

Astma kao čimbenik rizika za osteoporozu

Vobner, Linda

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:722387>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Linda Vobner

Astma kao čimbenik rizika za osteoporozu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACO	- kliničko stanje preklapanja astme i KOPB-a (eng. <i>asthma-COPD overlap</i>)
aHR	- prilagođeni omjer ugroženosti (eng. <i>adjusted hazard ratio</i>)
BDP	- beklometazon dipropionat
BMD	- mineralna gustoća kosti (eng. <i>bone mineral density</i>)
BUD	- budezonid
DXA	- dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (eng. <i>dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
FEV1	- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (eng. <i>forced expiratory volume in the first second</i>)
GINA	- Globalna inicijativa za astmu (eng. <i>Global Initiative for asthma</i>)
IKS	- inhalacijski kortikosteroidi
IL	- interleukin
KOPB	- kronična opstruktivna bolest pluća
LABA	- dugodjelujući β_2 -agonist (eng. <i>long-acting beta₂ agonist</i>)
LAMA	- dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (eng. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
MART	- terapija održavanja bolesti i olakšanja simptoma (eng. <i>maintenance and reliever therapy</i>)
OPG	- osteoprotegerin
OR	- omjer izgleda (eng. <i>odds ratio</i>)
PTH	- paratiroidni hormon
RANK	- receptor aktivatora NF- κ B (eng. <i>receptor activator of nuclear factor κB</i>)
RANKL	- ligand receptora aktivatora NF- κ B (eng. <i>receptor activator of nuclear factor κB ligand</i>)
RR	- relativni rizik (eng. <i>relative risk</i>)
SABA	- kratkodjelujući β_2 -agonist (eng. <i>short-acting beta₂ agonist</i>)
SD	- standardna devijacija
TNF	- čimbenik tumorske nekroze (eng. <i>tumor necrosis factor</i>)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija astme	1
1.2. Osteoporoza.....	2
1.2.1. Epidemiologija osteoporoze	3
2. LIJEČENJE ASTME	4
2.1.1. Korak 1	6
2.1.2. Korak 2	6
2.1.3. Korak 3	7
2.1.4. Korak 4	7
2.1.5. Korak 5	8
3. RIZIČNI ČIMBENICI ZA OSTEOPOROZU U OBOLJELIH OD ASTME	9
3.1. Pušenje.....	9
3.2. Sjedilački način života	10
3.3. Nedostatak vitamina D	11
3.4. Sistemska upala.....	12
4. UČINAK KORTIKOSTEROIDA NA KOST	13
4.1. Inhalacijski kortikosteroidi	14
4.1.1. Preporuke o utjecaju inhalacijskih kortikosteroida na kost	16
4.1.2. Spoznaje o utjecaju inhalacijskih kortikosteroida na kost	17
4.2. Učinak sistemskih kortikosteroida na kost.....	22
5. PREVENCIJA OSTEOPOROZE U PACIJENATA S ASTMOM KOJI UZIMAJU KORTIKOSTEROIDE	25
5.1. Indikacija za denzitometriju u astmatičara s IKS-om.....	26
6. ZAKLJUČAK	28
7. ZAHVALE	29
8. LITERATURA	30
9. ŽIVOTOPIS	43

SAŽETAK

ASTMA KAO ČIMBENIK RIZIKA ZA OSTEOPOROZU

Linda Vobner

Astma je kronična upalna bolest dišnog sustava djece i odraslih, s prevalencijom koja se kreće između 1-18% diljem svijeta. Procjenjuje se da od astme boluje preko 330 milijuna ljudi, dok je osteoporoza, kao najčešća metabolička bolest kosti, u stalnom porastu starenjem stanovništva i produženim životnim vijekom. Osteoporoza i prijelomi povezani s osteoporozom uzroci su značajnog morbiditeta i mortaliteta kao i smanjene funkcionalne sposobnosti i pada kvalitete života, što predstavlja velik javnozdravstveni problem. Inhalacijski kortikosteroidi kao najučinkovitiji protuupalni lijekovi u kontroli astme čine temelj liječenja astme. Djelotvorni su u smanjenju upale u dišnim putevima, za kontrolu simptoma i smanjenje rizika od egzacerbacija u budućnosti i povezanog pada u plućnoj funkciji. Iako je dobro poznato štetno djelovanje sistemskih kortikosteroida na metabolizam kosti i povećani rizik razvoja osteoporoze i posljedičnih prijeloma, za inhalacijske kortikosteroide oprečna su izvješća o mogućem štetnom učinku tijekom dugotrajnog liječenja visokim dozama na mineralnu gustoću kostiju i prijelome. Stoga je cilj ovog preglednog rada razmotriti moguće rizične čimbenike koji povećavaju mogućnost razvoja osteoporoze u bolesnika s astmom i utvrditi djeluju li i u kojim razmjerima inhalacijski kortikosteroidi na metabolizam kosti, mineralnu gustoću kostiju i na rizik za razvoj osteoporoze i prijeloma u bolesnika s astmom. Potrebno je naglasiti i važnost prevencije osteoporoze u pacijenata s astmom koji koriste inhalacijske i sistemske kortikosteroide u terapiji u obliku denzitometrijskih mjerenja i procjene rizika kod svakog pacijenta uz započinjanje odgovarajućeg liječenja ovisno o dobivenim nalazima.

Ključne riječi: astma, osteoporoza, inhalacijski kortikosteroidi, denzitometrija

SUMMARY

ASTHMA AS AN OSTEOPOROSIS RISK FACTOR

Linda Vobner

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory system in children and adults, with a prevalence ranging from 1-18% worldwide. It is estimated that over 330 million people worldwide have asthma, while osteoporosis, as the most common metabolic bone disease, is constantly increasing with an aging population and a longer life span. Osteoporosis and fractures associated with osteoporosis cause significant morbidity and mortality, as well as reduced functional capacity and decreased quality of life, which is a major public health problem. Inhaled corticosteroids, as the most effective anti-inflammatory medication in asthma control, are the mainstay asthma treatment. Inhaled corticosteroids are effective in reducing airway inflammation, controlling symptoms, and reducing the risk of future exacerbations and related decline in lung function. Although the adverse effects of systemic corticosteroids on bone metabolism and an increased risk of osteoporosis and consequent fractures are well known, reports of possible adverse effects during long-term treatment with high doses on bone mineral density and fractures are conflicting for inhaled corticosteroids. Therefore, the aim of this review is to evaluate the possible risk factors that increase the risk of osteoporosis in patients with asthma and to determine whether and to what extent inhaled corticosteroids affect bone metabolism, bone mineral density and the risk of osteoporosis and fractures in patients with asthma. The importance of osteoporosis prevention in patients with asthma who use inhaled and systemic corticosteroid therapy should be emphasized, in the form of bone densitometry measurements and risk assessment in each patient, with the initiation of appropriate treatment depending on the findings.

Key words: asthma, osteoporosis, inhaled corticosteroids, bone densitometry

1. UVOD

Prema Globalnoj inicijativi za astmu (eng. *Global Initiative for Asthma – GINA*) astma je definirana kao heterogena bolest s karakterističnom kroničnom upalom dišnih puteva. Obilježja astme su varijabilnost respiratornih simptoma zviždanja ili piskanja u prsima (eng. *wheezing*), kratkoće daha, stezanja (tj. pritiska u prsima) i kašlja uz varijabilnu opstrukciju dišnih puteva i bronhalnu hiperreaktivnost. Različiti okidači (eng. *triggers*) mogu dovesti do pogoršanja astme, poput izlaganja alergenima i iritansima, tjelesna aktivnost, promjena vremena ili virusne respiratorne infekcije, tako što doprinose varijabilnosti u pojavi, učestalosti i intenzitetu samih simptoma i stupnju bronhoopstrukcije. Prestanak simptoma može nastupiti spontano ili kao odgovor na primijenjenu terapiju, a pritom pacijenti mogu biti asimptomatski kroz nekoliko tjedana do mjeseci. Egzacerbacije astme su po život opasna stanja te predstavljaju teret za zajednicu i oboljelu osobu (1). U 5-10% oboljelih od astme razvija se teška astma koja se definira slabom kontrolom simptoma i razvojem učestalih egzacerbacija unatoč maksimalnoj inhalacijskoj terapiji (2,3).

1.1. Epidemiologija astme

Procjenjuje se kako od astme boluje preko 330 milijuna ljudi diljem svijeta, a pritom oboljevaju i djeca i odrasli (4). Uzrok je značajnog morbiditeta povezanog sa značajnim opterećenjem zdravstvenog sustava i smanjenom kvalitetom života (5,6). Ovisno o zemljopisnom području, prevalencija astme u svijetu kreće se između 1-18% (1). Varijacije u prevalenciji mogu se dijelom pripisati uporabi različitih definicija i metoda utvrđivanja dijagnoze astme uz utjecaj genetike i varijacije u izloženosti okolišu (npr. loša kvaliteta zraka) (7).

Rezultati istraživanja ECRHS (eng. *European Community Respiratory Health Survey*), koje obuhvaća odrasle osobe u dobi 20 do 44 godina iz 48 centara pretežno zapadne Europe, govore o prevalenciji astme u Europi koja se kreće od 2 - 3,3% u Španjolskoj, Italiji, Njemačkoj, Austriji, Grčkoj i Estoniji, do 8 - 11,9% u Ujedinjenom Kraljevstvu, Novom Zelandu i Australiji (8). Prema podacima *Centers for Disease*

Control and Prevention bilježi se porast prevalencije astme u SAD-u u razdoblju od početka 1980-tih do kraja 2000-tih, nakon čega dolazi do blagog pada (9,10). U 2018. prevalencija astme u SAD-u procijenjena je na 7,9%, s time da je prevalencija među djecom mlađom od 18 godina viša nego u odraslih, 8,4 % prema 7,7%. Porast prevalencije astme povezuje se s porastom atopije i praćeno je sličnim porastom drugih alergijskih poremećaja kao što su ekcem i kronični rinitis (7). Prema istraživanju ISAAC (eng. *The International Study of Asthma and Allergies in Children*) u Republici Hrvatskoj prevalencija astme iznosi 5-8% među djecom i srednjoškolskom mladeži (11). Prema izvješću *The Global Burden of Disease* iz 2016. godine procjenjuje se da je od astme umrlo 420 tisuća ljudi diljem svijeta u godini dana, čime smrtnost od astme pridonosi manje od 1% ukupnoj smrtnosti u većini zemalja (12).

1.2. Osteoporoza

Osteoporoza je sustavna koštana bolest, koju karakterizira smanjenje koštane mase i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva s posljedičnim smanjenjem mehaničke čvrstoće i povećanim rizikom od prijeloma (13,14). Mjerenjem mineralne gustoće kosti (eng. *bone mineral density*, BMD) denzitometrijom (tj. dvoenergetskom apsorpciometrijom X-zraka (eng. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA)) na području kukova i lumbosakralne kralježnice postavlja se dijagnoza osteoporoze. Dobivene vrijednosti se izražavaju u obliku T-vrijednosti kao broj standardnih devijacija (SD) kojim se razlikuje izmjereni BMD od BMD-a u zdravih mladih osoba (15). Definicija osteoporoze temelji se na T-vrijednosti BMD-a manjoj ili jednakoj -2,5 SD na području lumbalne kralježnice ili kuka ili kao niskoenergetski prijelom kuka ili kralježnice (15). Najčešće lokalizacije prijeloma su kralježnica, kuk, područje ručnog zgloba, ali mogu biti zahvaćene i druge kosti kao što su nadlaktična kost i zdjelica (16). Periferni prijelomi ili prijelomi kuka otežavaju pokretljivost dok prijelomi kralježaka dovode do bolova u leđima i indirektno do pada plućne funkcije zbog smanjene pokretljivosti rebara (17,18). Uz to, prijelomi kralježnice su povezani s padom vitalnog plućnog kapaciteta, smanjenjem u prosjeku za 9% za svaki prijelom

(19,20). Prijelomi su značajan uzrok morbiditeta i dovode do gubitka funkcionalne sposobnosti, pada kvalitete života, potrebe za institucionalizacijom i mortaliteta (21).

1.2.1. Epidemiologija osteoporoze

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da preko 200 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od osteoporoze, a s obzirom na starenje stanovništva i produženi životni vijek, ona prerasta u globalnu epidemiju (22). Preko 40% žena bijele rase starijih od 45 godina i 15% muškaraca bijele rase starijih od 50 godina imaju osteoporozu te su pod značajnim rizikom od prijeloma (23,24). Prevalencija osteoporoze u pacijenata u Velikoj Britaniji s blagom/umjerenom i teškom astmom iznosi 4%, tj. 16% dok među zdravim kontrolama 3% (25). U Europskoj uniji, u 2000. godini broj osteoporotičnih prijeloma procijenjen je na 3,79 milijuna prijeloma, od čega su prijelomi kuka činili 890 tisuća (26). U Sjedinjenim Američkim Državama prijelomi povezani s osteoporozom pridonose s 1,5 milijuna prijeloma godišnje, od čega najveći broj čine prijelomi kralježnice s oko 700 000 prijeloma, nakon čega slijede prijelomi distalne podlaktice i kukova svaki s po 250 000 prijeloma (27). U 1990. godini procijenjeno je 1,7 milijuna novih prijeloma kuka diljem svijeta, a procjenjuje se da će do 2050. godine taj broj dosegnuti 6,3 milijuna (28,29). Prijelomi povezani s osteoporozom nose sa sobom visoke troškove liječenja, hospitalizacije, a još su veći neizravni troškovi zbog novonastale invalidnosti (16). Godine života prilagođene za nesposobnost tj. DALY-a (eng. *disability adjusted life year*) iznosio je 5,8 milijuna, od toga 51% pridonijeli su prijelomi koji su se dogodili u Europi i Sjevernoj i Južnoj Americi (30).

2. LIJEČENJE ASTME

Inhalacijski kortikosteroidi su najučinkovitiji protuupalni lijekovi za kontrolu astme i čine temelj terapije astme.

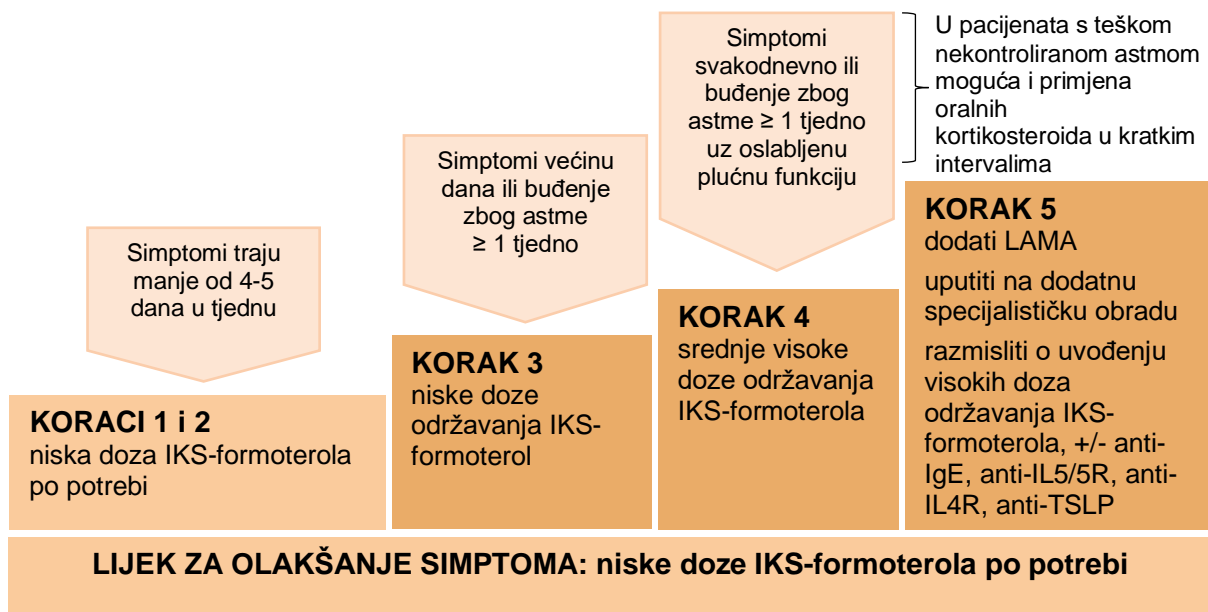
Dugoročni ciljevi u liječenju astme usmjereni su prema dobroj kontroli simptoma bolesti, uz smanjenje rizika od smrti povezanih s astmom, egzacerbacija, razvoja trajne bronhoopstrukcije te nuspojava same terapije. Farmakološke opcije za dugotrajno liječenje astme mogu se podijeliti u 3 skupine: lijekovi za kontrolu bolesti, lijekovi za olakšanje simptoma i dodaci na terapiju za pacijente s teškom astmom (1).

U lijekove za kontrolu simptoma pripadaju inhalacijski kortikosteroidi (IKS), koji se koriste za smanjenje upale u dišnim putevima, za kontrolu simptoma i smanjenje rizika u budućnosti od egzacerbacija i povezanog pada u plućnoj funkciji (31). Prema najnovijim GINA smjernicama iz 2022. godine više se ne preporučuje liječenje isključivo SABA-om već bi terapija kontrole simptoma trebala sadržavati inhalacijske kortikosteroide u svrhu smanjenja rizika od teških egzacerbacija i kontrolu simptoma.

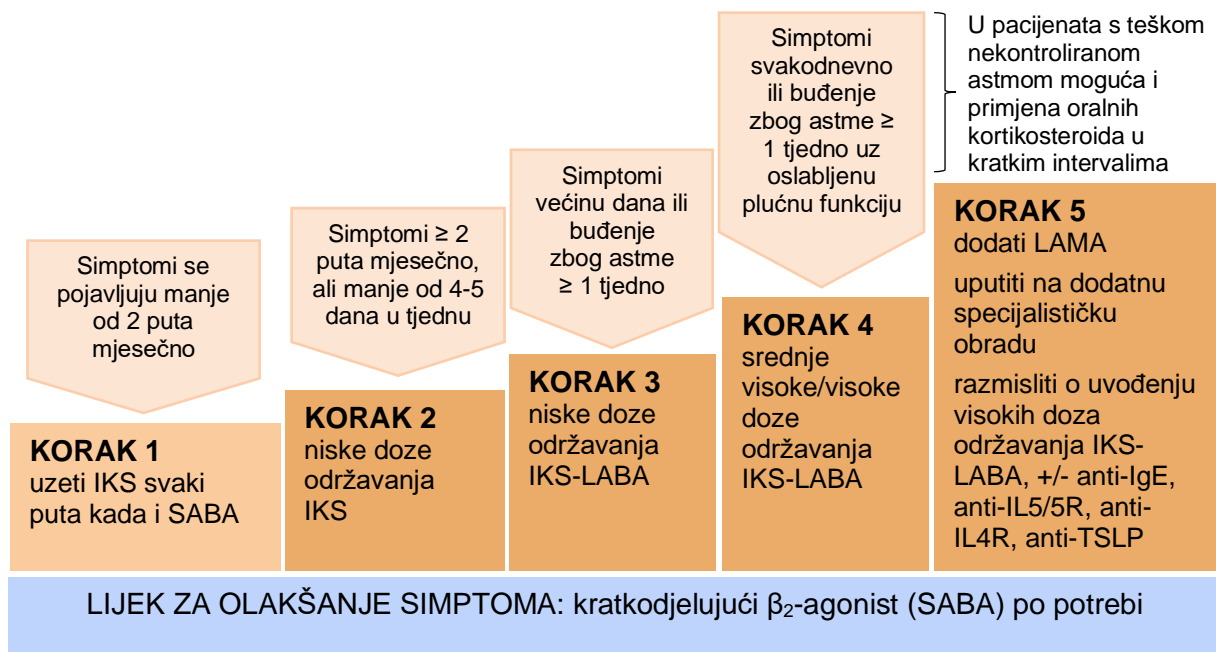
Lijekovi za olakšanje simptoma daju se po potrebi svim pacijentima za trenutno ublažavanje simptoma, tijekom pogoršanja astme ili egzacerbacija. Koriste se niske doze kombinacije IKS-a i formoterola ili kratkodjelujući β_2 -agonisti (SABA) po potrebi.

Prema smjernicama, liječenje astme je stupnjevito, u pet terapijskih koraka ovisno o težini i postignutoj kontroli bolesti. Postoje dva terapijska pristupa ovisno o izboru lijeka za olakšanje simptoma, preferirani niskom dozom IKS-formoterola (slika 1) ili alternativni SABA-om po potrebi (slika 2).

Terapijski pristup s IKS-formoterolom kao temeljnim lijekom za olakšanje simptoma preferira se zbog smanjenja rizika od teških egzacerbacija u odnosu na SABA-u, no s podjednakom kontrolom simptoma. Kada preferirani pristup nije moguć ili je pacijent stabilan s dobrom adherencijom i bez egzacerbacija u prethodnoj godini na trenutnoj terapiji tada je alternativna opcija SABA-e kao lijeka za olakšanje simptoma terapija izbora (1).



Slika 1. Prikaz liječenja astme u koracima – preferirani terapijski pristup s niskom dozom IKS-formoterola kao lijekom za olakšanje simptoma. *Preuzeto iz: GINA 2022. Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>*



Slika 2. Prikaz liječenja astme u koracima – alternativni terapijski pristup s kratkodjelujućim β_2 -agonistom (SABA) kao lijekom za olakšanje simptoma. *Preuzeto iz: GINA 2022. Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>*

Ovisno o postignutoj kontroli bolesti i potrebama pacijenata, moguće je modificirati terapiju unutar istog terapijskog pristupa s uporabom istog lijeka za olakšanje simptoma, tako što se može prijeći na niži korak (tzv. *step down*) ako je postignuta dobra kontrola bolesti i bez egzacerbacija kako bi se smanjio rizik od nuspojava terapije ili ako kontrola bolesti nije postignuta moguće je prijeći na viši (tzv. *step up*), a moguća je i promjena terapijskog pristupa.

2.1.1. Korak 1

Terapija za korak 1 preporučuje se kao inicijalna terapija kod pacijenata s astmom sa simptomima koji se pojavljuju rjeđe od dvaput mjesečno i bez rizičnih čimbenika za egzacerbacije. Preporučena terapija za korak 1 je niska doza kombinacije IKS-formoterol po potrebi za olakšanje simptoma dok alternativna opcija uključuje nisku dozu IKS-a koja se uzima uz SABA-u (1). U korist terapije IKS-formoterol govore istraživanja o smanjenju rizika od teških egzacerbacija u odnosu na korištenje samo SABA-e po potrebi.

2.1.2. Korak 2

Drugi korak predviđen je za pacijente koji imaju simptome dva i više puta u mjesecu, ali ne i svaki dan. Preferirana terapija za korak 2 je, kao i u koraku 1, niska doza kombinacije IKS-formoterol, dok alternativnu opciju čini svakodnevna primjena niske doze IKS-a za kontrolu bolesti uz uzimanje SABA-e po potrebi (1).

Cochrane pregledni rad pružio je dokaze umjerene do visoke sigurnosti, da je uporaba IKS-formoterola po potrebi bila klinički djelotvorna u odraslih i adolescenata s astmom, značajno smanjujući važne kliničke ishode kao što su potreba za oralnim kortikosteroidima, stope teških egzacerbacija, i posjeta hitnim službama ili hospitalizacijama u usporedbi sa svakodnevnim korištenjem IKS-a (32,33).

U velikom dvostruko-slijepom istraživanju o blagoj astmi utvrđeno je smanjenje od 64% teških egzacerbacija uzimanjem niskih doza budezonida-formoterola u odnosu na terapiju samo SABA-om (34).

2.1.3. Korak 3

Terapija trećeg koraka uvodi se kod osoba koje imaju simptome većinu dana ili se bude zbog astme jednom ili više puta tjedno. U koraku 3 preferirana terapija je niska doza IKS-formoterola kao terapija kontrole bolesti i kao terapija za olakšanje simptoma (eng. *maintenance and reliever therapy*, MART). Kao kombinacija IKS-formoterola koriste se budezonid-formoterol ili beklometazon-formoterol (1).

Alternativni pristup se koristi ako MART nije moguć ili ako je astma stabilna s dobrom adherencijom i bez egzacerbacija na trenutnoj terapiji, tada se na već postojeću terapiju održavanja IKS-ima uz uporabu SABA-e po potrebi dodaje dugodjelujući β_2 -agonist (LABA). Dodatkom LABA-e pruža se dodatno poboljšanje simptoma i plućne funkcije uz smanjeni rizik od egzacerbacija u odnosu na istu dozu IKS-a kad se uzima samostalno (35,36).

U odraslih i adolescenata s astmom s jednom ili više egzacerbacija u prethodnoj godini, kombinacija IKS-formoterola u niskoj dozi kao MART imala je povoljan učinak na egzacerbacije i pokazala podjednaku razinu kontrole simptoma u odnosu na fiksnu dozu IKS-LABA ili više doze IKS-a, s dodatkom SABA-e po potrebi (37-39).

2.1.4. Korak 4

U bolesnika s astmom kod kojih su prisutni simptomi većinu dana i bude se zbog astme, uz smanjenu plućnu funkciju, uvodi se terapija za korak 4. Iako se najpovoljniji učinci liječenja IKS-ima ostvaruju niskim dozama, kod pojedinih bolesnika sa slabo kontroliranom astmom bolji učinak se postiže srednje visokim dozama IKS-a. Ne preporučuju se uvođenje visokih doza IKS-a. U obliku MART terapije preporučuju se srednje visoke doze IKS-formoterola (budezonid/beklometazon-formoterol) uz uzimanje niskih doza IKS-a za olakšanje simptoma (1).

Alternativnu metodu liječenja čine srednje visoke doze IKS-LABA uz SABA-u po potrebi. Ponekad može postojati potreba za uvođenjem visokih doza IKS-LABA.

2.1.5. Korak 5

Kod bolesnika s astmom kod kojih nije postignuta kontrola bolesti korakom 4, unatoč dobroj adherenciji i tehnički ispravnom korištenju inhalacijske terapije, potrebno ih je uputiti na detaljniju specijalističku obradu. U koraku 5 razmatra se uvođenje dodatne (eng. *add-on*) terapije, u obliku visokih doza IKS-LABA i dugodjelujućih inhalacijskih antikolinergika (LAMA).

Visoka doza IKS-LABA pokazala se slabo učinkovitom (40,41) uz povećan rizik od nuspojava, uključujući i adrenalnu supresiju (42). Dok dodatak LAMA-e terapiji IKS-LABA blago poboljšava plućnu funkciju (43), no sa slabim učinkom na simptome i kvalitetu života (44).

3. RIZIČNI ČIMBENICI ZA OSTEOPOROZU U OBOLJELIH OD ASTME

Poznati su brojni rizični čimbenici za osteoporozu (tablica 1)(16,45-48) kao što su ženski spol, starija dob, bijela rasa, pušenje, rana menopauza, niska tjelesna masa, ili određene bolesti i lijekovi, što povećava rizik od prijeloma.

Tablica 1. Rizični čimbenici za osteoporozu. *Prilagođeno, dopunjeno i preuzeto iz: Ledford D, i sur. (16) i Wilkins CH. (48).*

Rizični čimbenici za osteoporozu	
Promjenjivi	Nepromjenjivi
starija dob ženski spol bijela rasa niska vršna koštana masa (eng. <i>low peak bone mass</i>) genetska podložnost osobna anamneza prethodnih prijeloma obiteljska anamneza	pušenje sjedilački način života nedostatan unos vitamina D ili izlaganje suncu nedostatan unos kalcija, osobito tijekom djetinjstva i adolescencije prekomjeren unos alkohola niska tjelesna masa (BMI<19) malnutricija manjak estrogena hipogonadizam amenoreja rana menopauza (prije 45 godina) višak parathormona kronična terapija (npr. glukokortikoidima, fenitoinom, varfarinom, heparinom) upalne bolesti (npr. reumatoidni artritis ili sistemski eritematozni lupus)

Postoji nekoliko čimbenika koji mogu doprinijeti povećanom riziku od osteoporoze u oboljelih od astme, to uključuje pušenje, sjedilački način života, nedostatak vitamina D, sistemska upala i kronična terapija glukokortikoidima.

3.1. Pušenje

Pušenje je učestalo među oboljelima od astme, s prevalencijom pušenja sličnoj prevalenciji u općoj populaciji. U bolesnika s astmom koji puše postoji veći rizik od

smrti (49), lošija je kontrola bolesti uz teži stupanj bronhopneumonije i ubrzani pad plućne funkcije u usporedbi s nepušačima (50-52). Smatra se da aktivno pušenje pogoršava težinu astme (51), a smanjuje i učinkovitost inhalacijskih i sistemskih kortikosteroida (53,54). Spojevi dima cigareta štetno djeluju na dišne puteve, izravnom toksičnošću na epitelne stanice bronha, oksidativnim oštećenjem, nakupljanjem upalnih stanica i povećanom permeabilnošću epitela (55). U pušača s astmom postoji promijenjeni upalni odgovor u dišnim putevima, nalaze se povećani broj neutrofila i visoka razina interleukina IL-8, uz smanjeni broj eozinofila u sputumu (56). Broj neutrofila u dišnim putevima korelira sa stopom pada u plućnoj funkciji (57). Trajna izloženost dimu cigareta u bolesnika s astmom može pobuditi potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida kao dodatka terapiji (1). Prestankom pušenja, plućna funkcija se poboljšava, a upala u dišnim putevima smanjuje (58).

Pušenje slabi skeletne mišiće, smanjuje mineralnu gustoću (BMD), povećava rizik od prijeloma te produljuje koštano cijeljenje (59). Prema jednom istraživanju (60), pokazalo se da je pušenje rizični čimbenik za smanjenu mišiću snagu što vodi do smanjene izvedbe tjelesne aktivnosti u starijih žena. Učinak na tjelesnu izvedbu dijelom je posredovan učinkom na metabolizam kalcitriola, aktivnog oblika vitamina D. Povećanjem potrošnje cigareta raste rizik za razvoj osteoporoze (61).

3.2. Sjedilački način života

Tjelesna aktivnost često provocira simptome povezane s astmom, osobito kod onih sa slabijom kontrolom bolesti. Stoga, bolesnici s astmom često intuitivno ili s namjerom izbjegavaju tjelesnu aktivnost i usvoje sjedilački način života (62). Postoje dokazi da je sjedilačko ponašanje povezano s razvojem astmatskih simptoma u djece (63).

U presječnom istraživanju Reimberg i sur. (64), utvrdili su smanjenu funkcionalnu sposobnost i sjedilački način života kod djece i adolescenata koji su redovito koristili lijekove za kontrolu astme. Postoji i korelacija između razina TNF- α i prijednog broja koraka, odnosno što su više razine TNF- α , to su niže dnevne razine tjelesne aktivnosti (64).

Tjelesna neaktivnost dovodi do slabosti mišića zbog gubitka mišića i mehaničkog rasterećenja uz to doprinosi i povećanom riziku od pada i posljedičnom smanjenju BMD-a (59). Također, uslijed smanjenog mehaničkog opterećenja na kosti, smanjeno je stvaranje kosti (65).

3.3. Nedostatak vitamina D

Nedostatak vitamina D definira se kao razina 25-hidroksivitamina D u serumu ispod 20 ng/mL (66). U provedenoj meta-analizi (67), prevalencija nedostatka vitamina D u djece s astmom iznosila je 28,5% dok je prevalencija manjka vitamina D (<30 ng/mL) 26,7%. U pacijenata s astmom niske razine vitamina D povezane su s poremećajem plućne funkcije, povećanom bronhalnom hiperreaktivnošću i slabijim odgovorom na terapiju kortikosteroidima (68). Također, manjak vitamina D povezan je s većim izgledima za razvoj teških egzacerbacija (69).

Di Rosa i sur. pružili su nove spoznaje o ulozi vitamina D na ekspresiju upalnih medijatora u ljudskim monocitima odnosno makrofazima. Otkrili su da vitamin D potiče ekspresiju IL-1 β , IL-6 i TNF- α u ljudskim monocitima/makrofazima (70).

Dokazane su značajno povišene serumske razine TNF- α u osoba s nedostatkom vitamina D tijekom teške egzacerbacije u odnosu na bolesnike koji nisu imali nedostatak vitamina D (71), što dovodi u vezu nedostatka vitamina D kao čimbenika koji povećava upalu. Također u tih osoba FEV1% bio je značajno snižen u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nadalje, nedostatak vitamina D smanjio je odgovor na kortikosteroide u teškim egzacerbacijama, no dodatkom vitamina D3 kao suplementa poboljšao se odgovor na kortikosteroide (71). Pad vrijednosti FEV1 i pogoršanje BMD-a uočeni su kod žena oboljelih od astme s niskim razinama vitamina D (72).

Niske razine vitamina D rezultiraju niskom bioraspoloživošću kalcija što potiče paratiroidne žlijezde na povećano izlučivanje parathormona (PTH), odnosno sekundarni hiperparatireoidizam (73). PTH djeluje na nezrele osteoblaste stimulirajući osteoklastogenezu putem RANKL/RANK regulacijskog sustava,

povećanjem razgradnje kostiju i mobilizacijom kalcija iz kostura (74) što dovodi i do smanjenja BMD-a.

Niske razine vitamina D povezuje se s mišićnom slabošću (75) i smanjenom tjelesnom aktivnošću (76), kao i padanjem što povećava rizik od prijeloma (77). Uslijed neravnoteže u homeostazi kalcija i fosfata, nedostatak vitamina D smatra se rizičnim čimbenikom za teške prijelome povezane s osteoporozom (78).

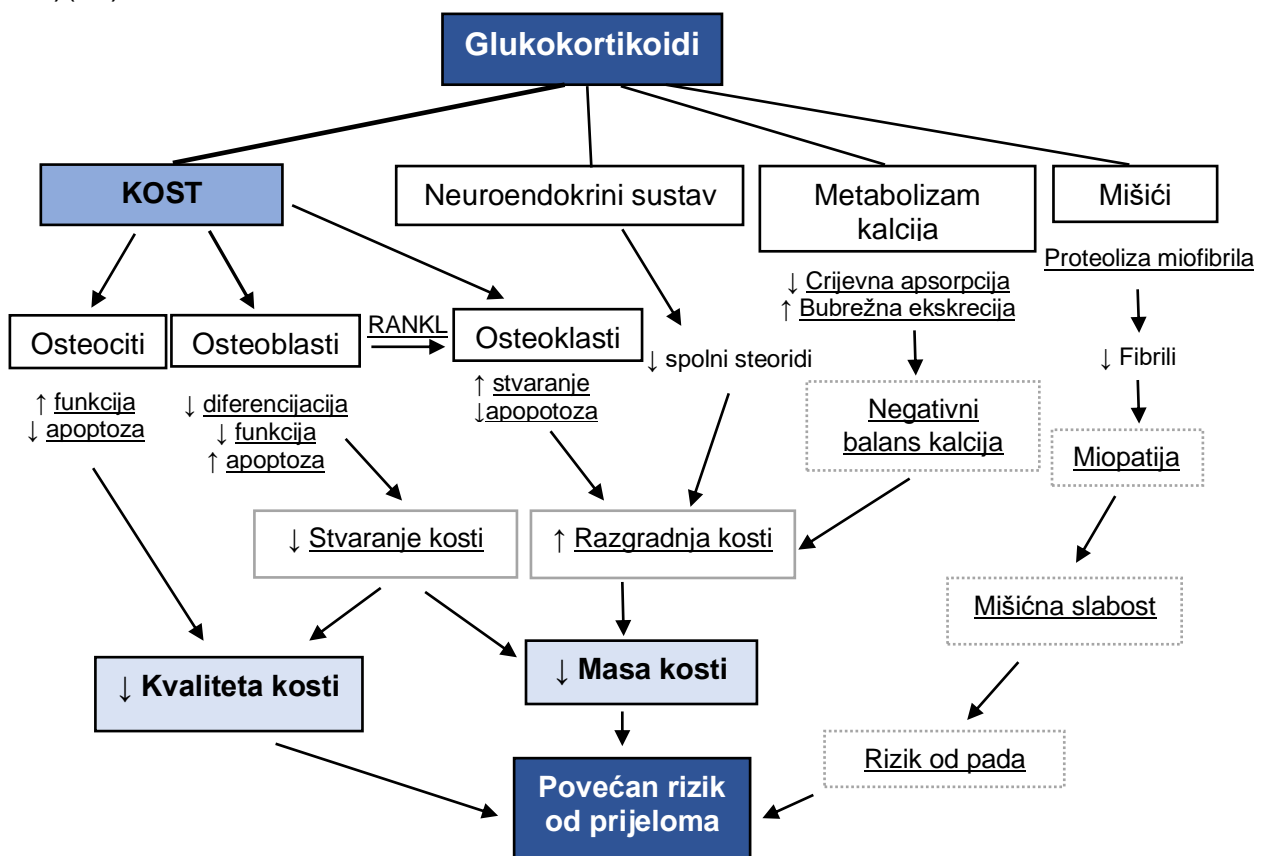
3.4. Sistemska upala

Os OPG/RANK/RANKL ima ključnu ulogu u patogenezi osteoporoze. Ligand receptora aktivatora NF- κ B (eng. *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*, RANKL) kojeg luče osteoblasti i stromalne stanice kosti, djeluje na sam proces razgradnje kosti. Specifičnim vezanjem RANKL-a na RANK (eng. *receptor activator of nuclear factor- κ B*) koji se nalazi na progenitorima osteoklasta, dolazi do aktivacije osteoklastogeneze poticanjem sazrijevanja progenitora osteoklasta u zrele osteoklaste, uz istodobnu inhibiciju apoptoze osteoklasta. Osteoprotegerin (OPG), protuupalni je protein kojeg izlučuju osteoblasti i koštane stromalne stanice. S obzirom na sličnu strukturu OPG-a i RANK-a, OPG djeluje kao receptor „mamac“ za RANKL te njihovim vezanjem neutralizira ga, čime se zaustavlja osteoklastogeneza i posljedični gubitak kosti. Poremećaj ravnoteže između RANKL-a i OPG-a odgovoran je za razvoj osteoporoze, bilo povećanjem RANKL-a ili smanjenjem OPG-a. U sistemske upali koštane stromalne stanice i monociti izlučuju citokine IL-1 β , TNF- α , IL-6 i IL-17 koji povećavaju stvaranje RANKL-a i OPG-a s dominantnim učinkom na RANKL. Citokini djelujući na ravnotežu OPG/RANK/RANKL osi s prevagom prema RANKL-u, dovode do povećane razgradnje kosti i poremećaja čvrstoće kosti (79).

Iako je upala u astmi ograničena na sluznicu dišnih puteva, za razliku od KOPB-a gdje se nalazi izraženiji sistemski upalni odgovor i stoga češći razvoj osteoporoze, izlučivanje proupalnih citokina TNF- α i IL-1 β pojačava upalni odgovor i time doprinosi težim oblicima bolesti (3).

4. UČINAK KORTIKOSTEROIDA NA KOST

Kronična terapija kortikosteroidima najčešći je uzrok sekundarne osteoporoze (80). Dugotrajna kortikosteroidna terapija u oboljelih od astme povezana je sa smanjenom gustoćom trabekularne kosti i povećanom prevalencijom prijeloma rebra i kralježnice (81). Smatra se da otprilike 30% do 50% osoba dugotrajno liječenih sistemskim kortikosteroidima boluje od osteoporoze (81). Direktnim učinkom glukokortikoida na kost, smanjuje se stvaranje kosti uz pojačanu razgradnju. Glukokortikoidi smanjuju apsorpciju kalcija iz crijeva, a povećavaju njegovo izlučivanje bubrezima što dovodi do negativnog balansa kalcija i aktivacije osteoklasta i posljedično pojačanu razgradnju kosti. Katabolički učinak glukokortikoida na mišiće doprinosi porastu rizika od prijeloma s obzirom na to da steroidi uzrokuju mišićnu slabost što povećava učestalost padova. Također, smanjena je i proizvodnja spolnih hormona i hormona rasta što rezultira smanjenim stvaranjem kosti i povećanom razgradnjom (slika 3)(82).



Slika 3. Prikaz direktnih i indirektnih učinaka glukokortikoida na kost što vodi do razvoja osteoporoze i prijeloma. *Prilagođeno i preuzeto sa: Canalis i sur. (82)*

U početku glukokortikoidi prolazno povećavaju razgradnju kosti uz popratno smanjeno stvaranje kosti što se održava tijekom terapije glukokortikoidima. Brzi gubitak koštane mase i povećani rizik od prijeloma pojavljuju se brzo nakon početka liječenja glukokortikoidima i ovise o dozi. Povećanje rizika od prijeloma djelomično je neovisno o BMD-u vjerojatno kao rezultat promjene svojstava građevnog materijala kosti i povećanog rizika od pada (83). Prijelomi kralježnice pojavljuju se rano u liječenju glukokortikoidima u vrijeme kada BMD brzo opada (84). Iako se prijelomi mogu pojaviti u ranoj fazi liječenja glukokortikoidima, njihova učestalost također je povezana i s dozom i trajanjem terapije (82).

4.1. Inhalacijski kortikosteroidi

Sintetski kortikosteroidi razvijeni za inhalacijsku terapiju visoko su selektivni za glukokortikoidne receptore uz veću potentnost i ciljano djelovanje na pluća zahvaljujući niskoj sistemske bioraspodijelivosti i brzom sistemskom klirensu (85). Uvođenje IKS-a donijelo je veliki napredak u liječenju astme s obzirom na njihovo lokalno djelovanje na pluća u smanjenju upale dišnih puteva, sprječavanju egzacerbacija i olakšanju simptoma (86) s manje nuspojava nego oralni kortikosteroidi. IKS čine temelj terapije astme zahvaljujući visokoj djelotvornosti i čestoj potrebi u dugotrajnoj kontroli bolesti (tablica 2).

U tablici 3 navedene su dnevne doze inhalacijskih kortikosteroida koje se koriste u liječenju astme.

Tablica 2. Prikaz inicijalnog liječenja astme. *Preuzeto i modificirano iz: GINA 2022.*
Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

Simptomi	Preferirano inicijalno liječenje	Alternativno inicijalno liječenje
rijetko simptomi, rjeđe od dvaput mjesečno i bez rizika od egzacerbacija, uključujući bez egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci	niska doza IKS-formoterola po potrebi	niska doza IKS-a koja se uzima uz SABA-u
simptomi ili potreba za lijekom za olakšanje simptoma dvaput mjesečno i više	niska doza IKS-formoterola po potrebi	niske doze održavanja IKS-a uz SABA-u po potrebi
teži simptomi većinu dana (4-5 dana u tjednu) ili buđenje zbog astme jednom tjedno ili više	niske doze održavanja IKS-formoterola	niske doze IKS-LABA uz SABA-u po potrebi, ili srednje doze IKS-a sa SABA-om po potrebi
teška nekontrolirana astma, ili akutna egzacerbacija astme	srednje visoke doze održavanja IKS-formoterola može se javiti potreba za kratkim ciklusom oralnih kortikosteroida	srednje do visoke doze IKS-LABA uz SABA po potrebi može se javiti potreba za kratkim ciklusom oralnih kortikosteroida

Kratice: inhalacijski kortikosteroidi (IKS), kratkodjelujući β_2 agonisti (SABA), dugodjelujući β_2 agonisti (LABA)

Većina sistemske aktivnosti IKS-a posljedica je inhaliranog udjela koji ulazi u sistemsku cirkulaciju nakon apsorpcije iz pluća, i manjim dijelom zbog apsorpcije iz probavnog sustava (87).

Oprečna su izvješća o tome djeluju li, i u kojim razmjerima, IKS na metabolizam kosti i posljedično na rizik za razvoj osteoporoze u oboljelih od astme (59).

Istraživanja dokazuju kako svi IKS pokazuju adrenalnu supresiju ovisno o dozi te utječu na endogenu proizvodnju kortizola i metabolizam kosti, no u manjim razmjerima od niskih doza sistemskih kortikosteroida (88,89). Osobito se izdvaja flutikazon propionat koji potiskuje proizvodnju kortizola u većoj mjeri od većine drugih IKS-a (89) u dnevnim dozama višim od 800 μg (90). Nije još sigurno odgovaraju li uočene hormonske i biokemijske promjene klinički značajnim promjenama BMD-a ili porastu rizika od prijeloma (59).

Tablica 3. Niske, srednje i visoke dnevne doze inhalacijskih kortikosteroida. *Prilagođeno i preuzeto iz: GINA 2022. Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.*

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)			
INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI	Ukupna dnevna doza IKS-a (μ g)		
	NISKA	SREDNJA	VISOKA
beklometazon dipropionat (pMDI, HFA)	200-500	500-1000	>1000
beklometazon dipropionat (DPI ili pMDI, vrlo sitne čestice, HFA)	100-200	200-400	>400
budezonid (DPI ili pMDI, HFA)	200-400	400-800	>800
ciklezonid (pMDI, vrlo sitne čestice, HFA)	80-160	160-320	>320
flutikazon furoat (DPI)	100		200
flutikazon propionat (DPI)	100-250	250-500	>500
flutikazon propionat (pMDI, HFA)	100-250	250-500	>500
mometazon furoat (DPI)	ovisi o tipu DPI uređaja		
mometazon furoat (pMDI, HFA)	200-400		>400

Kratice: inhaler fiksnih doza (pMDI), inhaler suhog praha (DPI), hidrofluoralkan (HFA)

4.1.1. Preporuke o utjecaju inhalacijskih kortikosteroida na kost

Izbor bilo kojeg lijeka temelji se na ravnoteži koristi i rizika. Većina osoba koje koriste lijekove za astmu ne iskuse nikakve nuspojave. Rizik od nuspojave povećava se s višim dozama lijekova, koje koristi samo mali broj pacijenata (1). Sistemske nuspojave koje mogu biti viđene s dugotrajnom terapijom visokim dozama IKS-a uključuju lako nastajanje modrica, povećanje rizika od osteoporoze većeg od uobičajenog povezanog s dobi (91), katarakte i glaukoma, i adrenalne supresije. Od lokalnih nuspojave najčešće su oralna kandidijaza i disfonija (1). Pacijenti su pod

većim rizikom od nuspojava uzrokovanih IKS-ima s višim dozama ili potentnijim lijekovima (92,93), dok za lokalne nuspojave, koristeći nepravilnu inhalacijsku tehniku (94).

4.1.2. Spoznaje o utjecaju inhalacijskih kortikosteroida na kost

U presječnom istraživanju Sivrija i sur. (95) uključene su 32 žene oboljele od astme koje su redovito uzimale inhalacijske kortikosteroide (beklometazon dipropionat, BDP 750-1000 µg/dan) u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Utvrđeno je značajno smanjenje BMD-a u području lumbalne kralježnice i bedrene kosti u usporedbi sa zdravim kontrolama. Također, pokazalo se da postoji značajna negativna korelacija ($p < 0,05$) BMD-a lumbalne kralježnice s duljinom trajanja terapije inhalacijskim kortikosteroidima, srednje dnevne doze i kumulativne doze korištenih kortikosteroida (95).

Wong i sur. (96) proučavali su odnos doze i odgovora između kumulativne doze inhalacijskih kortikosteroida i BMD-a lumbalne kralježnice i proksimalnog femura u 196 osoba oboljelih od astme, u dobi od 20-40 godina. Srednja kumulativna doza iznosila je 876 mg dok se duljina trajanja korištenja inhalacijskih kortikosteroida kretala u rasponu od 0,5 do 24 godine s medijanom od 6 godina. Rezultati istraživanja pokazali su negativnu korelaciju između ukupne kumulativne doze IKS-a i vrijednosti BMD-a u pacijenata s astmom ($p < 0,05$) (96).

U presječnom istraživanju, Laatikainen i sur. (97) promatrali su vrijednosti BMD-a kralježnice i vrata bedrene kosti u 119 žena oboljelih od astme, dobi 47 do 56 godina, uspoređujući s 3101 žena koje nisu bolovale od astme. Ovisno o uporabi kortikosteroida pacijentice s astmom bile su podijeljene u tri glavne skupine: bez uporabe kortikosteroida, skupina s oralnim kortikosteroidima i skupina s inhalacijskim kortikosteroidima. U skupini koja je koristila samo inhalacijske kortikosteroide srednje dnevne doze IKS-a iznosile su 0,8 mg budezonida (BUD) ili 1,1 mg beklometazon dipropionata (BDP) u duljini trajanja liječenja od 5,2 godine. Iako su rezultati istraživanja pokazali da postoji smanjenje BMD-a u oboljelih od astme u odnosu na osobe bez astme, razlika nije statistički značajna ($p > 0,05$). Duljina trajanja korištenja

IKS-a negativno je korelirala s BMD-om kralježnice. Nadalje, u perimenopauzalnih žena uočena je povezanost astme i smanjene mineralne gustoće kostiju što bi se moglo prije povezati s učinkom kortikosteroida negoli sa samom bolešću.

Učinci inhalacijskog kortikosteroida, beklometazon dipropionata (BDP), na BMD i biokemijske markere pregradnje kostiju u pre- i postmenopauzalnih žena s astmom, bio je predmet istraživanja Fujite i sur. (98). U istraživanje bile su uključene 36 žena oboljelih od astme i 45 zdravih žena u dobi od 40 do 60 godina. Utvrdili su da se BMD i markeri koštane pregradnje u premenopauzalnih žena nisu razlikovali kod žena s astmom liječenih s BDP-om i zdravih kontrola, dok kod žena oboljelih od astme s ranom postmenopauzom uočen je značajno niži BMD ($p < 0,05$) u odnosu na zdrave kontrole. Također, kod žena s ranom postmenopauzom koncentracija serumskog markera koštane izgradnje osteokalcina bila je smanjena. Smatra se da spolni hormoni koje luče jajnici mogu imati zaštitni učinak od štetnog djelovanja inhalacijskih kortikosteroida na koštani metabolizam u premenopauzalnih žena (98).

U retrospektivnom presječnom istraživanju, Oh J. i sur. (99) istraživali su prevalenciju osteoporoze u bolesnika s astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i preklapanjem astme i kronične opstruktivne bolesti (eng. *asthma-COPD overlap*, ACO). Od ukupnog broja od 321 pacijenata uključenih u istraživanje njih 193, odnosno 60,1% dijagnosticirano je s osteoporozom. Bolesnici s ACO-om imali su značajno niži BMD u usporedbi s oboljelima od astme. Nadalje, nije utvrđena povezanost inhalacijskih kortikosteroida s prevalencijom osteoporoze i BMD-a.

Tug i sur. (100) proveli su malo istraživanje u kojem je sudjelovalo 18 osoba oboljelih od astme liječenih dugotrajno inhalacijskim kortikosteroidima te 14 zdravih kontrola, s čijim su se BMD-ovima uspoređivali. Pacijente s astmom činile su pretežito žene, koje su koristile dnevne doze budezonida od najmanje 800 μ , u periodu trajanja od najmanje 3 mjeseca do više od 24 mjeseca. Nije dokazana razlika u vrijednostima BMD-a između promatranih skupina ($p > 0,05$).

Suprotno ranije navedenim kratkoročnim istraživanjima, Matsumoto i sur. (101) proveli su četverogodišnje istraživanje. Cilj njihovog istraživanja bio je procijeniti učinak inhalacijskih kortikosteroida, beklometazon dipropionata (BDP) i kratkih ciklusa oralnih kortikosteroida na BMD u osoba oboljelih s astmom. U istraživanje su

uključili 35 osoba s astmom, od čega su bili 15 muškaraca i 20 postmenopausalnih žena. Usprkos svakodnevnoj primjeni IKS-a BMD lumbalne kralježnice ostao je nepromijenjen tijekom cijelog istraživanja. Nadalje, nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima BMD-a kod pacijenata koji su koristili visoke doze BDP-a (dnevne doze više od 1000 µg) i onih s manjim dozama (dnevne doze manje ili jednake 1000 µg) ($p > 0,05$).

Spomenuta presječna i kratkoročna istraživanja daju oprečne rezultate u svezi učinaka IKS-a na BMD. Uzrok tome mogao bi ležati u malim istraživačkim populacijama, razlikama među korištenim IKS-ima, različitim dobnim skupinama, spolu, ovisno o tome je li nastupila menopauza, i nesigurnosti u vezi ranijeg korištenja sistemskih kortikosteroida ili njihove istodobne primjene. Osim toga, u nekoliko istraživanja utvrđena je korelacija između duljine trajanja liječenja IKS-ima i BMD-a, što može biti povezano s težinom bolesti, a ne nužno kao učinak IKS-a (59).

Konačno, u nedavno objavljenoj longitudinalnoj kohortnoj studiji, Chalitsios i sur. (102) uključili su 138 123 pacijenata s astmom i 520 626 zdravih kontrola. Među oboljelima s astmom bilo je više aktivnih i bivših pušača u odnosu na osobe bez astme, 53% prema 21% ($p < 0,05$). Tijekom cijelog razdoblja studije incidencija osteoporoze bila je viša u skupini bolesnika s astmom nego u osoba bez astme (stope incidencije 5,25 (95% CI: 5,09-5,42) prema 3,23 (95% CI, 3,16-3,29) na 1000 osoba-godina). Bolesnici s astmom imali su značajno veći rizik za razvoj osteoporoze (aHR=1,18; 95% CI, 1,13-1,23) u usporedbi sa zdravim kontrolama. Utvrđena je povezanost doze i odgovora između oralnih kortikosteroida i osteoporoze i dokazano je da redovito korištenje inhalacijskih kortikosteroida značajno povećava rizik za razvoj osteoporoze.

Za razliku od većine istraživanja koja su provedena na malim populacijama ovo je dosad najveće istraživanje koje izvještava o incidenciji i riziku od osteoporoze i prijelomima u oboljelih od astme. Snaga ovog istraživanja očituje se mogućnošću primjene na širu populaciju, kao i širokim rasponom neovisno o težini astme (102).

Melton i sur. (103) proveli su retrospektivno kohortno istraživanje među 226 pacijenata s astmom stečenom u odrasloj dobi (eng. *adult-onset asthma*) kako bi utvrdili postoji li povezanost astme s rizikom od prijeloma. Rezultati studije govore u prilog povećanju od 70% u sveukupnom riziku od prijeloma u populaciji bolesnika s astmom stečenom u odrasloj dobi, što se najviše odnosilo na osobe s istodobnom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i značajnim korištenjem inhalacijskih i sistemskih kortikosteroida (omjer ugroženosti, eng. *hazard ratio*, HR=1,7; 95% CI, 1,5 do 2,1).

U retrospektivnom kohortnom istraživanju (104) pokazalo se da osobe s respiratornom bolesti izloženi IKS-ima imaju veći rizik od prijeloma, u usporedbi sa zdravim kontrolama. Rizik varira u rasponu od 15% do 51% ovisno o lokalizaciji prijeloma. Kod korisnika IKS-a uočen je značajno veći rizik od prijeloma, osobito na području kuka i kralježnice.

U kohortnom istraživanju (105) koje je uključivalo 1671 pacijenta s dijagnozom bronhoopstrukcije, Hubbard i sur. utvrdili su povećanje rizika od prijeloma ovisno o dozi uz izloženost inhalacijskim kortikosteroidima ($p < 0,05$). Rezultati su bili slični i nakon prilagodbe izloženosti oralnim kortikosteroidima u prošlosti, dijagnozi specifičnog oblika bronhoopstrukcije (uključeni pacijenti s dijagnozom astme, KOPB-a i ACO-a), prijelomima u prošlosti i korištenja bronhodilatatora (beklometazon dipropionat, budezonid i flutikazon smatrani jednako potentnima).

U istraživanju Vestegaarda i sur. (106,107), iako nije utvrđena povezanost između rizika od prijeloma i korištenja inhalacijskih kortikosteroida, dnevne doze budezonida iznad 1875 μg (ekvivalent 7,5 mg prednizona) imale su ograničeni utjecaj na povećanje rizika od prijeloma kuka, kralježnice i podlaktice (omjer izgleda, eng. *odds ratio*, OR 1,17 (1,00 – 1,38)) (106).

Etminan i sur. (108) proveli su meta-analizu na temelju 13 istraživanja te zaključili da iako nije utvrđena povezanost između korištenja inhalacijskih kortikosteroida (u trajanju od mjesec dana do 8 godina praćenja) i prijeloma u starijih osoba, uočen je blagi porast rizika od prijeloma kod korisnika visokih doza IKS-a. Primjena visokih doza, dnevne doze BDP-a jednake ili više od 700 μg , povećala je rizik od prijeloma (109).

Suissa i sur. (110), došli su do zaključaka na temelju provedenog istraživanja da dugotrajna primjena inhalacijskih kortikosteroida u preporučenim dozama ne dovodi do rizika od prijeloma u starijih osoba s plućnim bolestima, no kod osoba koje su bile praćene preko 8 godina porast prijeloma kuka zabilježen je kod dnevnih doza viših od 2000 µg IKS-a (relativni rizik, eng. *relative risk*, RR=1,61; 95% CI, 1,04-2,50).

U meta-analizi Loke-a i sur. (111) pokazalo se da ne postoji značajna povezanost između korištenja inhalacijskih kortikosteroida u trajanju duljem od 12 mjeseci kod djece i odraslih oboljelih od astme, i štetnog učinka na prijelome ili mineralnu gustoću kosti.

U ranijoj meta-analizi koju je proveo Loke i sur. (112), cilj je bio procijeniti povezanost između primjene IKS-a i prijeloma u pacijenata s KOPB-om. Rezultatima se utvrdila povezanost značajnog povećanja vjerojatnosti od prijeloma među pacijentima s KOPB-om koji su dugotrajno koristili IKS-e (flutikazon i budesonid). Kod bolesnika s KOPB-om izraženija je sistemska upala, viša je prevalencija pušenja, značajnije je smanjenje tjelesne aktivnosti, i starije su dobi što sveukupno utječe na BMD i rizik od prijeloma (113).

Na kraju, u već spomenutoj nedavno objavljenoj longitudinalnoj kohortnoj studiji Chalitsiosa i sur. (102), pokazalo se da su bolesnici s astmom imali 12% (aHR=1,12, 95% CI, 1,07-1,16) veći rizik da će zadobiti osteoporotične prijelome u usporedbi s općom populacijom. Područja kralježaka (aHR=1.40, 95% CI, 1.33-1.48) i ručnog zgloba (aHR=1.27, 95% CI, 1.22-1.32) lokalizacije su povezane s većom učestalošću prijeloma. Nadalje, dokazali su da raste rizik od prijeloma kod primjene 6 i više ciklusa oralnih kortikosteroida godišnje. Redovito korištenje inhalacijskih kortikosteroida također je značajno povećalo rizik prijeloma povezanih s osteoporozom.

4.2. Učinak sistemskih kortikosteroida na kost

Uvođenje sistemskih kortikosteroida, u niskim dozama (dnevne doze prednizona \leq 7,5 mg ekvivalenta) u liječenje astme prvenstveno je predviđeno kod odraslih pacijenata s teškom astmom (114) što je često povezano sa značajnim nuspojavama (115-118). Oralni kortikosteroidi trebali bi se samo razmatrati kod odraslih osoba sa slabom kontrolom simptoma i/ili čestim egzacerbacijama unatoč dobroj inhalacijskoj tehnici i adherencijom terapiji koraka 5 i nakon isključenja drugih čimbenika koji doprinose težini simptoma i ostale dodatne terapije uključujući biološku (1). Pacijente treba savjetovati o mogućim nuspojavama (116,118) kao i procijeniti i monitorirati rizik od adrenalne supresije i osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima. Pacijentima za koje se očekuje da će biti izloženi terapiji kortikosteroidima duže od 3 mjeseca, potrebno je osigurati relevantno savjetovanje o načinu života i propisati terapiju za prevenciju osteoporoze (119).

Gubitak kosti uzrokovan kortikosteroidima brže se odvija na području kostura s visokim udjelom trabekularne kosti, tj. tijela kralježaka, glava bedrene kosti, rebra, proksimalni dio nadlaktične kosti i distalni dio palčane kosti (16). Najbrži gubitak kosti događa se u prvih 6 do 12 mjeseci sistemske kortikosteroidne terapije (120), a s dugotrajnijom terapijom gubitak kosti nastavlja se nižom stopom (121). Povećani rizik od prijeloma kod osoba na terapiji oralnim kortikosteroidima snažnije se povezuje s dnevnom dozom kortikosteroida nego s kumulativnom dozom, no bez definiranog praga maksimalno podnošljive doze sistemskih kortikosteroida (122). Rizik od prijeloma kuka i kralježnice dvostruko je veći u bolesnika koji su koristili visoke dnevne doze (\geq 7,5 mg prednizolona ili ekvivalenta) u usporedbi s onima s niskim dozama ($<$ 2,5 mg prednizolona ili ekvivalenta) (122). Terapija oralnim kortikosteroidima u dnevnom dozama većim od 5 mg prednizolona dovodi do smanjenja BMD-a i značajnog porasta rizika od prijeloma tijekom perioda liječenja. Rizik brzo raste nakon započinjanja liječenja oralnim kortikosteroidima, unutar 3 do 6 mjeseca, a prestankom terapije dolazi do njegova smanjenja (123). Za bilo koju vrijednost BMD-a rizik od prijeloma viši je u korisnika sistemskih kortikosteroida u odnosu na osobe koje ih ne koriste (124).

Rezultati provedenog četverogodišnjeg longitudinalnog istraživanja pokazali su da bolesnici s astmom, koji su redovito primali kratke cikluse sistemskih kortikosteroida (odnosno > 2,5 ciklusa godišnje), imali su značajno veći gubitak koštane mase u kralježnici i niži BMD u usporedbi s onima koji su primali sporadične cikluse sistemskih kortikosteroida (odnosno \leq 2,5 ciklusa godišnje) (101).

U istraživanju koje su proveli Mori i sur. (125) procjenjivao se učinak na BMD intermitentne primjene sistemskih kortikosteroida u liječenju akutne egzacerbacije astme. Iako sistemski kortikosteroidi nisu imali utjecaj na BMD, relativno niske doze intermitentne primjene sistemskih kortikosteroida podigle su razine markera koštane razgradnje, serumskog N-terminalnog telopeptida, što vjerojatno odražava promijenjeni metabolizam kostiju. N-terminalni telopeptid bio je značajno viši u grupi bolesnika s astmom koji su dobivali sistemske kortikosteroide u usporedbi s onima koji su uzimali inhalacijske kortikosteroide.

Istraživanje Packea i suradnika pokazalo je da oboljeli od astme koji su uzimali inhalacijski kortikosteroid u visokim dozama, beklometazon dipropionat u dozi od 1000 do 2000 μ g, kao i oni koji su koristili kontinuirano ili intermitentno sistemske kortikosteroide, imaju značajno niži BMD u odnosu na bolesnike s astmom koji nisu uzimali nikakvu kortikosteroidnu terapiju (126).

Luengo i sur. proveli su istraživanje slučaj-kontrola (127) u kojem nisu pronašli korelaciju između doza inhalacijskih kortikosteroida ili trajanja terapije i vrijednosti BMD-a. Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima u srednjoj dnevnoj dozi od 662 μ g BDP-a ili budezonida, i sporadični *booster* ciklusi sistemskih kortikosteroida ne povećavaju daljnji gubitak kosti u odnosu na očekivani gubitak koštane mase.

U istraživanju s mladim zdravim muškarcima promatrao se učinak kratkotrajnog liječenja oralnim glukokortikoidima (doze prednizolona od 60 mg tijekom 5 dana) na serumski marker osteokalcin. Razine osteokalcina u serumu značajno su pale već unutar prvih 24 sata nakon uvođenja terapije, no s prestankom liječenja osteokalcin se vratio na početne vrijednosti (128). U drugom istraživanju s osobama koje boluju od multiple skleroze kratkotrajno visoke doze sistemskih kortikosteroida (metilprednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg/kg iv kroz 15 dana) uzrokovale su trenutno i značajno smanjenje markera izgradnje kosti što se prestankom liječenja

vratilo na početne vrijednosti (129). Stoga se smatra da je povremena sporadična primjena sistemskih kortikosteroida relativno sigurna s obzirom na gubitak kosti (59).

5. PREVENCIJA OSTEOPOROZE U PACIJENATA S ASTMOM KOJI UZIMAJU KORTIKOSTEROIDE

Preporučuje se pacijentima koji započinju redovitu inhalacijsku terapiju, a kod kojih će vjerojatno biti potrebne doze održavanja veće od 1 mg beklometazon dipropionata ili ekvivalenta, procijeniti i zabilježiti postojanje rizičnih čimbenika za osteoporozu i osigurati im referentno denzitometrijsko mjerenje (130). Ovisno o nalazu denzitometrije i kliničkim razmatranjima, indicira se odgovarajuće liječenje osteoporoze.

Trenutne smjernice preporučuju svim pacijentima koji primaju glukokortikoidnu terapiju da svakodnevno uzimaju suplement kalcija per os (najmanje 1000 mg kalcija) uz aktivirani vitamin D₂ (131). Pacijentima koji koriste srednje do visoke doze glukokortikoida, preporučuje se aktivirani vitamin D₃ (kolekalciferol) umjesto vitamina D₂ koji je manje potentan (132).

Kod bolesnika s astmom za koje se smatra da su pod rizikom unatoč normalnom BMD-u, mogu se indicirati bisfosfonatni antiresorptivni lijekovi za oralnu primjenu, poput etidronata, alendronata i riserdronata (131,133-135). Bisfosfonati i kalcij ne bi se trebali uzimati u isto doba jer kalcij remeti apsorpciju bisfosfonata. U bolesnika koji su već pod rizikom zbog utvrđene osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, bisfosfonati imaju sposobnost obnavljanja koštane mase i time smanjuju rizik od prijeloma kralježaka (133). Također, preporučuju se kao terapija prva linije za prevenciju ili liječenje osteoporoze u muškaraca ili žena u postmenopauzi koji koriste prednizon u dnevnim dozama ≥ 5 mg (133). Međutim, bisfosfonati nisu prikladni za mlade žene i djecu (136). Najbolje utvrđene mjere u toj populaciji za smanjenje gubitka koštane mase uključuju adekvatan unos kalcija i vitamina D i vježbe uz opterećenje (eng. *weight-bearing exercise*). Također, u mladih žena može se razmotriti i uvođenje oralnih kontraceptiva (136).

5.1. Indikacija za denzitometriju u astmatičara s IKS-om

Trenutne smjernice predlažu ciljano denzitometrijsko mjerenje kosti u osoba s kliničkim čimbenicima rizika za osteoporozu i u onih sa stanjima ili poremećajima povezanim s gubitkom kosti. Denzitometrija se smatra opravdanom kada se može očekivati da će dobiveni nalazi izravno utjecati na vođenje bolesnika (137).

Denzitometrijom dobivene T-vrijednosti ispod -2,5 SD ukazuju na utvrđenu osteoporozu i značajno povećanje rizika od prijeloma (131). Kod T-vrijednosti u rasponu osteopenije od -1 do -2,5 SD ukazuje se na potrebu za antiresorptivnom terapijom kako bi se spriječio daljnji gubitak kosti (131). Nakon potvrđene dijagnoze osteopenije ili osteoporoze denzitometrijom i uvedene bisfosfonatne terapije, pacijente bi trebalo pratiti serijom denzitometrijskih mjerenja u intervalima od oko 1 do 3 godine nakon započinjanja antiresorptivne terapije (133).

Pacijenti s najmanje jednim većim ili dva manja rizična čimbenika (tablica 4) za prijelom kandidati su za denzitometriju. Terapija sistemskim glukokortikoidima u trajanju duljem od 3 mjeseca identificirana je kao važan čimbenik rizika (133,137). Denzitometrija se preporučuje i za odrasle oboljele od astme kojima je potrebna doza IKS-a sa sistemskom potentnošću jednakom ili većom od 1 mg BDP-a na dan (130).

Tablica 4. Rizični čimbenici koji ukazuju na potrebu za obradom s rizikom od osteoporoze. *Prilagođeno i preuzeto iz: Brown JP i sur. (133).*

ČIMBENICI MANJEG RIZIKA	ČIMBENICI VEĆEG RIZIKA
reumatoidni artritis	dob > 65 godina
kronična antikonvulzivna terapija	kompresijski prijelomi kralježaka
nizak unos kalcija hranom	prijelom u dobi starijoj od 40 godina
pušenje	obiteljska anamneza osteoporotičnih
prekomjerni unos alkohola	prijeloma (osobito prijeloma kuka majke)
prekomjerni unos kafeina	sistemska glukokortikoidna terapija dulja
anamneza kliničkog hipertiroidizma	od 3 mjeseca
tjelesna masa < 57 kg	sindrom malapsorpcije
gubitak tjelesne mase >10% od mase u	primarni hiperparatiroidizam
dobi od 25 godina	sklonost padanju
kronična terapija heparinom	osteopenija vidljiva na rtgu
	hipogonadizam
	rana menopauza (prije dobi od 45
	godina)

Neovisno o dnevnoj dozi denzitometrija bi se trebala rutinski izvoditi u starijih pacijenata s astmom koji uzimaju terapiju IKS-ima ili prednizonom, s obzirom na to da većina može pokazivati klinički značajno povećanje rizika od prijeloma, koje je moguće liječiti, a razlike u stupnju rizika ne mogu točno procijeniti na temelju uobičajenih kliničkih značajki hiperkortizolizma, kao ni iz prisutnih čimbenika rizika poput trenutne ili prijašnje izloženosti kortikosteroidima, s ili bez popratnih mjerenja biokemijskih markera metabolizma kosti (138).

Oprečna su izvješća o kumulativnim učincima dugotrajnog liječenja IKS-ima na BMD (96,139-143). Shodno tome predlaže se da pacijenti s kumulativnom izloženošću IKS-ima koja prelazi 5 g trebaju biti kandidati za denzitometriju, te ovisno o nalazima, razmotriti mogućnosti prevencije kako bi se smanjio rizik od prijeloma kasnije u životu (143).

Još nije poznato može li rano uvođenje dugotrajne terapije niskim dozama IKS-a u male djece s blagom astmom smanjiti vršnu koštanu masu koju postižu u zrelosti. Stoga, prvo mjerenje denzitometrijom u tih bolesnika smatra se opravdanim u dobi od 30 godina uz kasnije odgovarajuće praćenje ovisno o dobivenom nalazu (132).

6. ZAKLJUČAK

I astma i osteoporoza uzroci su značajnog morbiditeta, ogromnog opterećenja zdravstvenog sustava kao i smanjene kvalitete života. Iako inhalacijski kortikosteroidi čine temelj liječenja astme, uz visoku djelotvornost u sprječavanju egzacerbacija, kontroli simptoma i upale smanjujući potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida, postoje dokazi koji upućuju na moguće štetne učinke. Istraživanja su pokazala kako svi IKS mogu suprimirati HPA os ovisno o dozi, djelovati i na proizvodnju kortizola, markere koštane pregradnje i na metabolizam kosti, stoga raste i mogućnost od razvoja osteoporoze. Još uvijek su oprečna mišljenja o razmjerima djelovanja IKS-a na metabolizam kosti i rizik za razvoj osteoporoze u oboljelih od astme, osobito kod dugotrajnog liječenja visokim dozama. Nedavno objavljeno istraživanje govori u prilog astme kao čimbenika rizika za osteoporozu, jer je u oboljelih od astme uočen značajno povećan rizik za razvoj osteoporoze, kao i veća vjerojatnost za zadobivanje prijeloma. Sukladno navedenima istraživanjima potrebno je svakog bolesnika s astmom savjetovati da uzimaju najnižu djelotvornu dozu IKS-a koja optimalno kontrolira njihovu astmu. Također, u svakog bolesnika s astmom koji koristi kortikosteroidnu terapiju potrebno je procijeniti rizik za razvoj osteoporoze i povezanih prijeloma, i ovisno o nalazu pravodobno reagirati te započeti profilaktičko liječenje.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem od srca mentorici doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić, prije svega na pruženoj prilici, na svim savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog rada, kao i na potpori, strpljenju i ljubaznosti.

Svojoj obitelji, roditeljima Vesni i Davoru i sestri Lauri želim zahvaliti na neizmjerne ljubavi i podršci tijekom cijelog studija, na pruženom ogromnom razumijevanju i strpljenju.

Želim zahvaliti i svojim prijateljima na svim lijepim trenucima, ljubavi i podršci koje nikad nije nedostajalo.

Najveće hvala Petru bez kojeg ništa ne bi bilo isto.

8. LITERATURA

1. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet], 2022. Dostupno na: www.ginasthma.org.
2. Daugherty J, Lin X, Baxter R, Suruki R, Bradford E. The impact of long-term systemic glucocorticoid use in severe asthma: A UK retrospective cohort analysis. *J Asthma*. 2018 Jun;55(6):651-658. doi: 10.1080/02770903.2017.1353612.
3. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131 (13):1541–1558.
4. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 Dostupno na: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>.
5. Yanik B, Ayrim A, Ozol D, Koktener A, Gokmen D. Influence of obesity on bone mineral density in postmenopausal asthma patients undergoing treatment with inhaled corticosteroids. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):313-8. doi: 10.1590/s1807-59322009000400008.
6. Gershon AS, Guan J, Wang C, Victor JC, To T. Describing and quantifying asthma comorbidity: a population study. *PLoS One*. 2012;7(5):e34967. doi: 10.1371/journal.pone.0034967.
7. Litonjua AA, Weiss TS. Epidemiology of asthma – UpToDate [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-asthma>.
8. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):687-95. doi: 10.1183/09031936.96.09040687.
9. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):1–7. doi: 10.1542/peds.2015-2354.
10. Mazurek JM, Syamlal G. Prevalence of Asthma, Asthma Attacks, and Emergency Department Visits for Asthma Among Working Adults - National Health Interview Survey, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr 6;67(13):377-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6713a1.
11. Popović Grle S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus* [Internet]. 2013;22(1_Astma):7-12. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/106470>.

12. The Global Burden of Disease. The Global Asthma Report 2018: Asthma Mortality. <http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>.
13. WHO Scientific Group, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group," internet communication, 2013.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
15. Society DE. <http://www.endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>. 2017.
16. Ledford D, Apter A, Brenner AM, Rubin K, Prestwood K, Frieri M i sur. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Sep;102(3):353-62. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70120-4.
17. Culham EG, Jimenez HA, King CE. Thoracic kyphosis, rib mobility, and lung volumes in normal women and women with osteoporosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 Jun 1;19(11):1250-5. doi: 10.1097/00007632-199405310-00010.
18. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M i sur. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):261-7. doi: 10.1007/s001980050063.
19. Langhammer A. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:365–380.
20. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:637–648.
21. Myers ER, Wilson SE. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture, *Spine*, vol. 22, no. 24, pp. 25S–31S, 1997.
22. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4 (1):46–56.
23. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036281.
24. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine (Baltimore)*. 1990 May;69(3):137-52. doi: 10.1097/00005792-199005000-00002.

25. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C i sur. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the optimum patient care research database and the british thoracic difficult asthma registry. *Thorax*. 2016;71 (4):339–346.
26. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3):229-38. doi: 10.1007/s00198-004-1811-2.
27. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020 May 15;133(1):105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005.
28. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9. doi: 10.1007/BF01623184.
29. Melton LJ 3rd. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone*. 1993;14 Suppl 1:S1-8. doi: 10.1016/8756-3282(93)90341-7.
30. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
31. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
32. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, Fries A, Gowell M, Yasmin F i sur. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhalers as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD013518.
33. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, Barnes PJ, Zheng J, Ivanov S i sur. Safety of as-needed budesonide-formoterol in mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies. *Drug Saf* 2021; 44: 467-478. doi: 10.1007/s40264-020-01041-z.
34. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C i sur. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Eng J Med* 2018;378:1865-76. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
35. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD006922. <https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD006922.pub4>
36. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O'Byrne PM, Rabe KF i sur. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. *N Eng J Med* 2018; 378: 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1716868.

37. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S i sur. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):23-31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2.
38. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D i sur. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):32-42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
39. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M i sur. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. 2011 Apr 4;12(1):38. doi: 10.1186/1465-9921-12-38.
40. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA i sur. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Oct 15;170(8):836-44. doi: 10.1164/rccm.200401-033OC.
41. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003 Mar 3;178(5):223-5. doi: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05167.x.
42. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jun;100(6):2171-80. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
43. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: Cd011721.
44. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma; a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021 Jun 22;325(24):2466-2479. doi: 10.1001/jama.2021.7872.
45. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367 (9527):2010–2018. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
46. Abe E, Sun L, Mechanick J, Iqbal J, Yamoah K, Baliram R i sur. Bone loss in thyroid disease: role of low TSH and high thyroid hormone. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116(1):383–391. doi: 10.1196/annals.1402.062.

47. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(3):223–224.
48. Wilkins CH. Osteoporosis screening and risk management. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):389–394.
49. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma*. 1999 May;36(3):257-64. doi: 10.3109/02770909909075409.
50. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998 Oct 22;339(17):1194-200. doi: 10.1056/NEJM199810223391703.
51. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma*. *Eur Respir J*. 2000 Mar;15(3):470-7. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.08.x.
52. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 1995 Jul;108(1):10-5. doi: 10.1378/chest.108.1.10.
53. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ i sur.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 15;175(8):783-90. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
54. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 1;168(11):1308-11. doi: 10.1164/rccm.200304-503OC.
55. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996 Apr;51(4):348-50. doi: 10.1136/thx.51.4.348.
56. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1917-22. doi: 10.1378/chest.120.6.1917.
57. Stănescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM i sur. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996 Mar;51(3):267-71. doi: 10.1136/thx.51.3.267.

58. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M i sur. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 15;174(2):127-33. doi: 10.1164/rccm.200510-1589OC.
59. Kumarathas I, Harsløf T, Andersen CU, Langdahl B, Hilberg O, Bjermer L i sur. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J*. 2020 May 19;7(1):1763612. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
60. Rapuri PB, Gallagher JC, Smith LM. Smoking is a risk factor for decreased physical performance in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jan;62(1):93-100. doi: 10.1093/gerona/62.1.93.
61. Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging – role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immun Ageing*. 2007;4(1):1.
62. Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical Activity: A Missing Link in Asthma Care. *J Clin Med*. 2020 Mar 5;9(3):706. doi: 10.3390/jcm9030706.
63. Mitchell E, Beasley R, Bjorksten B, Crane J, Garcia-Marcos L, Keil U i sur. The association between BMI vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clinical & Experimental Allergy* 2012. (43) 73-84.
64. Reimberg MM, Pachi JRS, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F i sur. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Jan-Feb;96(1):53-59. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.07.011.
65. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):209-18. doi: 10.1183/09031936.50130408.
66. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
67. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017 Jul-Aug;34(4):355-363. doi: 10.4103/0970-2113.209227.
68. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1;181(7):699-704. doi: 10.1164/rccm.200911-1710OC.

69. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS i sur.; Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):52-8.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.043.
70. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Palumbo M, Nunnari G, Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol*. 2012 Nov;280(1):36-43. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.10.009.
71. Lan N, Luo GY, Yang XQ, Cheng Y, Zhang Y, Wang X i sur. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One*. 2014 Nov 7;9(11):e111599. doi: 10.1371/journal.pone.0111599.
72. Sposato B, Scalese M, Petruzzelli L, Baldini E, Nikiforakis N, Tosti BM. Could a vitamin D deficiency cause a combined long-term FEV1 and bone mineral density deterioration in female asthmatics? *Clin Ter*. 2017 Nov-Dec;168(6):e388-e391. doi: 10.7417/T.2017.2039.
73. Janssens W, Mathieu C, Boonen S, Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle. *Vitam Horm*. 2011;86:379-99. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00017-4.
74. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999 Jun;20(3):345-57. doi: 10.1210/edrv.20.3.0367.
75. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif. Tissue Int*. :2012. doi: 10.1007/s00223-012-9645-y.
76. Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R i sur. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):462-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.091.
77. Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young JJ, Jones PW. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*. 2018 Feb;12(2):382–397. doi: 10.1111/crj.12588.

78. Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C i sur. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):607-14. doi: 10.1007/s00198-011-1588-z.
79. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9:5–21.
80. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990 Mar 1;112(5):352-64. doi: 10.7326/0003-4819-112-5-352.
81. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med.* 1983 Aug 4;309(5):265-8. doi: 10.1056/NEJM198308043090502.
82. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Oct;18(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
83. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Feb;6(2):82-8. doi: 10.1038/nrrheum.2009.259.
84. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int.* 2003 Aug;14(8):617-30. doi: 10.1007/s00198-003-1426-z.
85. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):372-80. doi: 10.1111/bcp.12637.
86. Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J Allergy Clin Immun.* 2011;128(3):439–448.
87. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 2):S1-53. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.157315.
88. Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(1):77-82. doi: 10.1007/BF00315143.
89. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999 May 10;159(9):941-55. doi: 10.1001/archinte.159.9.941.

90. Casale TB, Nelson HS, Stricker WE, Raff H, Newman KB. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Nov;87(5):379-85. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62918-3.
91. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Corticosteroids and bone health in people with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2021; 181: 106374.
92. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):798-803.
93. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS i sur. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med.* 2006 Aug;100(8):1318-36.
94. Roland N, Bhalla RK, Earis J. The Local Side Effects of Inhaled Corticosteroids: Current Understanding and Review of the Literature. *Chest.* 2004;126.213-9. doi: 10.1378/chest.126.1.213.
95. Sivri A, Cöplü L. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirology.* 2001 Jun;6(2):131-4. doi: 10.1046/j.1440-1843.2001.00323.x.
96. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R i sur. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000 Apr 22;355(9213):1399-403. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02138-3.
97. Laatikainen AK, Kröger HP, Tukiainen HO, Honkanen RJ, Saarikoski SV. Bone mineral density in perimenopausal women with asthma: a population-based cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1179-85. doi: 10.1164/ajrccm.159.4.9804084.
98. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, Nagasaka Y, Nakano N, Morimoto Y i sur. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):782-7. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.782.
99. Oh JY, Lee YS, Min KH, Lee SY, Shim JJ, Kang KH i sur. Osteoporosis in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018 Jan;81(1):73-79. doi: 10.4046/trd.2017.0066.

100. Tug T, Kamanli A, Tug E. Effects of long-term inhaled steroid use on bone mineral density in asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(4):300-2.
101. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients : a 4-year longitudinal study. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1468-73. doi: 10.1378/chest.120.5.1468.
102. Chalitsios CV, McKeever TM, Shaw DE. Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: a UK population-based matched cohort study. *Eur Respir J*. 2021 Jan 21;57(1):2001251. doi: 10.1183/13993003.01251-2020.
103. Melton LJ 3rd, Patel A, Achenbach SJ, Oberg AL, Yunginger JW. Long-term fracture risk following adult-onset asthma: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2004 Apr;15(4):311-6. doi: 10.1007/s00198-003-1504-2.
104. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2001 Mar;16(3):581-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.581.
105. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest*. 2006 Oct;130(4):1082-8. doi: 10.1378/chest.130.4.1082.
106. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*. 2005 Apr;257(4):374-84. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x.
107. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest*. 2007 Nov;132(5):1599-607. doi: 10.1378/chest.07-1092.
108. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh ZS, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(5):409-14. doi: 10.2165/00002018-200831050-00005.
109. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 1;169(7):855-9. doi: 10.1164/rccm.200307-926OC.
110. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 1;169(1):83-8. doi: 10.1164/rccm.200305-640OC.

111. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Nov 24;5(11):e008554. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008554.
112. 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 Aug;66(8):699-708. doi: 10.1136/thx.2011.160028.
113. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar 29;11:637-48. doi: 10.2147/COPD.S79638.
114. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73.
115. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M i sur. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001 Apr;56(4):279-84.
116. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN i sur. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1488-1495.
117. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling ZJJ i sur. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018 Aug 29;11:193-204.
118. Bleeker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL i sur. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):276-293.
119. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE i sur. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537.
120. Gennari C. Glucocorticoids and bone. In: Peck WA, editor. *Bone and mineral research*. Amsterdam: Elsevier; 1985. pp. 213-32.
121. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S i sur. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990 Jan;8(1):39-51. doi: 10.1016/0169-6009(91)90139-q.

122. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
123. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108.
124. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3224-9. doi: 10.1002/art.11283
125. Mori H, Tanaka H, Ohno Y, Ito F, Funaguchi N, Endo J i sur. Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma*. 2009 Mar;46(2):142-6. doi: 10.1080/02770900802492095.
126. 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 Jun;47(6):414-7. doi: 10.1136/thx.47.6.414.
127. Luengo M, del Río L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J*. 1997 Sep;10(9):2110-3. doi: 10.1183/09031936.97.10092110.
128. Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res*. 1988 Feb;3(1):113-5. doi: 10.1002/jbmr.5650030117.
129. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E i sur. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4923-8. doi: 10.1210/jc.2004-0164.
130. Boulet L-P, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. *Can Med Assoc J*. 1999, S1-61. 161 Suppl.
131. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. 1994, Geneva: World Health Organization, WHO Technical Report Series No.: 843.
132. Toogood JH. Asthma and Therapeutics: Inhaled Corticosteroids, Corticosteroid Osteoporosis, and the Risk of Fracture in Chronic Asthma. *All Asth Clin Immun* 1, 28 (2005). <https://doi.org/10.1186%2F1710-1492-1-1-28>

133. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: The 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J.* 2002, S1-34. 167 Suppl.
134. Lau EMC, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone.* 2001, 29: 506-10. doi:10.1016/S8756-3282(01)00611-1.
135. Adachi JD, Bensen WG, Brown J. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997, 337: 382-7. doi:10.1056/NEJM199708073370603.
136. Dawson-Hughes B. Bone loss accompanying medical therapies. *N Engl J Med.* 2001, 345: 989-91. doi:10.1056/NEJM200109273451310.
137. Khan AA, Brown JP, Kendler DL. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take home messages. *Can Med Assoc J.* 2002, 167: 1141-5.
138. Toogood JH, Hodsman AB, Fraher LJ. Serum osteocalcin and procollagen as markers for the risk of osteoporotic fracture in corticosteroid-treated asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol.* 1999, 104: 769-74. doi:10.1016/S0091-6749(99)70286-1.
139. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B i sur. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995, 96: 157-66. doi:10.1016/S0091-6749(95)70003-X.
140. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil on children with asthma. *N Engl J Med.* 2000, 343: 1054-63. doi:10.1056/NEJM200010123431501.
141. Lung Health Study Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000, 343: 1902-9. doi:10.1056/NEJM200012283432601.
142. Israel E, Bannerjee TR, Fitzmaurice GM. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in pre-menopausal women. *N Engl J Med.* 2001 Sep, 345: 941-7. doi:10.1056/NEJMoa002304.
143. Sambrook PN. Inhaled corticosteroids, bone density, and the risk of fracture. *Lancet.* 2000, 355: 1385-10.1016/S0140-6736(00)02134-6.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. srpnja 1997. godine u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole Dragutina Tadijanovića upisala sam prirodoslovno-matematičku, XV. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2016./2017. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za Internu medicinu - predmet Klinička propedeutika u akademskoj godini 2021./2022. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.