilaktyka

Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego  
Dyrektor: dr hab. n. med., prof. UR Andrzej Kwolek

*Glikokortykosteroidy jako leki o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób o etiologii zapalnej i autoimmunizacyjnej. Schorzenia te zazwyczaj wymagają długotrwałego stosowania steroidów, co nieuchronnie prowadzi do wystąpienia szeregu działań niepożądanych. Jednym z najistotniejszych działań tego typu jest osteoporoza. Glikokortykosteroidy prowadzą do rozwoju osteoporozy poprzez hamowanie budowy kości oraz poprzez zwiększenie stopnia jej resorpcji. Leczenie i zapobieganie zmianom osteoporotycznym indukowanym przez glikokortykoterapię ma na celu zminimalizowanie utraty masy kostnej będącej konsekwencją stosowanego leczenia i przeciwdziałanie wystąpieniu groźnych powikłań, którymi są złamania.*

*W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury w aspekcie możliwości leczenia i profilaktyki osteoporozy indukowanej przewlekłą glikokortykoterapią z uwzględnieniem aktualnie obowiązujących zaleceń.*

Słowa kluczowe: osteoporoza, glikokortykoterapia, bisfosfoniany

### ***Osteoporosis induced by chronic glucocorticotherapy – treatment and prophylaxis***

*Glucocorticoids as strong anti-inflammatory and anti-immunosuppressive drugs are used in the treatment of many inflammatory and autoimmune etiology diseases. These illnesses usually demand prolonged glucocorticoid therapy what is a reason of many adverse events occurrence with osteoporosis as a one of the most important. Glucocorticoids lead to osteoporosis development by reduction of bone formation and by increase of bone resorption. Therapy and prophylaxis of glucocorticoid-induced osteoporosis is focused on minimize of bone loss, as a consequence of corticoids administration, and prevention of life threatening bone fractures.*

*The aim of this paper is a review of literature concerning osteoporosis induced by chronic glucocorticotherapy, its treatment possibilities and prophylaxis as well as current recommendations of preferred therapy regimens.*

Key words: osteoporosis, glucocorticotherapy, bisphosphonate

### **WPROWADZENIE**

Glikokortykosteroidy jako leki o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób o etiologii zapalnej i autoimmunizacyjnej. Schorzenia te zazwyczaj wymagają długotrwałego leczenia, co nieuchronnie prowadzi do wystąpienia szeregu działań niepożądanych. Jednym z najistotniejszych działań tego typu, wynikających z przewlekłej glikokortykoterapii jest osteoporoza. Glikokortykosteroidy prowadzą do rozwoju osteoporozy na drodze dwóch zasadniczych procesów, tj. hamowania bu-

dowy kości oraz zwiększania stopnia jej resorpcji [1]. Niekorzystny wpływ na formowanie tkanki kostnej jest spowodowany bezpośrednim hamowaniem funkcji osteoblastów [2], hamowaniem syntezy insulino-podobnego czynnika wzrostu typu I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) i testosteronu, jak również przyspieszaniem procesu apoptozy w osteoblastach i osteocytach [3, 4, 5].

Nasilenie procesu resorpcji kości odbywa się poprzez inhibicję sekrecji gonadotropin, prowadzącej w konsekwencji do zmniejszenia produkcji androgenów i estrogenów oraz pośredniego wpły-

wu na zwiększenie produkcji parathormonu [6, 7]. Glikokortykosteroidy nie wpływają na aktywność resorpcyjną dojrzałych osteoklastów, gdyż komórki te nie posiadają receptorów glikokortykosteroidowych [8]. Uważa się, że nadczynność przytarczyc rozwijająca się u chorych przyjmujących przewlekle glikokortykosteroidy ma charakter wtórny i jest wynikiem zmniejszenia jelitowego wchłaniania wapnia oraz zwiększenia jego wydalania na drodze nerkowej [9]. Zatem przyspieszenie resorpcji kości z równoczesnym hamowaniem procesu jej tworzenia czyni z glikokortykosteroidów grupę leków w sposób szczególnie niekorzystny wpływających na metabolizm tkanki kostnej. Z badań Reida i wsp. [10], wynika, że u chorych leczonych wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (średnia dawka prednizonu 21 mg/dobę), największą utratę gęstości mineralnej kości obserwuje się w ciągu pierwszego roku terapii i wynosi ona średnio 27% (pomiar w obrębie trzonów kręgow odcinka lędźwiowego kręgosłupa). W kolejnych latach proces ten nadal postępuje, jednak utrata gęstości kości przebiega już znacznie wolniej, a wskaźnik ryzyka złamań kości u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami jest najwyższy w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy od rozpoczęcia kuracji [11, 12].

Leczenie i zapobieganie zmianom osteoporotycznym indukowanym przez glikokortykoterapię ma na celu zminimalizowanie utraty masy kostnej będącej konsekwencją stosowanego leczenia i przeciwdziałanie wystąpieniu groźnych powikłań, którymi są złamania.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury w aspekcie możliwości leczenia i profilaktyki osteoporozy indukowanej przewlekle glikokortykoterapią z uwzględnieniem aktualnie obowiązujących zaleceń.

### **PODAŻ WAPNIA**

W związku z faktem, że glikokortykosteroidy wpływają negatywnie na gospodarkę wapniową organizmu za pośrednictwem obniżenia wchłaniania wapnia w jelicie i wzmożenia wydalania wapnia na drodze nerkowej, panuje powszechny konsensus, co do potrzeby suplementacji tego makroelementu. Korzystny wpływ zwiększonej podaży wapnia na zmniejszenie gęstości mineralnej kości wykazały badania Reida i wsp. [13] oraz Wanga i wsp. [14]. Autorzy udowodnili, że podawanie wapnia w dobowej dawce 1000 mg pacjentom leczonym z powodu schorzeń reumatologicznych i astmy oskrzelowej zamiennie zmniejsza utratę gęstości kości w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi takiej

suplementacji. Zgodnie z zaleceniami American College of Rheumatology (ARA) łączna podaż wapnia elementarnego w diecie i/lub preparatach leczniczych u pacjentów przyjmujących przewlekle glikokortykosteroidy powinna zawierać się pomiędzy 1000 a 1500 mg/dobę [15].

### **SUPLEMENTACJA WITAMINY D**

Korzystny wpływ podawania witaminy D na hamowanie utraty masy kostnej u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami wykazał Buckley i wsp. [16]. Autorzy przeprowadzili trwające 2 lata, randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo badanie, obejmujące 96 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Chorzy otrzymywali prednizon w średniej dawce dobowej 5,6 mg, 1000 mg elementarnego wapnia oraz 500 IU/dobę witaminy D3 lub placebo. Utrata gęstości kości, mierzona za pomocą densytometrii trzonów kręgow odcinka lędźwiowego kręgosłupa i krętarza kości udowej w grupie przyjmującej prednizon, wapń i placebo wynosiła 2% po roku i 0,9% po dwóch latach. Analogiczny odsetek w grupie otrzymującej witaminę D3 wynosił odpowiednio 0,7% i 0,8%. W praktyce klinicznej stosowany jest także aktywny metabolit witaminy D – kalcytriol. Badania przeprowadzone przez Sambrooka i wsp. [17] oraz Lukerta i wsp. [18] dowiodły, że u pacjentów przyjmujących przewlekle glikokortykosteroidy, skojarzenie kalcytriolu z preparatami wapnia zamiennie spowalnia proces utraty masy kostnej w porównaniu z suplementacją wyłącznie samego makroelementu.

### **DIURETYKI TIAZYDOWE I OGRANICZENIE PODAŻY CHLORKU SODOWEGO**

Zarówno diuretyki tiazydowe jak i ograniczenie podaży chlorku sodowego wpływają na zmniejszenie wydalania wapnia z moczem i z tego powodu przeciwdziałają zmianom osteoporotycznym indukowanym przez glikokortykoterapię [19]. Z powodu braku randomizowanych i kontrolowanych placebo badań klinicznych, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego typu postępowania terapeutycznego u chorych przyjmujących przewlekle leki sterydowe, nie jest możliwa. Wyniki badań populacyjnych dowodzą, że przewlekle stosowanie tiazydów w leczeniu choroby nadciśnieniowej i niewydolności krążenia powoduje wzrost gęstości mineralnej kości [20, 21, 22]. Ponadto, populacja pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących tiazydę przez okres co najmniej 2 lat charakteryzuje się zamiennym obniżeniem liczby złamań szyjki kości udowej w porównaniu z pacjentami nie

przyjmującymi leków tiazydowych [23]. Dokonując ekstrapolacji powyższych wyników można przypuszczać, że stosowanie preparatów tiazydowych i restrykcja podaży chlorku sodowego u chorych wymagających przewlekłej glikokortykoterapii może stanowić cenne uzupełnienie pozostałych metod leczenia i profilaktyki osteoporozy.

#### **ESTROGENOWA LUB TESTOSTERONOWA TERAPIA ZASTĘPCZA**

Z uwagi na fakt, że glikokortykosteroidy zmniejszają produkcję hormonów płciowych, logiczną wydaje się idea ich suplementacji, szczególnie w przypadkach pełnoobjawowego deficytu (brak miesiączki u kobiet, znaczące obniżenie libido u mężczyzn) [24].

Lukert i wsp. [25] dowiódł, że zastosowanie zastępczej terapii estrogenowej w populacji kobiet leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami i będących w wieku pomenopauzalnym w znamienne sposób wpłynęło na zwiększenie gęstości mineralnej kości. Ponadto, w grupie pacjentek nieotrzymujących estrogenów obserwowano istotną utratę gęstości tkanki kostnej. Ta obserwacja poparta szeregiem innych badań wykazujących korzystny wpływ estrogenowej terapii zastępczej na hamowanie zmian osteoporotycznych u pacjentek będących w wieku pomenopauzalnym i wymagających przewlekłej sterydoterapii, dała podstawy do zarekomendowania takiego sposobu leczenia. Jednak późniejsze badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzonej terapii zastępczej, estrogenowo-gestagenowej, u kobiet w wieku pomenopauzalnym wykazały brak wpływu na obniżenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej jak również wzrost ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowozatorowej, udarów mózgu i raka sutka [26]. Z tego powodu estrogenowa terapia zastępcza nie jest obecnie zalecana jako leczenie pierwszoplanowe osteoporozy pomenopauzalnej, jak również profilaktyki osteoporozy indukowanej przewlekłą glikokortykoterapią.

Reid i wsp. [27] wykazał, że w przypadku mężczyzn z hypogonadyzmem indukowanym przewlekłym przyjmowaniem glikokortykosteroidów suplementacja testosteronu może być bardzo pomocnym sposobem profilaktyki rozwoju zmian osteoporotycznych. Przez okres 12 miesięcy grupie 15 mężczyzn leczonych glikokortykosteroidami z powodu astmy, u których stwierdzono obniżone stężenia testosteronu w surowicy krwi, podawano na drodze domięśniowej 250 mg testosteronu raz w miesiącu. Następnie przez okres kolejnych 12 miesięcy obserwacji badani nie otrzymywali su-

plementacji. Dwa pomiary gęstości kości w okolicy trzonów kręgow odcinka lędźwiowego kręgosłupa wykazały istotne różnice. Suplementacja testosteronu spowodowała wzrost gęstości kości o 5%, natomiast brak suplementacji nie spowodował żadnych zmian w tym zakresie.

Podobnych rezultatów dostarczyło randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo badanie przeprowadzone przez Crawforda i wsp. [28]. Autorzy objęli badaniem populację 51 mężczyzn przyjmujących prednizon w średniej dawce dobowej 12,6 mg. Grupa pierwsza otrzymywała 200 mg testosteronu domięśniowo w odstępach dwutygodniowych, a grupa druga placebo. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano znamienne wzrost gęstości mineralnej kości, przyrost masy i siły mięśniowej w grupie pierwszej, natomiast podobnego efektu nie obserwowano w grupie drugiej. Jednak pomimo zachęcających wyników, podawanie testosteronu nie jest powszechnie stosowaną metodą leczenia i profilaktyki osteoporozy u pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami. Suplementację taką można rozważyć w przypadku mężczyzn przyjmujących wysokie dawki steroidów z hypogonadyzmem, osłabieniem siły mięśniowej i spadkiem libido.

#### **PREPARATY HAMUJĄCE RESORPCJĘ KOŚCI**

Od czasu potwierdzenia wpływu glikokortykosteroidów na przyspieszenie resorpcji kości, w centrum zainteresowania znalazły się preparaty hamujące ten proces, tj. bisfosfoniany, kalcytonina i parathormon.

**Pamidronian.** Reid i wsp. [29, 30] w prospektywnym, randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, dowiedli skuteczności pamidronianu jako leku zapobiegającego indukowanej przewlekłą glikokortykoterapią utracie masy kostnej. Pacjenci biorący udział w badaniu, przyjmujący średnio dawkę 5 mg/d prednizonu, otrzymywali doustnie 1000 mg/d elementarnego wapnia i 150 mg/d pamidronianu lub placebo. Pomiarów gęstości kości dokonano po 6 i 12 miesiącach. W grupie przyjmującej pamidronian stwierdzono znamienne przyrost masy kostnej, którego nie obserwowano w grupie otrzymującej placebo. Podobne wyniki uzyskali Gallacher [31] i Boustien [32] w badaniach obejmujących 102 pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami. Autorzy podawali pacjentom 1000 mg elementarnego wapnia i 30 mg pamidronianu dożylnie, co 3 miesiące przez rok, lub 1000 mg wapnia i placebo. W grupie leczonej pamidronianem uzyskano znamienne

wzrost gęstości mineralnej kości zarówno w trzonach kręgów odcinka lędźwiowego kręgosłupa jak również w obrębie krętarza kości biodrowej odpowiednio o 2,3% i 2,6%. Natomiast w grupie leczonej preparatem wapnia i placebo odnotowano obniżenie gęstości mineralnej kości wynoszące odpowiednio 4,6% i 2,2%.

**Alendronian.** Skuteczność alendronianu w zapobieganiu zmianom osteoporotycznym u pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami potwierdziły badania Saaga i wsp. [33]. Badaniami objęto populację 477 pacjentów w wieku 18–83 lata, losowo podzielonych na 3 grupy. Grupa pierwsza otrzymywała doustnie 5 mg/d alendronianu, grupa druga 10 mg/d, a grupa trzecia placebo. Po okresie 48 tygodni gęstość mineralna kości mierzona w obrębie trzonów kręgów odcinka lędźwiowego kręgosłupa wzrosła odpowiednio 2,1% w grupie pierwszej i 2,9% w drugiej oraz uległa obniżeniu o 0,4% w grupie trzeciej.

**Residronian i Etidronian.** Skuteczność w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie posteroïdowej dowiedziono także w przypadku residronianu i etidronianu [34, 35], natomiast klodronian jest bisfosfonianem, który z uwagi na brak badań aktualnie nie ma rejestracji do stosowania u pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami.

**Kalcytonina.** Podawanie kalcytoniny na drodze podskórnej lub donosowej, skutecznie hamuje rozwój zmian osteoporotycznych, u chorych wymagających przewlekłej glikokortykoterapii [36]. Luengo i wsp. dowiedli skuteczności stosowania kalcytoniny jako leku zapobiegającego rozwojowi osteoporozy w trwającym 2 lata prospektywnym badaniu obejmującym grupę 44 pacjentów z astmą, wymagających doustnej glikokortykoterapii.

Chorzy zostali losowo podzieleni na dwie grupy. Grupa pierwsza otrzymywała 1000 mg/d elementarnego wapnia oraz 200 IU kalcytoniny łososiowej na drodze donosowej, co drugi dzień, natomiast grupa druga wyłącznie 1000 mg wapnia. Gęstość mineralna kości w grupie otrzymującej kalcytoninę wzrosła o 2,7% po pierwszym roku terapii i wykazywała tendencję wzrostową także po 2 latach. Analogiczny parametr w grupie drugiej uległ obniżeniu o 2,8% po roku i wykazywał dalszą tendencję spadkową po 2 latach terapii.

**Parathormon.** Parathormon podawany w sposób pulsacyjny wykazuje właściwości stymulujące proces tworzenia kości, natomiast jego stałe, wysokie stężenia nasila proces resorpcji. Pilotażowe badania Lane i wsp. [37] wykazały, że stosowanie parathormonu u kobiet w wieku pomenopauzalnym, przyjmujących przewlekłe glikokortykostero-

idy (średnia dawka prednizonu 5 do 10 mg/d), wywiera niezwykle pozytywny efekt na wzrost gęstości mineralnej kości. Autorzy przeprowadzili kontrolowane placebo i trwające 12 miesięcy badanie kliniczne obejmujące populację 51 pacjentek podzielonych na dwie grupy. Grupa pierwsza otrzymywała na drodze podskórnej parathormon w dawce 25 ug/d, natomiast grupa druga placebo. Po rocznym okresie leczenia w grupie pacjentek otrzymujących parathormon odnotowano wzrost gęstości mineralnej kości mierzonej w obrębie trzonów kręgów odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 11% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Pomiar gęstości mineralnej w obrębie szyjki i krętarza kości biodrowej oraz kości przedramienia nie wykazał znamienych różnic. Jednak ewentualne zastosowanie parathormonu jako leku pierwszoplanowego w leczeniu i profilaktyce osteoporozy indukowanej glikokortykoterapią wymaga dalszych badań.

## REKOMENDACJE

### Zalecenia ogólne

1. Dawka glikokortykosteroidów powinna być możliwie najniższa, a czas leczenia możliwie najkrótszy.
2. W każdym przypadku należy rozważyć możliwość zastosowania innego typu terapii.
3. W astmie oskrzelowej i przewlekłych nieswoistych chorobach zapalnych jelita należy preferować podawanie glikokortykosteroidów, odpowiednio na drodze inhalacyjnej i w postaci enem. Za glikokortykosteroid zalecany do podawania wziewnego uznaje się budesonid.
4. W uzasadnionych przypadkach należy przedkładać możliwość leczenia krótkotrwałego, pulsami wysokich dawek glikokortykosteroidów, ponad długotrwałe leczenie niskimi dawkami, trwające miesiące lub lata.
5. Pacjenci powinni wykonywać codziennie ćwiczenia ruchowe przez co najmniej 30 minut oraz unikać spożywania alkoholu i palenia papierosów.

### ZALECENIA LECZNICZE WG AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

1. Dobowa suplementacja elementarnego wapnia i witaminy D powinna wynosić odpowiednio 1500 mg i 800 IU.
2. Tygodniowa dawka bisfosfonianów powinna wynosić dla alendronianu 35 mg w przypadku profilaktyki i 70 mg w przypadku leczenia, natomiast dla residronianu 35 mg zarówno profilaktycznie jak i leczniczo.

3. W przypadku przeciwwskazań lub działań niepożądanych bisfosfonianów należy rozważyć zastosowanie kalcytoniny.
4. Należy suplementować androgeny płciowe u mężczyzn z hypogonadyzmem i/lub znacznym obniżeniem libido.
5. W przypadku dobowego wydalania wapnia z moczem powyżej 400 mg/d, należy rozważyć włączenie do leczenia diuretyków tiazydowych i ograniczenie podaży chlorku sodowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Adler RA, Rosen CJ., *Glucocorticoids and osteoporosis*, Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 641.
2. Manolagas SC, Weinstein RS., *New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis*, J Bone Miner Res 1999; 14: 1061.
3. MacAdams MR, White RH, Chipps BE., *Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy*, Ann Intern Med 1986; 104: 648.
4. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, Baker WH, Seeman E., *Corticosteroid-induced bone loss in men*, J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 801.
5. Manolagas SC, Weinstein RS., *New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis*, J Bone Miner Res 1999; 14: 1061.
6. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC., *Histomorphometric profile, pathophysiology, and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis*, Metab Bone Dis Rel Res 1979; 1: 303.
7. Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, Nishiyama K, Chihara K., *Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by directly acting on hemopoietic blast cells and enhances osteoclast-like cell formation stimulated by parathyroid hormone and prostaglandin E-2*, J Bone Miner Res 1997; 12: 734.
8. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA., *Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease*, Ann Intern Med 1994; 120: 207.
9. Rubin MR, Bilezikian JP., *Clinical review 151: 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.
10. Reid IR, Heap SW., *Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy*. Arch Intern Med 1990; 150: 2545.
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Lacet C, Melton III LJ, et al., *A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk*, J Bone Miner Res 2004; 19: 893.
12. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C., *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*, Osteoporos Int 2002; 13: 777.
13. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tothill P, Nuki G., *Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica*, BMJ 1986; 293: 1463
14. Wang WQ, Ip MS, Tsang KW, Lam KS., *Antiresorptive therapy in asthmatic patients receiving high-dose inhaled steroids: a prospective study for 18 months*, J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 445.
15. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update*. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, Arthritis Rheum 2001; 44: 1496.
16. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM., *Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis*, Ann Intern Med 1996; 125: 961.
17. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen, Pocock N, et al., *Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin*, N Engl J Med 1993; 328: 1747.
18. Lukert BP, Raisz LG., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management*, Ann Intern Med 1990; 112: 352.
19. Adams JS, Wahl TO, Lukert BP., *Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients*, Metabolism 1981; 30: 217.
20. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, et al., *Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture*, N Engl J Med 1990; 322: 2860.
21. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, et al., *Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls*. Ann Intern Med 1993; 118: 666.
22. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA., *Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help?*, J Bone Miner Res 1995; 10: 106.
23. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP., *Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham study*, JAMA 1991; 265: 370.
24. MacAdams MR, White RH, Chipps BE., *Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy*. Ann Intern Med 1986; 104: 648.
25. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG., *Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss*. J Bone Miner Res 1992; 7: 1063.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al., *Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*, JAMA 2002; 288: 321.
27. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP., *Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men*, Arch Intern Med 1996; 156: 1173.
28. 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.
29. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK., *Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate APD*. Lancet 1988; 1: 143.

30. Reid IR, Heap SW, King AR, Ibbertson HK., *Two-year follow-up of bisphosphonate (APD) treatment in steroid-induced osteoporosis*, Lancet 1988; 2: 1144.
31. Gallacher SJ, Fenner JAK, Anderson K, Bryden FM, Banham SW, Logue FC, et al., *Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study*, Thorax 1992; 47: 932.
32. 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.
33. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al., *Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*, N Engl J Med 1998; 339: 292.
34. 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.
35. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al., *Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis*, N Engl J Med 1997; 337: 382.
36. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizatto G., *Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients*. Calcif Tissue Int 1991; 49: 71.
37. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Ini E, Arnaud CD., *Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial*, J Clin Invest 1998; 102: 1627.

Krzysztof Gutkowski  
Instytut Fizjoterapii Wydziału Medycznego  
Uniwersytetu Rzeszowskiego  
ul. Warszawska 26 A  
35-205 Rzeszów  
tel. 017-872-19-20  
e-mail: kgutski@intertele.pl