스테로이드 유발성 골다공증

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

정주양 · 서창희

Glucocorticoid-induced Osteoporosis

Ju-Yang Jung and Chang-Hee Suh

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Osteoporosis is a common adverse event among patients on glucocorticoid therapy. Glucocorticoids reduce bone formation and increase cortical porosity in proportion to the dose and duration of glucocorticoid use. While the epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis has been well characterized, its pathophysiology and effective management remain unclear. Several recommendations for glucocorticoid-induced osteoporosis are used to determine which patients on long-term glucocorticoid treatment to treat and when. The fracture risk can be assessed using dual-energy X-ray absorptiometry and the Fracture Risk Assessment Tool algorithm, along with other clinical factors. The management of glucocorticoid-induced osteoporosis includes anti-osteoporotic therapy and measures to prevent bone loss. Bisphosphonates are currently the first choice treatment, with teriparatide and denosumab being alternatives. (Korean J Med 2017;92:142-149)

Keywords: Glucocorticoid; Osteoporosis; Bone mineral density

서론

스테로이드는 다양한 류마티스 질환을 포함한 만성 염증성 질환에서 효과적인 항염증제로뿐만 아니라, 이식 후 거부 반응을 예방하기 위한 면역억제제로 광범위하게 사용되고 있다[1]. 만성 염증성 질환에서 3개월 이상의 오랜 기간 동안 사용되는 스테로이드는 다양한 부작용을 야기하는데, 부종, 피부의 변화, 백내장, 녹내장, 인슐린 저항성, 고혈압, 감염의 위험성 증가, 근육병증 등이 생길 수 있다[2]. 스테로이드를 복용 중인 성인은 0.5-1.2%로 보고되었으며, 특히 골절의 위

험이 증가되는 60세 이상에서 사용이 2% 이상으로 현저히 증가한다고 알려져 있다[3]. 스테로이드 유발성 골다공증 (glucocorticoid-induced osteoporosis)은 가장 흔하고 위험한 스테로이드의 부작용이자 이차성 골다공증의 가장 흔한 원인으로 전체 골다공증 환자의 20%를 차지한다[2]. 스테로이드로 인한 골다공증 및 골절은 널리 인지되어 있으며 다양한 치료에 대한 가이드라인들이 발표되었다[2,4-6]. 스테로이드 유발성 골다공증은 의료진의 관심에 의해서 조기 평가 및 치료가 가능하고, 이를 통하여 골절의 예방이 가능하기 때문에 합당한 평가 및 조기 개입이 강조되고 있다.

Correspondence to Chang-Hee Suh, M.D., Ph.D.

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5118, Fax: +82-31-219-5157, E-mail: chsuh@ajou.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

여기에서는 스테로이드 유발성 골다공증의 역학과 병리기전에 대해 알아보고 필요한 검사 및 검사의 대상, 골절의 위험을 줄이기 위한 효과적인 예방 및 치료에 대하여 알아보고자 한다.

역 학

스테로이드 치료는 시작하고 수주 내로 골소실이 시작되며, 골밀도의 저하와 골절의 위험도는 축적된 스테로이드의 용량과 밀접한 관계를 보인다[7-9]. 스테로이드의 복용을 시작하고 처음 6개월간 골소실이 가장 높게 발생하는데, 평균적으로 일 년간 최대 12%까지 골소실이 발생한다[10]. 골절의 위험을 증가시키는 최소한의 스테로이드 용량에 관해서는 이견이 많은데, 여러 연구의 메타분석에서 하루 5 mg 이상의 프레드니솔론을 동등 용량 복용하면 골밀도를 감소시키고 골절의 위험이 증가된다고 보고되었다[8]. 또 다른 연구들에서는 하루 5 mg 이하에서도 골절의 위험이 20%까지 증가하며 하루 20 mg 이상에서는 60%까지 증가하였다[8,11]. 스테로이드를 중단하면 골절의 위험은 현저히 감소되지만 스테로이드 복용 전으로 돌아가지는 않는다[12,13].

스테로이드 유발성 골다공증이 잘 생길 수 있는 위험 요인은 나이, 낮은 체질량지수, 골절의 병력, 흡연, 과도한 음주, 잦은 낙상, 고관절 골절의 가족력, 글루코코르티코이드 수용체 유전형, 11베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase)-1의 발현, 고용량 스테로이드요법, 낮은 골밀도와 류마티스관절염, 류마티스성 다발근통, 염증성 장질환, 만성 폐질환, 이식 등의 기저 질환이 있다[14].

류마티스관절염과 만성 폐쇄성 폐질환 등과 같은 많은 염

증성 질환에서 스테로이드의 사용과는 독립적으로 골소실이 발생한다. 염증 상태를 유도하거나 유지시키는 다양한 염증성 시토카인들은 골형성과 골흡수를 변화시키기 때문이다. 대표적으로 류마티스관절염에서 주요한 염증매개물질인 종양괴사인자 알파, 인터루킨-1, 6, 11, 17은 골흡수를 증가시키는 receptor activated nuclear-kappaB ligand (RANKL)의 발현을 높인다[15]. 이로 인하여 류마티스관절염에서 골밀도가 낮아지고 골절이 잘 생긴다[16,17]. 그래서 류마티스관절염에서 저용량 스테로이드의 사용이 병인기전에 따른 골소실을 줄일 수도 있다는 의견이 있지만 아직 이를 증명할 만한 연구 결과는 없다.

천식과 만성 폐쇄성 폐질환에서 흡입용 스테로이드가 널리 사용되고 있는데, 대규모 코호트를 대상으로 시행된 연구들에서 흡입용 스테로이드와 골절이나 골밀도의 상관성은 상이한 결과들이 보였다[18-20]. 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 시행된 16개의 randomized clinical trials (RCT) 결과와 7개의 관찰 연구를 메타분석한 결과에서 흡입용 스테로이드의 사용은 골절의 위험을 증가시키는 것으로 밝혀졌고(RCT-odds ratio [OR] 1.27 95% confidence interval [CI] 0.86-1.64, 관찰 연구 OR 1.09; 95% CI 1.06-1.12), 특히 장기간 플루티카손이나 부테소나이드를 사용하는 경우 용량에 비례하여 골절의 위험이 증가되었다[19]. 하지만 저용량의 흡입용 스테로이드는 골절의 위험을 올리지 않았고, 스테로이드의 용량에 비례해서 골절의 위험이 증가되지만, 스테로이드요법보다 천식의 중증도가 미치는 영향이 더 크다고 밝혀졌다[21].

병인-스테로이드가 뼈에 미치는 영향 및 그 기전

스테로이드는 골형성을 감소시키고 골흡수를 증가시키는

Table 1. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis

Bone metabolism	Osteoblast – differentiation/proliferation/function ↓ → Bone formation ↓ Osteocyte – sclerostin and apoptosis ↑ Osteoclast – apoptosis ↓ → bone resorption ↑	→ Bone mass ↓ → Bone quality ↓ → Bone strength ↓
Muscle	Muscle atrophy and weakness	→ Risk of falls ↑
Calcium metabolism	Intestinal absorption of calcium ↓ Renal resorption of calcium ↓	→ Calcium ↓ PTH ↑
Endocrine system	Sex and growth hormone ↓ Loss of pulsatile secretion of PTH	

PTH, parathyroid hormone.

른 위험 요인이나 척추 기형의 존재 여부, 골활성화 약제의 복용 여부가 계산되지 못하는 문제점이 있다. 또한 척추골절의 위험이 도출되지 않는 점도 주요한 결점이다[7].

골밀도 검사(bone densitometry)는 골다공증을 진단하는데 가장 중요한 검사이고 현재로서 스테로이드 유발성 골다공증에서도 마찬가지이다. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)를 통한 T-score로 골밀도를 평가하는데, 스테로이드를 복용하는 환자에서의 DXA를 이용한 골밀도의 측정은 폐경 후 골다공증에서와 같이 유용하지는 않다. 비슷한 T-score를 보이는 두 군 간의 골절의 발생을 비교해 보았을 때 스테로이드를 복용하는 군에서 그렇지 않은 군에 비하여 골절위험도가 더 높다. 스테로이드 유발성 골다공증에서의 골절위험도는 부분적으로는 골밀도와는 별개로 골모세포와 골세포에 스테로이드가 미치는 직접적인 독성 효과와 밀접한 관계가 있다[9]. 골밀도 검사의 한계가 있지만 현재로서는 스테로이드 유발성 골다공증 환자에서 골절의 위험을 평가하여 치료를 결정하고 약제의 반응을 평가하는 데에는 골밀도 측정이 유용하다.

국제 골다공증재단-유럽골대사학회(IOF-ECTS)의 권고에 따르면, 스테로이드를 3개월 이상 복용하는 폐경기 여성과 50세 이상의 남성은 반드시 골절위험도평가로 골절의 위험성을 평가해야 한다[29]. 만약 이전에 골절 병력이 있거나 70세 이상이거나 하루 7.5 mg 이상의 스테로이드를 복용한다면 치료를 고려하라고 권고한다. 폐경 전 여성과 50세 이하의 남성의 경우는 이전의 골절 병력이 없다면 임상적으로

판단하고, 스테로이드 치료를 유지하는 모든 환자들에게 발생할 수 있는 위험들에 대하여 상담하도록 권고한다.

스테로이드 치료를 시작할 때 골밀도 검사와 함께 비타민 D 결핍이나 다른 대사 질환에 대하여 확인해야 할 것이다. 이를 위해서 기본적인 혈액 검사와 비타민 D 수치, 부갑상선 호르몬, 혈청 인 등을 시행할 수 있다. DXA나 골절위험도평가에서 중등도 이상의 위험을 가진 경우 외측 척추 방사선 검사를 통해 압박성 척추골절을 확인할 수 있다. Trabecular bone score (TBS)는 DXA의 자료에서 추출하여 기술적 분석을 통해 얻게 되는데 골 미세구조를 파악할 수 있다. TBS가 높을수록 골 미세구조가 좋음을 의미하며 이는 골다공증에서 향후 골절을 예측하거나 치료의 효과를 평가하는 데 유용하다. 스테로이드를 유지하는 환자들에게서 골밀도는 정상이지만 TBS는 낮아질 수 있다. 향후 스테로이드 유발성 골다공증에서 TBS가 또 다른 지표로 사용될 수 있을지 대규모 연구가 필요하다.

치 료

대다수의 가이드라인에서 폐경 후 여성과 50세 이상의 남성을 대상으로 스테로이드 유발성 골다공증의 치료를 고려한다(Table 3). 폐경 전 여성에서의 골절의 발생은 매우 드물게 보고되었고 치료에 관한 증거가 약하다. 폐경 전 여성과 젊은 나이의 남성에게서는 이전의 골절 병력이 있거나 고용량의 스테로이드를 유지하는 경우 고려해 볼 수 있겠다. 미

Table 3. Comparison of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis

Guidelines	Glucocorticoid dose threshold	BMD threshold
American College of Rheumatology	≥ 7.5 mg/day for at least 3 months, but any dose and duration in patients at increased risk	Based on the FRAX algorithm in addition to “declining BMD, higher daily and cumulative dose and intravenous use”
National Osteoporosis Foundation	≥ 5 mg/day for at least 3 months	T-score ≤ -2.5 T-score -1.0~-2.5 and ≥ 3% of hip/20% of major osteoporotic fracture risk in postmenopausal female or male > 50 years
Royal College of Physicians of London	Any oral dose for at least 3 months in patients ≥ 65 years of age and those with a prior fragility fracture	T-score ≤ -1.5
DVO Guideline (Germany, Austria, Switzerland)	≥ 7.5 mg/day for at least 3 months	T-score ≤ -1.5

Modified from reference [7].

FRAX, Fracture Risk Assessment Tool; BMD, bone mineral density; DVO, Dachverband Osteologie.

국류마티스학회에서 발표된 권고사항을 살펴보면, 스테로이드를 3개월 이하로 복용하는 폐경 전의 가임기 여성에서는 골다공증 치료를 피하고 3개월 이상 복용하고 골다공증성 골절 병력이 있는 경우 폐경 전 여성에서도 스테로이드 유발성 골다공증을 예방하거나 치료하기 위한 약제를 시작하라고 권하고 있다[30].

스테로이드 치료를 시작하거나 유지하는 경우 가능한 스테로이드를 감량시킬 수 있는 약제를 사용하고, 되도록 최소한의 용량을 유지하도록 해야 한다. 필요할 때만 복용하거나 격일로 복용하는 등의 방법도 고려될 수 있다. 스테로이드 유발성 골다공증과 골절의 위험성을 알리고, 골밀도를 유지하는 데 도움이 되는 생활습관을 충분히 설명하여야 한다. 균형 잡힌 영양분의 섭취와 규칙적인 체중부하운동을 권하고, 금연과 하루 2잔 이상의 과도한 음주를 피하도록 교육해야 한다. 고령의 환자에서는 스테로이드로 인해 근육이 약해져 낙상의 위험이 증가되므로 이에 대한 주의도 필요하다[34].

칼슘과 비타민 D

스테로이드 유발성 골다공증의 환자는 장내 칼슘의 흡수가 떨어지는데, 칼슘과 비타민 D의 복합제제는 골소실을 줄이는데 효과적이다[35]. 모든 스테로이드 유발성 골다공증에 대한 국제적인 치료지침들에는 적절한 칼슘과 비타민 D의 보충을 권고한다. 일반적으로 칼슘의 경우 하루 1,200 mg 이상을 보충제보다는 식이로 섭취할 것이 권고된다. 칼슘은 산성 환경에서 더 잘 흡수되어 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 복용 중인 성인에서는 칼슘 시트레이트의 형태가 효과적이다. 비타민 D는 부갑상선호르몬을 떨어뜨리고 근력을 유지하여 낙상의 위험을 줄인다[36]. 메타분석에 의하면 치료를 하지 않거나 칼슘제만 복용하는 군에 비하여 활성 비타민 D와 같이 복용한 군에서 골밀도 상승이 크고 척추골절의 위험이 효과적으로 감소되었다[35]. 그러나 칼슘과 비타민 D는 스테로이드 유발성 골다공증에서 골절의 위험을 독립적으로 감소시키지는 못하고, 비스포스포네이트만큼 골밀도를 올리는데 효과적이지 않으므로 칼슘과 비타민 D는 필요하지만 충분하지 않다. 또한, 몇몇의 연구에서는 과도한 칼슘제제의 사용은 고칼슘혈증과 요로결석의 발생 및 심혈관 질환의 위험도 증가와 관련이 있었다[37].

비스포스포네이트

비스포스포네이트는 스테로이드 유발성 골다공증에서 일차 치료 약제로, 현재 알렌드로네이트(alendronate), 에티드로네이트(etidronate), 리제드로네이트(risedronate), 졸레드로네이트(zoledronate)가 스테로이드 유발성 골다공증의 치료제로 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았고 대부분의 가이드라인에서 권고된다[14,38-42]. 비스포스포네이트는 파골세포의 활성도를 막아 골흡수를 줄여 골밀도를 올리지만, 폐경 후 골다공증에서만만큼 치료의 효과가 뛰어나지 않다. 모든 비스포스포네이트는 경구 흡수율이 낮아, 공복에 한 컵 이상의 물과 함께 복용하고 흡수율을 높이기 위해 30분 이상 음식을 먹지 않는 등의 복용 방법을 지켜야 한다. 또한 부작용으로 속쓰림, 식도염이 드물지 않게 발생하며 심방세동, 관절통, 근육통 등이 보고되었다[43].

스테로이드 유발성 골다공증에서 비스포스포네이트의 사용에 관한 주요한 이슈는 가임력을 가진 폐경 전 여성에서의 사용이다. 임마로부터 태아의 비스포스포네이트의 노출에 대한 안전성이 입증되지 않은 상태로, 고위험군이나 스테로이드와 관련하여 골절을 경험한 경우를 제외하고 젊은 여성과 소아에서는 비스포스포네이트를 피하는 것이 좋다. 스테로이드 유발성 골다공증에서 비스포스포네이트의 장기간 사용에 관련된 또 다른 우려가 있다. 장기간 스테로이드의 사용에 따라 골대사가 저하되고 이론적으로 비스포스포네이트가 이런 상태를 더욱 악화시키게 된다. 이로 인해 매우 드문 부작용인 턱의 골괴사나 비정상적인 대퇴부 골절이 생길 수 있다[44]. 그러나 이러한 부작용의 발생은 매우 드물어 치료에 의한 골절의 예방 효과에 비해 미약하므로 대다수 골다공증의 치료지침에서 비스포스포네이트 치료를 권장한다.

현재까지 알렌드로네이트, 리제드로네이트, 졸레드로네이트가 스테로이드 유발성 골다공증의 치료에서 승인된 약제이며 리제드로네이트와 졸레드로네이트는 스테로이드 유발성 골다공증의 치료뿐만 아니라 예방으로도 승인되었다.

랄록시펜(Raloxifen)

선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 랄록시펜은 폐경 후 골다공증에서 척추골절의 위험을 줄인다. 아직까지 스테로이드 유발성 골다공증의 치료제로 승인된 바는 없지만, 장기간 스테로이드를 복용 중인 폐경 후 여성 환자에게 골밀도를 올리는 효과는 입증되었다[45]. 드문 부작용으로 부종이나

정맥혈전증이 발생할 수 있으나, 다른 약제의 사용이 불가능할 경우 고려해 볼 수 있다.

테리파라타이드(Teriparatide)

스테로이드 유발성 골다공증에서는 골모세포의 분화와 성숙이 감소되어 골형성이 저하되는데, 테리파라타이드는 재조합된 부갑상선호르몬제제로, 골모세포 전구체의 수를 증가시키고 분화와 생존을 증가시켜 골형성을 증가시키는 효과를 보인다[46]. 스테로이드 유발성 골다공증에서 테리파라타이드와 알렌드로네이트를 비교한 연구에서 척추와 대퇴부의 골밀도가 테리파라타이드군에서 더 증가되었다[47,48].

테리파라타이드는 스테로이드 유발성 골다공증의 치료제로 승인을 받았으며, 매일 20 µg를 피하주사로 투여한다. 주요 부작용은 미약한 고칼슘혈증과 구역감, 불면이다. 개발 단계에서 마우스모델에서 골육종암이 발생하였고 이에 대한 우려가 존재하므로 2년 이상 사용하면 안 되고, 젊은 성인이나 소아, 악성 골질환 환자나 방사선 치료를 받은 자에서는 피해야 할 것이다.

데노수맵(Denosumab)

데노수맵은 RANKL에 대한 완전 인간형 단일클론항체이다. 파골세포의 형성과 기능에 필요한 NF-kappa B의 활성화 수용체를 억제하여 파골세포의 활성화와 골흡수를 막는다. 데노수맵은 폐경기 여성의 골다공증에서 비척추와 대퇴부 골절의 위험을 감소시켰다[49]. 류마티스관절염을 가진 골다공증 환자에서도 스테로이드의 복용 여부와 상관없이 골밀도를 증가시켰고[50], 장기간 스테로이드를 복용하는 환자에서 비스포스포네이트에서 데노수맵으로 교체하자 척추 골밀도가 증가되고 골전환 수치가 감소되는 결과를 보였다[51]. 향후 스테로이드 유발성 골다공증에서의 사용과 관련된 연구가 더 진행될 것으로 기대된다.

추적 관찰

스테로이드 유발성 골다공증으로 진단하고 치료 중이거나 스테로이드를 장기간 유지해야 할 때 골밀도의 정기적인 측정이 필요하다. 그리고 만약 골다공증의 치료 중에 골밀도가 감소되거나 1번 이상 골절을 경험하는 경우 치료제의 변경을 고려해야 한다[1]. 스테로이드 치료를 중단한 뒤 골절의 위험이 떨어지면 골절의 예방 치료는 중단할 수 있는데,

일반적으로 나이와 골밀도, 골절의 병력으로 평가한다.

결 론

스테로이드 유발성 골다공증은 약제에 의하여 생긴 부작용으로 발생을 막을 수 있으면 좋지만, 임상적으로 약을 줄이거나 바꿀 수 없는 경우가 많다. 흡입용이나 단기간의 사용은 경구제로 장기간 유지하는 것에 비하여 안전하다. 스테로이드 유발성 골다공증은 폐경 후 골다공증과 골밀도 저하의 발생 기전과 골밀도 검사의 정확도, 골절의 양상 등에서 차이를 보인다. 특히 현재 유용한 DXA를 이용한 골밀도 측정이 스테로이드 유발성 골다공증을 정밀하게 대변할 수 없는 상황으로 자세한 병력과 위험 요인을 함께 평가하는 것이 중요하다. 스테로이드를 장기간 복용하는 환자에게 스테로이드 유발성 골다공증의 가능성을 인지시키고 필요한 생활 습관을 교정하도록 상담하고 칼슘과 비타민 D를 보충해야 한다. 위험도평가를 시행하고 골밀도를 평가하여 합당한 예방 및 치료를 시작하는 것이 추후의 골절을 예방하는 데 중요할 것이다.

중심 단어: 글루코코르티코이드; 골다공증; 골밀도

REFERENCES

1. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:98-109.
2. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. 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;23:105-109.
3. Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2007;5:14-21.
4. Overman RA, Toliver JC, Yeh JY, Gourlay ML, Deal CL. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1644-1652.
5. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:225-243.
6. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
7. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future

- directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:185-197.
8. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-787.
9. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-899.
10. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
11. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
12. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383-1389.
13. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:326-332.
14. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
15. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-4389.
16. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-27.
17. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576-1580.
18. Sambrook PN. Inhaled corticosteroids, bone density, and risk of fracture. *Lancet* 2000;355:1385.
19. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
20. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-588.
21. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004;15:785-791.
22. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol* 2009;23:1525-1531.
23. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:197-211.
24. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005;20:464-470.
25. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One* 2011;6:e25900.
26. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-1328.
27. Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005;20:390-398.
28. Sutter S, Nishiyama KK, Kepley A, et al. Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4231-4240.
29. 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;23:2257-2276.
30. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-1526.
31. 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;66:1560-1567.
32. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX [Internet]. Sheffield (UK): World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, c2011 [cited 2011 Jan 01]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.
33. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809-816.
34. Compston J. Clinical question: what is the best approach to managing glucocorticoid-induced osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:547-550.
35. 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.
36. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
37. Sambrook P, Biringham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol,

- and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-1752.
38. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-88.
39. 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;44:202-211.
40. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-247.
41. 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;373:1253-1263.
42. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.
43. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine* 2013;80:258-264.
44. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011;63:325-328.
45. Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:778-784.
46. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-916.
47. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-2039.
48. 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;60:3346-3355.
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
50. Matsuno H. Assessment of distal radius bone mineral density in osteoporosis patients receiving denosumab, including those with rheumatoid arthritis and those receiving oral glucocorticoids. *Drugs R D* 2016;16:347-353.
51. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015;75:222-228.