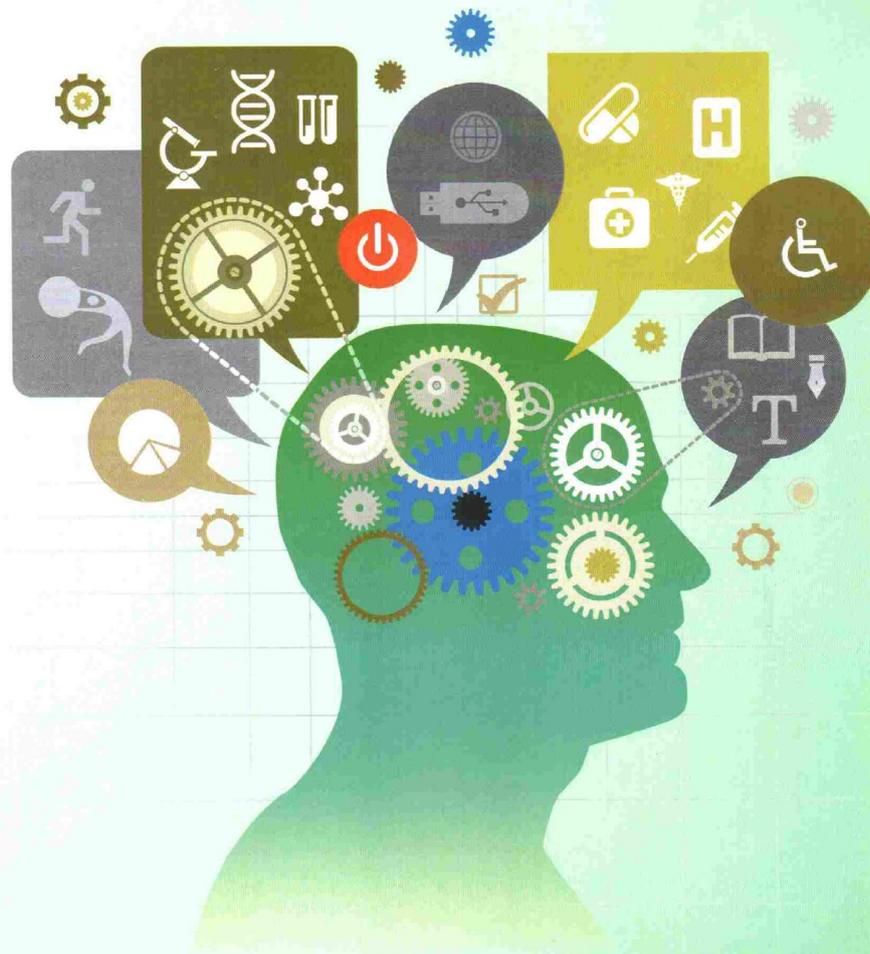


MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del "10° Corso Nazionale sulle Osteopatie Metaboliche"
2° Corso di Aggiornamento "Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra"

Ancona, 19-21 settembre 2013

BPCO e osteoporosi

Ligia J Dominguez, Mario Barbagallo

Unità di Geriatria, DIBIMIS, Università degli Studi di Palermo

Riassunto. La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si associa frequentemente ad osteoporosi. La associazione delle due condizioni patologiche è favorita da una serie di fattori di rischio comuni, che includono l'età, il fumo e la ipomobilità. La BPCO è inoltre caratterizzata da una infiammazione sistemica, malnutrizione (fino alla cachessia), ipovitaminosi D e dall'uso di corticosteroidi locali e sistemici, tutti fattori che possono favorire un deterioramento della qualità dell'osso con conseguente aumento di fratture da fragilità. Tali fratture possono compromettere ulteriormente la mobilità e aumentare il rischio di disabilità e la mortalità. Le fratture vertebrali e costali possono compromettere ulteriormente la funzionalità polmonare e favorire le riacutizzazioni. Di conseguenza, la valutazione del rischio fratturativo in pazienti con BPCO è di vitale importanza sin dagli stadi più precoci della malattia mediante un'anamnesi accurata dei fattori di rischio, esame obiettivo e mediante strumenti integrati di valutazione del rischio fratturativo (i.e. FRAX, DEFRA). Nonostante non siano ancora disponibili trials rigorosi specificamente dedicati ai pazienti con BPCO, l'applicazione dei principi generale di prevenzione e terapia per le fratture da fragilità è doverosa in questi pazienti a elevato rischio.

Parole chiave: BPCO, frattura femorale, frattura da fragilità, fragilità, osteoporosi, malnutrizione, anziano, invecchiamento

Abstract. COPD and osteoporosis are frequently associated because they have common risk factors, including age, smoking habits and reduced physical activity. COPD is also characterized by systemic inflammation, malnutrition (up to cachexia), hypovitaminosis D, and the use of local and systemic corticosteroids, all of which could cause deterioration in bone quality with a consequent increase in fragility fractures. These fractures may further impair mobility and increase disability and mortality. The vertebral and rib fractures can directly further affect lung function and promote exacerbations. As a result, the assessment of fracture risk in patients with COPD is of vital importance from the earliest stages of the disease by a comprehensive evaluation of risk factors, physical examination, and by means of integrated tools for assessment of fracture risk (i.e. FRAX ie, DEFRA). Even if rigorous trials specifically devoted to patients with COPD and osteoporosis are not yet available, the application of the general principles of prevention and therapy for fragility fractures is a must in these high-risk patients.

Keywords: COPD, hip fracture, fragility fracture, frailty, osteoporosis, malnutrition, older adult, aging

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è oggi una delle principali cause di morbilità e di mortalità in tutto il mondo. È caratterizzata da una progressiva limitazione del flusso aereo per una ostruzione bronchiale, non completamente reversibile, bensì prevenibile e curabile. La BPCO è associata a un'abnorme risposta infiammatoria polmonare a particelle nocive o gas, il più delle volte al fumo di sigaretta, con conseguenze sistemiche che compromettono ulteriormente lo stato funzionale, riducono la qualità della vita e

umentano la mortalità^[1].

Una delle più gravi complicanze sistemiche è rappresentata dalla osteoporosi, malattia scheletrica caratterizzata da una ridotta resistenza ossea a causa di un'alterata qualità ossea, con conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità. La qualità ossea dipende dalle proprietà strutturali e materiali dell'osso, influenzate entrambi dal tasso di rimodellamento osseo. Non tutti i determinanti della resistenza ossea sono rappresentati dalla densità minerale ossea (DMO) misurata, ma una bassa DMO è uno dei fattori predittivi del rischio di frattura^[2]. I

markers di rimodellamento osseo sono meno predittivi del rischio fratturativo a livello individuale, per cui non sono utilizzati di routine nella pratica clinica per identificare i pazienti a rischio. Nel paziente con BPCO, altri fattori come la sarcopenia, la ipovitaminosi D, la malnutrizione con considerevole calo ponderale e il rischio elevato di cadute, contribuiscono significativamente all'aumento del rischio fratturativo. Le fratture da fragilità sono causa significativa di elevata morbilità particolarmente negli anziani, sono associate a un aumento della mortalità, del declino funzionale, di una cattiva qualità della vita e della necessità di istituzionalizzazione^[3]. In pazienti disabili con BPCO che sono più a rischio di osteoporosi, l'impatto delle fratture può essere ancora peggiore. Inoltre, le fratture vertebrali da compressione possono portare a un aumento della cifosi toracica e ulteriore deterioramento della funzione polmonare^[4]. Di conseguenza, la stretta relazione tra BPCO e osteoporosi dovrebbe ricevere maggiore attenzione.

PREVALENZA DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ NELLA BPCO

In genere, si riscontrano valori più bassi di DMO nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli senza patologia respiratoria^[5,6]. La prevalenza di fratture vertebrali nelle radiografie dei pazienti con BPCO può variare dal 24 al 63% nelle diverse popolazioni studiate^[7-9]. Le fratture vertebrali sono di rilevante importanza non soltanto per il dolore cronico al quale possono associarsi, ma anche per il possibile peggioramento della funzione polmonare che ne deriva. La loro diagnosi è fondamentale perché una precedente frattura è un fattore di rischio noto di nuove fratture vertebrali e non vertebrali. Infatti, nel primo anno dopo aver subito una frattura vertebrale, il tasso di nuove fratture vertebrali è circa del 20%^[10]. Nonostante le fratture femorali siano la più drammatica complicanza dell'osteoporosi in termini di morbilità, mortalità e costi economici^[11], la loro prevalenza in pazienti con COPD non è stata sufficientemente studiata. Walsh et al.^[12] hanno riportato un aumento della prevalenza di fratture femorali in una popolazione di pazienti con diverse malattie polmonari (52% dei quali erano pazienti con BPCO), rispetto a soggetti di controllo di pari età.

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI NELLA BPCO

Il tessuto osseo è continuamente rinnovato da un processo di rimodellamento osseo che si

compie durante tutta la vita. Si stima che negli adulti, circa il 3% di osso corticale e il 25% di osso trabecolare viene sostituito ogni anno. Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea all'età di 25 a 30 anni, il rimodellamento è associato con uno squilibrio tra formazione e riassorbimento, con una perdita annua stimata dello 0,5% a 1%, con differenze tra donne e uomini e tra diversi siti scheletrici. Tra i fattori che possono influenzare il tasso di rimodellamento osseo, si includono l'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, e gli ormoni sessuali^[13]. A livello cellulare, il rimodellamento osseo comporta una complessa e continua interazione tra osteoblasti, osteoclasti e osteociti. Gli osteoclasti riassorbono l'osso e gli osteoblasti formano una matrice proteica osteoide che successivamente viene mineralizzata, mentre gli osteociti e la loro rete di canalicoli servono come sensori per regolare la risposta ossea agli stimoli meccanici. L'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti è regolata dagli osteociti che sono le cellule più abbondanti nello scheletro. Sulla loro superficie, gli osteoblasti esprimono costitutivamente il ligando dell'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa-B (RANKL). Quando RANKL si lega al suo recettore (RANK) sulla superficie dei preosteoclasti, questi si differenziano in osteoclasti maturi attivando il riassorbimento osseo. Gli osteoblasti e le cellule stromali secernono un "falso recettore" solubile, l'osteoprotegerina (OPG), che blocca la interazione tra RANK e RANKL, agendo in tal modo come regolatore fisiologico del rimodellamento osseo^[14]. Uno squilibrio tra RANKL e OPG con un eccesso di attività degli osteoclasti è considerata una delle cause principali dell'osteoporosi^[15]. Un'altra via dei segnali di trasduzione è il segnale Wnt/b-catenina. La via di segnale Wnt attiva gli osteoblasti e la formazione ossea, viceversa, la riduzione del segnale Wnt può portare alla osteoporosi^[16]. Diverse condizioni che sono state descritte in pazienti con BPCO (i.e. infiammazione cronica, uso di corticosteroidi e deficit di vitamina D) interagiscono chiaramente con i percorsi fisiopatologici menzionati sopra.

Infiammazione Sistemica

La infiammazione sistemica cronica può svolgere un ruolo notevole nello sviluppo della osteoporosi associata alla BPCO. I più noti mediatori infiammatori, come il fattore di necrosi tumorale (TNF) e l'interleuchina-6 (IL-6), inducono l'espressione di RANKL e, di conseguenza, il riassorbimento osseo^[17]. Inoltre,

sono state descritte altre citochine che interagiscono con il sistema OPG/RANKL, sostenendo il concetto che diversi mediatori della infiammazione possono contribuire alla regolazione del rimodellamento osseo^[18].

Uso di corticosteroidi

Diversi studi hanno dimostrato i profondi effetti dei glucocorticosteroidi (GC) (anche di quelli assunti cronicamente per via inalatoria) sul rimodellamento osseo tramite diversi meccanismi. I GC preferenzialmente influiscono sull'osso trabecolare a causa della sua maggiore attività metabolica, ma con l'uso prolungato di GC, anche l'osso corticale è influenzato^[19]. I GC stimolano rapidamente l'espressione di RANKL e del fattore stimolante delle colonie di macrofagi (M-CSF), mentre riducono l'espressione di OPG. Insieme con una apoptosi ridotta degli osteoclasti maturi, si verifica un'aumentato e prolungato riassorbimento osseo, che rallenta gradualmente durante l'uso continuato di GC dovuto alla inibizione dei precursori degli osteoclasti^[19]. Altri effetti dei GC riguardano l'inibizione della proliferazione, differenziazione e maturazione degli osteoblasti con conseguente compromissione della formazione ossea^[20]. In questo processo, l'inibizione della via di segnale Wnt/b-catenina sembra essere probabilmente coinvolta. I GC possono anche esercitare effetti negativi sugli osteociti, causando modificazioni del loro microambiente che possono alterare la loro funzione di mechano-sensori e rendere l'osso meno resistente.

Ipovitaminosi D

La vitamina D svolge un ruolo chiave nella regolazione del calcio e nell'omeostasi ossea^[21]. Bassi livelli di vitamina D stimolano le ghiandole paratiroidi a un'aumentata secrezione di PTH per compensare la bassa biodisponibilità di calcio. Ancora più importante, il PTH induce la espressione renale di 1-alfa-idrossilasi, con conseguente produzione di 1,25 diidrossivitamina D (1,25[OH]₂D) che aumenta l'assorbimento intestinale del calcio. La 1,25[OH]₂D stimola anche la osteoclastogenesi attraverso il sistema RANKL/RANK, con conseguente maggiore riassorbimento osseo e mobilitazione di calcio dalle ossa. Gli elevati livelli di calcio e di 1,25[OH]₂D regolano negativamente la secrezione di PTH e prevengono il riassorbimento osseo illimitato. Viceversa, la stessa 1,25[OH]₂D può migliorare l'espressione di OPG negli osteoblasti maturi, riducendo l'osteoclastogenesi^[22].

FATTORI DI RISCHIO PER L'OSTEOPOROSI NELLA BPCO

Oltre ai fattori di rischio classici quali l'età, il sesso femminile, la storia di frattura da fragilità e il background genetico, diversi altri fattori possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi nel paziente con BPCO e sono potenzialmente modificabili. Esiste una evidenza consistente che negli uomini il fumo, il basso peso corporeo o il calo ponderale, e le limitazioni fisiche o funzionali sono fattori di rischio preminenti per le fratture da fragilità. Tali determinanti clinici del rischio di fratture negli uomini sono simili a quelli in precedenza riportati nelle donne^[23]. È chiaro che molti di questi fattori di rischio coincidono con la BPCO, soprattutto nelle fasi più avanzate, per cui non è una sorpresa che l'osteoporosi e la BPCO siano strettamente collegate. Infatti, i pazienti con BPCO frequentemente hanno una bassa massa corporea, malattia ingravescente, hanno un'età avanzata e fanno uso frequente di corticosteroidi. Di particolare interesse potrebbe essere la presenza di enfisema, che è associato con il più basso indice di massa corporea e ridotta DMO, e che può rappresentare un fenotipo clinico ad alto rischio di fratture da fragilità^[24]. Tuttavia, anche se l'esatto ruolo della maggior parte dei fattori e la misura in cui contribuiscono in maniera indipendente al rischio di osteoporosi nella BPCO rimane da stabilire, due fattori meritano ulteriore attenzione perché possono essere modificabili: l'ottimizzazione dello status vitaminico D e la limitazione dell'uso di corticosteroidi.

Ipovitaminosi D

Un basso livello di vitamina D non soltanto può essere associato a una ridotta DMO in pazienti con BPCO^[25], ma anche a una ridotta funzionalità muscolare e a un maggiore rischio di cadute^[26]. Nei pazienti anziani, si stima che la ipovitaminosi D può verificarsi nel 40% al 70% della popolazione^[21]. Qualche polemica esiste ancora su quale soglia sia appropriata per la definizione dei livelli ottimali di vitamina D, ma al giorno d'oggi la maggior parte degli studi concordano su un livello di 25-OHD superiore a 30 ng/mL (75 nmol/L). Uno studio trasversale ha rivelato che i fumatori con funzionalità polmonare compromessa presentavano valori di 25-OHD significativamente minore rispetto ai controlli sani. I livelli di 25-OHD erano determinati indipendentemente dalla gravità della malattia suggerendo la necessità di supplementazione nella maggior parte dei pazienti^[27]. La dosi di supplementazione attualmente raccomandata è

di 800 UI/die, ma nei pazienti anziani con lo scopo di raggiungere livelli di 25-OHD di 30 ng/ml per ottenere una protezione ossea adeguata e una riduzione del rischio di cadute, sono consigliate dosi superiori a tale raccomandazione standard. Di fatto, la dose effettiva sufficiente per il singolo paziente varia secondo il livello iniziale di deficienza, il BMI, l'efficace esposizione solare, e altri fattori non identificati.

USO DI CORTICOSTEROIDI

I GC sistemici sono largamente usati come trattamento basato sull'evidenza della BPCO, nonostante sia chiaro il loro effetto negativo sull'incidenza di fratture e la forte correlazione tra fratture e dose totale cumulativa di GC^[28]. Anche basse dosi orali di GC (equivalenti a 2,5 a 5 mg/die di prednisone) sono state associate con un aumentato rischio di fratture. Il rischio di frattura aumentano rapidamente dopo l'inizio della terapia corticosteroidica orale (nei primi 3 a 6 mesi), ma la maggior parte del rischio in eccesso di frattura scompare dopo un anno dalla sospensione della terapia^[12]. L'effetto dei corticosteroidi per via inalatoria sulla perdita ossea e sul rischio fratturativo è meno chiaro, con numerosi studi trasversali che mostrano effetti lievi con alte dosi di GC inalati sul rimodellamento osseo^[29]. Una meta-analisi che ha incluso tre grandi RCTs non ha confermato un aumento di rischio fratturativo in paziente in terapia con GC inalati^[30]. Allo stesso modo, una recente analisi dello studio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) non ha rivelato alcun effetto dei GC inalati sulla DMO in 3 anni^[6]. Dal momento che il follow-up in questi studi è relativamente breve rispetto alla terapia a lungo termine dei pazienti con BPCO nella vita reale, sono necessari ulteriori studi, ma chiaramente devono essere somministrate le dosi minimi indispensabili di GC. È da segnalare che l'effetto negativo dei GC per via inalatoria sulla massa ossea e sulle fratture nella vita reale, al di fuori dai trials, è amplificata dalla autosomministrazioni dei pazienti con BPCO, che provano beneficio nel respiro e fanno spesso un uso di GC inalatori anche al di fuori delle prescrizioni mediche.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI CON BPCO

Interventi non farmacologici

Diversi studi epidemiologici suggeriscono una forte associazione tra diversi fattori di stile di vita nei pazienti con BPCO e il rischio di fratture da fragilità. L'inattività fisica, il fumo, e la

cattiva alimentazione sono accettati come parametri fondamentali per intervenire nei pazienti con BPCO, e il beneficio della riabilitazione in pazienti sintomatici è chiaramente stabilito^[31]. Tuttavia, studi controllati specifici in pazienti con BPCO sono carenti. Sono necessari RCTs volti a determinare quali modalità di programmi riabilitativi, combinati con altri interventi, siano i più efficienti nel contesto della BPCO. Indirettamente, il miglioramento della forza muscolare, dell'equilibrio e della fiducia possono aiutare a ridurre il rischio di caduta e prevenire le fratture. I benefici di altre modificazioni dello stile di vita, come la cessazione del fumo e la dieta sana sul rischio fratturativo in pazienti con BPCO devono essere ancora confermati da specifici studi di intervento.

CALCIO E VITAMINA D

Bischoff-Ferrari et al.^[32] hanno condotto una meta-analisi per studiare l'efficacia della supplementazione orale di vitamina D sulle fratture non vertebrali in una popolazione di ultrasessantacinquenni, ed hanno concluso che, in confronto con la somministrazione di solo calcio o placebo, la vitamina D era in grado di ridurre il rischio di fratture e che tale effetto era dose-dipendente. Una dose di 800 UI/d è stata associata a una riduzione di circa il 20% di fratture non vertebrali e del 18% di fratture femorali, mentre una dose di 400 UI/d non è risultata efficace. Un'altra meta-analisi di Boonen et al.^[33] ha trovato che il rischio di fratture dell'anca è stato ridotto solo quando il calcio è stato aggiunto alla vitamina D. Risultati simili sono stati riportati da una recente revisione Cochrane^[34]. Di particolare importanza è anche la prevenzione delle cadute. Bischoff-Ferrari e colleghi^[35] hanno dimostrato che la vitamina D (800 UI/d) ha ridotto il rischio di caduta negli anziani del 19%, effetto correlato al miglioramento indotto dalla vitamina D nella funzione muscolare e nella stabilità posturale. Non sono attualmente disponibili dati specifici per pazienti affetti da BPCO, ma il fatto che la maggioranza dei pazienti BPCO è di età avanzata, ha molti fattori di rischio per le fratture da fragilità, e hanno maggiori probabilità di avere un deficit di vitamina D suggerisce la necessità di una supplementazione standard (800 UI/d) nella maggior parte di questi pazienti a rischio. Un maggiore dosaggio è auspicabile nei soggetti con livelli di 25-OHD inferiori a 10 ng/mL. Inoltre, è stato suggerito che l'effetto di alte dosi di supplementazione di

vitamina D potrebbe estendersi al di là della protezione ossea, perché l'1,25[OH]₂D può influenzare direttamente l'infiammazione e interferire con altre comorbilità^[36].

La terapia antirassorbitiva

I bisfosfonati sono i farmaci più utilizzati per la riduzione del rischio di fratture da fragilità. Numerosi studi hanno dimostrato un effetto protettivo dei bisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale e in quella indotta da GC^[37]. Tuttavia, pochi studi hanno specificamente affrontato l'effetto degli agenti antirassorbitivi nella BPCO. Un'eccezione è uno studio randomizzato controllato di Smith et al.^[38] dimostrando un miglioramento significativo della DMO vertebrale con la terapia giornaliera di alendronato. Anche il teriparatide, un farmaco che promuove la formazione ossea, è stato trovato di essere efficace nella riduzione del rischio di frattura vertebrale (ma non in quelle nonvertebrali) nell'osteoporosi indotta da GC^[39,40]. Anche se sono necessari ulteriori studi, in pazienti ad alto rischio in terapia con GC, il teriparatide sembra essere una valida opzione terapeutica.

L'algoritmo FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) fornisce la valutazione delle probabilità di frattura in uomini e donne mediante informazioni sui fattori di rischio clinici quali età, sesso, BMI, precedenti fratture da fragilità, familiarità, fumo, abuso di etanolo, e anche l'uso di GC. Con l'indice FRAX, la probabilità di frattura a 10 anni può essere calcolato da questi fattori di rischio per fratture, da soli o con la DMO del collo femorale, per migliorare la previsione del rischio e individuare i pazienti che beneficiano di più di un trattamento^[41]. Il FRAX è uno strumento sempre più utile per definire la soglia d'intervento in pazienti trattati con GC, inclusi i pazienti con BPCO. Tuttavia, per il momento, l'identificazione dei pazienti che hanno bisogno di un trattamento antirassorbimento continua a essere basata sulla DMO e le fratture prevalenti. Le soglie densitometriche di rischio fratturativo sono diverse per i pazienti ad alto rischio che ricevono un trattamento con GC a lungo termine perché il trattamento con GC peggiora la probabilità di frattura, indipendentemente dall'età o della DMO. A questo proposito, numerose linee guida, tra cui quelli dell'"American College of Rheumatology" e dello "Royal College of Physicians", raccomandano il trattamento farmacologico in pazienti trattati con GC già con valori definiti come di osteopenia, anche in assenza di fratture da fragilità esistenti^[42,43].

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è frequente nei pazienti con BPCO ed anche in relazione dell'elevato rischio fratturativo ad essa collegato, dovrebbe essere routinariamente diagnosticata e trattata nei casi dove la terapia sia indicata. La diagnosi precoce è importante, anche in pazienti con BPCO asintomatica. A questo proposito, l'identificazione delle fratture vertebrali da compressione sulla radiografia, la misurazione dei livelli di 25-OHD, e la scansione densitometrica sono raccomandati in tutti i pazienti con un rischio evidente di osteoporosi. Una supplementazione standard con vitamina D e calcio deve essere considerata in tutti i pazienti a rischio e, nei pazienti con BPCO trattati con GC, deve essere considerata la terapia antirassorbitiva dopo valutare il rischio fratturativo globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Decramer M., Rennard S., Troosters T., et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention, *C.O.P.D.* 2008, 5:235-256
2. Felsenberg D., Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management, *Clin. Ther.* 2005, 27:1-11
3. Haentjens P., Magaziner J., Colón-Emeric C.S., et al. Metaanalysis: excess mortality after hip fracture among older women and men, *Ann. Intern. Med.* 2010, 152:380-390
4. Carter J.D., Patel S., Sultan F.L., et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 2008, 102:1165-1172
5. Graat-Verboom L., Spruit M.A., van den Borne B.E., et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component, *Respir. Med.* 2009, 103:1143-1151
6. Ferguson G.T., Calverley, P.M., Anderson J.A., et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients with COPD: results From the TOWARDS a Revolution in COPD health Study, *Chest* 2009, 136:1456-1465
7. Jørgensen N.R., Schwarz P., Holme I., Henriksen B.M., Petersen L.J., Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study, *Respir. Med.* 2007, 101:177-185
8. Nuti R., Siviero P., Maggi S., et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:989-998
9. Papaioannou A., Parkinson W., Ferko N., et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada, *Osteoporos. Int.* 2003, 14:913-917
10. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture, *JAMA* 2001, 285:320-323
11. Melton L.J. 3rd, Johnell O., Lau E., et al. Osteoporosis and the global competition for health care resources, *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19:1055-1058

12. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease, *Thorax* 2001, 56:279-284
13. Raisz L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J. Clin. Invest.* 2005, 115:3318-3325
14. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it?, *Am. J. Pathol.* 2007, 170:427-435
15. Leibbrandt A., Penninger J.M. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1143:123-150
16. Patel M.S., Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5, *N. Engl. J. Med.* 2002, 346:1572-1574
17. Hardy R., Cooper M.S. Bone loss in inflammatory disorders, *J. Endocrinol.* 2009, 201:309-320
18. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system, *Endocr. Rev.* 2008, 29:403-440
19. Bultink I.E., Baden M., Lems W.F. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions, *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013, 14:185-197
20. Eijken M., Hewison M., Cooper M.S., et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase expression and glucocorticoid synthesis are directed by a molecular switch during osteoblast differentiation, *Mol. Endocrinol.* 2005, 19:621-631
21. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences, *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87:S1080-S1086
22. Baldock P.A., Thomas G.P., Hodge J.M., et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast, *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21:1618-1626
23. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk, *Lancet* 2002, 359:1929-1936
24. Ohara T., Hirai T., Muro S., et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*, 2008, 134:1244-1249
25. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:1881-1887
26. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis, *JAMA* 2004, 291:1999-2006
27. Janssens W., Bouillon R., Claes B., et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene, *Thorax* 2010, 65:215-220
28. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis, *Osteoporos. Int.* 2002, 13:777-787
29. Langhammer A., Forsmo S., Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone?, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009, 4:365-380
30. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis, *JAMA* 2008, 300:2407-2416
31. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, 172:19-38
32. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch. Intern. Med.* 2009, 169:551-561
33. Boonen S., Lips P., Bouillon R., Bischoff-Ferrari H.A., Vanderschueren D., Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92:1415-1423
34. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, 2:CD000227
35. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials, *Br. Med. J.* 2009, 339:1-11
36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C., Bouillon R., Mathieu C., Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009, 179:630-636
37. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis, *Am. J. Med.* 2009, 122:S14-S21
38. Smith B.J., Laslett L.L., Pile K.D., et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density, *Chron. Respir. Dis.* 2004, 1:131-137
39. Langdahl B.L., Marin F., Shane E., et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:2095-2104
40. Saag K.G., Shane E., Boonen S., et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis, *N. Engl. J. Med.* 2007, 357:2028-2039
41. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK, *Osteoporos. Int.* 2008, 19:1395-1408
42. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences, *Curr. Rheumatol. Rep.* 2004, 6:66-69
43. Devogelaer J.P., 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