

Verband onafhankelijk van gebruik inhalatiecorticosteroiden

Sterke obstructie luchtwegen verhoogt fractuurrisico

Frank de Vries

Tjeerd P. van Staa

Madelon S.G.M. Bracke

Cyrus Cooper

Hubert G.M. Leufkens

Jan-Willem J. Lammers

Gebruik van inhalatiecorticosteroiden is in het verleden geassocieerd met een dosisgerelateerde toename van het fractuurrisico. Uit het onderhavige onderzoek blijkt dat patiënten met ernstiger vormen van obstructieve luchtwegziekten een verhoogd fractuurrisico hebben, ongeacht blootstelling aan inhalatiecorticosteroiden.

Inhalatiecorticosteroiden worden regelmatig voorgeschreven aan patiënten met obstructieve longziekten [1]. Hoewel ze lokaal worden toegediend, ondergaan inhalatiecorticosteroiden systemische absorptie en kunnen ze plasmacortisolspiegels onderdrukken [2]. Gebruik van orale corticosteroiden vergroot de kans op osteoporose en fracturen [3]. Bij gebruikers van inhalatiecorticosteroiden is tevens een associatie met verhoogd fractuurrisico beschreven [4-7]. In deze onderzoeken is echter in beperkte mate rekening gehouden met de ernst van de onderliggende ziekte als mogelijke andere oorzaak [5]. Het belang van het onderscheid tussen de ernst van de onderliggende ziekte enerzijds en een geneesmiddelgerelateerd effect anderzijds, is onlangs beschreven [8, 9]. Bovendien hebben meerdere onderzoekers een associatie tussen obstructieve longziekten en verlaagde botmineraaldichtheid beschreven, onafhankelijk van steroïdegebruik [10-14]. Daarom is het doel van dit onderzoek de associatie te bepalen tussen de ernst van de onderliggende obstructieve longziekten en het fractuurrisico.

Methode

Een patiënt-controleonderzoek werd uitgevoerd met behulp van gegevens uit de Britse General Practice Research Database (GPRD) [15]. Deze database bevat de voorschrijfgegevens, diagnoses, ziekenhuisopnamen en ontslagbrieven van meer dan 600 huisartspraktijken [16, 17]. De cases waren patiënten van 18 jaar en ouder bij wie een eerste fractuur was geregistreerd tijdens hun deelname in de GPRD. Alleen patiënten met botbreuken

die zijn geassocieerd met een lage botmineraaldichtheid (bovenarm, onderarm, heup, rib, schouderblad, ruggenwervel en sleutelbeen) werden geïncludeerd [18]. De datum van de eerste fractuur wordt 'indexdatum' genoemd. Aan elke case werd een controlepatiënt (iemand zonder fracturen gedurende deelname aan de GPRD) gematcht op geboortjaar, geslacht en huisartsenpraktijk. Deze controlepatiënt kreeg dezelfde indexdatum toegewezen als zijn gematchte case.

Een historie van obstructieve longziekten [19] voor de indexdatum werd bepaald voor alle patiënten. Het geneesmiddelengebruik (bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden) voorafgaand aan de indexdatum werd bepaald. De huidige gebruikers hadden een of meer voorschriften in de periode zes maanden voorafgaand aan de indexdatum gekregen. Eerdere gebruikers hadden in deze periode geen voorschrift gekregen, wel meer dan zes maanden voorafgaand aan de indexdatum. De gemiddelde dagdosering werd berekend door de cumulatief verstrekte hoeveelheid geneesmiddel te delen door de totale behandelduur (de tijd tussen het eerste en het laatste voorschrift) van dat geneesmiddel. De doseringen van inhalatiecorticosteroiden werden uitgedrukt als beclometasonequivalenten, de doseringen van bronchodilatoren als salbutamolequivalenten [20]. Voor patiënten met obstructieve longziekten werd de ernst van de ziekte bepaald door het aantal exacerbaties en de hoeveelheid gebruikte zuurstof gedurende twaalf maanden voorafgaand aan de indexdatum te meten. Luchtwegsymptomen (onder meer luchtweginfecties, hoesten, sputum, kortademigheid, piepen) en het gebruik van orale glucocorticosteroiden werden zes maanden voorafgaand aan de indexdatum bepaald. Een Quetelet-index (QI) lager dan 20 werd ook beschouwd als afgeleide voor de ernst van obstructieve longziekten.

Huidige gebruikers van inhalatiecorticosteroiden of bronchodilatoren met een voorgeschiedenis van obstructieve longziekten, werden vergeleken met patiënten die nooit aan luchtwegmedicatie waren blootgesteld. In onze analyses werden aanpassingen gedaan voor een groot aantal algemene, mogelijke risicofactoren voor fracturen, waaronder een voorgeschiedenis van diabetes mellitus,

Kernpunten

- Patiënten die hoge doses inhalatiecorticosteroiden gebruiken, hebben een verhoogd risico op osteoporose.
- Ernstige longwegobstructie is geassocieerd met een verhoogd fractuurrisico.
- Na correctie voor ernst van de onderliggende ziekte, werd geen dosis-responsrelatie meer gevonden tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en fractuurrisico.

reumatoïde artritis, hyperthyroïdie, hartfalen, convulsies, anemie, dementie, depressie, psychotische aandoeningen en hersenaandoeningen twaalf maanden voorafgaand aan de indexdatum. Daarnaast werden voorschriften voor anti-epileptica, NSAID's, methotrexaat, hormoonsuppletie therapie, thiaziden, anxiolytica/hypnotica, antipsychotica, antidepressiva en parkinsonmedicatie zes maanden voorafgaand aan de indexdatum als potentiële *confounders* gedefinieerd. Rookgedrag (huidig, ex, niet of onbekend) werd geïncludeerd indien dit was geregistreerd in de database (bij ongeveer 50% van de patiënten). De uiteindelijke regressiemodellen werden berekend met behulp van de conditionele logistische regressie (*backward-eliminatie*) met behulp van de PHREG-procedure van SAS 8.2.

Resultaten

De studiepopulatie bevatte 108.754 patiënten met een of meerdere osteoporotische botbreuken. De basislijngegevens staan vermeld in tabel 1. De mediane duur van de tijd voorafgaand aan de indexdatum was 2,2 jaar. Patiënten met astma hadden een verhoogde kans op osteoporotische botbreuken [ruwe odds-ratio (OR) 1,28; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI₉₅) 1,23-1,32], bij patiënten met COPD was de OR 1,61 en het BI₉₅ 1,52-1,71 en bij patiënten bij wie beide diagnoses waren vastgelegd, was de OR 1,72 en het BI₉₅ 1,60-1,85). Patiënten die ernstiger ziek waren, hadden over het algemeen een hogere kans op frac-

turen (figuur 1). Het risico op osteoporotische fracturen bij patiënten die een of meer exacerbaties gedurende het jaar voorafgaand aan de indexdatum hadden gehad, was verhoogd: OR 2,02; BI₉₅ 1,82-2,23.

Zowel huidig als voormalig gebruik van inhalatiecorticosteroiden verhoogde de kans op fracturen. Bij huidige gebruikers van inhalatiecorticosteroiden werd een dosis-responsrelatie voor risico op fracturen zichtbaar (tabel 2). De kans op botbreuken was ook verhoogd bij gebruikers van bronchodilatoren. Huidige bronchodilatorgebruikers die gemiddeld meer dan 1600 µg salbutamolequivalent per dag hadden gebruikt, hadden een ruwe OR voor fracturen van 1,81 (BI₉₅ 1,66-1,98). Nadat we hadden gecorrigeerd voor gebruik van bronchodilatoren, rookgedrag, QI en indicatoren voor de ernst van de ziekte, was huidig gebruik van inhalatiecorticosteroiden niet meer geassocieerd met een verhoogde kans op fracturen (OR 1,05; BI₉₅ 0,98-1,12). Daarnaast was de eerder beschreven dosis-responsrelatie niet meer statistisch significant na correctie voor de ernst van de onderliggende ziekte. Huidige gebruikers van beclometason, budesonide en fluticason hadden een vergelijkbaar fractuurrisico.

De meeste huidige gebruikers van inhalatiecorticosteroiden gebruikten tegelijkertijd bronchodilatoren (76% van de cases en 72% van de controles). In de groep met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden was de helft van de patiënten niet blootgesteld aan orale corticosteroiden gedurende de zes maanden voorafgaand aan de indexdatum. Deze patiënten hadden geen verhoogd fractuurrisico (OR 1,19; BI₉₅ 0,96-1,47). Het fractuurrisico was verhoogd bij patiënten die zowel orale corticosteroiden als inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven hadden gekregen: 1,79 (BI₉₅ 1,40-2,29) voor osteoporotische fracturen, 1,77 (BI₉₅ 0,91-3,46) voor heupfracturen, en 3,78 (BI₉₅ 1,79-7,97) voor wervelfracturen.

Beschouwing

We konden de eerder beschreven associatie tussen blootstelling aan hoge doses inhalatiecorticosteroiden en een verhoogde kans op osteoporotische fracturen bevestigen. Maar we vonden ook dat het fractuurrisico gerelateerd was aan indicatoren van ernstiger vormen van de onderliggende ziekte, en dat patiënten die hogere doses bronchodilatoren gebruikten, ook een verhoogd risico op botbreuken liepen. Na correctie voor de ernst van de onderliggende ziekte verdween de associatie tussen inhalatiecorticosteroiden en risico op osteoporotische fracturen.

Twee eerder uitgevoerde studies, een patiënt-controleonderzoek en een cohortonderzoek, hebben de relatie tussen inhalatiecorticosteroiden en botbreuken beschreven in de GPRD [4, 5]. Beide onderzoeken beschreven een dosis-responsrelatie tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en fractuurrisico. Wij konden de resultaten van de eerder uitgevoerde GPRD-studie [5] reproduceren. Maar nadat we onze analyses hadden gecorrigeerd voor de ernst van de onderliggende ziekte, verdween het eerder beschreven heupfractuurrisico. Daarom suggereert dit onderzoek dat voor de ernst van obstructieve longziekten een belangrijke rol is weggelegd in het onderzoek naar de etiologie van verhoogd fractuurrisico.

Er bestaan diverse onderzoeken waarin fractuur- ➔

Tabel 1

Uitgangswaarden

Karakteristiek	Aantal cases n = 108,754 (%)	Aantal controles n = 108,754 (%)
Leeftijd (jaren)		
• gemiddelde	62,3	62,3
• mediaan	66,7	66,8
Aantal vrouwen	71.828 (66)	71.828 (66)
Ziektegeschiedenis voorafgaand aan de indexdatum		
• astma	9.172 (8,4)	6.737 (6,2)
• COPD	5.537 (5,1)	3.463 (3,2)
• acute bronchitis	3.190 (2,9)	2.237 (2,1)
• hartfalen	7.586 (7,0)	6.339 (5,8)
Symptomen 1 jaar voorafgaand aan de indexdatum		
• exacerbaties	1.174 (1,1)	605 (0,6)
• moeite met ademen	3.326 (3,1)	2.517 (2,3)
• piepen	1.018 (0,9)	822 (0,8)
• hoesten	8.417 (7,7)	6.554 (6,0)
• infectie aan de luchtwegen	1.200 (1,1)	956 (0,9)
Geneesmiddelengebruik 6 maanden voorafgaand aan de indexdatum		
• bronchodilatoren	8.213 (7,6)	5.745 (5,3)
• kortwerkende bèta-2-agonisten	6.694 (6,2)	4.626 (4,3)
• anticholinergica	1.439 (1,3)	829 (0,8)
• xanthenen	1.863 (1,7)	1.237 (1,1)
• langwerkende bèta-2-agonisten	585 (0,5)	335 (0,3)
• inhalatiecorticosteroiden	5.960 (5,5)	4.107 (3,8)
• orale corticosteroiden	5.405 (5,0)	2.989 (2,7)
Quetelet-index		
• <20	6.769 (6,2)	4.875 (4,5)
• 20-25	29.088 (26,7)	25.949 (23,9)
• >25	28.354 (26,1)	29.550 (27,2)
• niet geregistreerd	44.543 (41,0)	48.380 (44,5)

Tabel 2

Ruwe en gecorrigeerde odds-ratio's voor fractuurrisico en gebruik van inhalatiecorticosteroiden en bronchodilatoren gedurende zes maanden voorafgaand aan de indexdatum

Fractuurtype	Inhalatiecorticosteroiden				Bronchodilatoren								
	Gemiddelde dagdosis	Cases	Controles	Ruwe OR	BI95	Gecorrigeerde OR	BI95	Cases	Controles	Ruwe OR	BI95	Gecorrigeerde OR	BI95
Referentiegroep				1,00		1,00				1,00		1,00	
Osteoporotisch	108.754	108.754											
• 1-400 µg	1.747	1.211	1,41	1,31-1,53	1,04	0,95-1,14	1.650	1.183	1,37	1,27-1,48	1,20	1,09-1,31	
• 401-800 µg	1.571	1.050	1,49	1,37-1,62	1,03	0,93-1,14	1.606	976	1,70	1,57-1,85	1,45	1,32-1,60	
• 801-1600 µg	1.367	788	1,77	1,61-1,93	1,15	1,03-1,29	1.642	1.091	1,57	1,45-1,70	1,28	1,16-1,41	
• >1600 µg	512	281	1,95	1,68-2,27	1,19	1,01-1,41	1.375	817	1,81	1,66-1,98	1,35	1,21-1,51	
Heup	14.388	14.388											
• 1-400 µg	188	139	1,36	1,08-1,71	1,01	0,76-1,34	203	157	1,29	1,04-1,61	1,20	0,94-1,55	
• 401-800 µg	212	164	1,29	1,04-1,59	0,97	0,74-1,28	257	153	1,75	1,42-2,16	1,58	1,22-2,04	
• 801-1600 µg	190	120	1,55	1,22-1,97	1,09	0,81-1,48	247	211	1,27	1,05-1,53	1,17	0,91-1,50	
• >1600 µg	73	45	1,78	1,21-2,62	1,18	0,75-1,85	214	133	1,72	1,37-2,16	1,37	1,01-1,86	
Wervel	8.712	8.712											
• 1-400 µg	205	84	2,61	2,00-3,39	1,60	1,14-2,24	168	101	1,80	1,39-2,32	1,03	0,75-1,43	
• 401-800 µg	209	85	2,71	2,07-3,55	1,33	0,93-1,90	199	84	2,72	2,08-3,57	1,32	0,94-1,86	
• 801-1600 µg	209	87	2,88	2,21-3,77	1,21	0,83-1,75	228	88	3,00	2,32-3,89	1,43	1,01-2,03	
• >1600 µg	101	20	6,11	3,73-10,01	1,85	1,01-3,38	269	79	4,15	3,19-5,41	1,62	1,11-2,36	

OR: odds-ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

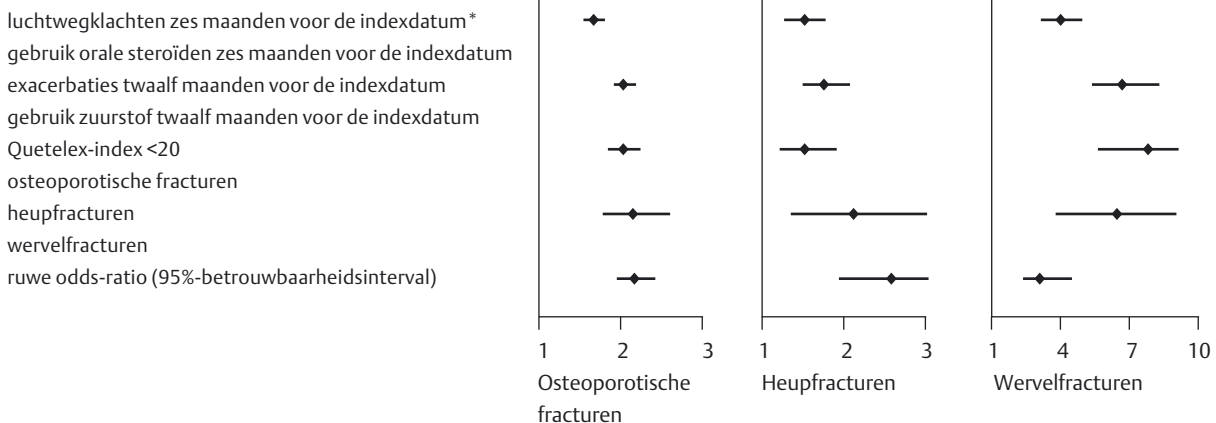
Referentiegroep ruwe odds-ratio: patiënten die nooit zijn blootgesteld aan inhalatiecorticosteroiden respectievelijk bronchodilatoren, en die geen voorgeschiedenis van obstructieve longziekten hadden.

Referentiegroep gecorrigeerde odds-ratio: patiënten die nooit zijn blootgesteld aan inhalatiecorticosteroiden en bronchodilatoren en die geen voorgeschiedenis van obstructieve longziekten hadden.

Gecorrigeerd: correcties zijn aangebracht voor algemene risicofactoren, roken, Quetelet-index, inclusieduur in *General Practice Research Database*, indicatoren voor de ernst van de ziekte, en blootstelling aan bronchodilatoren (inhalatiecorticosteroïdegroep) of inhalatiecorticosteroiden (bronchodilatorgroep).

Figuur 1

Ruwe odds-ratio's voor botbreuken bij patiënten met obstructieve longziekte



* Luchtwegklachten omvatten luchtweginfecties, hoesten, aanwezigheid sputum, haemoptysis, kortademigheid, dyspneu, tachypneu, acute bronchitis en piepen.

risico ten gevolge van het gebruik van inhalatiecorticosteroiden is onderzocht. Een in Denemarken uitgevoerd patiënt-controleonderzoek beschreef een niet-significante trend tussen gebruik van hooggedoseerde inhalatiecortico-

steroiden en risico op heupfracturen, maar de auteurs hadden niet gecorrigeerd voor de ernst van de onderliggende ziekte en het gebruik van bronchodilatoren [7]. In een *nested case-control*-onderzoek dat is uitgevoerd bij

Amerikaanse veteranen, werd een dosis-responsrelatie tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en fracturen beschreven. De kwantificering van de ernst van de onderliggende ziekte was beperkt tot het gebruik van orale corticosteroiden, ziekenhuisopnamen en het aantal poliklinische bezoeken van de patiënten [6]. Het belang van correctie voor de ernst van de onderliggende ziekte is onlangs bevestigd in een *nested case-control*-onderzoek in Canada. Heupfractuurrisico was niet geassocieerd met gebruik van hoge doses inhalatiecorticosteroiden nadat was gecorrigeerd voor het aantal verstrekingen van bronchodilatoren [11]. In een Canadees cohortonderzoek was blootstelling aan inhalatiecorticosteroiden niet geassocieerd met een toegenomen heupfractuurrisico. De resultaten waren gecorrigeerd voor diverse onderliggende ziekten, alsmede een voorgeschiedenis van COPD [10].

De relatie tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en botmineraaldichtheid is geanalyseerd in twee meta-analyses. In een Cochrane Review van gerandomiseerde klinische onderzoeken kon geen bewijs worden gevonden voor een effect van inhalatiecorticosteroiden op een afname van botmineraaldichtheid [21]. Een recentere meta-analyse bevatte tevens observationeel onderzoek. De auteurs vonden dat gebruikers van inhalatiecorticosteroiden gemiddeld een lagere botmineraaldichtheid hadden dan men zou verwachten op basis van hun leeftijd en geslacht. Om te corrigeren voor de ernst van de onderliggende ziekte, classificeerden de auteurs de controlepatiënten uit deze onderzoeken als 'gezond' of 'lijdend aan een longziekte'. Zij vonden dat gebruikers van inhalatiecorticosteroiden in beide controlegroepen statistisch dezelfde verlaagde botmineraaldichtheid hadden, hetgeen in overeenstemming is met onze hypothese dat de ernst van de onderliggende ziekte belangrijk is in de etiologie van een gereduceerde botmineraaldichtheid bij patiënten die inhalatiecorticosteroiden gebruiken [22].

De ernst van de onderliggende obstructieve longziekten was gecorreleerd met een afgenomen botmineraaldichtheid in drie onderzoeken. Uit een analyse van de Amerikaanse Third National Health and Nutrition Examination Survey bleek dat de ernst van de luchtwegobstructie correleerde met een afgenomen botmineraaldichtheid. Correctie voor leeftijd, roken, QI, lichaamsbeweging, en verschillende typen medicatie (waaronder orale corticosteroiden en bronchodilatoren) veranderde deze resultaten niet [13]. In een groep oudere Japanse vrouwen met COPD die geen orale corticosteroiden hadden gebruikt, was de prevalentie van osteoporose 50% en dit was twee keer zo hoog als in een controlegroep die bestond uit vrouwen van dezelfde leeftijd met astma [23]. Een dwarsdoorsnedenonderzoek in Britse huisartsenpraktijken liet een associatie zien tussen een afgenomen FEV₁ en verlaagde botmineraaldichtheid van de heup. Deze afname bleef constant na correctie voor lichaamsgewicht en lengte [12].

Er bestaan diverse verklaringen voor de relatie tussen de ernst van obstructieve longziekten en het toegenomen risico op fracturen en osteoporose. Deze zijn onder meer een gebrek aan lichaamsbeweging [24, 25], een lage QI [26], roken [27], verlaagde testosteronspiegels [28], hypercapnie [29] en chronische ontstekingen. Cytokinen die verhoogd zijn bij inflammatoire aandoeningen als astma/

COPD, zijn onder meer TNF- α , TGF- β , IL-1- β , IL-4 en IL-8. Deze cytokinen kunnen het proces van *bone-remodeling* in vivo en in vitro beïnvloeden [30-36]. Het is echter niet zeker of bij mensen met obstructieve longziekten de in de longweefsel verhoogde cytokinespiegels ook verhoogd zijn in botweefsel [37]. Daarnaast gebruiken veel patiënten met obstructieve longziekten bèta-2-agonisten.

Mogelijkerwijs speelt de adrenerge route een rol in het proces van botopbouw en -afbraak [38]. Wij hebben onze groep bronchodilatorgebruikers opgesplitst naar gebruikers van bèta-2-agonisten, anticholinergica en overige geneesmiddelen, maar konden geen duidelijke associatie vinden tussen bèta-2-agonisten en fractuurrisico.

Dit onderzoek kent een aantal beperkingen. De gegevens over lichaamsbeweging, QI en rookgedrag waren beperkt. Onze gegevens over rookgedrag waren incompleet, en geassocieerde fractuurrisico's waren lager dan die gepubliceerd zijn in een recente meta-analyse [39]. Hoewel niet bij alle patiënten de QI beschikbaar was, vonden wij een toch een duidelijk beschermend effect van een verhoogde BMI op fractuurrisico. Correctie voor de ernst van de onderliggende ziekte zou kunnen worden verbeterd met behulp van spirometriegegevens. Ten slotte had 46% van de groep huidige gebruikers die 1600 μ g of meer inhalatiecorticosteroiden gebruikten, ook orale corticosteroiden voorgeschreven gekregen. Daarom is het moeilijk binnen deze groep onderscheid te maken tussen de effecten van orale corticosteroiden enerzijds en inhalatiecorticosteroiden anderzijds.

Conclusie

Patiënten die hogere doses inhalatiecorticosteroiden gebruiken, hebben een verhoogd risico op osteoporotische botbreuken. Maar patiënten die bronchodilatoren gebruiken en bij wie de obstructieve longziekte ernstiger is, hebben een toegenomen fractuurrisico. Daarnaast verdween de dosis-responsrelatie tussen inhalatiecorticosteroiden en fractuurrisico na aanpassen voor de ernst van de onderliggende ziekte. Daarom is het belangrijk dat in observationeel onderzoek voldoende wordt aangepast voor de ernst van de onderliggende ziekte, als de associatie tussen inhalatiecorticosteroiden en fracturen wordt bestudeerd ●

VERANTWOORDING

Frank de Vries, Tjeerd P. van Staa, Madelon S.G.M. Bracke, Hubert G.M. Leufkens: Disciplinegroep Farmacoepidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht

Tjeerd P. van Staa, Cyrus Cooper: Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Verenigd Koninkrijk.

Madelon S.G.M. Bracke, Jan-Willem J. Lammers: Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

Dit artikel is een bewerking van De Vries F, Van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J*. 2005;25(5):879-84.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Lanes, S. F., L. A. Garcia Rodriguez, and C. Huerta. 2002. Respiratory medications and risk of asthma death. *Thorax* 57(8):683-6.
- 2 Martin, R. J., S. J. Szeffler, V. M. Chinchilli, M. et al. 2002. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 165(10):1377-83.
- 3 Van Staa, T. P., H. G. Leufkens, L. Abenhaim, et al. 2000. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15(6):993-1000.
- 4 van Staa, T. P., H. G. Leufkens, and C. Cooper. 2001. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 16(3):581-8.
- 5 Hubbard, R. B., C. J. Smith, L. Smeeth, et al. 2002. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 166(12 Pt 1):1563-6.
- 6 Lee, T. A., and K. B. Weiss. 2004. Fracture Risk Associated with Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*.
- 7 Vestergaard, P., M. L. Olsen, S. Paaske Johnsen, et al. 2003. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 254(5):486-93.
- 8 Suissa, S. 2003. Possible sources of bias in observational studies of the effectiveness of inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 22(Supplement 43):9s-12s.
- 9 van Staa, T. P., B. Leufkens, and C. Cooper. 2002. Bone loss and inhaled glucocorticoids. *N Engl J Med* 346(7):533-5.
- 10 Lau, E., M. Mamdani, and K. Tu. 2003. Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med* 114(2):142-5.
- 11 Suissa, S., M. Baltzan, R. Kremer et al. 2003. Inhaled Corticosteroid Use and the Risk of Fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 169:83-88.
- 12 Lekamwasam, S., D. P. Trivedi, and K. T. Khaw. 2002. An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study. *Osteoporos Int* 13(9):710-5.
- 13 Sin, D. D., J. P. Man, and S. F. Man. 2003. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 114(1):10-4.
- 14 van Staa, T. P., H. G. Leufkens, and C. Cooper. 2003. Inhaled corticosteroids and hip fracture: disease or drugs? *Am J Respir Crit Care Med* 168(1):128; author reply 129.
- 15 Walley, T., and A. Mantgani. 1997. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 350(9084):1097-9.
- 16 van Staa, T. P., L. Abenhaim, C. Cooper et al. 2000. The use of a large pharmacoepidemiological database to study exposure to oral corticosteroids and risk of fractures: validation of study population and results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 9:359-366.
- 17 Hollowell, J. 1994. General Practice Research Database (GPRD): Scope and Quality of Data. Office of Population Censuses and Statistics, London, UK. 2.
- 18 van Staa, T. P., S. Wegman, F. de Vries et al. 2001. Use of statins and risk of fractures. *Jama* 285(14):1850-5.
- 19 Soriano, J. B., W. C. Maier, G. Visick et al. 2001. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol* 17(12):1075-80.
- 20 Anonymous. 2002. ATC classification index with DDDs 2002. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health, Nydalen.
- 21 Jones, A., J. K. Fay, M. Burr et al. 2002. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD003537.
- 22 Richy, F., J. Bousquet, G. E. Ehrlich, et al. 2003. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 14(3):179-190.
- 23 Katsura, H., and K. Kida. 2002. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 122(6):1949-55.
- 24 Malkia, E., and O. Impivaara. 1998. Intensity of physical activity and respiratory function in subjects with and without bronchial asthma. *Scand J Med Sci Sports* 8(1):27-32.
- 25 Ford, E. S., G. W. Heath, D. M. Mannino et al. 2003. Leisure-time physical activity patterns among US adults with asthma. *Chest* 124(2):432-7.
- 26 Incalzi, R. A., P. Caradonna, P. Ranieri, S. et al. 2000. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 94(11):1079-84.
- 27 Ward, K. D., and R. C. Klesges. 2001. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 68(5):259-70.
- 28 Kamischke, A., D. E. Kemper, M. A. Castel, et al. 1998. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 11(1):41-5.
- 29 Dimai, H. P., W. Domej, G. Leb et al. 2001. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 16(11):2132-41.
- 30 Lam, J., S. Takeshita, J. E. Barker et al. 2000. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106(12):1481-8.
- 31 Jilka, R. L., R. S. Weinstein, T. Bellido et al. 1998. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* 13(5):793-802.
- 32 Hock, J. M., V. Krishnan, J. E. Onyia et al. 2001. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res* 16(6):975-84.
- 33 Boyle, W. J., W. S. Simonet, and D. L. Lacey. 2003. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423(6937):337-42.
- 34 Chung, K. 2002. Cytokines. In P. Barnes, J. Drazen, S. Rennard and N. Thompson, editors. *Asthma and COPD. Basic mechanisms and clinical management.* Academic Press, London.
- 35 Okada, Y., I. Morimoto, K. Ura, et al. 1998. Short-term treatment of recombinant murine interleukin-4 rapidly inhibits bone formation in normal and ovariectomized mice. *Bone* 22(4):361-5.
- 36 Bendre, M. S., D. C. Montague, T. Peery, et al. 2003. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone* 33(1):28-37.
- 37 Frost, H. M. 1969. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 3(3):211-37.
- 38 Takeda, S., F. Elefteriou, R. Levasseur, et al. 2002. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111(3):305-17.
- 39 Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2004 Jun 3; [Epub ahead of print]