Uticaj kortikosteroidne terapije na razvoj osteoporoze

Milica Dikić¹, Nikola Riznić², Dragan R. Milovanović³

1. Zdravstveni centar „Studenica“, Kraljevo / Health Centre „Studenica“, Kraljevo, Serbia

2. Vod za zdravstvenu zaštitu, Kraljevo, Vojska Srbije / Medical Platoon, Kraljevo, Serbian Armed Forces, Serbia

3. Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Clinical Pharmacology Department, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 16.06.2012.

PRIHVACEN / ACCEPTED 25.10.2012.

APSTRAKT

Osteoporoza je sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i oštećenjem mikroarhitekture koštanog tkiva. Cilj rada je da prikaže teškoće u lečenju osteoporoze kod bolesnice sa dva direktna etiološka činioca, dugotrajnom primenom kortikosteroida i reumatoidnim artritismom i više predisponirajućih faktora za nastanak ovog koštanog poremećaja.

Bolesnica ženskog pola, stara 57 godina, gojazna, pušač i nedovoljne fizičke aktivnosti, se razbolela od reumatoidnog artritisa 2004. godine. U terapiju je, kao prvi izbor, uveden hlorkin i metilprednizolon, naizmenične dnevne doze od 4 mg i 8 mg. Posle dve godine hlorkin se obustavlja, a nastavlja se lečenje glukokortikoidima i metotreksatom. Dodatna medikacija je uključila i sledeće: folna kiselina, diklofenak, naproksen, gvoždje (oralni preparati), pantoprazol i betametazon dinatrijum fosfat plus betametazon dipropionat. Nalaz osteodenzimetrije kostiju je dokazao osteoporozu (T-skor, od 1.8-2.5) pa je prevencija i terapija gubitka koštane mase vršena primenom sledećih lekova: kalcijum glukonat plus askorbinska kiselina, holekalciferol (1000 IJ dnevno), alfacalcidol (100 mcg dnevno), alendronat (70 mg, 1 nedeljno, p.o.). Uprkos dugotrajnoj terapiji bolest je progredirala tako da je zbog izrazito funkcionalnog ograničenja bolesnica operisana i ugrađena je totalna cementna endoproteza desnog kuka. Antireumatski medikamentozni protokol je početkom 2012. godine uključivao metilprednizolon i metotreksat. Operacija drugog kuka je odložena do pojave sledeće remisije osnovnog oboljenja.

Prevencija i terapija gubitka koštane mase je bila nedovoljno efikasna zbog postojanja višestrukih faktora rizika za osteoporozu: starija životna dob, ženski pol, menopauza, konzumiranje duvana, loše navike u ishrani, nedovoljna fizička aktivnost i boravak na dnevnoj svetlosti, osnovno oboljenje (reumatoidni artritis) i dugotrajna, višegodišnja terapija kortikosteroidima.

Ključne reči: osteoporoza; artritis, reumatoidni; glukokortikoidi; faktori rizika; terapija.

The effect of corticosteroid therapy on development of osteoporosis

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder with reduced bone mass and deterioration of bone tissue microarchitecture. The aim of this paper is presenting difficulties in osteoporosis treatment in patients with two direct etiologic agents- rheumatoid arthritis and long-term corticosteroid use and with multiple predisposing factors for metabolic bone disorder development.

A female patient, 57 year old, obese, smoker, with insufficient physical activity, suffered from rheumatoid arthritis in 2004. The first treatment included chloroquine and methylprednisolone (daily doses of 4 mg and 8 mg successively). After two years, chloroquine has been stopped and the treatment with methotrexate and glucocorticoids sustained. Additional medications included: folic acid, diclofenac, naproxen, iron (oral preparations), pantoprazole and betamethasone disodium phosphate plus betamethasone dipropionate injection (occasionally). Osteodensitometry findings proved osteoporosis (T-score, 1.8-2.5), and prevention and treatment of bone loss was performed with: calcium gluconate plus ascorbic acid (500 mg and 50 mg), cholecalciferol (1000 IU daily), alfacalcidol (100 mcg daily), alendronate (70 mg, weekly). Despite the therapy, the disease worsened and, due to significant functional limitations, the patient was operated and total cemented right hip arthroplasty was performed. Antirheumatic drug protocol in early 2012 included methylprednisolone and methotrexate. Arthroplasty of contralateral hip was postponed until the next remission of underlying disease.

Prevention and treatment of bone loss was suboptimal due to multiple risk factors for osteoporosis: older age, female gender, menopause, smoking, poor diet habits, lack of exercise and daylight exposure, primary disease (rheumatoid arthritis) and long-term corticosteroid therapy.

Key words: osteoporosis; arthritis, rheumatoid; glucocorticoids; risk factors; therapeutics.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Milica Dikić, Dositejeva br. 162/19, Kraljevo, E-mail: dizvonk@open.telekom.rs

Dr Milica Dikić, Dositejeva br. 162/19, Kraljevo, Serbia, E-mail: dizvonk@open.telekom.rs

UVOD

Osteoporoza je sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i oštećenjem mikroarhitekture koštanog tkiva. Danas je osteoporoza značajan zdravstveni i socio-ekonomski problem savremenog, razvijenog društva, pri čemu npr. njena prevalenca kod žena starije dobi iznosi i do oko 30%.¹ Studije rigoroznog dizajna koje su ciljano istraživale epidemiološke aspekte osteoporoze u našoj zemlji i objavljene u šire dostupnim, recenziranim izvorima, su rarietne. Prema nekim procenama u Srbiji više stotina hiljada žena boluje od manifestne osteoporoze a veruje se i da jedan od pet muškaraca starijih od 50 godina boluje od osteoporoze.² Tek kod svake pete osobe postavi se blagovremena dijagnoza a samo oko trećine njih prima adekvatnu terapiju. Drugim rečima, svaka petnaesta žena koja boluje od osteoporoze ima pravi tretman jer je bolest dugo vremena u asimptomatskoj fazi ili sa blagim, nespecifičnim simptomima pa ostaje neotkrivena i neležena. Najzad, mortalitet može biti značajan jer se procenjuje da oko petine bolesnika starijih od 50 godina umire u toku prve godine nakon osteoporotične frakture kuka.

Faktori rizika za smanjenu gustinu kostiju jesu nasledni i demografski činioci (ženski pol, starost, porodična istorija osteoporoze, menopauza), faktori vezani za loše navike i ishranu (pušenje, nedovoljna fizička aktivnosti, nizak unos kalcijuma, visok unos kofeina, pušenje, osnovni nedostatak vitamina, visok unos soli), somatska oboljenja (dijabetes melitus, anamneza preloma kao odrasla osoba na manje traume) i lekovi (npr. glukokortikoidi, antiepileptici, antacidi na bazi aluminijuma i drugo) i drugi činioci.³

Klinička slika osteoporoze se razvija postepeno a krajnja posledica su patološke frakture. Suptilni simptomi i znaci osteoporoze su bol, deformiteti kičmenog stuba, gubitak u visini, osećaj komotne garderobe i pojedini patognomonični znaci (fenomen "javorovog drveta"-nabori kože; lukovi rebara dodiruju karlicu-"kissing ribs"). Dijagnoza osteoporoze obuhvata složen algoritam kliničkih i laboratorijskih pretraga u kombinaciji sa radiološkim pregledima, u prvom redu osteodenzitometrijom kostiju (apsorpciometrija x-zraka dvostruke energije – DEXA, kao "zlatni standard"). Preventivne i terapijske mere obuhvataju otklanjanje predisponirajućeg faktora, kada je to moguće, higijensko-dijetetske postupke (npr. povećana fizička aktivnost, unos kalcijuma i vitamina D) i farmakoterapiju (npr. bifosfonati, teriparatid, raloksifen, kalcitonin ili hormonska terapija i dr.).⁴

Sa aspekta etioloških činioica osteoporoza se može podeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna osteoporoza se ispoljava u tri oblika: involutivni, idiopatski i juvenilni.

Sekundarna osteoporoza čini oko petine svih obolelih i javlja se udruženo sa pojedinim endokrini bolestima (npr. Kušingov sindrom), nutritivnim poremećajima (npr. malapsorpcija), bolestima vezivnog tkiva (npr. reumatoidni artritis), hematološkim oboljenjima (mijeloproliferativne bolesti) i drugo. Dakle, faktori rizika i sekundarni činioci za osteoporozu su brojni a jedan od njih je i dugotrajna upotreba kortikosteroida.

Osteoporoza izazvana kortikosteroidima je jedan od najčešćih sekundarnih uzroka i u prvom redu se javlja na početku terapije ovim lekovima.^{5,6} Ona je dozno- i vremenski zavisni efekat jer biva dijagnostički manifestna kada se kortikosteroidi primenjuju u dozi više od ekvivalent 7,5 mg prednizolona dnevno tri meseca ili duže, oralno. Patogeneza ovog oboljenja je složena u uključuje povećanu apoptozu osteoblasta i osteoklasta, smanjenu diferencijaciju osteoblasta i povećanje životnog veka osteoklasta. Tokom dugotrajne terapije kortikosteroidima potrebno je da se primenjuju preventivne, a po potrebi i terapijske mere (bifosfonati i teriparatid). Uopšte uzev, smatra se da je osteoporoza izazvana kortikosteroidima oboljenje koje se nedovoljno dijagnostikuje, prevenira i leči.

Ukoliko je dugotrajna primena glukokortikoida skopčana sa prisustvom oboljenja koje samo po sebi predstavlja predisponirajući činioc za nastanak osteoporoze tim je terapijski protokol njenog lečenja još složeniji a uspeh neizvesniji. Zato je cilj rada je da prikaže teškoće u lečenju osteoporoze kod bolesnice sa dva direktna etiološka činioica, dugotrajnom primenom kortikosteroida i reumatoidnim artritismom i više predisponirajućih činioica za nastanak ovog koštanog poremećaja.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica ženskog pola, stara 57 godina, gojazna, pušač (do deset cigareta, od svoje od 47.godine) fizički je neaktivna, bez značajnih drugih komorbiditeta i prethodnih operacija, sa negativnom porodičnom anamnezom oboljenja koštano-zglobnog sistema. Tegobe su počele 2004. godine u vidu sledećeg: dugotrajna jutarnja ukočenost, duža od pola sata, bol i otok sitnih zglobova ručja i kolenih zglobova, otok ramenih zglobova. Na RTG snimku šaka postojala su cistična rasvetljena u kostima oba karpusa kao i difuzna osteoporoza (drugi stepen radioloških promena u reumatoidnom artritisu). Nakon detaljne dijagnostičke evaluacije postavljena je dijagnoza seronegativnog reumatoidnog artritisa. U terapiju je, kao prvi izbor, uveden hlorkin sa malim dozama kortikosteroida, per os. Međutim, zbog progresije bolesti i pojave seropozitivnosti na reuma-faktor (titar vreći od 145) u terapiju se uvodi metotreksat u dozi od

15 mg nedeljno, subkutano. Nastavlja se sa primenom glukokortikoida koji se daje svakodnevno (metilprednizolon, naizmenične dnevne doze od 4 mg i 8 mg).

U sledeće dve godine terapijski protokol je uključivao trojnu kombinaciju pomenutih lekovima kada bolest ulazi u fazu remisije. U tom trenutku, primena hlorokina se obustavlja, a nastavlja se lečenje glukokortikoidima i metotreksatom. Ipak, polovinom 2009. godine dolazi do pojave prvih znakova početne hepatotoksičnosti (povišenje laboratorijskih parametara jetrene funkcije) zbog čega se iz terapije isključuje metotreksat a doza metilprednizolona se povećava, na 12 mg peroralno. Deeskalacija farmakoterapije je negativno uticala na evoluciju bolesti zbog čega je bolesnica upućena u tercijarnu ustanovu radi daljeg lečenja.

U ovoj fazi, postojala je ukočenost i smanjen obim pokretljivosti zglobova oba ručja, vretenast oblik pojedinih proksimalnih interfalangalnih (PIP) zglobova. Laboratorijske analize su pokazale sistemski inflamatorni proces: brzina sedimentacije je bila 48 mm/h, a vrednost C-reaktivnog proteina 77 mg/L. Nalaz osteodenzimetrije kostiju (apsorpciometrija iks-zraka dvostruke energije - DEXA) je pokazao prisustvo osteoporoze: predelu kičmenih pršljenova L1 i L4 vrednost T-skora je bila 1.8 a u predelu kukova T-skor je bio 1.9.

Nakon normalizacije laboratorijskih parametara jetrinih funkcija, u terapiju se ponovo uvodi metotreksat, u dozi od 12,5 mg nedeljno. Dodatna medikacija je uključila i sledeće: folna kiselina, 5 mg, oralno (12 do 24 sata nakon primene metotreksata), diklofenak 75 mg, dva puta dnevno, holkalciferol, kapi (1000 IJ dnevno) i kombinacija kalcijum glukonata i askorbinske kiseline, oralno (500 mg i 50 mg, oriblete).

U periodu od sledećih nekoliko meseci bolest je bila u stabilnoj fazi. Od simptoma, postojali su i dalje bolovi u zglobovima i većina zglobova je bila otečena (ručja, ramena, kukovi) ali je samostalna pokretljivost, bez pomagala očuvana. Kao novi nalaz pojavljuje se hipohromna anemija. Farmakoterapijski protokol je, u ovoj fazi, bio sledeći: metotreksat (15 mg, i.m. jednom nedeljno), folna kiselina (5 mg, nakon metotreksata, p.o.), naproksen (375 mg dnevno, p.o.), pantoprazol (dva puta 20 mg, dnevno, p.o.), metilprednizolon (kao i ranije) i jedna aplikacija injekcionog preparata glukokortikoida (betametazon dinatrijum fosfat, betametazon dipropionat) u levi femoralni peritrohanterni pripoj.

Sredinom 2010. godine bolest ulazi u novu, fazu lagane progresije. Bolovi se polako pogoršavaju (posebno u predelu levog kuka) kao i funkcionalna sposobnost u kojoj sve više dominira jutarnja ukočenost zglobova a anemija je iz-

razitija. Interesantno, laboratorijski parametri sistemske inflamacije su bili u granicama referentnih vrednosti (brzina sedimentacije 20 mm/h, C-reaktivni protein 1.21 mg/L). RTG nalaz je opsežniji (difuzna osteoporoza kostiju šaka, suženje međuzglobnih prostora, subkortikalne ciste u okrajcima, pojedinačne uzure na površini, subluksaciju metatarzofalangalnih zglobova stopala, nepotpuno diferentovane ciste) a DEXA nalazi ukazuju na pogoršanje u predelu kuka (T-skor 2.5) U medikamentozni protokol se uvode alfacalcidol (2 puta 50 mcg, dnevno, p.o.), alendronat (70 mg, 1 nedeljno, p.o.) i oralni preparati voždja.

Uprkos višemesečnoj terapiji bolest progredira tako da sredinom 2011. godine postoji izrazito funkcionalno ograničenje pa je bolesnica upućena ortopedu. Nakon urađenih preoperativnih priprema, bolesnica je operisana i ugrađena je totalna cementna endoproteza desnog kuka i indikovana i artroplastika levog kuka u narednom periodu. Post operativni tok uredan i rehabilitacija su protekli uredno pa je bolesnica osposobljena za samostalni hod, sa štakama. Na poslednjem kontrolnom pregledu kod reumatologa (prva polovina 2012. godine), dolazi do laganog povećanja vrednosti laboratorijskih parametara zapaljenja (brzina sedimentacije 30-40 mm/h, C-reaktivni protein 47-57 mg/L) pa je antireumatski medikamentozni protokol održavan primenom metilprednizolona i metotreksata. Operacija kuka je odložena do pojave sledeće remisije osnovnog oboljenja.

DISKUSIJA

U ovom radu prikazan je slučaj bolesnice sa višestrukim činiocima koji predisponiraju nastanak osteoporoze: starija životna dob, ženski pol, menopauza, bela rasa, pušač, loše navike u ishrani, nedovoljna fizička aktivnost i boravak na dnevnoj svetlosti, reumatoidni artritis i dugotrajna, višegodišnja terapija kortikosteroidima.

Terapija reumatoidnog artitisa je započeta hlorokinom u kombinaciji sa kortikosteroidima. Ovakav pristup je bio opravdan u cilju zaustavljanja progresije bolesti. Medjutim, kako je terapijski efekat izostao uvodi se drugi modulator toga bolesti-metotreksat. Doza metotreksata je određena u skladu sa preporukama dobre prakse i potrebi supresije egzacerbacija bolesti. Za sve vreme, korišćen je metilprednizolon, a u cilju održanja terapijskog efekta tokom izmene osnovnih antireumatika i prilagođavanja njihovih doza, do ili blizu maksimalnih vrednosti. Ipak, bolest je, kroz nekoliko epizoda delimične remisije odn. stabilne faze, progredirala. Posebno je došlo do oštećenja funkcionalne sposobnosti odn. pokretljivosti. To i ne iznenađuje jer je poznato da i suptilna oštećenja zglobova, ako su na anatomske lokacije kritičnim za njihovu funkcionalnost poput izliva u zglobovnu šupljinu, rezultiraju bogatom i klinički značajnom

simptomatologijom.⁷ Kod bolesnice je na kraju bolest progredirala do stadijuma kada su postojale racionalne indikacije za upotrebu novih lekova iz grupe bioloških agenasa (direktnih supresora aktivnosti proinflamatornih citokina) ali koji nisu primenjeni. Umesto toga, zadržan je relativno složen farmakoterapijski protokol a ciljno lečenje vodećih tegoba sprovedeno ortopedskom intervencijom.

Osteoporoza je vrlo često neželjeno dejstvo dugotrajne terapije kortikosteroidima, složene patogeneze.⁶ Brojni su mehanizmi kojima glukokortikoidi izazivaju smanjenje koštane gusnite: a) inhibicija funkcije osteoblasta i potencijalno povećanje apoptoze osteoblasta, koje rezultuje smanjenjem sinteze novih kostiju; b) stimulacija resorpcije kosti; c) smanjenje apsorpcije kalcijuma u intestinalnom traktu; d) povećanje gubitka urinarnog kalcijuma; e) redukcija adrenalnog androgena i supresija ovarijalne i testikularne sekrecije estrogena i androgena; f) potencijalna indukcija glikokortikoidne miopatije.

Veći broj vodiča dobre prakse u svetu zato preporučuje rigorozne mere prevencije i, po potrebi, terapije ovog poremećaja imajući u vidu potrebu individualnog pristupa.⁸⁻¹¹ Osnovna terapija osteoporoze izazvane glukokortikoidima sastoji se u primeni bifosfonata i, ponekad, analoga paratiroidnog hormona, teriparatida. Veći broj studija je demonstrirao efikasnost različitih bifosfonata kod osteoporoze udružene sa primenom kortikosteroida, uključujući i alendronat kojim je bolesnica i lečena.^{12,13} Dodatno, bolesnica je koristila i preventivnu medikaciju: oralne preparate kalcijuma, hlekaciferol i alfabacidol (vitamin D3). Ipak, i pored toga, došlo je do izvesne progresije osteoporoze, odn. izostanka optimalnog terapijskih odgovora. Razlozi za to su verovatno višestruki.

U prvom redu, kod bolesnice je morala da bude nastavljena terapija metilprednizolonom, zbog nemogućnosti terapije biološkim lekovima odn. progresije bolesti. S druge strane, upravo progresija reumatoidnog artitisa je predstavljala nepovoljan patogenetski činilac. Dobro je poznato da je kod reumatskih bolesti visoka učestalost gubitka koštane mase, pa da i pojava patoloških fraktura nije retkost. Kod odraslih bolesti sa reumatološkim oboljenjima učestalost osteopenije je od 1.4-68.7%, osteoporoze od 5.0-61.9% a fraktura i do 25%.¹⁴ Neželjeni efekti pojedinih medikamenata koje je prikazana bolesnica uzimala takodje bi mogli da u određenoj meri predisponiraju značajan gubitak koštane mase. Npr. u cilju prevencije gastričnih oštećenja, bolesnica je uzimala i inhibitor protonske pumpe, pantoprazol. Iako još uvek nema opšte saglasnosti i dovoljno čvrstih dokaza, postoji sumnja da je dugotrajna primena ovih lekova udružena sa dodatnim rizikom za pojavu osteoporoze.¹⁵

Dodatna nepovoljna okolnost bi mogla da bude mogućnost različitog efekta pojedinih bifosfonata kod osteoporoze udružene sa primenom glukokortikoida, bar kod individualnih bolesnika. Npr. u jednoj studiji terapijski efekti zolendronata su bili povoljniji nego risedronata, iako razlika nije dostigla statističku značajnost.¹⁶ Ova razlika bi možda mogla da bude od većeg kliničkog značaja ako bi postojale individualne specifičnosti, kao što je npr. slučaj kod prikazane bolesnice koja je imala multiple faktore rizika, ond. predisponirajuće činioce za nastanak osteoporoze. Sedentarni stil života, praćen drugim nepovoljnim činiocima zdravlja, je relativno česta karakteristika populacije žena starije životne dobi kod nas.¹⁷ Takodje, moguće je prisustvo i problema komplijanse, ond. adherence prema primenjenoj terapiji. U jednoj studiji je pokazano da se kod osteoporoze udružene sa glukokortikoidima, posle 1 godine lečenja, samo 40% bolesnika dosledno pridržava propisanoj farmakoterapiji.¹⁸ Prikazana bolesnica je lečena vrlo složenim farmakoterapijskim protokolom pa, iako komplijansa nije sistematski praćena, mogućnost njenog narušavanja nije potpuno isključena.

U zaključku, prikazan slučaj bolesnice ilustruje teškoće u prevenciji i lečenju osteoporoze kada pored dugotrajne terapije glukokortikoidima postoji veći broj faktora rizika, uključujući osnovnu bolest i druge, multiple predisponirajuće etiopatogenetske mehanizme. Lekari bi u svakodnevnoj praksi trebali naročitu pažnju da obrate na one faktore koji su podložni korekciji kao što su blagovremena dijagnoza osteopenije, uvođenje efikasnijih i bezbednijih terapijskih protokola i praćenje komplijanse i adherence farmakoterapije.

LITERATURA

1. Sanfelió-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfelió-Gimeno G, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 2010; 47: 610-6.
2. Pilipović N. Osteoporoza - tiha, ali uporna bolest. Niš: Stetoskop doo, 2011. (<http://www.stetoskop.info/Osteoporoza-tiha-ali-uporna-bolest-1622-c10-content.htm>)
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
4. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009; 79: 193-200.

5. Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1404-12.
6. den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 233-40.
7. Krstić J, Živanović S. Uticaj veličine izliva u kolenom zglobovima na funkcionalnu sposobnost, intenzitet bola i obim fleksije kod pacijenata sa primarnom osteoartrozom kolena. *PONS Med Čas* 2011; 8: 84-8.
8. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al.; Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105-9.
9. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8-19.
10. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, et al.; Sociedad Española de Medicina Interna. Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 33-45. (in Spanish).
11. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al.; Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology; Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 580-93. (in English and Portuguese).
12. 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.
13. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
14. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 1197-205.
15. Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. *Curr Drug Saf* 2008; 3: 204-9.
16. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. HORIZON investigators. 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.
17. Plečević S, Đorđević D, Stefanović Đ, i ost. Kardiovaskularni faktori rizika kod žena različite starosti i trenažnog statusa. *Med Čas* 2011; 45(4): 9-14.
18. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis-a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1537-46.