

Osteoporoza indukowana glukokortykosteroidami – aktualne spojrzenie na patofizjologię oraz diagnostykę

Osteoporosis induced by glucocorticosteroids – current view on pathophysiology and diagnostics

Grzegorz Szpotowicz, Anna Otlewska, Paweł Hackemer, Anna Dopierała

Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Osteoporozę definiuje się jako ogólnoustrojową chorobę układu kostnego człowieka, charakteryzującą się występowaniem niskiej masy kostnej oraz zaburzeń architektury tkanki kostnej. Prowadzi ona do zwiększonej kruchości kości, a w konsekwencji do zwiększonego ryzyka wystąpienia złamania. Osteoporozę dzielimy na pierwotną i wtórną. Postać wtórna – osteoporoza wywołana glukokortykosteroidami (GIOP) – jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy. Kruchość kości w GIOP charakteryzuje się szybką utratą masy kostnej w momencie włączenia GC i znaczną rozbieżnością między gęstością mineralną kości (BMD) a występującym ryzykiem złamań. Jak wskazują aktualne wyniki badań, poza analizą wartości BMD, konieczne jest kompleksowe podejście do pacjenta z dokładną oceną jego stanu klinicznego, po to by określić całościowe ryzyko wystąpienia złamania i we właściwy sposób diagnozować i leczyć chorego z tak złożoną jednostką chorobową jaką jest osteoporoza. *Geriatrics 2018; 12: 154-159.*

Słowa kluczowe: osteoporoza, GIOP, glikokortykosteroidy, BMD

Summary

Osteoporosis is defined as a systemic disease of the human skeletal system, characterized by the occurrence of low bone mass and disturbances in bone tissue architecture. It leads to increased bone fragility and consequently, to an increased risk of fracture. We divide osteoporosis into primary and secondary. Secondary form – glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the most common cause of secondary osteoporosis. Bone fragility in GIOP is characterized by rapid loss of bone mass at the time of GC inclusion and a significant discrepancy between bone mineral density (BMD) and the occurrence of fracture risk. Current studies show, that apart from the analysis of BMD values, a comprehensive approach to the patient is necessary with an accurate assessment of its clinical condition, to determine the overall risk of fracture and properly diagnose and treat the patient with such a complex disease as osteoporosis. *Geriatrics 2018; 12: 154-159.*

Keywords: osteoporosis, GIOP, glucocorticoids, BMD

Osteoporozę definiuje się jako ogólnoustrojową chorobę układu kostnego człowieka, charakteryzującą się występowaniem niskiej masy kostnej oraz zaburzeń architektury tkanki kostnej. Prowadzi ona do zwiększonej kruchości kości, a w konsekwencji do zwiększonego ryzyka wystąpienia złamania. Podobną definicję osteoporozy określiła Amerykańska National Institutes of Health określając ją jako „zaburzenie

układu kostnego charakteryzujące się upośledzoną wytrzymałością kości, predysponującą osobę do zwiększonego ryzyka złamania” [1].

Wytrzymałość kości odzwierciedlają przede wszystkim dwa czynniki – gęstość oraz jakość tkanki kostnej. Gęstość kości odnosi się do ilości składników mineralnych zawartych w danym obszarze lub objętości. Jakość kości zależy od jej architektury, obrotu kost-

nego, składu macierzy kostnej, przebytych uszkodzeń i jej mineralizacji. Zmniejszona wytrzymałość kości zwiększa ryzyko złamania, będącego następstwem umiarkowanego urazu, który w przypadku zdrowej kości do złamania by nie doprowadził. Umiarkowany uraz definiowany jest jako upadek z pozycji stojącej lub mniejszej. Zmiany rozwijające się w przebiegu osteoporozy można ocenić za pomocą nieinwazyjnych technik mierzących gęstość mineralną kości (BMD), takich jak absorpcjometria podwójną wiązką promieniowania rentgenowskiego. BMD stanowi od 75% do 85% wariacji ostatecznej siły tkanki kostnej i jest dobrze skorelowana ze zdolnością obciążania szkieletu w badaniach na modelach *in vitro*. Badania prospektywne wykazują, że ryzyko złamania wzrasta wraz ze spadkiem BMD, od 1,5 do nawet 3-krotnie zwiększonego ryzyka złamania przy proporcjonalnych spadkach odchylenia standardowego (SD) w BMD. Główną zaletą diagnostyki opartej na ocenie gęstości tkanki kostnej jest możliwość rozpoczęcia wczesniej interwencji i włączenia odpowiedniego leczenia przed dokonaniem się złamania. To podejście do zagadnienia zostało utrwalone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w definicji osteoporozy która została stworzona w 1994 r. u kobiet osteoporozę można rozpoznać, jeśli tzw. wskaźnik T-score stosowany do określenia BMD lub zawartość minerałów kostnych w szyjce kości udowej wynosi $-2,5$ SD lub mniej dla średniej wartości referencyjnej populacji młodych zdrowych kobiet przed menopauzą z następującymi kategoriami:

1. Normalny: BMD wyższa niż -1 SD dla młodych dorosłych
2. Osteopenia lub niska masa kości: BMD od -1 do $-2,5$ SD dla młodych dorosłych
3. Osteoporoza: BMD niższe niż $-2,5$ SD dla młodych dorosłych
4. Ustalona (lub ciężka) osteoporoza: BMD poniżej $-2,5$ SD dla młodych dorosłych i obecność jednego lub więcej złamań z kruchości [2].

Klasyfikacja diagnostyczna WHO odnosząca się do wartości T-score nie znajduje zastosowania u mężczyzn młodszych niż 50 lat oraz u kobiet przed menopauzą. Zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej zalecają preferencyjne stosowanie oznaczenia wskaźnika Z-score w celu oceny BMD u kobiet w wieku od 20 lat do czasu menopauzy, który jest obliczany w taki sam sposób jak T-score, ale wykorzystuje standaryzację względem grupy wiekowej

pacjenta. Wynik Z-score poniżej $-2,0$ jest uznawany za istotny klinicznie. u kobiet po menopauzie może on wskazywać na wtórne przyczyny osteoporozy [3]. Osteoporoza wywołana glukokortykosteroidami (GIOP) jest najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy, najczęstszą przyczyną tej choroby przed 50 rokiem życia i najczęstszą jej jatrogenną przyczyną [4]. Glukokortykosteroidy są to hormony steroidowe, wiążące się z receptorami cytozolowymi. Po związaniu się z receptorem są przenoszone do jądra, gdzie wpływają na transkrypcję różnych genów. Prowadzą do zahamowania syntezy różnych mediatorów prozapalnych, takich jak cytokiny, leukotrieny, cząsteczki adhezyjne i syntaza tlenu azotu, co ma bezpośrednie przełożenie na ograniczenie rozwoju stanu zapalnego [5]. Wpływają one zarówno na toczący się proces zapalny, jak i na metabolizm tkanki kostnej. Na wstępie dodać jednak trzeba, że sam proces zapalny, z powodu którego glukokortykosteroidy (GC) są włączane do leczenia, odgrywa istotną rolę w osłabianiu struktury tkanki kostnej. Wynika to z silnej zależności występującej między komórkami zaangażowanymi w rozwój i ewolucję stanu zapalnego, a komórkami macierzy kostnej [6]. Jest to także jedna z przyczyn szybkiej utraty tkanki kostnej występującej w trakcie leczenia GC. Częstość przewlekłego stosowania doustnych GC w populacji anglosaskiej wynosi od 0,5 do 0,9% (65% osób przewlekle przyjmujących GC stanowią kobiety), wzrastając do 2,7% u kobiet w wieku ≥ 50 lat [7-9]. Głównymi przyczynami stosowania GC są zapalne choroby reumatyczne (reumatoidalne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna) oraz choroby płuc (astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc). Oprócz działań niepożądanych związanych z ich wpływem na tkankę kostną oraz narząd wzroku, wpływają one także na rozwój innych zaburzeń, takich jak: lipodystrofia tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia neuropsychiatryczne [9]. Do pozostałych opisywanych działań niepożądanych należą hipokaliemia, hiperglikemia, rozwój nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, miopatii, niewydolności nadnerczy, zwiększenie masy ciała, łatwe powstawanie podbiegnięć krwawych, podatność na infekcje, upośledzenie gojenia [10]. Stosowanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane u pacjentów z przebytą w przeszłości gruźlicą lub z zaburzeniami psychiatrycznymi w wywiadzie [11].

Kruchość kości w GIOP charakteryzuje się szybką utratą masy kostnej w momencie włączenia GC i znaczną rozbieżnością między gęstością mineralną

kości (BMD) a występującym ryzykiem złamań. Te dwa charakterystyczne elementy mogą być tłumaczone patogenezą GIOP [12].

Rola występującego procesu zapalnego

W populacji ogólnej nawet mały wzrost stężenia białka C-reaktywnego (białko produkowane w wątrobie, jego poziom bardzo szybko wzrasta w odpowiedzi na urazy, stany zapalne, infekcje i równie szybko spada wraz z ustąpieniem przyczyny jego wzrostu) [13] w zakresie normy prowadzi do wzrostu ryzyka złamania [14]. Niektóre prace donoszą, że nawet niewielkie wahania stężenia markerów stanu zapalnego i cytokin wiążą się z sukcesywną utratą tkanki kostnej, a podwyższone markery stanu zapalnego stanowią czynnik prognostyczny dla dokonania się złamania kości [15,16]. Z dostępnych prac wynika, że reumatoidalne zapalenie stawów (RA) podwaja ryzyko złamania kości udowej oraz kręgow kręgosłupa [17], a aktywność choroby jest ściśle związana z niską wartością BMD niezależnie od stosowania GC. W zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa – reumatycznej chorobie zapalnej, w której GC nie są stosowane – występuje istotna utrata masy kostnej i zwiększone ryzyko złamań kręgow, które są napędzane przez toczący się stan zapalny [15,16].

Wyżej wymienione wyniki badań znajdują odzwierciedlenie w zachodzących w organizmie procesach biologicznych. Procesy osteoklastogenezy przebiegają pod kontrolą ligandu RANK- L, który jest wytwarzany przez osteocyty w prawidłowo przebudowującej się kości, ale także przez limfocyty i fibroblasty w innych sytuacjach, takich jak niedobór estrogenów [18], czy stan zapalny. Osteoklastogeneza może być nasilana przez działanie wielu cytokin prozapalnych, np. IL 6 i IL 23 [19-23]. Z kolei czynniki martwicy nowotworów α (TNF- α) przypisuje się istotną rolę w znacznym zmniejszeniu masy kostnej i pogorszeniu jej mikroarchitektury [24]. Podobnie niektóre procesy autoimmunologiczne mają wpływ na wzrost aktywności osteoklastów, takie działanie przypisuje się np. przeciwciałom przeciwko cytrulinowanym peptydom (ACPA), których miano rośnie w przebiegu niektórych chorób autoimmunologicznych [25]. Wszystkie te obserwacje kliniczne i badania biologiczne pokazują, że toczący się w organizmie stan zapalny ma szkodliwy wpływ na przebudowę kostną, indukując wzrost resorpcji kości, i zmniejszenie jej powstawania poza wpływem farmakoterapii GC.

Wpływ GC na tkankę kostną

Dominującym efektem działania GC na kości jest upośledzenie formowania nowej tkanki [26]. Dowodem na to, że jest to efekt bezpośredni działania GC, niezależny od stanu zapalnego, mogą być wyniki badań przeprowadzonych przez Ton FN i współpracowników. W badaniu tym podawano zdrowym ochotnikom prednizon w dawce 5 mg/dobę przez okres 6 tygodni. Wyniki tego badania wskazują, że jest to wystarczająca dawka, by spowodować szybkie i znaczące zmniejszenie poziomu P1NP i osteokalcyny w surowicy, będących specyficznymi markerami kościotworzenia. Zachodzące zmiany są odwracalne w krótkim czasie po odstawieniu glukokortykosteroidu [27]. Glukokortykosteroidy w wysokich dawkach radykalnie zmniejszają liczbę i aktywność osteoblastów oraz osteocytów, co skutkuje zmniejszeniem ilości nowo formowanej kości [28-30]. GC poprzez wpływ na ekspresję wcześniej wspomnianego ligandu RANK L i zmniejszenie ekspresji osteoprotegeryny w osteoblastach prowadzą do zmniejszenia ich żywotności oraz przedłużenia długości życia osteoklastów [31]. GC wpływają również negatywnie na transformację witaminy D do jej aktywnych metabolitów. Prowadzą do zmniejszenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, co jest przyczyną spadku poziomu tego elektrolitu we krwi i rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc [32].

Wspomniane efekty działania GC przekładają się na nasilenie procesów resorpcji kostnej, zmniejszenie formowania nowej tkanki kostnej, co bezpośrednio przekłada się na istotny spadek masy kostnej.

Poza opisanymi efektami działania GC warto również wspomnieć o ich wpływie na rozwój jałowej martwicy kostnej (osteonekrozy). Patogeneza tego zjawiska była w przeszłości wiązana z powstawaniem lokalnych zatorów tłuszczowych, zakrzepicy naczyń oraz złamań zmęczeniowych. Natomiast wyniki nowszych badań przypisują istotną rolę w jej rozwoju apoptozie osteocytów zachodzącej w obrębie tkanki kostnej. Obfite apoptotyczne osteocyty lokalizują się w warstwie podchrzęstnej złamania, formując charakterystyczne półksiężycy w głowie kości udowej. Indukowana przez GC apoptoza osteocytów, będąca procesem nieodwracalnym, zakłóca mechanosensoryczne funkcjonowanie systemu lakunarno-kanalikowego osteocytów, prowadząc do zapadania się powierzchni tworzących staw [33]. Opisane zmiany zachodzące w obrębie tkanki kostnej są przyczyną bólu, lokalizującego się w zajęтым

stawie. Początkowo pojawia się on podczas aktywności fizycznej, a w miarę progresji zachodzących w kości zmian, zaczyna pojawiać się również w spoczynku. Najczęstszym miejscem lokalizacji zmian jest część bliższa kości udowej. Do innych miejsc rozwoju zaburzeń należą część dalsza kości udowej oraz głowa kości ramiennej [34].

Ponadto GC mogą wpływać na tkankę kostną poprzez zmniejszenie syntezy hormonów płciowych. Niedobór hormonów płciowych może powodować zwiększenie resorpcji kości. Warto również dodać, że GC odgrywają także rolę w rozwoju miopatii, w której przebiegu dochodzi do spadku masy mięśniowej, a co za tym idzie – do zmniejszenia siły mięśniowej. Osłabienie siły włókien mięśniowych jest jedną z przyczyn znacznego wzrostu ryzyka występowania upadków i złamań u pacjentów [26]. W dużym badaniu przeprowadzonym przez van Staa i wsp. porównującym ryzyko wystąpienia złamania kości udowej lub kręgosłupa u pacjentów przyjmujących doustne GC i pacjentów nieprzyjmujących GC, stanowiących grupę kontrolną. Każda z grup liczyła 244 235 osoby. Ryzyko to było znacznie wyższe w grupie badanej i wynosiło 1,6 dla złamania kości udowej i 2,6 dla złamania kręgosłupa [35-37]. Inne badanie – przeprowadzone przez Angeli i wsp. – wykazało, że w grupie 551 osób otrzymujących przewlekle GC, częstość występowania złamań kręgosłupa wynosiła 37%, z czego w 14% przypadków występowały 2 lub więcej złamań. Ponadto w badaniu tym stwierdzono, że 48% pacjentów w wieku ≥ 70 lat oraz 30% osób w wieku < 60 lat miało co najmniej jedno złamanie kręgu [38]. Wyniki badań wskazują, że częstość występowania złamań zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta, co jest bardzo istotne z punktu prowadzenia profilaktyki. Podobnie na zwiększone ryzyko złamania wpływa wielkość przyjmowanej dawki GC. Wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko występowania złamań nawet przy stosowaniu niskich dawkach GC, takich jak 2-2,5 mg prednizonu na dobę. W badaniu przeprowadzonym Mirzai i współpracowników wykazano, że stosowanie prednizolonu w dawce 1mg/kg m.c. wpływało na rozwój martwicy kości udowej już po 30 dniach terapii. Inne wyniki tego badania wykazały, że terapia hormonem adrenokortykotropowym także powodowała martwicę głowy kości udowej, efekt ten pojawiał się po 16 dniach terapii. Natomiast stosowanie deksametazonu prowadziło do rozwoju martwicy już po 7 dniach [39]. Ryzyko złamania rośnie szybko po

rozpoczęciu terapii – już po 3 miesiącach stosowania leczenia – i szybko maleje po odstawieniu GC. Tego efektu nie można tłumaczyć tylko wpływem GC na zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD), ponieważ na tym etapie do tego nie dochodzi. Wzrost ryzyka złamania wynika raczej z wpływu GC na przebudowę struktury kostnej. GC powodują poprzez inicjowanie apoptozy osteocytów, zmniejszenie wytrzymałości kości. To działanie GC jest niezależne od toczącego się procesu zapalnego. Ponadto, jak już wspomniano, GC przyczyniają się do wzrostu częstości występowania upadków, co stanowi dodatkowy czynnik ryzyka złamania [36]. Wyniki badań wskazują, że także stosowanie wziewnych glukokortykosteroidów (ICS) wpływa na rozwój zaburzeń w obrębie tkanki kostnej. Nuti i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym wśród kobiet chorujących na astmę oskrzelową i przyjmujących z tego powodu ICS, nie wykazali istotnych zmian w zakresie BMD w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowano natomiast wyższą częstość występowania złamań w grupie kobiet z astmą oskrzelową przyjmujących ICS. Dane te mogą potwierdzać hipotezę, że ICS powodują powstawanie zaburzeń dotyczących przede wszystkim pogorszenia jakości tkanki kostnej, w mniejszym stopniu dotyczących zmniejszenia masy kostnej. Ostatnio, w celu ustalenia zależności pomiędzy dawką ICS a czasem do dokonania się pierwszego złamania (dokonaniem się złamania), w grupie 1671 pacjentów z astmą lub POChP, stwierdzono zależny od dawki wzrost ryzyka złamania przy ekspozycji na ICS. Wyniki badań sugerują że wziewna terapia kortykosteroidami odgrywa rolę w zwiększeniu ryzyka złamań również u pacjentów z POChP [40]. W związku z powyższym analiza wyników BMD na początkowym etapie leczenia doustnymi, jak i wziewnymi GC jest niemiarodajna. Bezpośrednią konsekwencją prowadzenia długotrwałego leczenia GC jest utrata BMD. W większym stopniu dotyczy kości beleczkowatach (np. kręgosłup) niż kości korowych (np. kość udowa). Według metaanalizy wielu przekrojowych badań utrata masy kostnej oceniana za pomocą podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego może wynosić 5-15% w pierwszym roku leczenia GC [35]. u pacjentów przyjmujących przewlekle doustne GC istotne jest monitorowanie poziomu BMD. Trzeba natomiast pamiętać, że występuje rozbieżność między wynikami BMD, a danymi dotyczącymi występowania złamań u pacjentów otrzymujących GC, co wynika z przeważającego wpływu GC na jakość tkanki kostnej

niż na jej gęstość. Przy porównywalnych poziomach BMD, kobiety po menopauzie przyjmujące GC są obciążone wyższym ryzykiem wystąpienia złamania niż kobiety po menopauzie niezażywające GC [41]. Rodzi to dyskusję dotyczącą ustalenia odpowiedniego progu wskaźnika T-score, którego wartość stanowiłaby wskazanie do rozpoczęcia leczenia osteoporozy. Część badaczy zaleca rozpoczęcie leczenia osób przyjmujących przewlekle GC, u których wartość T-score wynosi -2,5 lub mniej, czyli zastosowanie kryterium takiego jak w ogólnej grupie kobiet po menopauzie [41]. Inni naukowcy zalecają natomiast włączanie terapii już przy wartościach T-score wynoszących -1,5 lub mniej [37]. Nie jest niestety możliwe ustalenie uniwersalnego progu, który miałby dostateczne poparcie w wynikach badań, i na podstawie którego można by było ustalać wskazania do rozpoczynania leczenia przeciwosteoporotycznego. Właściwym podejściem wydaje się prowadzenie u pacjentów otrzymujących przewlekle GC pomiaru BMD, optymalnie już w momencie rozpoczynania terapii. Szczególną opieką należałoby objąć pacjentów, u których wskaźnik T-score wynosi

-2,5 lub mniej z uwagi na istotnie zwiększone w tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia złamania [42]. Jednak jak wskazują powyższe doniesienia poza analizą wartości BMD, konieczne jest kompleksowe podejście do pacjenta z dokładną oceną jego stanu klinicznego, po to by móc określić całościowe ryzyko wystąpienia złamania i we właściwy sposób diagnozować i leczyć chorego z tak złożoną jednostką chorobową jaką jest osteoporoza.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Grzegorz Szpotowicz
Zakład Anatomii Prawidłowej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 6a; 50-368 Wrocław
☎ (+48 71) 784 13 49
✉ grzegorz.szpotowicz@gmail.com

Piśmiennictwo

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Jameson J, De Groot L. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Seventh Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2016.
3. Kling J, Clarke B, Sandhu N. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: a Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Jul;23(7):563-72.
4. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:769-79.
5. Sands B. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Tschumy WO, Sleisenger MH. *Sleisenger and Fordtran's Principles of Gastrointestinal Disease*. New York, USA: Saunders; 2002. pp. 2005-38.
6. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*. 2011;22:421-33.
7. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthr Care Res*. 2013;65:294-8.
8. Soucy E, Bellamy N, Adachi JD i wsp. a Canadian survey on the management of corticosteroid induced osteoporosis by rheumatologists. *J Rheumatol*. 2000;27:1506-12.
9. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 2011;50:1982-90.
10. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(3):595-611.
11. Mirzai R, Chang C, Greenspan a i wsp. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma*. 1999;36:77-95.
12. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014.
13. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000 May;32(4):274-8.
14. Schett G, Kiechl S, Weger S i wsp. High-sensitivity C-reactive protein and risk of non traumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med*. 2006;166:2495-501.
15. Ding C, Parameswaran V, Udayan R i wsp. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2008;93:1952-8.

16. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM i wsp. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1088-95.
17. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW i wsp. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12.
18. Charactcharoenwithaya N, Khosla S, Atkinson EJ i wsp. Effect of blockade of TNF- α and interleukine-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2007;22:724-9.
19. Kong YY, Feige U, Sarosi I i wsp. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999;402:304-9.
20. Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J i wsp. Treg cells suppress osteoclast formation. a new link between the immune system and bone. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4104-12.
21. Lam J, Takeshita S, Barker JE i wsp. TNF α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000;106:1481-8.
22. Sato K, Suematsu A, Okamoto K i wsp. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203:2673-82.
23. Axmann R, Böhm C, Krönke G i wsp. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2747-56.
24. Chen XX, Baum W, Dwyer D i wsp. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1732-6.
25. Harre U, Georgess D, Bang H i wsp. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122:1791-802.
26. Canalis E, Mazziotti G, Giustina a i wsp. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
27. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H i wsp. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res.* 2005;20:464-70.
28. Lane NE, Yao W, Balooch M i wsp. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2006;21:466-76.
29. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM i wsp. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
30. Pereira RC, Delany AM, Canalis E: Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone.* 2002;30:685-91.
31. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH i wsp. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology.* 2006 Jul;147(7):3613-22. Epub 2006 Apr 13.
32. Kocián J. *Vnitr Lek.* Steroid osteoporosis. 1998;44(2):86-92.
33. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):595-611.
34. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* Fourth Edition; 2017.
35. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
36. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L i wsp. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
37. Kanis JA, Johansson H, Oden a i wsp. a meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9.
38. Angeli A, Guglielmi G, Dovia a i wsp. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253-9.
39. Mirzai R, Chang C, Greenspan a i wsp. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma.* 1999;36:77-95.
40. Nuti R, Caffarelli C, Gonnelli S. Inhalatory steroids and bone: The EOLO study. *Bone.* 2009;45:126-7.
41. Selby PL, Halsey JP, Adams KRH i wsp. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 2000;15:952-6.
42. Briot K, Cortet B, Roux C i wsp. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Spine.* 2014;81:493-501.