

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume

16

Número
Number

3

Julio-Septiembre
July-September

2003

Artículo:

Adecuación del tratamiento corticoideo a las guías de práctica clínica. Influencia en la dosis acumulada de corticoides orales y efectos adversos sobre la masa ósea.

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Adecuación del tratamiento corticoideo a las guías de práctica clínica. Influencia en la dosis acumulada de corticoides orales y efectos adversos sobre la masa ósea

Alicia Conde Valero*
Norberto Ortego Centeno†
José-Luis Callejas Rubio‡
Pedro Mezquita Raya§
Manuel Muñoz Torres§

Palabras clave: Asma bronquial, corticoides, guías de práctica clínica, masa ósea.

Key words: Asthma, corticosteroids, clinical practice guides, bone mass.

RESUMEN

Fundamentos: Con objeto de minimizar los efectos secundarios de los corticoides, y dada la eficacia de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma, las guías de práctica clínica recomiendan su utilización en dosis óptimas antes de pasar a la vía oral.

Nuestra hipótesis fue que si los pacientes reciben corticoides orales antes de agotar las dosis óptimas de corticoides inhalados, entonces recibirán mayores dosis acumuladas de corticoides y esto se traduciría en una menor masa ósea.

Métodos: Estudiamos 90 pacientes asmáticos corticodependientes (71 mujeres, 44 de ellas premenopásicas, y 19 varones) atendidos de forma continua y consecutiva en la consulta de Neumología. A partir de la historia clínica se obtuvo información sobre sus características clínicas, demográficas, tratamiento recibido y adecuación a las guías de práctica clínica. Además, se realizó una densitometría de columna lumbar y cuello de fémur.

Resultados: El 18.9% de la población presentó criterios densitométricos de osteoporosis y el 53.3% de osteopenia. Un 26.7% siguió un tratamiento no adecuado a las guías de práctica clínica. Este grupo de pacientes recibió una dosis mayor de corticoides orales acumulada (22.1 ± 20.8 g vs 6.4 ± 10.6 g; media \pm DE) y presentó una menor masa ósea en columna lumbar (puntuación Z: -0.49 ± 0.80 frente a -1.06 ± 0.96 ; p=0.04; media \pm DE); en cuello de fémur la masa ósea también fue menor, pero sin llegar a alcanzar significación estadística (puntuación Z: -0.42 ± 1.0 frente a -0.82 ± 1.1 p=0.07; media \pm DE).

Conclusiones: Este estudio sugiere que la adecuación del tratamiento esteroideo a las guías de práctica clínica, en el asma bronquial corticodependiente, se acompaña de una menor dosis acumulada de

* Servicio de Neumología

† Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
Medicina Interna B

§ Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico San Cecilio.
Granada.

Correspondencia:

Norberto Ortego Centeno. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Avda. Doctor Oloriz s/n.
E-mail: nortego@telefonica.net

Trabajo recibido: 17-IX-2003; Aceptado: 29-IX-2003

corticoides orales y una menor pérdida de masa ósea.

ABSTRACT

Background: In order to minimize the side effects of corticosteroids, and in view of the efficiency of inhaled corticosteroids in asthma treatment, clinical practice guides recommend their use in ideal doses before going on to the oral route. Our hypothesis was that if patients receive oral corticosteroids before exhausting the ideal doses of inhaled corticosteroids, they will receive higher doses of accumulated corticosteroids and this will translate into diminished bone mass.

Method: We studied 90 corticodependent asthmatic patients (44 premenopausal women, 27 postmenopausal and 19 men). The study included the review of the clinical history to obtain information on clinical and demographic characteristics and on the received treatment, its classification in adjusted or not to clinical practice guides and the measurement of bone mineral density in lumbar spine (LS) and femoral neck (FN).

Results: Of the total population, 18.9% of patients had densitometric criteria of osteoporosis at least in one of the analyzed anatomic sites. Up to 26.7% of the population received inadequate treatment. In this group the accumulated prednisone dose was significantly higher (22.1 ± 20.8 g vs 6.4 ± 10.6 g; mean \pm SD); and the bone mass (Z score) in LS significantly lower (-0.49 ± 0.80 vs -1.06 ± 0.96 ; p=0.04; mean \pm SD); in FN, the bone mass was lower too, without reaching statistical significance (-0.42 ± 1.0 vs -0.82 ± 1.1 ; p=0.07;mean \pm SD).

Conclusions: This study suggests that adherence of the corticosteroid treatment to the guides of clinical practice in cases of corticodependent bronchial asthma, is accompanied by a lower dose of accumulated oral corticoids and lesser loss of bone.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son considerados, en el momento actual, la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio en el asma^{1,2}. Sin embargo, diversos estudios han evidenciado que la pérdida de masa ósea y su temible consecuencia, como son las fracturas, fundamentalmente vertebrales, pero también las de cadera y de otras localizaciones, son una importante complicación asociada a su utilización³⁻⁵.

En los últimos años se han desarrollado diferentes guías de práctica clínica para el manejo del asma que tienen como objetivo conseguir un mejor control de la enfermedad con los menores efectos secundarios⁶⁻⁸. Como los corticoides inhalados han demostrado ser eficaces¹⁰ y sus efectos secundarios menores^{10,11}, las citadas guías recomiendan su utilización en dosis cada vez mayores^{6,12,13}, reservando la vía sistémica para tratamientos cortos, durante las agu-

dizaciones y, en el asma crónico grave, en el que se utilizarían de forma mantenida. No obstante, como quiera que sea el asma es una enfermedad crónica, de la que deben esperarse pocas remisiones espontáneas, y que tiende a presentar episodios de descompensación, la mayoría de los pacientes acabarán recibiendo corticoides orales en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. El efecto final que los corticoides ejercerán sobre el hueso será, por tanto, la suma de medicamentos administrados por vía inhalada y los administrados por vía sistémica¹⁴.

Desde el punto de vista de la prevención de la osteoporosis corticoidea se acepta, en general, que la primera medida a tomar debe ser la de utilizar la menor dosis posible de corticoides que sea capaz de controlar la enfermedad¹⁵⁻¹⁷. Desde un punto de vista teórico, es razonable pensar que los pacientes que reciben un tratamiento de su asma ajustado a las guías de práctica clínica recibirán menores dosis de corticoides orales y, por lo tanto, tendrán menor pérdida de masa ósea que aquellos que no lo hagan; sin embargo, no conocemos ningún estudio que haya explorado esta hipótesis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el que incluimos un total de 90 asmáticos corticodependientes, 44 mujeres premenopáusicas, 27 posmenopáusicas y 19 varones, atendidos de forma consecutiva en la consulta de Neumología del Hospital San Cecilio de Granada, durante los meses de abril a junio de 1999. Los criterios de inclusión fueron: Diagnóstico previo de asma, edad entre 20 y 70 años y consumo de corticoides por vía oral y/o inhalada en los tres meses previos. Fueron criterios de exclusión: embarazo, historia de amenorrea en las mujeres premenopáusicas, inmovilización prolongada, padecer alguna enfermedad distinta del asma, con efectos conocidos sobre el metabolismo óseo o haber recibido algún fármaco con objeto de prevenir la pérdida de masa ósea en los seis meses previos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Características de los pacientes. Mediante la revisión minuciosa de la historia clínica y la entrevista directa se obtuvo información referente a los años de evolución y tratamiento de la enfermedad, dosis acumulada de corticoides orales e inhalados, así como otras enfermedades previas o actuales. La dosis media de corticoides administrada se calculó dividiendo la dosis acumulada por el tiempo de tratamiento en días. Todos los corticoides sistémicos fueron referidos a prednisona y expresados en gramos. Beclometasona y budesonida, los dos corticoides inhalados utilizados por los pacientes en el estudio, se consideraron equipotentes. Las dosis acumuladas de corticoides inhalados se expresaron en mg (dosis media diaria x 365 x años de evolución).

Se consideró que el paciente seguía un tratamiento ajustado a las guías de práctica clínica cuando el tratamiento con corticoides orales se instauraba al no conseguir control de la

enfermedad con corticoides inhalados en una dosis igual o superior a $800\mu\text{g}/\text{d}$ para la budesonida y, $1000\mu\text{g}/\text{d}$ para la beclometasona. Se eligieron estas dosis por ser la posología media recomendada por los fabricantes para el control de la enfermedad en los respectivos prospectos.

Se hizo una encuesta alimentaria a fin de analizar la ingesta diaria de calcio y una evaluación global de la actividad física en el último año utilizando el cuestionario pertinente, lo que permitió una graduación semicuantitativa en una escala del 1 al 3 (débil, moderada, intenso). El consumo de tabaco se analizó con base en el consumo de cigarrillos por día.

Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración clínica completa incluyendo información sobre el peso y la talla, con los que se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Masa ósea. La densidad mineral ósea (DMO) se midió en columna lumbar (CL), vértebras L2 a L4 (L2-L4),

y cuello de fémur (CF), mediante un densímetro de absorciometría fotónica dual de fuente radiológica (DXA-Hologic QDR 1000T), expresando los resultados en términos de puntuación Z y T. Se entendió que había osteoporosis cuando la puntuación T fue inferior (-2.5 desviación estándar), de acuerdo con los criterios del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud¹⁸.

Análisis estadístico. Se realizó con el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows e incluyó: Análisis descriptivo y comparación de medias mediante la prueba de t de Student. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0.05, test de dos colas.

RESULTADOS

Las características de los sujetos se muestran en la Tabla I. Únicamente seis pacientes habían recibido corticoides inhalados exclusivamente. En el momento del estudio 56 de ellos (62.2%) recibían sólo corticoides inhala-

Tabla I. Características clínicas, demográficas y densitométricas de la población estudiada.

	Varones (n= 17)	Mujeres Premenopáusicas (n= 44)	Total	
		Posmenopáusicas (n= 29)		
Edad media, años (DE)	36.8 (12.6)	34.6 (7.5)	56.3 (7.4)	42.0 (13.1)
IMC, kg/cm ² (DE)	26.7 (3.9)	25.3 (4.5)	28.4 (4.9)	26.6 (4.7)
Tiempo de evolución, años (DE)	11.5 (8.1)	10.8 (7.3)	14.9 (8.1)	12.2 (7.8)
Prednisona acumulada, g (DE)	6.2 (6.5)	12.9 (20.0)	9.6 (11.0)	10.6 (15.6)
Prednisona media, mg (DE)	2.0 (4.3)	3.0 (3.6)	2.3 (3.0)	2.4 (3.5)
Budesonida acumulada, mg (DE)	1,086 (683)	1,086 (707)	1,428 (801)	1,196 (743)
Budesonida media, mg (DE)	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)	0.3 (0.3)	0.3 (0.2)
Ingesta de calcio, mg/día				
< 500	7 (41.2%)	21 (47.7%)	11 (37.9%)	39 (43.3%)
500-1,000	8 (47.1%)	19 (43.2%)	16 (55.2%)	43 (47.8%)
> 1000mg	2 (11.8%)	4 (9.1%)	2 (6.9%)	8 (8.9%)
<i>Actividad física laboral</i>				
Ligera	4 (23.5%)	4 (9.1%)	5 (17.2%)	13 (14.4%)
Moderada	13 (76.5%)	38 (88.6%)	23 (79.3%)	74 (82.2%)
Pesada	0 (0%)	4 (9.1%)	1 (3.4%)	3 (3.3%)
<i>Actividad física tiempo libre</i>				
Sedentaria	0 (0%)	1 (2.3%)	10 (34.5%)	11 (12.2%)
Ligera	12 (70.6%)	39 (88.6%)	16 (55.2%)	67 (74.4%)
Intensa	5 (29.4%)	4 (9.1%)	3 (10.3%)	12 (13.3%)
<i>Tabaquismo</i>				
Sí	2 (11.8%)	11 (25%)	3 (10.3%)	16 (17.8%)
No	15 (85.2%)	33 (75%)	26 (89.7%)	74 (82.2%)
<i>Columna lumbar</i>				
Densidad ósea, g/cm ²	0.990 (0.13)	1.027 (0.12)	0.848 (0.14)	0.958 (0.149)
Puntuación T	-1.11 (1.21)	-0.56 (1.09)	-2.09 (1.28)	-1.15 (1.35)
Puntuación Z	-0.95 (1.18)	-0.86 (1.12)	-0.86 (1.12)	-0.64 (1.14)
<i>Cuello de fémur</i>				
Densidad ósea, g/cm ²	0.844 (0.137)	0.804 (0.10)	0.710 (0.09)	0.781 (0.117)
Puntuación T	-1.19 (1.20)	-0.90 (1.03)	-1.84 (0.91)	-1.26 (1.10)
Puntuación Z	-0.53 (1.12)	-0.58 (1.01)	-0.43 (0.79)	-0.52 (0.96)

Tabla II. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población estudiada.

	Varones (n= 17)	Mujeres Premenopáusicas (n= 44)	Total Posmenopáusicas (n= 29)	Total (n= 90)
<i>Columna lumbar</i>				
Normal	8 (47.1%)	29 (65.9%)	42 (46.7%)	42 (46.7%)
Osteopenia	7 (41.2%)	13 (29.5%)	33 (36.7%)	33 (36.7%)
Osteoporosis	2 (11.8%)	2 (4.5%)	11 (37.9%)	15 (16.7%)
<i>Cuello femoral</i>				
Normal	7 (41.2%)	23 (52.3%)	5 (17.2%)	35 (38.9%)
Osteopenia	9 (52.9%)	20 (45.5%)	18 (62.1%)	47 (52.2%)
Osteoporosis	1 (5.9%)	1 (2.3%)	6 (20.7%)	8 (8.9%)
<i>Total</i>				
Normal	6 (35.3%)	18 (40.9%)	1 (3.4%)	25 (27.8%)
Osteopenia	9 (52.9%)	23 (52.3%)	16 (55.2%)	48 (53.3%)
Osteoporosis	2 (11.8%)	3 (6.8%)	12 (41.4%)	17 (18.9%)

dos, 3 (3.3%) sólo corticoides orales y 31 (34.4%) orales e inhalados.

En la población total, 17 pacientes (18.9%) tenían criterios densitométricos de osteoporosis en al menos una de las regiones anatómicas analizadas (11.8% de los varones, 6.8% de las mujeres premenopáusicas y 41.4% de las mujeres posmenopáusicas); y 48 (53.3%) de osteopenia (52.9% de los varones, 52.3% de las mujeres premenopáusicas y 55.2% de las mujeres posmenopáusicas) (Tabla II).

Cuando consideramos la adecuación del tratamiento a las guías de práctica clínica, según la definición emitida previamente, un 26.7% de la población de estudio recibía tratamiento inadecuado (29% de los varones, 23% de las mujeres premenopáusicas y 31% de las posmenopáusicas). Ambos grupos fueron similares en cuanto a las características clínicas y demográficas, (Tabla III). Sin embargo, al analizar la dosis acumulada de prednisona, ésta resultó significativamente superior en el grupo de pacientes con tratamiento inadecuado (22.1 \pm 20.8g con respecto

a 6.4 \pm 10.6g en el grupo del tratamiento adecuado; p= 0.000).

En cuanto a la masa ósea (Z score), en CL fue significativamente menor en el grupo de pacientes con tratamiento inadecuado (-0.49 \pm 0.80 con respecto a -1.06 \pm 0.96; p= 0.04); en cuello de fémur también se encontraba más baja y aunque no se alcanzaba la significación estadística, los resultados quedaban cercanos a ella (-0.42 \pm 1.0 con respecto a -0.82 \pm 1.1; p= 0.07) (Figura 1).

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que los pacientes asmáticos, tratados con dosis medias bajas de corticoides orales (2.4mg de prednisona al día y 10.6g de prednisona acumulada) presentan una importante afectación de la masa ósea, siendo las tasas de osteoporosis/osteopenia (18.9 y 53.3%, respectivamente) muy superior a la esperada para este grupo de edad (42 años de media). Es indudable que una limitación de éste, y todos los estudios que calculan la dosis me-

Tabla III. Características de los pacientes estudiados. Según su tratamiento se adecuará o no a las guías de práctica clínica.

	Tratamiento adecuado (N= 66)	Tratamiento inadecuado (N= 24)	P
Edad (DE)	41.1 (18.2)	44.6 (12.8)	NS
IMC (DE)	26.5 (4.7)	26.8 (4.8)	NS
Años de evolución (DE)	13.9 (8.6)	14.9 (8.4)	NS
Edad al inicio del tratamiento (DE)	29.3 (12.9)	30.9 (13.8)	NS
Prednisona acumulada (g) (DE)	6.35 (10.7)	22.1 (20.8)	0.000
Prednisona media (mg/d) (DE)	1.40 (2.17)	5.23 (4.85)	0.000
Budesonida acumulada (mg) (DE)	1,205 (740)	1,172 (767)	NS
Budesonida media (g/d) (DE)	326 (238)	275 (186)	NS

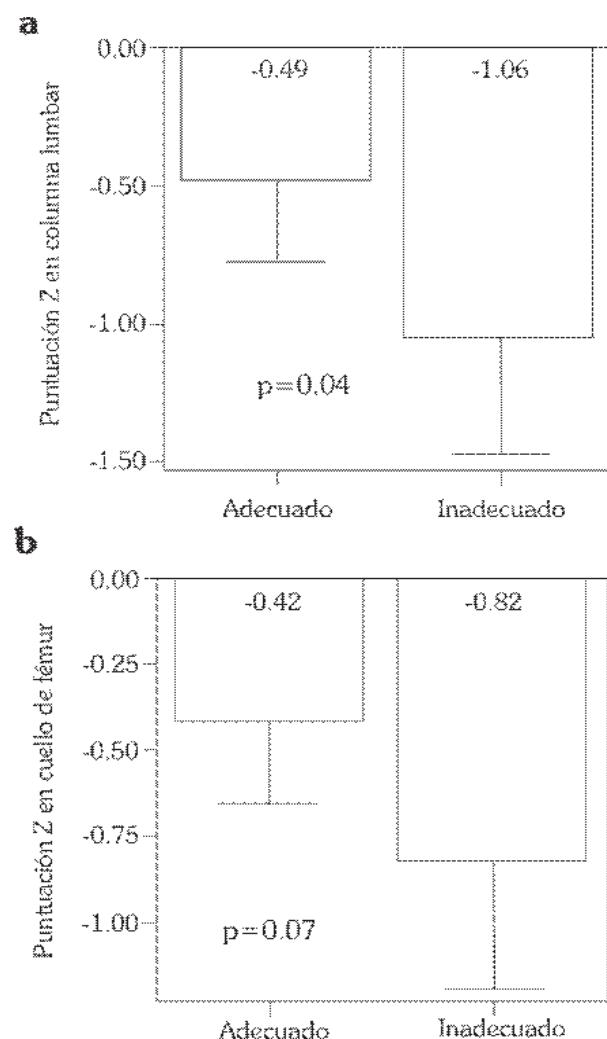


Figura 1. Diferencias en la puntuación Z en columna lumbar (a) y, cuello de fémur (b), según los pacientes recibieran un tratamiento ajustado o no a las guías de práctica clínica.

dia de corticoides recibida por los pacientes de forma retrospectiva, es un posible sesgo de información que hiciera que la dosis acumulada fuera distinta de la calculada. Para minimizar este problema revisamos las historias clínicas de forma minuciosa. Como medida adicional comparamos las dosis medias de corticoides recibidas por los pacientes durante los períodos con información completa, bien documentada en los registros médicos, con la calculada a partir de la información referida por el paciente, en los períodos con registro médico más incompleto, pudiendo apreciar que eran similares en su magnitud, por lo que pensamos que las dosis medias calculadas eran un buen reflejo de las recibidas realmente. El efecto deletéreo de los esteroides sobre el hueso es bien conocido³⁻⁵; se sabe que la mayor pérdida de masa ósea acontece de forma rápida durante los primeros seis meses¹⁹ perdurando a un ritmo más lento con

posterioridad²⁰, y se relaciona con la dosis acumulada y la duración del tratamiento corticoideo²¹. En general, se tiende a aceptar que la dosis umbral, por debajo de la cual no se produciría pérdida de masa ósea, es de 7.5mg/día²²; no obstante, un estudio epidemiológico reciente, de gran magnitud, demuestra que el riesgo relativo de padecer una fractura vertebral se ve incrementado un 55% con dosis tan bajas como 2.5mg/d de prednisolona²³. Nuestro estudio, por tanto, viene a corroborar este hecho.

Pero los aspectos más interesantes del presente estudio son los derivados del análisis de lo que sucede cuando los pacientes reciben corticoides por vía oral sin haber agotado previamente la vía inhalada. En general, la mejor manera de prevenir la pérdida de masa ósea asociada al consumo de corticoides consiste en disminuir la dosis que se administra. En el caso del asma, la introducción de los modernos corticoides inhalados ha representado, en los últimos años, el mayor avance terapéutico en el control de la enfermedad, estando claramente demostrado que aunque sean utilizados a dosis altas por esta vía, sus efectos secundarios sistémicos son menores que con la vía oral⁹. Nuestros pacientes recibieron, en general, dosis bajas de corticoides inhalados. Aunque elegimos como dosis óptima de corticóide inhalado, antes de pasar a la vía oral, las dosis medias recomendadas por los fabricantes, hasta un 26.7% de los pacientes, algo más de uno de cada cuatro, recibieron corticoides orales sin haber agotado estas dosis. Este grupo de pacientes, que no difería del resto en las características clínicas de su enfermedad, mostró una mayor cantidad de prednisona acumulada, casi cuatro veces más y, como era de esperar, una menor masa ósea tanto en cadera como, sobre todo, en CL.

En el caso de la terapia de sustitución, en pacientes afectos de insuficiencia suprarrenal crónica, algunos estudios han demostrado que las dosis utilizadas de corticoides son, con frecuencia, superiores a las que se deberían utilizar^{24,25}. Nuestro estudio vendría a demostrar un hecho similar en los pacientes asmáticos que, si recibieran dosis óptimas de corticoides inhalados, seguramente tendrían un control al menos similar de su enfermedad, pero con dosis menores de corticoides orales que, a la larga, redundaría en una mayor masa ósea y una menor incidencia de fracturas.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ. *A new approach to the treatment of asthma*. N Engl J Med 1989;321:1517-1527.
2. National Institutes of Health. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report*. Pub 95-3659. 1995.
3. Adinoff AD, Hollister JR. *Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma*. N Engl J Med 1983;309:265-268.
4. Lukert BP, Raisz LG. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management*. Ann Intern Med 1990;112: 352-364.

5. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. *Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease*. Thorax 2001;56: 279-284.
6. British Thoracic Society. *The british guidelines on asthma management*. Thorax 1997;5 Suppl 1:21-22.
7. Georgitis JW. *The 1997 asthma management guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma*. National Heart, Lung, and Blood Institute. Chest 1999;115:210-217.
8. *Guidelines for the management of asthma in adults in South Africa. Part II. Acute asthma*. Working Group of the South African Pulmonology Society. S Afr Med J 1994;84:332-338.
9. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. *Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma*. Chest 1995;108:1228-1234.
10. Toogood JH, Hodzman AB. *Effects of inhaled and oral corticosteroids on bone*. Ann Allergy 1991;67(2 Pt 1):87-90.
11. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. *Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:143-148.
12. Buckley LM. *Importance of guidelines on glucocorticoid-induced osteoporosis: Comment on the American College of Rheumatology Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Arthritis Rheum 1997;40:1547.
13. Expert Panel Report 2. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. NIH Publication 1997;97-4051.
14. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, Reid DM. *Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids*. Thorax 1992;47:414-417.
15. Picado C, Luengo M. *Corticosteroid-induced bone loss. Prevention and management*. Drug Saf 1996;15:347-359.
16. *Steroid induced osteoporosis guidelines overview supplied by the American College of Rheumatology*. J Pract Nurs 1997;47:32-36.
17. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39:1791-1801.
18. WHO study group. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. WHO Technical Report Series 843, 1994.
19. Gennari C, Civitelli R. *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Clin Rheum Dis 1986;12:637-654.
20. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCasio C, Zanolini EM, et al. *A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: prednisone versus deflazacort*. Calcif Tissue Int 1998;62:199-204.
21. Reid IR, Heap SW. *Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy*. Arch Intern Med 1990;150:2545-2548.
22. Goldstein MF, Fallon JJ Jr, Harning R. *Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease*. Chest 1999;116:1733-1749.
23. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. *Use of oral corticosteroids and risk of fractures*. J Bone Miner Res 2000;15:993-999.
24. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. *Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter?* Clin Endocrinol (Oxf) 1997;46:255-261.
25. Wicher M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. *The influence of hidrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism*. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50: 759-765.

