



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

Corticosteroidi e uso prolungato: quanto "prolungato" deve essere il loro utilizzo per essere considerato un campanello di allarme. Una Revisione Sistemática della letteratura.

Candidato:

Dott. Ft. Alessio Piermarioli

Dott.ssa Ft. Sara Berto

Relatore:

Dott. Mag.le Filippo Maselli

INDICE

ABSTRACT	1
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	
1.1 Razionale	3
1.2 Obiettivi	6
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	
2.1 Criteri di eleggibilità	7
2.2 Fonti di ricerca	8
2.3 Strategie di ricerca	9
2.4 Processo di selezione degli studi	15
2.5 Estrazione dati	16
2.6 Data ITEMS (outcomes)	16
2.7 Data ITEMS (altre variabili)	17
2.8 Valutazione del Rischio di BIAS	18
2.9 Misure d'effetto	18
2.10 Metodi di sintesi	19
CAPITOLO 3: RISULTATI	
3.1 Selezione degli studi	21
3.2 Caratteristiche degli studi	23
3.3 Rischio di BIAS negli studi	25
3.4 Risultati dei singoli studi	27
3.5 Sintesi dei risultati	39
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	
4.1 Discussione	43
4.2 Limitazioni	44
4.3 Conclusione	44
Bibliografia	46
Appendice	58

ABSTRACT

Background: Sempre più pazienti vengono visitati in accesso diretti fisioterapico. Tra questi, una parte potrebbe essere potenzialmente in trattamento con farmaci corticosteroidi. L'uso prolungato a tali farmaci viene considerato spesso un campanello di allarme o una controindicazione a determinati trattamenti, come la manipolazione spinale. Seppur fortemente segnalato in letteratura non esiste ad oggi un significato univoco di – tempo prolungato – né di quali possono essere gli effetti collaterali dose e tempo contingenti di tali farmaci. Pertanto, andrebbero quindi considerate le tempistiche di esposizione, così come la tipologia di somministrazione e la posologia.

Obiettivi: Attraverso una revisione sistematica della letteratura, indagare l'insorgenza degli effetti collaterali, differenziandoli per tipologia di farmaco, dose e tempistica di assunzione, in modo da riuscire a definire in maniera più corretta e precisa il potenziale rischio al quale un paziente, sottoposto a terapia manuale, va incontro.

Materiali e metodi: La ricerca è stata svolta mediante database (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, PEDro, WoS, Scopus) per studi pubblicati dall'anno 2010 al 18 Novembre 2021. Sono stati selezionati studi analitici primari quali studi di coorte, caso-controllo, e cross-sectional. Questi sono stati poi valutati qualitativamente tramite la *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools*.

Questa revisione sistematica è stata redatta seguendo la checklist del *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement*. Ove necessario è stato integrato l'utilizzo della *PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and SporTs science)*. I dati sono stati estratti in maniera indipendente dai singoli autori, confrontati, e successivamente discussi in maniera narrativa.

Risultati: Ottantacinque studi primari, corrispondenti ad un totale di 7.263.566 partecipanti, sono stati inclusi. Per quanto riguarda gli outcome di natura muscolo-scheletrici (fratture, abbassamento BMD), sembrerebbe che un'assunzione prolungata fino a 12 mesi contribuisca ad aumentarne il rischio d'evento, mentre se questa supera i 12 mesi allora si può essere quasi certi del rischio. Lo stesso discorso non può essere

fatto per outcome di natura non muscolo-scheletrica, in quanto i dati sembrerebbero contrastanti.

Conclusioni: I farmaci corticosteroidi vengono ampiamente utilizzati per trattare disordini di origine infiammatoria ed autoimmuni. Nonostante i benefici annoverati, l'uso prolungato (ad alte dosi in particolare) è associato a potenziali eventi avversi di origine muscoloscheletrica, endocrini, gastrointestinali, così come del sistema nervoso centrale.

Keywords: Corticosteroidi; Glucocorticoidi; Somministrazione; Posologia; Durata; Eventi avversi; Effetti collaterali

CAPITOLO 1

Introduzione

1.1 Razionale

I farmaci corticosteroidi (ad esempio, prednisone, prednisolone, metilprednisolone, desametasone, ecc.) sono tra i più potenti antiinfiammatori, immunomodulatori e antineoplastici somministrati in ambito medico come trattamento farmacologico^(1,2). Esercitano la loro funzione sopprimendo la produzione di citochine della fase iniziale dell'infiammazione (IL-1b, IL-6, TNF- a, ecc.)⁽³⁾, e sono pertanto utilizzati per trattare diverse patologie di carattere reumatologico (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, arterite temporale, polimialgia reumatica ecc.), di carattere pneumologico (asma, broncopneumopatia cronico ostruttiva ecc.), reazioni allergiche, condizioni infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa) e molte altre patologie⁽¹⁾.

Proprio grazie a queste funzioni, è stato stimato che circa l'1% della popolazione generale assuma corticosteroidi per via sistemica, e che la loro prescrizione sia aumentata di circa il 34% negli ultimi 20 anni⁽⁴⁾.

Tuttavia, i loro effetti immunomodulanti ed antiinfiammatori sono spesso causa di gravi eventi avversi (ad esempio fratture osteoporotiche, malattie coronariche, ecc.), specialmente quando assunti per lungo periodo (mesi/anni)⁽⁴⁻⁶⁾.

Ciò accade poiché, a livello molecolare, i farmaci corticosteroidi inducono una soppressione delle funzioni delle ghiandole surrenali, mediante il sistema a feedback negativo formato dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)⁽¹⁾. Questo porterebbe ad alcuni dei più comuni effetti collaterali capaci di indurre condizioni cliniche serie quali la sindrome di Cushing, l'insufficienza surrenalica e l'inibizione della crescita; inoltre, è stato dimostrato come la loro assunzione porti ad uno squilibrio elettrolitico, con conseguente aumento del riassorbimento di sodio a livello renale, escrezione urinaria di ioni potassio e calcio, e diminuzione dell'assorbimento del calcio a livello intestinale⁽¹⁾. La ritenzione di sodio aumenta il rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari (ipertensione), mentre l'ipocalcemia porta ad una diminuzione della massa ossea, con conseguente aumento del rischio di fratture, alimentata anche dall'inibizione dell'attività osteoblastica e l'incremento dell'attività osteoclastica⁽¹⁾.

I corticosteroidi stimolano la produzione di glucosio attivando gli enzimi della gluconeogenesi, diventando un fattore di rischio anche per diabete e cataratta⁽¹⁾.

Inoltre, con la loro attività catabolica, riducono la sintesi proteica che, nel lungo termine, può portare ad insorgenza di miopatie^(1,6).

Nella *figura 1*, ripresa dallo studio di Buttgereit et al.⁽⁷⁾, vengono riportati in maniera riassuntiva gli effetti collaterali sopracitati.

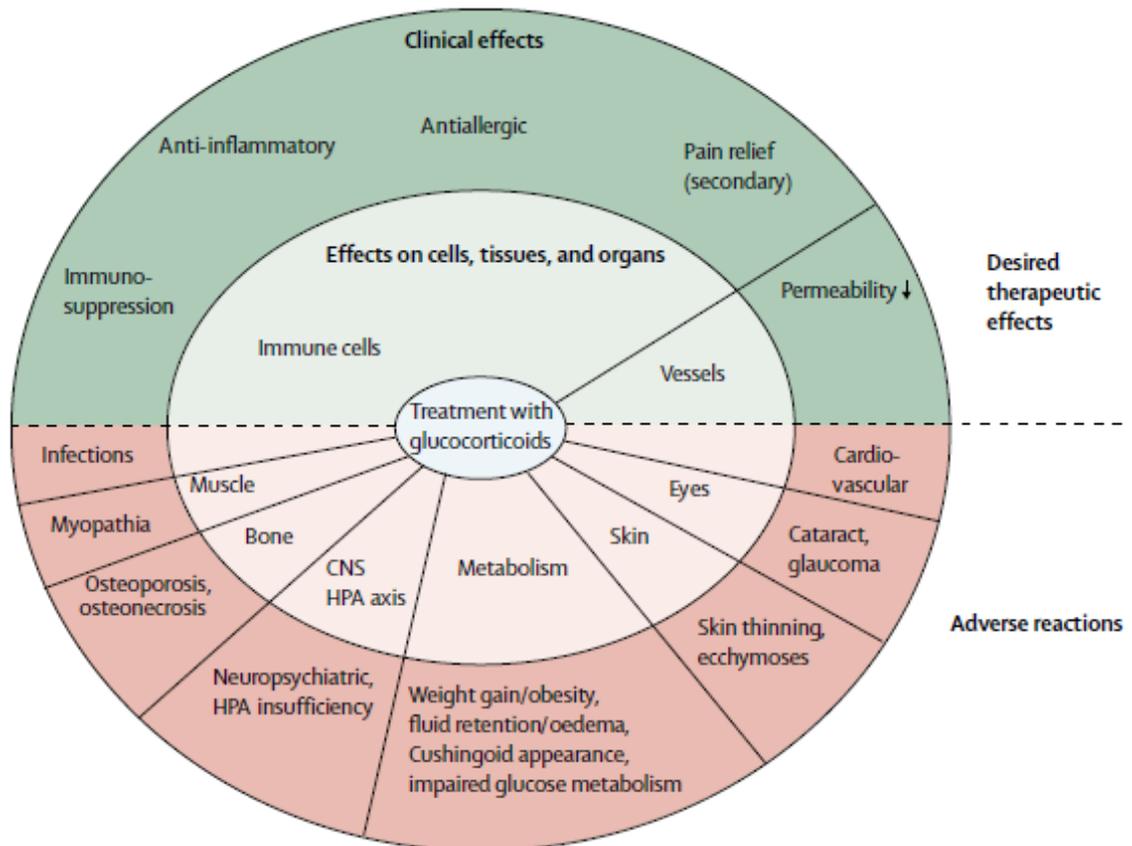


Figura 1. (CNS=sistema nervoso centrale, HPA=asse ipotalamico-ipofisario).

La terapia corticosteroidica, dunque, dovrebbe essere ben dosata, con il fine di ridurre il più possibile la probabilità d'insorgenza delle condizioni riportate.

Purtroppo, però, non è ancora chiaro come la metodologia e la durata di somministrazione, la posologia e il tipo di molecola influenzino la manifestazione di effetti collaterali.

Il ruolo della metodologia di somministrazione dei farmaci corticosteroidici rimane controverso, secondo alcuni studi infatti l'uso sistemico (orale e intravenoso) sembra essere paragonabile a quello inalatorio, a differenza di altri⁽⁸⁻¹¹⁾. Questa controversia è altresì presente per l'uso topico, anche se sono presenti pochi studi a riguardo^(12,13).

Il tipo di molecola somministrata sembra essere rilevante, seppure come per la metodologia di somministrazione, non sia possibile trarre conclusioni certe dalla letteratura^(8,14,15).

Per quanto riguarda la posologia (dosaggio e tempistiche), non è ancora chiaro come questa influisca sul verificarsi di eventi avversi, infatti, seppur si creda che alti dosaggi e durata prolungata possano essere responsabili dei molteplici eventi avversi sopracitati⁽²⁾, la letteratura ad oggi non permette di confermare ciò.

La meta-analisi di van Staa et al.⁽¹⁶⁾ ha indagato il rischio d'insorgenza dell'osteoporosi in pazienti che assumono corticosteroidi, rilevando come l'assunzione giornaliera, per via orale, di 5mg di prednisolone (o equivalenti) aumenti il rischio di fratture nel periodo della somministrazione, ciò che è interessante notare però sono i limiti riportati dagli autori, ovvero una stima imprecisa della posologia, così come dell'aderenza al trattamento del paziente e un'eterogeneità nella definizione dell'esposizione ai corticosteroidi.

I dati vanno quindi interpretati in maniera critica, in quanto non si ha la certezza né riguardo il dosaggio, né riguardo le tempistiche di somministrazione.

È nata quindi l'esigenza di studiare e provare a rispondere a questo quesito, in quanto di fondamentale importanza per il futuro della professione fisioterapica⁽¹⁷⁾ e per tutti gli altri professionisti sanitari; infatti, visto il crescente numero di pazienti che afferiscono in accesso diretto⁽¹⁸⁾, il professionista sanitario deve esserne a conoscenza e tenerne conto nelle fasi di valutazione e trattamento del paziente in quanto, una prolungata assunzione di corticosteroidi è considerata una red flag⁽¹⁹⁾.

1.2 Obiettivi

Questa tesi nasce con l'obiettivo di indagare l'insorgenza degli effetti collaterali, differenziandoli per tipologia di farmaco, dose e tempistica di assunzione, in modo da riuscire a definire in maniera più corretta e precisa il potenziale rischio a cui un paziente sottoposto a terapia manuale va incontro.

CAPITOLO 2

Materiali e Metodi

Questa revisione sistematica è stata redatta seguendo la checklist del *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement*⁽²⁰⁾. Ove necessario è stato integrato l'utilizzo della *PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and Sports science)*⁽²¹⁾. La presente Revisione Sistematica è stata registrata sul Database PROSPERO ed è in attesa di verifica.

2.1 Criteri di eleggibilità

Con il fine di condurre questa revisione sistematica, sono stati presi in esame studi osservazionali analitici quali caso-controllo, cross-sectional e studi di coorte (comprendente coorte parallela e retrospettivi), inoltre sono stati inclusi trial clinici controllati e non-controllati. Case-report, case-series, revisioni sistematiche e metanalisi sono stati esclusi. Non è stata fatta nessuna distinzione riguardo al setting dello studio.

La popolazione indagata era composta da pazienti maggiorenni (età >18 anni) di ogni genere (M/F) aventi in atto patologie reumatologiche (Artrite reumatoide, Lupus Eritematoso Sistemico, ecc.), respiratorie (Asma, BPCO, ecc.) o qualunque condizione richiedesse l'assunzione di farmaci corticosteroidi.

Pazienti con età inferiore a 18 anni e/o con la presenza di patologie di origine tumorale sono stati esclusi a priori.

Con l'obiettivo di comprendere più corticosteroidi possibili, è stata redatta una tabella riportante nome molecolare e commerciale dei principali farmaci attualmente in commercio in tutto il mondo (vedi *Materiali aggiuntivi*). Non è stata fatta distinzione riguardo la tipologia di somministrazione del farmaco, il dosaggio, le tempistiche di assunzione, o la combinazione di questi con altri farmaci (es. antibiotici). Corticosteroidi combinati ad altri farmaci sono stati esclusi solo se non venivano riportati gli effetti dei primi.

Gli outcome sono stati suddivisi in primari e secondari sulla base dell'obiettivo di questa revisione:

- Primari: effetti collaterali sul sistema muscoloscheletrico (fratture, osteopenia, osteoporosi, danno dei tessuti molli, ecc.);
- Secondari: effetti collaterali di natura sistemica (rischio d'organo, vascolari, disturbi mentali).

Ogni outcome è stato valutato utilizzando lo strumento di misura più appropriato, in caso contrario gli autori hanno provveduto a segnalarlo durante la valutazione del rischio di bias.

Qualora gli articoli inclusi fossero stati carenti dei dati necessari allo sviluppo di questa revisione sistematica, gli autori hanno provveduto ad eliminare i suddetti articoli.

2.2 Fonti di ricerca

La selezione degli articoli inclusi in questa revisione è stata fatta tramite i seguenti database: MEDLINE (Pubmed), The Cochrane Library, Web of Science (WoS), Excerpta Medical dataBASE (Embase), Scopus e Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

L'inizio della revisione è stato il giorno 8 Agosto 2021, mentre i database sopracitati sono stati consultati un'ultima volta in data 18 Novembre 2021.

Con il fine di condurre una revisione sistematica il più accurata possibile, è stato utilizzato il software online Rayyan⁽²²⁾ [<https://rayyan.qcri.org/>].

Per la creazione della tabella riportante nomi e disponibilità dei farmaci corticosteroidi, sono stati utilizzati i seguenti database:

- U.S. Food & Drug Administration (FDA)
[<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>];
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
[<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>];
- PubChem [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>].

acetate)) OR TS=(flurandrenolide)) OR TS=(flumethasone)) OR TS=(Flunisolide)) OR TS=(Fluocinolone acetonide)) OR TS=(Fluocinonide)) OR TS=(fluocortolone)) OR TS=(Fluorometholone)) OR TS=(Fluorometholone acetate)) OR TS=(fluprednidene)) OR TS=(Fluticasone)) OR TS=(Fluticasone furoate)) OR TS=(Fluticasone Propionate)) OR TS=(halcinonide)) OR TS=(Halobetasol propionate)) OR TS=(Loteprednol)) OR TS=(Loteprednol etabonate)) OR TS=(Methylprednisolone)) OR TS=(Methylprednisolone acetate)) OR TS=(Methylprednisolone sodium succinate)) OR TS=(Mometasone)) OR TS=(Mometasone furoate)) OR TS=(prednicarbat)) OR TS=(Prednisolone)) OR TS=(Prednisolone acetate)) OR TS=(Prednisolone sodium phosphate)) OR TS=(Prednisone)) OR TS=(Triamcinolone)) OR TS=(Triamcinolone hexacetonide)) OR TS=(Triamcinolone Acetonide)) AND (((((((((((((((((TS=(dosage)) OR TS=(dose)) OR TS=(posology)) OR TS=(administration and dosage)) OR TS=(drug administration)) OR TS=(“ophthalmic administration”)) OR TS=(“mucosal administration”)) OR TS=(“topical administration”)) OR TS=(“sublingual administration”)) OR TS=(“rectal administration”)) OR TS=(“oral administration”)) OR TS=(“intravescical administration”)) OR TS=(“intravaginal administration”)) OR TS=(“intranasal administration”)) OR TS=(“buccal administration”)) OR TS=(“inhalation”)) OR TS=(“cutaneous administration”)) AND (((((((((((((((((TS=(side effect)) OR TS=(side effects)) OR TS=(adverse event)) OR TS=(bone fracture)) OR TS=(telangiectasis)) OR TS=(capillary fragility)) OR TS=(osteoporosis)) OR TS=(osteonecrosis)) OR TS=(“articular disease”)) OR TS=(“cartilage disease”)) OR TS=(“ligament disease”)) OR TS=(“corticosteroid-induced osteoporosis”)) OR TS=(“corticosteroid-induced myopathy”)) OR TS=(“mineral bone density”)) OR TS=(hypocalcemia)) OR TS=(“organ risk”)) OR TS=(“musculoskeletal side-effects”))

- Scopus: (TITLE-ABS-KEY ((corticosteroid*) OR (beclomethasone) OR ("Beclomethasone dipropionate") OR ("BECLOMETHASONE DIPROPIONATE MONOHYDRATE") OR (betamethasone) OR ("Betamethasone acetate") OR ("Betamethasone dipropionate") OR ("Betametasone sodium

phosphate") OR ("Betamethasone
 valerate") OR (budesonide) OR (clobetasol) OR ("Clobetasol
 Propionate") OR (clobetasone) OR ("Clocortolone
 pivalate") OR (hydrocortisone) OR ("Hydrocortisone
 Acetate") OR ("Hydrocortisone butyrate") OR ("Hydrocortisone
 Probutate") OR ("Hydrocortisone Valerate") OR ("Hydrocortisone Sodium
 Succinate") OR (cortisone) OR (deflazacort) OR (dexamethasone) OR
 ("Dexamethasone sodium
 phosphate") OR (desoximethasone) OR ("Diflorasone
 diacetate") OR (diflucortolone) OR (difluprednate) OR ("Fludrocortisone
 acetate") OR (flurandrenolide) OR (flumethasone) OR (flunisolide) OR
 ("Fluocinolone
 acetonide") OR (fluocinonide) OR (fluocortolone) OR (fluorometholone
) OR ("Fluorometholone
 acetate") OR (fluprednidene) OR (fluticasone) OR ("Fluticasone
 furoate") OR ("Fluticasone
 Propionate") OR (halcinonide) OR ("Halobetasol
 propionate") OR (loteprednol) OR ("Loteprednol
 etabonate") OR (methylprednisolone) OR ("Methylprednisolone
 acetate") OR ("Methylprednisolone sodium
 succinate") OR (mometasone) OR ("Mometasone
 furoate") OR (prednicarbate) OR (prednisolone) OR ("Prednisolone
 acetate") OR ("Prednisolone sodium
 phosphate") OR (prednisone) OR (triamcinolone) OR ("Triamcinolone
 hexacetonide") OR ("Triamcinolone Acetonide")) AND TITLE-ABS-
 KEY ((dosage) OR (dose) OR (posology) OR ("administration and
 dosage") OR ("drug administration") OR ("ophthalmic
 administration") OR ("mucosal administration") OR ("topical
 administration") OR ("sublingual administration") OR ("rectal
 administration") OR ("oral administration") OR ("intravescical
 administration") OR ("intravaginal administration") OR ("intranasal
 administration") OR ("buccal

administration") OR ("inhalation") OR ("cutaneous administration")) AND TITLE-ABS-KEY (("side effect") OR ("side effects") OR ("adverse event") OR ("bone fracture") OR (telangiectasis) OR ("capillary fragility") OR (osteoporosis) OR (osteonecrosis) OR ("articular disease") OR ("cartilage disease") OR ("ligament disease") OR ("corticosteroid-induced osteoporosis") OR ("corticosteroid-induced myopathy") OR ("mineral bone density") OR (hypocalcemia) OR ("organ risk") OR ("musculoskeletal side-effects")));

- Cochrane:

#1 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] this term only 4696

#2 Corticosteroid* 24618

#3 ((beclomethasone) OR ("Beclomethasone dipropionate") OR ("BECLOMETHASONE DIPROPIONATE MONOHYDRATE") OR (betamethasone) OR ("Betamethasone acetate") OR ("Betamethasone dipropionate") OR ("Betametasone sodium phosphate")):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4885

#4 (("Betamethasone valerate") OR (Budesonide) OR (Clobetasol) OR ("Clobetasol Propionate") OR (Clobetasone) OR ("Clocortolone pivalate") OR (Hydrocortisone)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 15526

#5 (("Hydrocortisone Acetate") OR ("Hydrocortisone butyrate") OR ("Hydrocortisone Probutate") OR ("Hydrocortisone Valerate") OR ("Hydrocortisone Sodium Succinate") OR (Cortisone) OR (Deflazacort)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1373

#6 ((Dexamethasone) OR ("Dexamethasone sodium phosphate") OR (Desoximethasone) OR ("Diflorasone diacetate") OR (Diflucortolone) OR (Difluprednate) OR ("Fludrocortisone acetate")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)13169

#7 ((FLURANDRENOLIDE) OR (Flumethasone) OR (Flunisolide) OR ("Fluocinolone acetonide") OR (Fluocinonide) OR (FLUOCORTOLONE) OR (Fluorometholone)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1024

- #8 ((“Fluorometholone acetate”) OR (Fluprednidene) OR (Fluticasone) OR (“Fluticasone furoate”) OR (“Fluticasone Propionate”) OR (Halcinonide) OR (“Halobetasol propionate”)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5785
- #9 ((Loteprednol) OR (“Loteprednol etabonate”) OR (Methylprednisolone) OR (“Methylprednisolone acetate”) OR (“Methylprednisolone sodium succinate”) OR (Mometasone)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7129
- #10 ((“Mometasone furoate”) OR (Prednicarbate) OR (Prednisolone) OR (“Prednisolone acetate”) OR (“Prednisolone sodium phosphate”) OR (Prednisone) OR (Triamcinolone)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 21166
- #11 ((“Triamcinolone hexacetonide”) OR (“Triamcinolone Acetonide”)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2349
- #12 ((dose) OR (dosage) OR (posology) OR (administration and dosage)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 466082
- #13 MeSH descriptor: [Administration, Intravesical] explode all trees 475
- #14 MeSH descriptor: [Administration, Buccal] explode all trees 192
- #15 MeSH descriptor: [Administration, Cutaneous] explode all trees 3912
- #16 MeSH descriptor: [Administration, Ophthalmic] explode all trees 135
- #17 MeSH descriptor: [Administration, Oral] explode all trees 24666
- #18 MeSH descriptor: [Administration, Intravenous] explode all trees 19002
- #19 MeSH descriptor: [Administration, Inhalation] explode all trees 5546
- #20 MeSH descriptor: [Administration, Mucosal] explode all trees 3349
- #21 MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees 15836
- #22 MeSH descriptor: [Administration, Sublingual] explode all trees 912
- #23 MeSH descriptor: [Administration, Intravaginal] explode all trees 1477
- #24 MeSH descriptor: [Administration, Intranasal] explode all trees 2781
- #25 MeSH descriptor: [Administration, Rectal] explode all trees 569

- #26 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees 3740
- #27 MeSH descriptor: [Fractures, Bone] explode all trees 6536
- #28 MeSH descriptor: [Peripheral Vascular Diseases] explode all trees 3348
- #29 MeSH descriptor: [Capillary Fragility] explode all trees 13
- #30 MeSH descriptor: [Organs at Risk] explode all trees 76
- #31 MeSH descriptor: [Osteonecrosis] explode all trees 282
- #32 MeSH descriptor: [Osteoporosis] this term only 2408
- #33 MeSH descriptor: [Bone Density] explode all trees 4784
- #34 (("articular disease") OR ("cartilage disease") OR ("ligament disease") OR ("musculoskeletal side effects") OR ("corticosteroid-induced myopathy") OR ("corticosteroid-induced osteoporosis")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)348
- #35 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 72479
- #36 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 472481
- #37 #35 AND #36 AND #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 with Publication Year from 2010 to 2021, in Trials 7689;
- Embase: Corticosteroid* AND “side effects” from 2010 Results 8750
 - PEDro: Advanced search: Corticosteroid* AND “side effects” from 2010 Results 5.

2.4 Processo di selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata da due revisori (SB, AP) seguendo il processo di identificazione degli studi, screening, eleggibilità ed inclusione. Nei casi di disaccordo, un terzo autore (FM) è stato interpellato per risolvere il conflitto. I risultati della ricerca di ogni banca dati sono stati importati sul programma di gestione bibliografica *Rayyan*⁽²²⁾, tramite il quale sono stati eliminati i doppi. Degli studi rimanenti è stato eseguito lo screening dei titoli, e successivamente sono stati esclusi quelli non pertinenti. La Kappa di Cohen è stata utilizzata per valutare il grado di accordo fra i due autori (SB, AP), in relazione alla selezione dei full-text (K=0.93). In

accordo con la definizione di Altman, il grado di accordo raggiunto fra gli autori è stato eccellente: $k < 0.20$ povero; $0.20 < k < 0.40$ giusto; $0.41 < k < 0.60$ moderato; $0.61 < k < 0.80$ buono; and $0.81 < k < 1.00$ eccellente. Il processo di eleggibilità è stato effettuato leggendo l'abstract e, quando necessario, il *full-text*. Gli studi che non rispettavano i criteri di inclusione sono stati esclusi, i rimanenti sono stati utilizzati in questa revisione.

L'intero processo di selezione è stato schematizzato con il *PRISMA Flow Diagram*⁽²⁰⁾ riportato nel capitolo "3.1 Selezione dei risultati".

2.5 Estrazione dati

I dati sono stati raccolti indipendentemente dai due revisori (SB, AP) e allocati nelle rispettive tabelle excel, successivamente sono stati confrontati con il fine di verificare eventuali incongruenze. Nei casi di disaccordo, un terzo autore (FM) è stato interpellato per risolvere il conflitto.

Per articoli nei quali i dati non venivano riportati, è stato contattato l'autore corrispondente chiedendo per questi. Nei casi di mancata risposta, si è provveduti ad eliminare tale articolo.

Lo stesso processo è stato applicato per studi i cui dati riportati erano poco chiari.

2.6 Data ITEMS (outcomes)

Visto l'obiettivo della revisione, gli outcome sono stati suddivisi macroscopicamente in primari e secondari.

Per primari si intendono tutti effetti avversi di origine muscoloscheletrica che rendono il paziente inadatto ad una manipolazione vertebrale, nello specifico:

- Fratture (in generale);
- Osteopenia (variazione della *Bone Mineral Density* e/o *Trabecular Bone Score*);
- Osteoporosi;
- Osteonecrosi;
- Miopatie.

Per secondari si intendono tutti effetti avversi di natura sistemica, causati dall'assunzione di farmaci corticosteroidi:

- Rischio d'organo:
 - Cardiaco: Infarto al miocardio; Ipertensione;
 - Oftalmico: Cataratta; Alterazione della pressione oftalmica; Glaucoma;
 - Metabolico: Diabete mellito; Obesità; Sindrome metabolica; Dislipidemia; Gotta; Iperuricemia;
 - Immunitario: Infezioni; Herpes zoster; Infezione fungina; Sepsi;
 - Uro-Genitale: Candida; Infezione del tratto uro-genitale;
 - Cutaneo: Lesioni cutanee; Acne;
 - Gastro-intestinale: Sanguinamento/Ulcera gastrica; Nausea/Vomito;
 - Cushingoid Syndrome;
 - Tumore.
- Rischio vascolare: Aterosclerosi;
- Disturbo mentale: Neuropsichiatrico; Psicosi; Depressione; Cerebrovascolare; Insonnia; Ictus.

Tutti questi dati sono stati raccolti dagli autori, tuttavia ai fini della tesi sono stati analizzati nei risultati solo effetti avversi che potessero influire sull'utilizzo di manovre di terapia manuale, quali tecniche manipolative, nel trattamento del paziente; non sono stati analizzati quindi outcome quali diabete, cataratta, ecc.

2.7 Data ITEMS (altre variabili)

Altre variabili sono state considerate ai fini di rendere la revisione il più accurata possibile. È stata creata una tabella excel con le caratteristiche di ogni singolo studio (vedi *Materiali aggiuntivi*), in particolare sono stati estrapolati: nome degli autori, anno, stato, setting dello studio, design dello studio, il totale dei partecipanti, il numero dei partecipanti per ogni gruppo, la/le patologia/e da cui erano affetti, l'età, la durata della/e patologia/e, il numero sesso dei partecipanti, il nome molecolare del/dei corticosteroide/i assunto/i, la tipologia di somministrazione, la posologia, l'esposizione ad altri farmaci e il follow-up dello studio.

Nel caso di dati mancanti è stato contattato l'autore dello studio corrispondente.

Nel caso di mancata risposta l'item è stato marcato con la dicitura "NR" (*Not reported*).

2.8 Valutazione del rischio di bias negli studi

Per la valutazione del rischio di bias è stata utilizzata la *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools*, selezionando le tre checklist d'interesse per la valutazione degli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional⁽²³⁻²⁵⁾.

In appendice vengono illustrati gli items che compongono ciascuna delle tre checklist utilizzate dagli autori:

- JBI per studi di coorte (*Tabella 1* riportata in “Appendice”);
- JBI per studi caso-controllo (*Tabella 2* riportata in “Appendice”);
- JBI per studi cross-sectional (*Tabella 3* riportata in “Appendice”).

È stato valutato il rischio di bias per tutti i domini presenti nelle checklist, in particolare la similarità alla baseline tra i gruppi presi in esame, i criteri di identificazione dei pazienti, i fattori confondenti presenti e la loro gestione, la valutazione degli outcome e l'appropriatezza dell'analisi statistica. In comune accordo tra i tre revisori (SB, AP, FM) si è deciso di non valutare la misurazione dell'esposizione al fattore di rischio, ponendo quindi a tutti gli articoli l'opzione “*Not applicable*” nell'item in questione, in quanto ciò risulta essere difficilmente valutabile per il tipo di studi presi in esame nella revisione. Il rischio di bias è stato valutato indipendentemente dai due autori (SB e AP), in caso di disaccordo si è proseguito con il raggiungimento del consenso e, qualora questo non fosse stato raggiunto, consultando il terzo revisore (FM).

Lo score complessivo è stato calcolato attribuendo un punteggio di 1 e 0 rispettivamente alle risposte “*Yes*” e “*No, Unclear e Not Applicable*” e sommando ogni singolo item.

Al termine della valutazione, lo studio veniva valutato con un rischio di bias che poteva essere “alto”, “moderato” o “basso” sulla base dei *cut-off* riportati dalla letteratura⁽²⁶⁾:

- Basso rischio se >70% di “Yes”;
- Moderato rischio se 50% < X < 69% di “Yes”;
- Alto rischio se <49% di “Yes”.

2.9 Misure d'effetto

A causa dell'eterogeneità degli outcome e degli studi presi in esame sono state utilizzate diverse misure di outcome per la valutazione dell'esposizione al fattore di rischio. Per l'analisi degli eventi avversi è stato ricavato dagli studi, quando possibile, l'Odds Ratio

(OR), l'Hazard Ratio (HR) o l'Incidence of events Ratio. Quando non è stato possibile ricavare tali dati, si è proseguito con l'analisi delle differenze delle medie standardizzate sull'incidenza degli effetti avversi. Per quanto riguarda la variazione della Bone Mineral Density e della Trabecular Bone Score, è stata utilizzata la differenza media tra le misurazioni effettuate (tra più gruppi o prima e dopo l'esposizione ai fattori di rischio).

2.10 Metodi di sintesi

Inizialmente, si era pensato di raggruppare i risultati per posologia e per durata di somministrazione del farmaco, e per tipologia di molecola utilizzata. Tuttavia, la carenza di studi che riportavano quest'ultimo dato ha reso impossibile tale analisi. Si è quindi deciso di procedere a suddividere i risultati in due gruppi principali: per tempistiche di assunzione del farmaco corticosteroideo [1] e per dosaggio (*mean daily dose/cumulative dose*) [2]. Il primo gruppo è stato ulteriormente suddiviso in:

- Somministrazione < 30 d;
- Somministrazione 1-3 mesi;
- Somministrazione 3-12 mesi;
- Somministrazione >12 mesi.

Il secondo gruppo è stato invece ulteriormente suddiviso in:

- Dose cumulativa (CD) di corticosteroidi (CS) in forma orale, topica, intravenosa, intra-articolare $\leq 1g$, 1-10g, 10-20g, > 20g;
- Dose cumulativa (CD) di CS in forma inalatoria ≤ 1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, >100 mg.
- Dose giornaliera (DD) di CS in forma orale, topica, intravenosa, intra-articolare 0-2.5 mg/d, 2.5-7.5 mg/d, 7.5-15 mg/d, >15 mg/d;
- Dose giornaliera (DD) di CS in forma inalatoria 1-250 μg , 250-500 μg , 500-1000 μg , >1000 μg ;

Per ogni sottogruppo è stata quindi effettuata una sintesi dei risultati raccolti dagli studi inclusi, a seconda degli outcome analizzati. Sono state poi create delle tabelle (3a; 3b; 3c) riassuntive riportate in "Appendice".

In modo da avere una maggiore chiarezza nell'esposizione dei risultati, gli outcome sono stati classificati come muscolo-scheletrici (osteoporosi, fratture, necrosi

avascolare, variazione di BMD e TBS) e non muscolo-scheletrici (rischio d'organo, eventi cardio-/cerebro-vascolari, ecc.).

Quando gli studi hanno utilizzato diverse misure di outcome per valutare lo stesso costrutto, abbiamo scelto la misura di esito più comune come riferimento.

A causa dell'eterogeneità degli outcome e delle misure di outcome si è deciso di non effettuare una meta-analisi, ma una sintesi narrativa dei risultati.

Sono stati rimossi gli studi che riportavano dati poco chiari nei domini relativi al dosaggio e alle tempistiche di assunzione del farmaco. Infatti, ogni studio per poter essere incluso nell'analisi dei dati doveva avere descritta la posologia del farmaco.

CAPITOLO 3

Risultati

3.1 Selezione dei risultati

Il processo di selezione degli studi è stato descritto utilizzando il *PRISMA flow chart* (Figura 2). In totale sono stati identificati 101.943 articoli dai database sopra riportati, nessuno studio è stato introdotto tramite ricerca secondaria eseguita su revisioni sistematiche condotte precedentemente.

Il processo di eliminazione dei duplicati è stato condotto automaticamente dal software *Rayyan*⁽²²⁾, il quale ha individuato e rimosso 10.233 articoli, è inoltre stato condotto manualmente dai due autori (SB, AP), i quali ne hanno individuati e rimossi 19.698. In totale i duplicati esclusi sono stati 29.921.

Successivamente, ai restanti 72.022 articoli sono stati applicati i criteri di eleggibilità a titolo ed abstract, valutazione che ha portato all'esclusione di 71.863 studi. Gli articoli inclusi dopo questo processo sono stati 159.

Dopodiché gli autori hanno provveduto a selezionare i *full-text* di ogni articolo, non riuscendo a reperirne solamente 5 (*reports not retrieved*). Il totale dei *full-text* accessibili è stato 154.

Gli autori hanno poi proseguito con la lettura dei *full-text* arrivando ad escludere 68 articoli per i seguenti motivi:

- Diagnosi di cancro alla baseline;
- Età <18 anni;
- Mancanza di dati sulla posologia;
- Mancanza di dati inerenti all'analisi dei risultati;
- Assenza di outcome di interesse per lo studio.

Il totale degli articoli utilizzati per condurre questa revisione sistematica è stato, dunque, 85.

Identification of studies via databases and registers

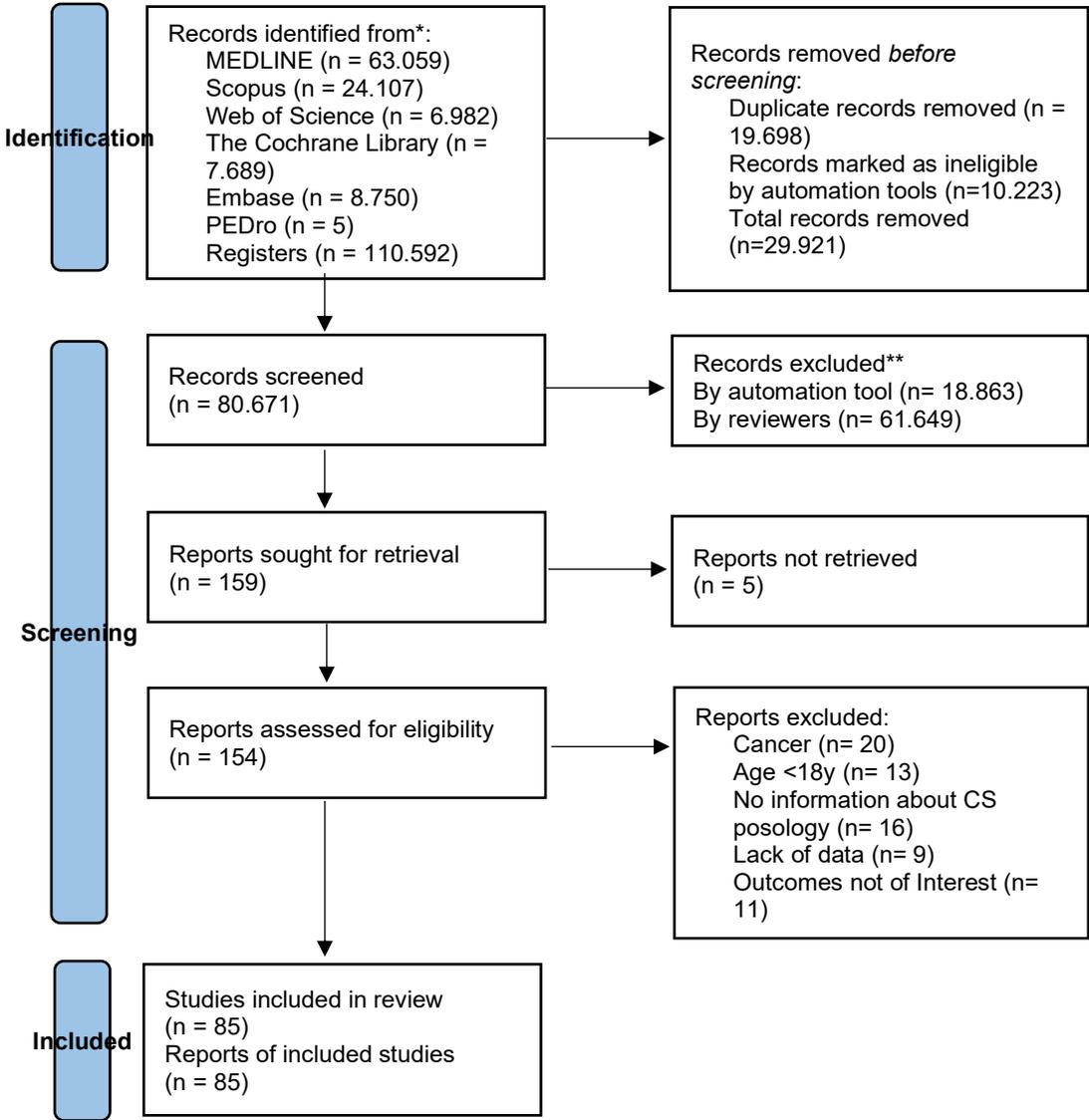


Figura 2. PRISMA flow-chart

3.2 Caratteristiche degli studi

Ottantacinque studi primari, corrispondenti ad un totale di 7.263.566 partecipanti, sono stati inclusi in questa revisione sistematica^(27–112).

I dati sono stati riportati in *Tabella 4*, riportata in “Appendice”.

Il continente da cui proviene la maggior parte degli studi è l’Asia con 33 articoli^(28,29,38,40,42,46,52,58–60,62,65–67,69–72,74,74,77–79,83,85,87,100,102–105,107,111,112), tra gli stati che lo compongono, il Giappone è il maggior contribuente con 8 articoli^(52,62,85,87,100,102–104).

Il range di età complessivo dei partecipanti andava da un minimo di 18 ad un massimo di 80 anni.

Il genere maggiormente riscontrato era quello femminile (75%), probabilmente questo era dovuto al fatto che le patologie di origine reumatica, le quali richiedono un supporto farmacologico di tipo steroideo, sono più prevalenti nel sesso femminile.

Infatti tra le categorie di patologie riscontrate, quelle reumatiche sono risultate le più prevalenti, con l’artrite reumatoide (AR) che conta 17^(40,43,47,48,60–62,66,74,80,87,89,91,95,102,107,109) degli 86 studi analizzati e il lupus eritematoso sistemico (LES) che ne conta 14^(38,45,46,54,63,70,77,84,85,89,96,100,101,111).

Per quanto riguarda patologie del tratto respiratorio, la bronco-pneumopatia-cronico-ostruttiva (BPCO) è risultata essere predominante, con 10^(28,30,39,51,55,56,78,79,82,86) studi riportati.

I restanti articoli analizzati riportavano condizioni miste (reumatologiche + respiratorie) oppure più patologie di una stessa condizione (AR+LES, AR+Sindrome di Sjogren, ecc.).

La durata delle varie patologie non veniva riportata dalla maggior parte degli studi analizzati, mentre quando era scritta variava da un minimo di 6 mesi ad un massimo di 30 anni.

La tipologia di molecola maggiormente somministrata è stata il prednisone, seguita dal prednisolone.

La metodologia di somministrazione utilizzata più frequentemente era quella orale, con quella inalatoria al secondo posto. Molti studi riportano metodologie di somministrazione multiple.

Le tempistiche di somministrazione andavano da un minimo di 6 giorni ad un massimo di 17 anni e mezzo, con un follow-up che andava da <1 anno ad un massimo di 19.7 anni.

L'outcome riportato con maggior frequenza dagli autori è stato il verificarsi o meno di una o più fratture (vertebrali/non vertebrali). Spesso gli autori hanno voluto verificare i valori della densità ossea, in quanto è stato visto come un'esposizione prolungata ai corticosteroidi favorisca un aumento dell'attività osteoclastica a discapito di una minor funzione osteoblastica⁽⁵⁾. Anche la presenza di necrosi avascolari è stata verificata.

Per quanto riguarda gli outcome non inerenti al sistema muscoloscheletrico, sono stati indicati per la maggior parte cataratta, diabete (nuovi episodi/aggravamento), ipertensione e disordini al sistema gastro-intestinale.

3.3 Rischio di BIAS negli studi

Come scritto precedentemente, il rischio di bias è stato valutato mediante la *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool*, comprendente tre checklist rispettivamente per studi di coorte⁽²⁴⁾, caso-controllo⁽²⁵⁾ e cross-sectional⁽²³⁾.

Le valutazioni di tutti gli articoli sono state riportate nelle rispettive tabelle (*Tabella 5a.-5b.-5c.*) inserite in “Appendice”, le caratteristiche sono state successivamente descritte.

Tra i 56 studi di coorte esaminati^(30,32-36,38-41,43,44,47-49,51-56,58-63,66,67,70,71,73-76,78,80,82,84,86,87,91-96,101-105,108-112), 7^(58,62,67,71,74,87,111) sono stati valutati a basso rischio di bias, 28^(30,32,33,35,38,39,44,51,52,54,56,59,63,73,80,86,91-96,102-105,109,110) sono stati valutati a rischio moderato e, infine, 21^(34,36,40,41,43,47-49,53,55,60,61,66,70,75,76,78,84,101,108,112) sono stati valutati ad alto rischio.

In tutti questi articoli si è deciso di assegnare al terzo item, che valutava l’esposizione del paziente al fattore di rischio, il valore di “*Not applicable*”, in quanto risulta difficile valutarlo negli studi presi in esame. Ciò ha inevitabilmente portato a dei valori più bassi nella valutazione del rischio di bias in tutti. La stessa cosa è stata fatta per il nono e decimo item quando gli studi di coorte erano retrospettivi.

Sebbene lo studio di Ochi⁽⁸⁷⁾ sia stato valutato a basso rischio di bias, non riporta delle strategie adottate per far fronte ai drop-out.

Gli articoli di Chien-Chih Lai⁽⁷¹⁾ e Ishida⁽⁶²⁾ sembrerebbero essere stati condotti correttamente dal punto di vista metodologico, non riportando alcun bias.

Lo studio di Guo⁽⁵⁸⁾ riporta un bias nelle tempistiche di follow-up, il quale potrebbe influenzare il risultato finale in quanto una tempistica troppo breve potrebbe non essere adatta al verificarsi di eventi avversi a seguito dell’assunzione di corticosteroidi.

Gli autori Zhu⁽¹¹¹⁾ e Nah⁽⁷⁴⁾ riportavano come metodica di misurazione solo la densità ossea, motivo per il quale l’item che indagava la presenza/assenza dell’outcome di interesse è stato valutato come “*not applicable*”.

Infine, lo studio di Koh⁽⁶⁷⁾ riportava un bias nella selezione dei partecipanti in entrambi i gruppi.

Per quanto riguarda gli studi a moderato rischio di bias, 17 di questi^(33,34,38,40,41,44,53,73,78,82,93,94,96,101,105,108,110) riportavano una erronea o non chiara metodologia di misurazione dell’outcome d’interesse, mentre in 9^(30,33,35,38,56,73,102,105)

veniva riportato un follow-up troppo breve o non specificato affinché potessero verificarsi gli effetti avversi ricercati.

Tra gli articoli valutati ad alto rischio di bias c'è stata molta eterogeneità tra i vari items, quello valutato negativamente in 19^(36,40,41,43,47-49,53,55,60,61,66,70,75,76,84,101,108,112) studi su 22 è stato il primo, ovvero quello inerente alla selezione dei partecipanti, questo perché gli autori non specificavano i criteri di inclusione/esclusione nella maggior parte dei casi.

Tra i 14^(27,29,31,37,45,57,72,79,81,83,85,90,97,100) studi caso-controllo analizzati, solamente uno⁽²⁹⁾ è stato valutato ad alto rischio di bias dagli autori, mentre 4^(31,79,85,100) sono stati valutati a moderato rischio.

Anche qui, così come per la checklist precedente, l'item inerente alla misurazione dell'esposizione al fattore di rischio è stato valutato come “*Not Applicable*” per i motivi precedentemente riportati.

Il primo item è stato valutato negativamente in 10^(27,29,31,37,45,72,79,85,90,97) studi, segno che i due gruppi non erano propriamente comparabili; mentre alcuni articoli mancavano di concretezza per quanto concerne il metodo di misurazione degli outcome d'interesse^(45,57,79,81), il periodo di esposizione^(27,29,81,97,100) e l'analisi statistica^(29,83,85,100).

Tra i 14^(28,42,46,50,65,68,69,77,88,89,98,99,106,107) studi cross-sectional, tre^(28,65,88) sono stati valutati ad alto rischio di bias, due^(28,88) dei quali per assenza di chiarezza nei criteri di inclusione dei partecipanti e di accertamento dei fattori confondenti, oltre che per una scarsa analisi statistica.

Uno⁽¹⁰⁷⁾ soltanto è stato valutato a moderato rischio di bias.

Come nelle checklist precedenti, anche per gli studi cross-sectional la valutazione dell'esposizione al fattore di rischio è stata valutata come “*Not Applicable*” per i motivi sopra riportati.

In sei articoli^(42,46,50,65,99,107) mancava un'accurata descrizione del setting e dei partecipanti.

3.4 Risultati dei singoli studi

Visto il numero elevato di articoli selezionati, è stato deciso, in comune accordo tra gli autori, di non descrivere i risultati per singolo studio ma di suddividerli in sottogruppi. Gli studi inclusi nella revisione sono stati suddivisi in quattro categorie principali in base a ciò che si è andato ad analizzare: la durata del trattamento farmacologico [1], diviso a sua volta in < 30 giorni, 1-3 mesi, 3-12 mesi e > 12 mesi; la distanza in tempo dall'assunzione dei corticosteroidi [2], divisa in assunzione attuale (0-3 mesi), recente (3-6 mesi), nel passato recente (6-12 mesi) e nel passato lontano (>12 mesi); la dose cumulativa (*cumulative dose*) [3], divisa in $\leq 1g$, 1-10g, 10-20g, > 20g per i corticosteroidi somministrati in forma orale, topica, intravenosa, intra-articolare e in ≤ 1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, >100 mg per i corticosteroidi somministrati in forma inalatoria; la dose giornaliera (*daily dose*) [4], divisa in 0-2.5 mg/d, 2.5-7.5 mg/d, 7.5-15 mg/d, >15 mg/d per i corticosteroidi somministrati in forma orale, topica, intravenosa, intra-articolare e in 1-250 μg , 250-500 μg , 500-1000 μg , >1000 μg per i corticosteroidi somministrati in forma inalatoria.

I risultati sono inoltre stati suddivisi in base al tipo di eventi avversi (*adverse events*, AE) analizzati in due categorie: muscolo-scheletrici [1], a loro volta suddivisi in tre sottocategorie: fratture; necrosi avascolare; osteoporosi, valutazione dei parametri di *Bone Mineral Density* (BMD) e *Trabecular Bone Score* (TBS) e altri eventi avversi muscoloscheletrici non specificati; e non muscolo-scheletrici [2], comprendenti tromboembolia, infarto miocardico, ictus, sanguinamento gastrointestinale, ed altri descritti nel paragrafo 2.6.

Per quanto riguarda il dosaggio, tutte le dosi dei farmaci corticosteroidi assunti tramite via inalatoria sono state trasformate in beclometasone/budesonide equivalente, seguendo quanto scritto nelle linee guida NICE⁽¹¹³⁾, mentre tutte le dosi dei farmaci corticosteroidi assunti tramite altre vie sono state trasformate in prednisone/prednisolone equivalente, tramite l'utilizzo del sito web "Globalrph" [<https://globalrph.com/medcalcs/corticosteroid-converter-based-on-anti-inflammatory-potency/>], dopo averne valutato la veridicità. Qualora non fosse stato riportato nell'articolo il tipo di molecola corticosteroidica utilizzata, è stato assunto che il dosaggio fosse scritto in dosi prednisone/prednisolone equivalenti, in quanto farmaco corticosteroidico più prevalente.

I risultati di tutti gli articoli sono stati riportati nelle rispettive tabelle (*Tabella 6a.-6b.-6c.-6d*) inserite in “Appendice”.

3.4.1 Risultati suddivisi in base alla durata del trattamento con farmaci corticosteroidi

Sette articoli^(33,45,46,58,65,85,92) hanno studiato l’incidenza della necrosi avascolare in correlazione con il tempo di esposizione al trattamento corticosteroidico. Tra questi, Guo⁽⁵⁸⁾ afferma che ci sia un incremento nel rischio di incidenza di necrosi avascolare con una somministrazione di 1-3 mesi, mentre Kianmehr⁽⁶⁵⁾ supporta una tempistica di 3-12 mesi. I risultati riguardanti un’esposizione maggiore di 12 mesi sono contrastanti, con due studi^(33,92) che affermano la presenza di un aumento di incidenza ed altri tre^(45,46,85) che invece affermano l’assenza di tale.

Ventotto studi^(30,33,35,37,50,52,55,66,67,72,73,77,80,81,86,89,91,92,94,95,102,104,106-110,112) hanno analizzato il rischio di fratture in correlazione con le tempistiche di esposizione ai farmaci corticosteroidici. Di questi, tre articoli^(73,94,108) hanno analizzato l’esposizione a corticosteroidi per un periodo inferiore a 30 giorni, confermando un aumento del rischio di fratture; sei^(30,66,72,91,102,110) hanno invece analizzato un’esposizione della durata tra 1 e 3 mesi, di cui cinque^(30,66,72,91,110) affermano la presenza di un aumento del rischio di frattura, mentre uno⁽¹⁰²⁾ un’assenza di tale aumento; otto studi^(30,55,66,67,72,91,102,109) hanno analizzato un’esposizione tra 3 e 12 mesi, e tra questi, cinque^(30,55,67,72,91) confermano un aumento del rischio, mentre tre^(66,102,109) ne smentiscono una correlazione (seppure uno (Kim et al.)⁽⁶⁶⁾ dichiara un aumento del rischio riguardante esclusivamente fratture vertebrali per un’esposizione maggiore a sei mesi); infine diciassette studi^(30,33,35,37,50,52,77,80,81,86,89,92,95,104,106,107,112) hanno analizzato un’esposizione maggiore ad 1 anno, con dodici^(30,33,35,37,80,81,89,92,104,106,107,112) riportanti un aumento del rischio, di cui uno⁽⁸⁹⁾ esclusivamente di fratture auto-riportate (*self-reported fractures*) ed un altro⁽¹⁰⁶⁾ dichiarante un aumento del rischio molto elevato (adjusted OR 5.52), e cinque^(50,52,77,86,95) una sua assenza.

Ventisette studi^(28,29,33,36,37,39,42,43,45,47,48,55,57,59,60,64,73,75,76,83,99,102,106,107,109-111) hanno valutato il rischio di sviluppare osteoporosi o una riduzione dei parametri BMD e TBS in relazione al tempo di esposizione a corticosteroidi. Di questi, Chen e Ledford^(39,73) hanno analizzato un’esposizione di durata inferiore a 30 giorni, il secondo⁽⁷³⁾

dichiarante un aumento del rischio di osteoporosi mentre il primo⁽³⁹⁾ un'assenza di riduzione della densità ossea (BMD); cinque studi^(28,36,39,102,110) hanno invece analizzato un'esposizione tra 1 e 3 mesi, con uno⁽¹¹⁰⁾ studio che dichiarava un aumento del rischio di osteoporosi e quattro^(28,36,39,102) studi che invece affermavano l'opposto (due studi^(28,39) dichiarano l'assenza di una riduzione di BMD, uno⁽³⁶⁾ di una riduzione dei parametri BMD e di TBS e uno⁽¹⁰²⁾ di un aumento del rischio di osteoporosi); sette studi^(29,39,55,59,76,102,109) hanno analizzato un'esposizione tra 3 e 12 mesi, con quattro^(29,59,76,109) dichiaranti un aumento del rischio di osteoporosi o una riduzione di BMD o TBS (due studi^(29,59) confermano una diminuzione di BMD, uno⁽⁷⁶⁾ una riduzione di aBMD (*areal Bone Mineral Density*) e di TBS ed uno⁽¹⁰⁹⁾ un aumento del rischio di insorgenza di osteoporosi) e tre studi^(39,55,102) una loro assenza (due studi^(39,55) un'assenza di riduzione di BMD e uno⁽¹⁰²⁾ di un aumento del rischio di osteoporosi); infine diciotto studi^(28,33,37,39,41-43,45,47,48,60,64,75,83,99,106,107,111) hanno analizzato un'esposizione maggiore a 12 mesi, con undici studi^(33,37,41,43,60,64,75,83,106,107,111) a favore di un aumento del rischio di osteoporosi, una diminuzione dei parametri BMD o TBS o altri eventi avversi muscoloscheletrici non specificati (sette studi^(43,60,64,75,83,107,111) hanno analizzato BMD, dei quali uno⁽⁸³⁾ afferma una riduzione di BMD solo in individui di età inferiore a 50 anni ed un altro⁽¹¹¹⁾ una riduzione di BMD solo dell'anca mentre quattro studi^(33,60,106,107) hanno analizzato il rischio di osteoporosi) e sette studi^(28,39,42,45,47,48,99) dichiaranti invece un'assenza di aumento di tali eventi avversi (cinque studi^(28,39,42,47,48) hanno analizzato il parametro BMD e due il rischio di osteoporosi^(45,99), in particolare uno afferma che il rischio di osteoporosi aumenta esclusivamente dopo 2 anni⁽³⁹⁾). Di questi ultimi studi riportati, Choi⁽⁴²⁾ presenta dei risultati contrastanti, ovvero con una diminuzione del parametro TBS ma non di BMD.

Per quanto concerne gli eventi avversi non muscoloscheletrici gli articoli di Rogers e Waljee^(94,108) ne analizzano l'incidenza in correlazione con un tempo di esposizione a glucocorticoidi minore di 30 giorni, entrambi affermano un aumento del rischio di tromboembolia; lo studio di Suda⁽¹⁰²⁾ analizza un'esposizione tra 1 e 3 mesi e afferma un'assenza di aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari; Suda e Wilson^(102,109) analizzano invece un'esposizione tra 3 e 12 mesi, in contrasto tra loro, in quanto Wilson⁽¹⁰⁹⁾ afferma un aumento del rischio di ictus, infarto miocardico e morte mentre l'altro⁽¹⁰²⁾ un'assenza dell'aumento di eventi avversi cardiovascolari; infine

quattro studi^(41,80,92,95) analizzano un'esposizione maggiore di 12 mesi, tutti confermando un aumento di rischio di eventi avversi non muscoloscheletrici (due studi dichiarano un aumento dell'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali, uno di infarto miocardico e due di eventi avversi cardiovascolari).

Analizzando i risultati in base alla durata della somministrazione di farmaci corticosteroidi, si è riscontrato che non risultano esserci correlazioni tra l'incidenza degli eventi avversi e il tipo di somministrazione utilizzato.

3.4.2 Risultati suddivisi in base alla distanza in tempo dall'assunzione di corticosteroidi

In merito al rischio di fratture, cinque studi^(27,31,90,97,109) hanno analizzato questo fattore in correlazione ad un'assunzione attuale (0-3 mesi) di corticosteroidi, i quali hanno tutti confermato un aumento del rischio; quattro studi^(27,31,97,109) hanno invece analizzato un'assunzione recente (3-6 mesi), con tre studi^(27,31,97) dichiaranti un aumento del rischio ed uno⁽¹⁰⁹⁾ una sua assenza. I medesimi^(27,31,90,97,109) analizzavano anche un'assunzione passata (6-12 mesi), con tre studi^(27,31,97) che affermano la presenza di un aumento del rischio e due^(90,109) che la smentivano; sempre questi^(27,31,90,97,109) valutavano poi un'assunzione di corticosteroidi nel passato lontano con risultati concordanti tra loro per un'assenza di aumento del rischio di fratture.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare osteoporosi, una riduzione dei parametri BMD e TBS ed altri eventi avversi muscoloscheletrici è presente solo lo studio di Wilson⁽¹⁰⁹⁾, il quale suggerisce un aumento del rischio di sviluppare osteoporosi nel caso di un'assunzione attuale di corticosteroidi, che tuttavia scompare dopo i tre mesi dall'ultima somministrazione.

Sono invece presenti due studi^(31,109) riguardanti l'incidenza di eventi avversi non muscoloscheletrici: l'articolo di Wilson⁽¹⁰⁹⁾ afferma che si ha un aumento dell'incidenza di ictus, infarto miocardico, sanguinamento gastrointestinale e morte (OR 1.83) con un'assunzione attuale di corticosteroidi, che scompare una volta superati tre mesi dall'ultima assunzione; mentre Bloechliger⁽³¹⁾ afferma che l'aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari si riduce soltanto una volta raggiunti i dodici mesi dall'ultima somministrazione.

Non sono presenti studi riguardanti l'incidenza di necrosi avascolare in correlazione con la distanza dall'assunzione di farmaci corticosteroidi.

3.4.3 Risultati suddivisi in base alla dose cumulativa

A causa dell'ingente quantitativo di studi presenti si è deciso di suddividere i risultati in due categorie in base alla via di somministrazione dei farmaci corticosteroidi: inalatoria [1] e orale, intravenosa, intra-articolare, o epidurale [2].

Non sono presenti studi che hanno analizzato l'effetto di una somministrazione topica sull'incidenza di eventi avversi.

Partendo da studi che hanno valutato la somministrazione di corticosteroidi per via orale, intravenosa, intra-articolare o epidurale, otto di questi^(33,45,46,58,65,70,85,97) hanno analizzato l'incidenza di necrosi avascolare in relazione alla dose cumulativa di corticosteroidi; uno⁽⁴⁵⁾ afferma l'assenza di un aumento del rischio con una dose cumulativa minore di 1g, tre^(33,45,58) hanno invece analizzato l'esposizione ad una dose tra 1 e 10g, due dei quali^(33,58) sostengono un aumento del rischio di insorgenza di necrosi avascolare ed uno⁽⁴⁵⁾ contrario; altri cinque studi^(45,46,65,70,97) hanno preso in considerazione dosi da 10 a 20g, con uno studio⁽⁹⁷⁾ che afferma l'aumento del rischio e quattro^(45,46,65,70) che invece sostengono una sua assenza; infine quattro studi^(45,46,70,85) hanno analizzato un'esposizione ad una dose maggiore di 20 g, con tre studi^(45,46,85) che concludono l'assenza di un aumento del rischio ed uno⁽⁷⁰⁾ che invece sostiene il contrario.

Diversi studi hanno analizzato l'incidenza del rischio di fratture, in dodici^(27,30,31,37,64,67,73,90,93,97,102,109) di questi è stata trovata un'incidenza a seguito di un'esposizione minore di 1g, con sette studi^(27,30,31,37,67,73,97) che confermano un aumento del rischio di insorgenza di fratture e cinque^(64,90,93,102,109) che invece sostenevano il contrario; diciassette studi^(27,30-33,35,37,64,67,90,93,95,97,102,107,109,110) hanno invece analizzato un'esposizione tra 1 e 10g, con tredici studi^(27,30-33,35,37,67,90,95,97,107,110) a favore di un aumento del rischio, di cui uno⁽²⁷⁾ riporta come parametro OR 2.57 per l'incidenza di fratture vertebrali e un altro⁽³⁷⁾ OR 1.99 per una dose cumulativa maggiore di 7.5g, e quattro studi^(64,93,102,109) che erano a sfavore di un aumento del rischio, in particolare uno⁽⁹³⁾ affermava che vi era un aumento del rischio di fratture esclusivamente per una dose cumulativa maggiore di 5g ed un altro⁽¹⁰⁹⁾ per una dose maggiore di 7g.

Nove studi^(32,50,64,67,80,90,93,97,109) hanno analizzato l'esposizione ad una dose cumulativa tra 10 e 20g, tutti concordanti per un aumento del rischio di fratture; infine dieci studi^(54,64,67,77,89,97,98,103,104,109) hanno valutato un'esposizione maggiore di 20g, con otto studi^(64,67,89,97,98,103,104,109) a favore di un aumento del rischio di fratture, di cui uno⁽⁸⁹⁾ solo per fratture non vertebrali auto-dichiarate, e due^(54,77) a sfavore.

Undici studi^(37,45,48,49,59,64,73,74,93,102,109) hanno invece analizzato un'esposizione ad una dose cumulativa minore di 1g in relazione all'insorgenza di osteoporosi o ad una diminuzione dei parametri BMD o TBS, sette di questi^(37,45,59,64,73,74,109) erano a favore di un aumento dell'insorgenza di tali eventi, più precisamente cinque ^(37,45,64,73,109) sostenevano l'aumento di incidenza di osteoporosi e due^(59,74) di una riduzione di BMD, quattro studi^(48,49,93,102) erano a sfavore di ciò; in particolare due^(93,102) sostengono un mancato aumento dell'insorgenza di osteoporosi, uno⁽⁴⁸⁾ l'assenza di una riduzione di BMD ed un altro⁽⁴⁹⁾ di TBS.

Sedici studi^(33,36,37,42,43,45,59,64,68,93,99,102,107,109-111) hanno analizzato l'esposizione ad una dose cumulativa tra 1 e 10g, con sei^(33,37,45,93,109,110) studi a favore di un aumento del rischio di insorgenza di osteoporosi (di cui uno⁽⁶⁴⁾ sostiene un OR 4.2 per una dose cumulativa da 6.3 a 11.3g, uno⁽⁴⁵⁾ un OR 6.63 per una dose tra 3.6 e 18.3g ed un altro⁽³⁷⁾ un OR 4.79 per una dose maggiore di 2.5g). Tra questi, cinque ^(42,43,59,68,111) erano a favore di una riduzione di BMD o TBS (di cui uno⁽⁴³⁾ afferma una riduzione di TBS solo qualora la dose cumulativa superi i 3g) e due^(64,107) a favore sia di un aumento del rischio di osteoporosi che di una diminuzione di BMD o TBS. Tre studi^(36,99,102) invece negano un aumento del rischio di osteoporosi o una riduzione di BMD o TBS; sei studi^(29,45,64,88,93,109) hanno invece analizzato un'esposizione tra 10 e 20g, di questi quattro studi^(45,64,93,109) affermano un aumento del rischio di sviluppare osteoporosi (dei quali uno⁽⁶⁴⁾ sostiene un OR 8.9 per una dose maggiore di 11.3g) e uno⁽²⁹⁾ di una riduzione di BMD; mentre uno studio⁽⁸⁸⁾ afferma l'assenza di una riduzione di BMD; infine sei studi^(45,54,68,75,98,109) hanno analizzato un'esposizione maggiore a 20g, dei quali due^(45,109) sostengono un aumento del rischio di insorgenza di osteoporosi e quattro^(54,68,75,98) un'assenza di tali eventi avversi, in modo più specifico due^(75,98) sostengono l'assenza di una riduzione di BMD, uno⁽⁶⁸⁾ di TBS ed un altro⁽⁵⁴⁾ un mancato aumento dell'incidenza di osteoporosi; uno⁽⁷⁵⁾ di questi studi sostiene inoltre

che un aumento del rischio di osteoporosi e di una riduzione di BMD si hanno solo con una dose cumulativa maggiore di 40g.

Infine, per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi non muscoloscheletrici, questi sono stati analizzati da sei studi^(31,80,93,95,102,109). In maniera più specifica, l'esposizione ad una dose cumulativa inferiore a 1g è stata analizzata in quattro studi^(31,93,102,109), con risultati contrastanti, infatti due studi^(31,109) sostengono un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari, ictus e infarto miocardico, mentre altri due^(93,102) sostengono che non è presente un aumento dell'insorgenza di questi eventi; l'esposizione ad una dose di 1-10g è stata analizzata da cinque studi^(31,93,95,102,109), anche qui con risultati contrastanti, in quanto l'aumento di malattie cardiovascolari è sostenuto da tre studi^(31,93,95) e smentito da uno⁽¹⁰²⁾, di infarto miocardico è sostenuto da uno studio⁽¹⁰⁹⁾ e smentito da un altro⁽⁹³⁾, di ictus e di morte sono sostenuti entrambi da uno studio⁽¹⁰⁹⁾, il quale dichiara un OR 2.33 per una dose cumulativa maggiore di 7g: l'esposizione ad una dose di 10-20g è stata analizzata da tre studi^(80,93,109), i quali sostengono un aumento del rischio di infarto miocardico, ictus, malattie cardiovascolari e morte; infine solo uno studio⁽¹⁰⁹⁾ analizza un'esposizione maggiore di 20g in relazione alla comparsa di eventi avversi non muscoloscheletrici, il quale afferma un aumento del rischio di ictus, infarto miocardico e morte.

Per quanto invece concerne i farmaci somministrati per via inalatoria, non sono presenti studi che analizzano l'insorgenza di necrosi avascolare e di eventi avversi non muscoloscheletrici.

Tre studi^(57,81,86) hanno analizzato l'esposizione ad una dose cumulativa minore di 1mg in relazione al rischio di fratture, con due studi^(57,86) che sostengono l'assenza di tale aumento ed uno⁽⁸¹⁾ il contrario; quattro studi^(37,57,81,86) hanno analizzato un'esposizione ad una dose cumulativa di 1-10mg con risultati contrastanti, in quanto due^(57,81) sostengono un aumento del rischio di fratture e due^(37,86) il contrario; due studi^(37,86) hanno analizzato un'esposizione ad una dose di 10-50mg, concordando su un'assenza di aumento di incidenza del rischio di fratture; sempre questi due studi^(37,86) hanno anche analizzato l'esposizione ad una dose di 50-100mg, questa volta con uno studio⁽³⁷⁾ a favore di un aumento del rischio ed uno⁽⁸⁶⁾ a sfavore; infine tre studi^(37,51,86) hanno

analizzato un'esposizione maggiore a 100mg, con uno studio⁽³⁷⁾ a favore di un aumento del rischio di insorgenza di fratture e due^(51,86) a sfavore.

Uno studio⁽⁶⁹⁾ ha indagato la relazione tra l'esposizione ad una dose cumulativa minore di 1mg e il rischio di insorgenza di osteoporosi o di riduzione di BMD o TBS, concludendo l'assenza di una riduzione di BMD; tre studi^(37,69,78) hanno analizzato con risultati contrastanti un'esposizione tra 1 e 10mg, con uno studio⁽⁶⁹⁾ che sostiene l'assenza di una riduzione di BMD, uno⁽³⁷⁾ un aumento del rischio di osteoporosi ed uno⁽⁷⁸⁾ che sostiene invece una riduzione del rischio di insorgenza di osteoporosi, pertanto ritiene che l'assunzione di questa dose di glucocorticoidi sia un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di osteoporosi; questi risultati contrastanti si hanno anche negli studi che hanno analizzato un'esposizione tra 10 e 50mg, con uno studio⁽³⁷⁾ a favore di un aumento del rischio di osteoporosi, uno⁽⁷⁸⁾ che invece sostiene una riduzione di tale rischio ed infine un altro⁽⁶⁹⁾ che sostiene l'assenza di una riduzione di BMD; due studi^(37,78) hanno analizzato l'esposizione a 50-100mg di corticosteroidi sotto forma inalatoria, con uno studio⁽³⁷⁾ che sostiene l'aumento del rischio di osteoporosi ed uno⁽⁷⁸⁾ che invece sostiene una diminuzione di tale rischio; infine quattro studi^(37,39,42,78) hanno analizzato un'esposizione maggiore a 100mg, con uno studio⁽³⁷⁾ che sostiene un aumento del rischio di osteoporosi, due studi^(39,42) un'assenza di una riduzione di BMD o TBS e uno studio⁽⁷⁸⁾ che sostiene l'azione protettiva dei glucocorticoidi assunti per via inalatoria nell'insorgenza di osteoporosi.

3.4.4 Risultati suddivisi in base alla dose giornaliera

Anche in questo caso, a causa dell'ingente quantitativo di studi presenti si è deciso di suddividere i risultati in due categorie in base alla somministrazione dei farmaci corticosteroidi: per via inalatoria (1) e per via orale, intravenosa, intra-articolare o epidurale (2). Non sono presenti studi che hanno analizzato l'effetto di una somministrazione topica sull'incidenza di eventi avversi.

Per quanto concerne l'aumento del rischio di insorgenza di necrosi avascolare, due studi^(38,101) hanno analizzato la correlazione tra questi ed una somministrazione giornaliera minore di 7.5mg/d, entrambi a favore di un aumento del rischio; cinque studi^(38,46,85,100,101) hanno invece analizzato l'esposizione ad una dose di 7-15mg/d, con due studi^(38,101) a favore di un aumento del rischio e tre^(46,85,100) a sfavore, infine sette

studi^(38,46,65,70,85,92,101) hanno analizzato un'esposizione maggiore a 15mg/d con risultati contrastanti, infatti tre studi^(38,92,101) sono a favore di un aumento del rischio e quattro^(46,65,70,85) no, uno⁽⁴⁶⁾ di essi in particolare afferma l'aumento del rischio solo se la dose giornaliera è maggiore a 30mg/d.

Sono presenti diversi studi che hanno analizzato il rischio di fratture in correlazione con la dose giornaliera, nove studi^(27,30,32,38,71,91,93,97,101) hanno analizzato l'esposizione ad un dose tra 0 e 2.5 mg/d, con sei studi^(27,30,32,91,93,97) a favore di un aumento del rischio e tre^(38,71,101) a sfavore; diciotto studi^(27,30,32,34,38,40,54,62,66,71,80,87,91,93,97,101,102,107) si sono invece focalizzati sull'esposizione ad una dose di 2.5-7.5 mg/d, con dodici studi^(27,30,32,34,40,62,80,87,91,93,97,107) che sostengono un aumento del rischio e sei^(38,54,66,71,101,102) invece il contrario; dodici studi^(27,30,32,38,71,90,91,93,97,98,101,103) invece hanno analizzato l'esposizione ad una dose giornaliera di 7.5-15 mg/d, con la maggioranza degli studi^(27,30,32,71,90,91,93,97,98,103) a favore di un aumento del rischio (uno⁽³⁸⁾ degli studi sostiene un aumento del rischio solo qualora la dose risulti essere maggiore di 10 mg/d); infine quindici studi^(27,30,32,38,52,71,90-93,97,101,104,108,112) hanno analizzato una somministrazione maggiore a 15 mg/d, con un'ampia maggioranza degli studi^(27,30,32,38,71,90-93,97,104,108,112) che sostengono l'aumento del rischio di insorgenza di fratture, di cui uno⁽²⁷⁾ in particolare riporta un OR 3.76 per l'insorgenza di fratture vertebrali.

Per quanto riguarda invece l'incidenza di osteoporosi, la riduzione di BMD e TBS ed altri eventi avversi muscoloscheletrici in relazione alla dose giornaliera di farmaci corticosteroidi, sono presenti diversi studi. Otto studi^(38,44,60,63,93,96,101,111) hanno analizzato l'incidenza di tali eventi avversi in correlazione con una dose minore di 2.5 mg/d, con cinque studi^(38,44,60,93,101) a favore di un aumento dell'incidenza di osteoporosi (di cui uno⁽⁶⁰⁾ sostiene anche una riduzione di BMD) e tre studi^(63,96,111) che sostengono l'assenza di una riduzione di BMD; diciannove studi^(34,38,40,43,44,47,48,54,60,63,68,75,76,93,96,101,102,107,111) hanno analizzato una dose giornaliera di 2.5-7.5 mg/d, con risultati contrastanti in quanto nove studi^(34,38,40,43,44,60,93,101,107) sono a favore dell'aumento di insorgenza di tali eventi avversi, in particolare cinque^(34,38,44,93,101) sono a favore di un aumento dell'osteoporosi, due^(40,43) di una riduzione di BMD ed un altro studio⁽⁶⁰⁾ a favore di entrambe le cose; mentre dieci studi^(47,48,54,63,68,75,76,96,102,111) sono a sfavore, in particolar modo sette^(47,48,63,68,75,76,111) a

sfavore di una riduzione di BMD o TBS, due ^(54,102) dell'insorgenza di osteoporosi ed uno⁽⁹⁶⁾ a sfavore dell'insorgenza di altri eventi avversi muscoloscheletrici non specificati, due studi^(68,76) tuttavia sostengono che è presente una riduzione di BMD e TBS con una dose giornaliera maggiore di 5 mg/d; undici studi^(38,41,44,63,68,76,93,96,98,101,111) hanno invece analizzato una somministrazione di 7.5-15 mg/d, con la maggioranza degli studi a favore di un aumento di questi effetti avversi, più nello specifico quattro studi^(38,44,93,101) sono a favore dell'insorgenza di osteoporosi, quattro^(63,68,76,111) di una riduzione di BMD o TBS e due^(41,96) dell'insorgenza di eventi avversi muscoloscheletrici non specifici (solo uno⁽⁹⁸⁾ studio sostiene l'assenza di una riduzione di BMD); infine tredici studi^(28,38,41,44,59,61,68,76,92,93,96,101,111) hanno analizzato una dose maggiore di 15 mg/d, anche qui con risultati a favore di un aumento del rischio degli eventi avversi descritti, infatti mentre due^(28,61) studi sostengono l'assenza di una riduzione di BMD, quattro^(59,68,76,111) sostengono il contrario, altri quattro^(38,44,93,101) sostengono un aumento di insorgenza di osteoporosi ed altri tre^(41,92,96) un aumento di insorgenza di altri eventi avversi muscoloscheletrici non specificati.

Infine, ci sono diversi studi che hanno analizzato l'insorgenza di eventi avversi non muscoloscheletrici in correlazione alla dose giornaliera somministrata di glucocorticoidi, cinque studi^(38,44,93,96,101) hanno preso in considerazione una somministrazione minore di 2.5 mg/d con risultati contrastanti, un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari è sostenuto da due studi^(38,93), con uno di questi⁽³⁸⁾ che sostiene anche un aumento del rischio di insufficienza cardiaca (sostenuta anche da un altro studio⁽⁹³⁾) ma che afferma un'assenza di aumento del rischio di ischemie e aterosclerosi, un aumento di infarto miocardico è confermato da due studi^(44,93), dei quali uno afferma anche l'assenza di un aumento di fenomeni di ictus, due studi^(96,101) invece sostengono che non vi è un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale; sette studi^(38,44,80,93,96,101,102) analizzano la somministrazione di una dose tra 2.5 e 6.5 mg/d, di questi due^(80,93) sostengono un aumento del rischio di infarto miocardico, due^(38,93) un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, che però viene contrastato da altri due studi^(96,102) che sostengono il contrario, due studi^(38,93) sostengono l'aumento del rischio di insufficienza cardiaca, un altro⁽⁴⁴⁾ afferma l'assenza di un aumento di ictus, un altro⁽³⁸⁾ di ischemie cardiache e aterosclerosi, ed altri due^(96,101) di sanguinamento intestinale; sei studi^(38,41,44,93,96,101) hanno analizzato una

dose giornaliera di 7.5-15 mg/d con risultati contrastanti, due studi^(41,96) sostengono l'aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale mentre uno⁽¹⁰¹⁾ è a sfavore di ciò, quattro studi^(38,41,93,96) sostengono l'aumento delle malattie cardiovascolari, due^(38,93) a favore di un aumento di insufficienza cardiaca, uno⁽⁴⁴⁾ a favore di infarto miocardico mentre un altro⁽⁴⁴⁾ a sfavore di un aumento di ictus, inoltre uno studio⁽³⁸⁾ sostiene che se la dose giornaliera è maggiore di 10mg/d aumenta il rischio di ischemie cardiache e aterosclerosi; infine nove studi^(38,41,44,84,92,93,96,101,108) hanno analizzato l'esposizione ad una dose maggiore di 15 mg/d, con tre studi^(41,92,96) a favore di un aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale mentre uno⁽¹⁰¹⁾ è a sfavore, altri quattro^(41,92,93,96) studi sono a favore di malattie cardiovascolari, due^(38,93) a favore di insufficienza cardiaca e ed un altro⁽⁹³⁾ di infarto miocardico, uno studio⁽¹⁰⁸⁾ sostiene anche l'aumento di incidenza di tromboembolie mentre un altro⁽⁸⁴⁾ di coronaropatie, infine uno studio⁽⁴⁴⁾ nega l'aumento di rischio di ictus.

Per quanto invece concerne i farmaci somministrati per via inalatoria, come accaduto per il caso dell'analisi del rischio di eventi avversi in correlazione con la dose cumulativa, non sono presenti studi che analizzano l'insorgenza di necrosi avascolare e di eventi avversi non muscoloscheletrici in relazione con la dose giornaliera di corticosteroidi.

Sono presenti tre studi^(55,56,105) in totale che indagano la relazione tra una somministrazione giornaliera di farmaci corticosteroidi sotto forma inalatoria e l'insorgenza di fratture. Per quanto riguarda la somministrazione di 1-250 µg/d, questa è stata indagata da due studi^(55,105), uno⁽⁵⁵⁾ a favore di un aumento del rischio di fratture mentre l'altro⁽¹⁰⁵⁾ a sfavore; un solo studio⁽¹⁰⁵⁾ indaga la somministrazione di una dose di 250-500 µg/d, negando un aumento del rischio, due studi^(55,105) hanno invece indagato una somministrazione di 500-1000 µg/d, entrambi sostenenti un aumento del rischio; infine due studi^(56,105) hanno preso in considerazione una dose maggiore di 1000 µg/d, uno⁽¹⁰⁵⁾ sostiene un aumento del rischio di insorgenza di fratture mentre l'altro⁽⁵⁶⁾ sostiene che tale rischio risulta aumentati solo qualora la dose giornaliera superi i 1500 µg/d.

L'aumento del rischio di sviluppo di osteoporosi e di una riduzione di TBS o BMD sono stati presi in considerazione da quattro studi^(28,55,69,83), di questi uno solo⁽⁵⁵⁾ ha

analizzato l'effetto di una somministrazione di 1-250 µg/d, sostenendo l'assenza di una riduzione di BMD; nessuno studio ha analizzato gli effetti di una dose di 250-500 µg/d; mentre tutti e quattro hanno analizzato una dose giornaliera tra 500 e 1000 µg/d, con uno studio⁽⁸³⁾ a favore della riduzione di BMD (anche se solo in soggetti con età minore di 50 anni) e tre^(28,55,69) a sfavore di ciò; infine uno solo⁽⁸³⁾ dei quattro studi ha analizzato una dose maggiore a 1000 µg/d, sostenendo un aumento del rischio di riduzione di BMD in soggetti di età inferiore ai 50 anni.

3.5 Sintesi dei risultati

Per sintetizzare meglio i risultati, si è deciso di suddividerli nelle stesse quattro categorie utilizzate precedentemente: tempo di somministrazione del farmaco corticosteroidico [1]; distanza in tempo dalla somministrazione del farmaco [2]; dose cumulativa [3], suddivisa a sua volta per tipologia di somministrazione del corticosteroidico in inalatoria e altro (orale, intravenosa, ecc.) e dose giornaliera [4], divisa a sua volta come la dose cumulativa per tipo di somministrazione.

Iniziando dal tempo di somministrazione di farmaci glucocorticoidi, ci sono delle deboli evidenze a favore di un aumento del rischio di insorgenza di necrosi avascolare per una somministrazione che va da 1 a 12 mesi, ed evidenze contrastanti per una somministrazione maggiore di 12 mesi.

Sono invece presenti delle evidenze moderate per un aumento del rischio di insorgenza di fratture con un'esposizione a corticosteroidi di qualsiasi durata inferiore a 12 mesi, mentre diventano forti per un'esposizione maggiore a 12 mesi.

Per quanto riguarda l'aumento del rischio di insorgenza di osteoporosi o altri eventi avversi muscoloscheletrici e la riduzione di BMD o TBS, ci sono evidenze contrastanti per un tempo di somministrazione minore di 30 giorni e maggiore di 3 mesi, mentre ci sono delle evidenze moderate a sfavore di un aumento del rischio di insorgenza di uno di questi eventi avversi per un'esposizione tra 1 e 3 mesi.

Sono invece presenti evidenze deboli per un aumento del rischio di insorgenza di eventi avversi non muscoloscheletrici per un tempo di somministrazione minore di 30 giorni, evidenze moderate per un tempo maggiore di 12 mesi, evidenze contrastanti per un tempo da 3 a 12 mesi ed evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio per un tempo di somministrazione tra 1 e 3 mesi.

Passando ad un'analisi dei risultati in base alla distanza in tempo dall'ultima somministrazione di farmaci corticosteroidi, sono presenti evidenze forti per un aumento del rischio di fratture con un'esposizione attuale (0-3 mesi), evidenze moderate per un aumento del rischio con un'esposizione recente (3-6) mesi, evidenze contrastanti con un'esposizione passata (6-12 mesi) e forti evidenze a sfavore di un aumento del rischio con un'esposizione nel passato lontano (maggiore di 12 mesi). Sono presenti invece evidenze deboli per un aumento del rischio di sviluppo di osteoporosi con

un'esposizione attuale ed evidenze sempre deboli per un'assenza di aumento del rischio con un'esposizione recente.

Per quanto concerne gli eventi avversi non muscoloscheletrici sono presenti evidenze deboli per un aumento del rischio di insorgenza con un'esposizione attuale, evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio con un'esposizione nel passato distante, ed evidenze contrastanti con un'esposizione recente e passata.

Analizzando invece la relazione tra dose cumulativa di farmaci corticosteroidi somministrati per forma orale, topica, intravenosa, ecc. (tranne inalatoria) e l'insorgenza di eventi avversi, si può concludere che sono presenti evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio di necrosi avascolare con una dose cumulativa minore di 1g, evidenze deboli a favore di un aumento del rischio per una dose da 1 a 10g ed evidenze moderate a sfavore di un aumento del rischio per una dose maggiore di 10g. Sono invece presenti evidenze contrastanti per un aumento del rischio di fratture con una dose cumulativa minore di 1g ed evidenze forti per un aumento del rischio di insorgenza di fratture per una dose cumulativa maggiore di 1g; ciò è particolarmente vero per una dose tra 10 e 20g, con ben nove studi^(32,50,64,67,80,90,93,97,109) a favore di un aumento del rischio. Per quanto riguarda invece il rischio di sviluppo di osteoporosi, di riduzione di BMD e TBS e di insorgenza di altri eventi avversi muscoloscheletrici, sono presenti evidenze contrastanti per una dose cumulativa minore di 1g e maggiore di 20g, evidenze forti per un aumento del rischio con una dose tra 1 e 10g ed evidenze moderate sempre per un aumento del rischio con una dose tra 10 e 20g. Sono invece presenti evidenze contrastanti sul rischio di sviluppo di eventi avversi non muscoloscheletrici con una dose cumulativa minore di 10g, ed evidenze deboli per un aumento del rischio con una dose maggiore di 10g.

Passando ad analizzare invece la relazione tra dose cumulativa di farmaci corticosteroidi somministrati per forma inalatoria e l'insorgenza di eventi avversi, è stato possibile concludere la presenza di evidenze contrastanti per lo sviluppo di fratture con una dose cumulativa minore di 10 mg e maggiore di 50mg, ed evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio di insorgenza di fratture con una dose cumulativa tra 10 e 50mg. Sono presenti invece evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio di sviluppo di altri eventi avversi muscoloscheletrici (osteoporosi, riduzione di BMD o TBS, miopatie, ecc.) con un'esposizione ad una dose cumulativa minore di 1mg, ed

evidenze contrastanti per una dose cumulativa maggiore di 1mg. In particolare lo studio di Liu⁽⁷⁸⁾ sostiene che l'esposizione a farmaci corticosteroidi somministrati per via inalatoria con una dose cumulativa maggiore di 1 mg sia protettiva nei confronti dell'insorgenza di osteoporosi.

Analizzando l'insorgenza di eventi avversi in relazione alla dose giornaliera di farmaci corticosteroidi somministrati per via orale, intravenosa, ecc. (tranne inalatoria), si può notare la presenza di evidenze deboli per un aumento del rischio di necrosi avascolare con una dose giornaliera minore di 7.5mg/d ed evidenze contrastanti con una dose maggiore di 7.5mg/d; sono presenti evidenze contrastanti anche per l'insorgenza di osteoporosi o altri eventi avversi muscoloscheletrici e la riduzione di BMD o TBS con una dose giornaliera minore di 7.5mg/d, evidenze che invece diventano forti a favore di un aumento del rischio di tali eventi avversi per una dose giornaliera maggiore di 7.5mg/d. In particolare, sono presenti ben dieci studi^(38,41,44,63,68,76,93,96,101,111) a favore di un aumento del rischio con una dose tra 7.5 e 15mg/d contro uno studio a sfavore⁽⁹⁸⁾, e undici studi^(38,41,44,59,68,76,92,93,96,101,111) a favore di un aumento del rischio con una dose maggiore di 15 mg/d con due studi^(28,61) a sfavore. Sono invece presenti evidenze moderate per un aumento del rischio di insorgenza di fratture con una dose giornaliera minore di 2.5 mg/d ed evidenze forti sempre per un aumento del rischio con dose maggiore di 2.5 mg/d, in particolare con una dose tra 7.5 e 15 mg/d e maggiore di 15mg/d, con rispettivamente dieci^(27,30,32,71,90,91,93,97,98,103) e tredici studi^(27,30,32,38,71,90-93,97,104,108,112) a favore di un aumento del rischio e due ciascuno^(38,52,101) a sfavore.

Per quanto concerne invece l'insorgenza di eventi avversi non muscoloscheletrici, sono presenti evidenze contrastanti con una dose giornaliera minore di 15 mg/d ed evidenze forti per un aumento del rischio con una dose maggiore di 15mg/d.

Analizzando invece il rapporto tra incidenza di eventi avversi e la dose giornaliera di farmaci corticosteroidi somministrati per via inalatoria, sono presenti evidenze contrastanti per il rischio di fratture con una dose giornaliera minore di 250 µg/d e maggiore di 1000 µg/d, evidenze deboli a favore di un aumento del rischio per una dose tra 500 e 1000 µg/d ed evidenze deboli a sfavore di un aumento del rischio con una dose tra 250 e 500 µg/d. Sono invece presenti evidenze deboli a sfavore del rischio di una riduzione di BMD per una dose minore di 250 µg/d e compresa tra 500 e 1000 µg/d, ed

evidenze deboli a favore di una riduzione di BMD per una dose giornaliera maggiore a 1000 µg/d.

CAPITOLO 4

Discussione

4.1 Discussione

A conoscenza degli autori, questa è la prima revisione sistematica che indaga in modo specifico la correlazione tra le tempistiche di assunzione e il verificarsi di eventi avversi, in pazienti che assumono farmaci corticosteroidi.

Abbiamo identificato evidenze consistenti riguardo la relazione dose-risposta tra la somministrazione di corticosteroidi ed eventi avversi muscolo-scheletrici quali fratture e diminuzione della densità ossea.

Considerando il tempo di somministrazione dei farmaci glucocorticoidi, le evidenze a favore di un aumento del rischio di insorgenza di necrosi avascolare per una somministrazione che va da 1 a 12 mesi sono deboli, mentre sono contrastanti per una somministrazione maggiore di 12 mesi.

Sono invece presenti delle evidenze moderate per un aumento del rischio di insorgenza di fratture con un'esposizione a corticosteroidi di durata <12 mesi, mentre queste evidenze sono forti se l'esposizione è ≥ 12 mesi.

Per quanto riguarda l'aumento del rischio di insorgenza di osteoporosi o altri eventi avversi muscoloscheletrici e la riduzione di BMD o TBS, ci sono evidenze contrastanti per un tempo di somministrazione minore di 30 giorni e maggiore di 3 mesi, mentre ci sono delle evidenze moderate che smentiscono l'aumento del rischio di insorgenza di uno di questi eventi per un'esposizione tra 1 e 3 mesi.

Analizzando i risultati sulla base della distanza dall'ultima somministrazione di, sono presenti evidenze forti per un aumento del rischio di fratture con un'esposizione attuale (0-3 mesi), evidenze moderate per un aumento del rischio con un'esposizione recente (3-6) mesi, evidenze contrastanti con un'esposizione passata (6-12 mesi) e forti evidenze a sfavore di un aumento del rischio con un'esposizione nel passato lontano (maggiore di 12 mesi). Questo potrebbe essere dovuto ad uno smaltimento del farmaco nell'organismo.

Ci sono delle evidenze che suggeriscono un'associazione tra l'utilizzo di queste molecole e patologie sistemiche come cataratta, diabete e ulcera gastrica, ma queste sembrerebbero, in generale, essere poco attendibili.

4.2 Limitazioni

Tra le limitazioni più importanti c'è da annoverare la variabilità delle patologie da cui erano affetti i partecipanti, infatti, avendo incluso tutti gli individui adulti che assumono corticosteroidi, si è riscontrata una grossa eterogeneità riguardante le patologie da cui erano affetti. Un'altra importante limitazione riguarda l'enorme differenza nelle tempistiche di assunzione del farmaco steroideo, queste infatti sono risultate molto variabili andando da un minimo di 6 giorni⁽¹⁰⁸⁾ ad oltre 17 anni⁽⁵²⁾.

Anche i dosaggi tra gli studi sono risultati molto eterogenei, ciò ovviamente è dipeso dalla tipologia di molecola somministrata e dalla patologia da cui erano affetti i pazienti.

Tra le varie categorie di età dobbiamo annoverare la presenza di gruppi di pazienti che superano i 70 anni, ciò ne aumenta il rischio di frattura e/o di avere una densità ossea molto minore alla media; va inoltre specificato che l'età media tra i gruppi era di 55 anni e che il genere femminile rappresentava il 75% del campione. Questo potrebbe essere una grossa limitazione in quanto le pazienti avrebbero potuto essere soggette a menopausa, la quale è risaputo essere una delle principali condizioni che contribuisce ad un abbassamento della densità ossea.

Dobbiamo inoltre sottolineare che circa metà degli studi inclusi nell'analisi finale non riportano la durata della patologia da cui erano affetti i partecipanti, e ciò potrebbe condizionare gli outcome di interesse, in quanto soggetti affetti da patologie reumatologiche sono più soggetti a sviluppare gli outcome studiati da questa revisione, ovvero fratture e riduzione della densità ossea.

4.3 Conclusioni

I farmaci corticosteroidi vengono ampiamente utilizzati per trattare disordini di origine infiammatoria ed autoimmuni. Nonostante i benefici annoverati, l'uso prolungato (ad alte dosi in particolare) è associato a potenziali eventi avversi di origine muscolo-scheletrici, endocrini, gastro-intestinali, così come centrali.

Molti di questi effetti collaterali potrebbero essere minimizzati attraverso un attento monitoraggio ed implementazione delle misure preventive, tra l'utilizzo di dosi minori che risultano comunque efficaci per il trattamento delle condizioni specificate.

I pazienti dovrebbero essere informati riguardo la possibilità di eventi avversi associati all'utilizzo di farmaci corticosteroidi, così come essere avvisati di possibili strategie che lo aiutano a ridurre il rischio.

I pazienti, inoltre, dovrebbero essere istruiti nella ricerca di attenzione da parte del medico qualora iniziassero a sperimentare segni e sintomi correlati ai corticosteroidi.

Ulteriori studi di alta qualità sono necessari a confermare questi risultati preliminari.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US Costs of Corticosteroid-Associated Adverse Events: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* ottobre 2011;33(10):1413–32.
2. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* settembre 2019;38(5):336–9.
3. Brattsand R, Linden M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(Sup2):81–90.
4. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of Patients on Long-Term Glucocorticoid Therapy: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* aprile 2015;94(15):e647.
5. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* dicembre 2013;9(1):30.
6. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* novembre 2017;39(11):2216–29.
7. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):801-3.
8. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, et al. Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 29 giugno 2021;12:691621.
9. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Corticosteroids and bone health in people with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* maggio 2021;181:106374.
10. Ververeli K, Chipps B. Oral corticosteroid-sparing effects of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent and acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* maggio 2004;92(5):512–22.
11. Carr WW, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* dicembre 2016;117(6):589–94.

12. Elsaadany BA, Ahmed EM, Aghbary SMH. Efficacy and Safety of Topical Corticosteroids for Management of Oral Chronic Graft versus Host Disease. *Int J Dent.* 2017;2017:1–6.
13. Gönül M, Gönül E. A case of multiple bone fractures due to the use of topical corticosteroid therapy for psoriasis. *J Dermatol Treat.* 4 maggio 2015;26(3):215–6.
14. Cohen SP, Greuber E, Vought K, Lissin D. Safety of Epidural Steroid Injections for Lumbosacral Radicular Pain: Unmet Medical Need. *Clin J Pain.* settembre 2021;37(9):707–17.
15. Caramori G, Ruggeri P, Arpinelli F, Salvi L, Girbino G. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: a narrative review of the literature. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* maggio 2019;Volume 14:1085–97.
16. Staa TP van, Staa TP van, Staa TP van, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int.* 1 ottobre 2002;13(10):777–87.
17. Maselli F, Piano L, Cecchetto S, Storari L, Rossetini G, Mourad F. Direct Access to Physical Therapy: Should Italy Move Forward? *Int J Environ Res Public Health.* 4 gennaio 2022;19(1):555.
18. Demont A, Bourmaud A, Kechichian A, Desmeules F. The impact of direct access physiotherapy compared to primary care physician led usual care for patients with musculoskeletal disorders : a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 5 giugno 2021;43(12):1637–48.
19. Finucane LM, Downie A, Mercer C, Greenhalgh SM, Boissonnault WG, Pool-Goudzwaard AL, et al. International Framework for Red Flags for Potential Serious Spinal Pathologies. *J Orthop Sports Phys Ther.* luglio 2020;50(7):350–72.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 marzo 2021;n71.
21. Ardern CL, Büttner F, Andrade R, Weir A, Ashe MC, Holden S, et al. Implementing the 27 PRISMA 2020 Statement items for systematic reviews in the sport and exercise medicine, musculoskeletal rehabilitation and sports science fields: the

- PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and SporTs science) guidance. *Br J Sports Med.* febbraio 2022;56(4):175–95.
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* dicembre 2016;5(1):210.
 23. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. 2017;7.
 24. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. 2017;7.
 25. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies. *Case Control Stud.* 2017;6.
 26. Elkamash HM, Abuohashish HM. The Behavior of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder in Dental Clinics. Corbella S, curatore. *Int J Dent.* 30 agosto 2021;2021:1–12.
 27. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos.* dicembre 2018;13(1):30.
 28. Argüder E, Karnak D, Kayacan O, Beder S, Küçük Ö. Decreased Bone Density in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Turk Klin J Med Sci.* 2010;30(2):520–7.
 29. Arslan S, Celiker R, Karabudak R. Cumulative Corticosteroid Doses and Osteoporosis in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Rheumatol.* 1 dicembre 2010;25(4):191–5.
 30. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Saag K, Pannacciulli N, Curtis JR. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions: GIOP COMBINED COHORTS. *J Bone Miner Res.* ottobre 2018;33(10):1881–8.
 31. Bloechliger M, Reinau D, Spoendlin J, Chang SC, Kuhlbusch K, Heaney LG, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res.* dicembre 2018;19(1):75.

32. Bours S, de Vries F, van den Bergh JPW, Lalmohamed A, van Staa TP, Leufkens HGM, et al. Risk of vertebral and non-vertebral fractures in patients with sarcoidosis: a population-based cohort. *Osteoporos Int.* aprile 2016;27(4):1603–10.
33. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum.* ottobre 2016;46(2):246–52.
34. Bruce BB, Kupersmith MJ. Safety of Prednisone for Ocular Myasthenia Gravis. *J Neuroophthalmol.* settembre 2012;32(3):212–5.
35. Calvo L, Pistone G, Arnone S, Colomba D, Amico S, Giacalone A, et al. Polymyalgia rheumatica and vertebral fractures: a 1-year pilot controlled study. *Rheumatol Int.* luglio 2010;30(9):1245–7.
36. Censi S, Manso J, Pandolfo G, Franceschet G, Cavedon E, Zhu YH, et al. Bone turnover markers, BMD and TBS after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in patients with Graves' orbitopathy: a small prospective pilot study. *J Endocrinol Invest.* luglio 2019;42(7):859–65.
37. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. *Thorax.* gennaio 2021;76(1):21–8.
38. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study. *J Rheumatol.* gennaio 2018;45(1):83–9.
39. Chen W, Johnson KM, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Leslie WD. Long-term effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density in older women with asthma or COPD: a registry-based cohort study. *Arch Osteoporos.* dicembre 2018;13(1):116.
40. Cheng TT, Lai HM, Yu SF, Chiu WC, Hsu CY, Chen JF, et al. The impact of low-dose glucocorticoids on disease activity, bone mineral density, fragility fractures, and 10-year probability of fractures in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med.* agosto 2018;66(6):1004–7.
41. Chirikov VV, Shah R, Kwon Y, Patel D. Oral corticosteroid exposure and increased risk of related complications in patients with noninfectious intermediate,

- posterior, or panuveitis: Real-world data analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2 gennaio 2019;26(1):27–46.
42. Choi YJ, Lee HY, Yoon D, Kim A, Shin YS, Park HS, et al. Trabecular Bone Score Is More Sensitive to Asthma Severity and Glucocorticoid Treatment Than Bone Mineral Density in Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(3):343.
43. Corrado A, Rotondo C, Mele A, Cici D, Maruotti N, Sanpaolo E, et al. Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* dicembre 2021;23(1):180.
44. 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.* 3 giugno 2018;55(6):651–8.
45. Davidson JE, Fu Q, Rao S, Magder LS, Petri M. Quantifying the burden of steroid-related damage in SLE in the Hopkins Lupus Cohort. :9.
46. Dogan İ, Kalyoncu U, Kiliç L, Akdoğan A, Karadağ Ö, KiRaz S, et al. Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turk J Med Sci.* :6.
47. Engvall IL, Brismar K, Hafström I, Tengstrand B. Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study. *Scand J Rheumatol.* maggio 2011;40(3):161–8.
48. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, Dartizio C, Viapiana O, Rossini M, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 9 settembre 2016;68(2):65–71.
49. Florance J, Hemke R, Chang CY, Torriani M, Bredella MA. Effects of intra-articular corticosteroid injections on lumbar trabecular density. *Skeletal Radiol.* maggio 2020;49(5):787–93.
50. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Carrasco JL, Prieto-González S, Muxi A, Filella X, et al. Vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis: the role of hypogonadism and corticosteroid boluses. *RMD Open.* settembre 2020;6(2):e001355.

51. Flynn RW, MacDonald TM, Hapca A, MacKenzie IS, Schembri S. Quantifying the real life risk profile of inhaled corticosteroids in COPD by record linkage analysis. *Respir Res.* dicembre 2014;15(1):141.
52. Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, et al. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* luglio 2013;23(4):765–73.
53. Gale S, Wilson JC, Chia J, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther.* dicembre 2018;5(2):327–40.
54. Garelick D, Pinto SM, Farinha F, Pires T, Khan E, Isenberg D. Fracture risk in systemic lupus erythematosus patients over 28 years. *Rheumatology.* 18 giugno 2021;60(6):2765–72.
55. Gonçalves PA, dos Santos Neves R, Neto LV, Madeira M, Guimarães FS, Mendonça LMC, et al. Inhaled glucocorticoids are associated with vertebral fractures in COPD patients. *J Bone Miner Metab.* luglio 2018;36(4):454–61.
56. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Guglielmi G, Siviero P, Rossi S, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids and β 2 Agonists on Vertebral Fracture Risk in COPD Patients: The EOLO Study. *Calcif Tissue Int.* agosto 2010;87(2):137–43.
57. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest.* febbraio 2018;153(2):321–8.
58. Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, Li FL, Zhu L, Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Jt J.* febbraio 2014;96-B(2):259–62.
59. Handa S, Singh G, Arora A, Khandelwal N, Gupta V. Effect of intravenous pulse dexamethasone versus daily oral prednisolone on bone mineral density in dermatology patients: Is it a site-specific response? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(2):174.
60. Heidari B, Heidari P, Hajian-Taliki K, Bayani M, Babaei M. Effect of long-term low-dose prednisolone administration on bone mineral density: Relating to non-

- compliant women with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med* [Internet]. gennaio 2018 [citato 21 maggio 2022];9(2). Disponibile su: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.2.171>
61. Ibañez M, Ortiz AM, Castrejón I, García-Vadillo JA, Carvajal I, Castañeda S, et al. A rational use of glucocorticoids in patients with early arthritis has a minimal impact on bone mass. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R50.
 62. Ishida O, Furuya T, Inoue E, Ochi K, Ikari K, Taniguchi A, et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 4 maggio 2015;25(3):373–8.
 63. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BAC, Lems WF, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. giugno 2013;24(6):1827–33.
 64. Khan N, Abbas AM, Almkhtar RM, Khan A. Prevalence and Predictors of Low Bone Mineral Density in Males With Ulcerative Colitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 giugno 2013;98(6):2368–75.
 65. Kianmehr N, Bidari A, Mofidi M, Bahar N. Silent osteonecrosis of the femoral head following high-dose corticosteroids in patients with systemic rheumatic diseases. :4.
 66. Kim D, Cho SK, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK. Glucocorticoids Are Associated with an Increased Risk for Vertebral Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. maggio 2018;45(5):612–20.
 67. Koh JW, Kim J, Cho H, Ha YC, Kim TY, Lee YK, et al. Effects of Systemic Glucocorticoid Use on Fracture Risk: A Population-Based Study. *Endocrinol Metab*. 30 settembre 2020;35(3):562–70.
 68. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *J Rheumatol*. febbraio 2015;42(2):228–35.
 69. Kuan Y, How S, Azian A, Liam C, Ng T, Fauzi A. Bone mineral density in asthmatic patients on inhaled corticosteroids in a developing country. *Ann Thorac Med*. 2012;7(2):69.

70. Kwon HH, Bang SY, Won S, Park Y, Yi JH, Joo YB, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. settembre 2018;27(10):1644–51.
71. Lai CC, Wang SH, Chen WS, Liu CJ, Chen TJ, Lee PC, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. luglio 2015;74(7):1347–52.
72. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Hip Fracture in the Elderly in a Case-Control Study. *Front Pharmacol*. 11 settembre 2017;8:625.
73. Ledford D, Broder MS, Antonova E, Omachi TA, Chang E, Luskin A. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria-chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 1 novembre 2016;37(6):458–65.
74. Lee JH. Effects of Epidural Steroid Injections on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Patients Taking Anti-Osteoporotic Medications. *Pain Physician*. 15 luglio 2018;1(21;1):E435–47.
75. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. dicembre 2016;17(1):98.
76. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int*. gennaio 2016;27(1):39–48.
77. Li EK, Zhu TY, Tam LS, Hung VW, Griffith JF, Li TK, et al. Bone Microarchitecture Assessment by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Taking Corticosteroids. *J Rheumatol*. luglio 2010;37(7):1473–9.
78. Liu SF, Kuo HC, Liu GH, Ho SC, Chang HC, Huang HT, et al. Inhaled corticosteroids can reduce osteoporosis in female patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. luglio 2016;Volume 11:1607–14.
79. Lu PC, Yang YH, Guo SE, Yang TM. Factors associated with osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a nationwide retrospective study. *Osteoporos Int*. gennaio 2017;28(1):359–67.
80. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, et al. Incident Comorbidity Among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated or Not with

Low-dose Glucocorticoids: A Retrospective Study. *J Rheumatol.* novembre 2010;37(11):2232–6.

81. Miller DP, Watkins SE, Sampson T, Davis KJ. Long-Term use of Fluticasone Propionate/Salmeterol Fixed-Dose Combination and Incidence of Nonvertebral Fractures among Patients with COPD in the UK General Practice Research Database. *Phys Sportsmed.* dicembre 2010;38(4):19–27.

Med Pulm Drug Deliv. aprile 2010;23(2):91–5.

83. Monadi M, Javadian Y, Cheraghi M, Heidari B, Amiri M. Impact of treatment with inhaled corticosteroids on bone mineral density of patients with asthma: related with age. *Osteoporos Int.* luglio 2015;26(7):2013–8.

84. Monção CSA, Martins LN, Penteado MPS, Reis RCP, Santos FMM, Lanna CCD, et al. Incidence of cardiovascular risk factors in female patients with systemic lupus erythematosus: a 3-year follow-up cohort. *Lupus.* ottobre 2018;27(11):1790–8.

85. Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. :6.

86. Ng BC, Leslie WD, Johnson KM, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Chen W. Effects of long-term inhaled corticosteroid treatment on fragility fractures in older women: the Manitoba BMD registry study. *Osteoporos Int.* giugno 2020;31(6):1155–62.

87. Ochi K, Go Y, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, et al. Risk factors associated with the occurrence of distal radius fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Clin Rheumatol.* aprile 2014;33(4):477–83.

88. Olsson A, Oturai D, Sørensen P, Oturai P, Oturai A. Short-term, high-dose glucocorticoid treatment does not contribute to reduced bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* ottobre 2015;21(12):1557–65.

89. on behalf of the GHDP study group, Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord.* dicembre 2015;16(1):300.

90. Oshagbemi OA, Driessen JHM, Pieffers A, Wouters EFM, Geusens P, Vestergaard P, et al. Use of systemic glucocorticoids and the risk of major osteoporotic fractures in patients with sarcoidosis. *Osteoporos Int.* ottobre 2017;28(10):2859–66.
91. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* agosto 2019;78(8):1041–7.
92. Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, Paule R, Samson M, Gayraud M, et al. A French cohort of patients with giant cell arteritis: glucocorticoid treatment and its associated side effects. *Clin Exp Rheumatol.* 19 maggio 2021;39(2):155–60.
93. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* agosto 2018;Volume 11:193–204.
94. Rogers MAM, Lin P, Nallamotheu BK, Kim C, Waljee AK. Longitudinal study of short-term corticosteroid use by working-age adults with diabetes mellitus: Risks and mitigating factors. *J Diabetes.* 2018 Jul;10(7):546-555.
95. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2 agosto 2021;60(8):3738–46.
96. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 1 agosto 2014;53(8):1470–6.
97. Safipour Z, van der Zanden R, van den Bergh J, Janssen P, Vestergaard P, de Vries F, et al. The use of oral glucocorticoids and the risk of major osteoporotic fracture in patients with myasthenia gravis. *Osteoporos Int.* marzo 2022;33(3):649–58.
98. Saidenberg-Kermanac’h N, Semerano L, Nunes H, Sadoun D, Guillot X, Boubaya M, et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R78.
99. Schmidt T, Schmidt C, Strahl A, Mussawy H, Rolvien T, Jandl NM, et al. A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* gennaio 2020;18(1):226-233.e3.
100. Sekiya F, Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Takasaki Y. Investigation of occurrence of osteonecrosis of the femoral head after increasing corticosteroids in patients with

recurring systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* novembre 2010;30(12):1587–93.

101. Shah M, Chaudhari S, McLaughlin TP, Kan HJ, Bechtel B, Dennis GJ, et al. Cumulative Burden of Oral Corticosteroid Adverse Effects and the Economic Implications of Corticosteroid Use in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Ther.* aprile 2013;35(4):486–97.

102. Suda M, Ohde S, Tsuda T, Kishimoto M, Okada M. Safety and efficacy of alternate-day corticosteroid treatment as adjunctive therapy for rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol.* agosto 2018;37(8):2027–34.

103. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Suyama K, Tanaka T, Sueishi M, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med.* giugno 2010;7(3):218–29.

104. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Mayama T, Hashimoto N, Suyama K, et al. Age, Initial Dose and Dose Increase are Independent Risk Factors for Symptomatic Vertebral Fractures in Glucocorticoid-Treated Male Patients. *Intern Med.* 2011;50(8):817–24.

105. Tsai CH, Liao LY, Lin CL, Chung WS. Inhaled corticosteroids and the risks of low-energy fractures in patients with chronic airway diseases: A propensity score matched study. *Clin Respir J.* maggio 2018;12(5):1830–7.

106. Villa P, Moruzzi MC, Lassandro AP, Leoni F, Di Nardo F, De Waure C, et al. Glucocorticoid therapy as a significant risk factor for osteoporosis and fractures in an Italian postmenopausal population. *Gynecol Endocrinol.* luglio 2013;29(7):678–82.

107. Wafa H, Raja A, Dhia K, Nada B, Imene Z, Montacer KM. Risk factors associated with bone loss and occurrence of fragility fractures in rheumatoid arthritis patients. *Egypt Rheumatol.* gennaio 2019;41(1):1–5.

108. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 12 aprile 2017;j1415.

109. Wilson JC, Sarsour K, Gale S, Pethö-Schramm A, Jick SS, Meier CR. Incidence and Risk of Glucocorticoid-Associated Adverse Effects in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* aprile 2019;71(4):498–511.

110. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc.* 1 luglio 2015;36(4):268–74.
111. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, et al. Bone Mineral Density Change in Systemic Lupus Erythematosus: A 5-year Followup Study. *J Rheumatol.* ottobre 2014;41(10):1990–7.
112. Al-Osail AM, Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Al-Omran AS, Azzam Q. Glucocorticoid-related osteoporotic fractures. *Singapore Med J.* 2010 Dec;51(12):948-51.
113. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. :34.

APPENDICE

Tabella 1. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per gli studi di coorte

Item	Spiegazione
<p>1) <i>Were the two groups similar and recruited from the same population?</i></p>	<p>Verificare se i pazienti all'interno e tra i gruppi hanno caratteristiche simili in relazione all'esposizione (ad es. fattore di rischio in esame). I due gruppi selezionati per il confronto dovrebbero essere il più possibile simili in tutte le caratteristiche ad eccezione del loro stato di esposizione, rilevante per lo studio in questione. Gli autori dovrebbero fornire chiari criteri di inclusione ed esclusione che hanno sviluppato prima del reclutamento dei partecipanti allo studio.</p>
<p>2) <i>Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?</i></p>	<p>Uno studio di alta qualità a livello di disegno di coorte dovrebbe menzionare o descrivere come sono state misurate le esposizioni. Le misure di esposizione dovrebbero essere chiaramente definite e descritte in dettaglio. Ciò consentirà ai revisori di valutare se i partecipanti hanno ricevuto o meno l'esposizione di interesse.</p>
<p>3) <i>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</i></p>	<p>Lo studio dovrebbe descrivere chiaramente il metodo di misurazione dell'esposizione. La valutazione della validità richiede la disponibilità di un "gold standard" con cui confrontare la misura. La validità della misurazione dell'esposizione di solito si riferisce al fatto che una misura attuale sia appropriata o se sia necessaria una misura dell'esposizione passata. L'affidabilità si riferisce ai processi inclusi in uno studio epidemiologico per verificare la ripetibilità delle misurazioni delle esposizioni. Questi di solito includono l'affidabilità intra-osservatore e l'affidabilità tra-osservatore.</p>
<p>4) <i>Were confounding factors identified?</i></p>	<p>Si è verificato un confondimento laddove l'effetto dell'esposizione all'intervento stimato è distorto dalla presenza di alcune differenze tra i gruppi di confronto (a parte l'esposizione studiata/di interesse). Tipici fattori di confondimento includono caratteristiche basali, fattori prognostici o esposizioni concomitanti (ad es. fumo). Un confondente è una differenza tra i gruppi di confronto e influenza la direzione dei risultati dello studio. Uno studio di alta qualità a livello di disegno di coorte identifica i potenziali fattori confondenti e li misurerà (ove possibile). Questo è difficile per gli studi in cui fattori comportamentali, attitudinali o di stile di vita possono influire sui risultati.</p>

<p>5) <i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i></p>	<p>Le strategie per affrontare gli effetti dei fattori confondenti possono essere trattate all'interno del disegno dello studio o nell'analisi dei dati. Abbinando o stratificando il campionamento dei partecipanti, è possibile correggere gli effetti dei fattori di confondimento. Quando si tratta di aggiustamento nell'analisi dei dati, valutare le statistiche utilizzate nello studio. La maggior parte sarà una qualche forma di analisi di regressione multivariata per tenere conto dei fattori di confondimento misurati. Cerca una descrizione dei metodi statistici poiché i metodi di regressione come la regressione logistica vengono solitamente impiegati per gestire fattori di confusione/variabili di interesse.</p>
<p>6) <i>Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?</i></p>	<p>I partecipanti dovrebbero essere liberi dai risultati di interesse all'inizio dello studio. Fare riferimento alla sezione "metodi" del documento per queste informazioni, che di solito si trovano nelle descrizioni del reclutamento di partecipanti/campioni, definizioni di variabili e/o criteri di inclusione/esclusione.</p>
<p>7) <i>Were the outcomes measured in a valid and reliable way?</i></p>	<p>Leggi la sezione metodi del documento. Se per es. il cancro del polmone viene valutato sulla base di definizioni o criteri diagnostici esistenti, quindi è probabile che la risposta a questa domanda sia sì. Se il cancro del polmone viene valutato utilizzando scale segnalate dall'osservatore o auto-riferite, il rischio di segnalazione eccessiva o insufficiente è aumentata e l'obiettività è compromessa. È importante stabilire se gli strumenti di misurazione utilizzati fossero strumenti convalidati poiché ciò ha un impatto significativo sulla validità della valutazione dei risultati.</p> <p>Dopo aver stabilito l'obiettività dello strumento di misurazione dell'esito (ad es. cancro ai polmoni), è importante stabilire come è stata condotta la misurazione. Le persone coinvolte nella raccolta dei dati sono state addestrate o istruite all'uso dello strumento o degli strumenti? (es. radiografi). Se esisteva più di un raccoglitore di dati, erano simili in termini di livello di istruzione, esperienza clinica o di ricerca o livello di responsabilità nel pezzo di ricerca oggetto di valutazione?</p>
<p>8) <i>Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?</i></p>	<p>Il periodo di tempo appropriato per il follow-up varierà a seconda della natura e delle caratteristiche della popolazione di interesse e/o dell'intervento, della malattia o dell'esposizione. Per stimare una durata adeguata del follow-up, leggere più documenti e prendere nota dell'intervallo per la durata del follow-up. Anche i pareri di esperti nella pratica clinica o nella ricerca clinica possono aiutare a determinare un'adeguata durata del follow-up. Ad esempio, potrebbe essere necessario un lasso di tempo più lungo per esaminare l'associazione tra l'esposizione professionale all'amianto e il rischio di cancro ai polmoni. È importante, in particolare negli studi di coorte, che il follow-up sia abbastanza lungo da consentire i risultati. Tuttavia, va ricordato che la domanda di ricerca e i risultati esaminati probabilmente determinerebbero il tempo di follow-up.</p>

<p><i>9) Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?</i></p>	<p>È importante in uno studio di coorte che una percentuale maggiore di persone sia seguita. Come linea guida generale, almeno l'80% dei pazienti dovrebbe essere seguito. Generalmente un tasso di abbandono del 5% o meno è considerato insignificante. Si ritiene che un tasso del 20% o superiore abbia un impatto significativo sulla validità dello studio. Tuttavia, negli studi osservazionali condotti su un lungo periodo di tempo è prevedibile un tasso di abbandono scolastico più elevato. La decisione se includere o escludere uno studio a causa di un alto tasso di abbandono è una questione di giudizio basata sui motivi per cui le persone hanno abbandonato e se i tassi di abbandono erano comparabili nei gruppi esposti e non esposti. La segnalazione degli sforzi per seguire i partecipanti che hanno abbandonato può essere considerata un indicatore di uno studio ben condotto. Cerca una descrizione chiara e giustificabile del motivo per cui le persone sono state escluse, escluse, abbandonate, ecc. Se non c'è una descrizione chiara o una dichiarazione al riguardo, questo sarà un "No".</p>
<p><i>10) Were strategies to address incomplete follow up utilized?</i></p>	<p>Alcune persone potrebbero ritirarsi a causa di un cambio di impiego o alcune potrebbero morire; tuttavia, è importante che i loro risultati siano valutati. Possono verificarsi errori di selezione a causa di un follow-up incompleto. Pertanto, i partecipanti con periodi di follow-up diseguali devono essere presi in considerazione nell'analisi, che dovrebbe essere adattata per tenere conto delle differenze nella durata dei periodi di follow-up. Questo di solito viene fatto calcolando i tassi che utilizzano gli anni persona a rischio, ovvero considerando il tempo al denominatore.</p>
<p><i>11) Was appropriate statistical analysis used?</i></p>	<p>Come per qualsiasi considerazione sull'analisi statistica, si dovrebbe considerare se esistesse un metodo statistico alternativo più appropriato che avrebbe potuto essere utilizzato. La sezione sui metodi degli studi di coorte dovrebbe essere sufficientemente dettagliata da consentire ai revisori di identificare quali tecniche analitiche sono state utilizzate (in particolare, regressione o stratificazione) e come sono stati misurati i fattori di confondimento specifici. Per gli studi che utilizzano l'analisi di regressione, è utile identificare se lo studio ha identificato quali variabili sono state incluse e come sono correlate al risultato. Se l'approccio analitico utilizzato era la stratificazione, gli strati di analisi erano definiti dalle variabili specificate? Inoltre, è anche importante valutare l'adeguatezza della strategia analitica in termini di ipotesi associate all'approccio poiché metodi di analisi diversi si basano su ipotesi diverse sui dati e su come risponderanno.</p>

Tabella 2. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per gli studi caso-controllo

Item	Spiegazione
<p>1) <i>Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?</i></p>	<p>Il gruppo di controllo dovrebbe essere rappresentativo della popolazione di origine che ha prodotto i casi. Questo di solito viene fatto mediante abbinamento individuale; in cui i controlli sono selezionati caso per caso sulla base della somiglianza rispetto a determinate caratteristiche diverse dall'esposizione di interesse. La corrispondenza della frequenza o del gruppo è un metodo alternativo. Se i gruppi non sono comparabili, possono verificarsi errori di selezione.</p>
<p>2) <i>Were cases and controls matched appropriately?</i></p>	<p>Come al punto 1, lo studio dovrebbe includere definizioni chiare della popolazione di origine. Le fonti da cui sono stati reclutati casi e controlli dovrebbero essere esaminati attentamente. Ad esempio, i registri del cancro possono essere utilizzati per reclutare partecipanti a uno studio che esamina i fattori di rischio per il cancro del polmone, che caratterizzano gli studi caso-controllo basati sulla popolazione. I partecipanti allo studio possono essere selezionati dalla popolazione target, dalla popolazione di origine o da un pool di partecipanti idonei (come negli studi caso-controllo ospedalieri).</p>
<p>3) <i>Were the same criteria used for identification of cases and controls?</i></p>	<p>È utile determinare se i pazienti sono stati inclusi nello studio sulla base di una specifica diagnosi o definizione. È più probabile che questo riduca il rischio di bias. Le caratteristiche sono un altro approccio utile all'abbinamento dei gruppi e gli studi che non hanno utilizzato metodi diagnostici o definizioni specificati dovrebbero fornire prove sull'abbinamento per caratteristiche chiave. Un caso dovrebbe essere definito chiaramente. È altresì importante che i controlli debbano soddisfare tutti i criteri di ammissibilità definiti per i casi ad eccezione di quelli relativi alla diagnosi della malattia.</p>

<p>4) <i>Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?</i></p>	<p>Lo studio dovrebbe descrivere chiaramente il metodo di misurazione dell'esposizione. La valutazione della validità richiede la disponibilità di un "gold standard" con cui confrontare la misura. La validità di misurazione dell'esposizione di solito si riferisce al fatto che una misura attuale sia appropriata o se sia necessaria una misura dell'esposizione passata.</p> <p>Gli studi caso-controllo possono indagare su molte diverse "esposizioni" che possono o meno essere associate alla condizione. In questi casi, i revisori dovrebbero utilizzare l'esposizione principale di interesse per la loro revisione per rispondere a questa domanda quando utilizzano questo strumento a livello di studio.</p> <p>L'affidabilità si riferisce ai processi inclusi in uno studio epidemiologico per verificare la ripetibilità delle misurazioni delle esposizioni. Questi di solito includono l'affidabilità intra-osservatore e l'affidabilità tra-osservatore.</p>
<p>5) <i>Was exposure measured in the same way for cases and controls?</i></p>	<p>Come al punto 4, lo studio dovrebbe descrivere chiaramente il metodo di misurazione dell'esposizione. Le misure di esposizione dovrebbero essere chiaramente definite e descritte in dettaglio. La valutazione dell'esposizione o dei fattori di rischio avrebbe dovuto essere effettuata secondo le stesse procedure o protocolli sia per i casi che per i controlli.</p>
<p>6) <i>Were confounding factors identified?</i></p>	<p>Si è verificato un confondimento laddove l'effetto dell'esposizione all'intervento stimato è distorto dalla presenza di alcune differenze tra i gruppi di confronto (a parte l'esposizione studiata/di interesse). Tipici fattori di confondimento includono caratteristiche basali, fattori prognostici o esposizioni concomitanti (ad es. fumo). Un confondente è una differenza tra i gruppi di confronto e influenza la direzione dei risultati dello studio. Uno studio di alta qualità a livello di progettazione caso-controllo identificherà i potenziali fattori confondenti e li misurerà (ove possibile). Questo è difficile per gli studi in cui fattori comportamentali, attitudinali o di stile di vita possono influire sui risultati.</p>

<p>7) <i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i></p>	<p>Le strategie per affrontare gli effetti dei fattori confondenti possono essere trattate all'interno del disegno dello studio o nell'analisi dei dati. Abbinando o stratificando il campionamento dei partecipanti, è possibile correggere gli effetti dei fattori di confondimento. Quando si tratta di aggiustamento nell'analisi dei dati, valutare le statistiche utilizzate nello studio. La maggior parte sarà una qualche forma di analisi di regressione multivariata per tenere conto dei fattori di confondimento misurati. Cerca una descrizione dei metodi statistici poiché i metodi di regressione come la regressione logistica sono solitamente impiegati per gestire fattori di confusione/variabili di interesse.</p>
<p>8) <i>Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?</i></p>	<p>Leggi la sezione metodi del documento. Se per es. il cancro del polmone viene valutato sulla base di definizioni o criteri diagnostici esistenti, quindi è probabile che la risposta a questa domanda sia sì. Se il cancro del polmone viene valutato utilizzando scale segnalate dall'osservatore o auto-riferite, il rischio di segnalazione eccessiva o insufficiente aumenta e l'obiettività è compromessa. È importante stabilire se gli strumenti di misurazione utilizzati fossero strumenti convalidati poiché ciò ha un impatto significativo sulla validità della valutazione dei risultati. Dopo aver stabilito l'obiettività dello strumento di misurazione dell'esito (ad es. cancro ai polmoni), è importante stabilire come è stata condotta la misurazione. Le persone coinvolte nella raccolta dei dati sono state addestrate o istruite all'uso dello strumento o degli strumenti? (es. radiografi). Se esisteva più di un raccoglitore di dati, erano simili in termini di livello di istruzione, esperienza clinica o di ricerca o livello di responsabilità nel pezzo di ricerca oggetto di valutazione?</p>
<p>9) <i>Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?</i></p>	<p>È particolarmente importante in uno studio caso-controllo che il tempo di esposizione sia stato sufficiente per mostrare un'associazione tra l'esposizione e l'esito. È possibile che il periodo di esposizione sia troppo breve o troppo lungo per influenzare il risultato.</p>
<p>10) <i>Was appropriate statistical analysis used?</i></p>	<p>Come per qualsiasi considerazione sull'analisi statistica, si dovrebbe considerare se esistesse un metodo statistico alternativo più appropriato che avrebbe potuto essere utilizzato. La sezione dei metodi dovrebbe essere sufficientemente dettagliata da consentire ai revisori di identificare quali tecniche analitiche sono state utilizzate (in particolare, regressione o stratificazione) e come sono stati misurati i fattori di confondimento specifici. Per gli studi che utilizzano l'analisi di regressione, è utile identificare se lo studio ha identificato quali variabili sono state incluse e come sono correlate al risultato. Se l'approccio analitico utilizzato era la stratificazione, gli strati di analisi erano definiti dalle variabili specificate? Inoltre, è anche importante valutare l'adeguatezza della strategia analitica in termini di ipotesi associate all'approccio poiché metodi di analisi diversi si basano su ipotesi diverse sui dati e su come risponderanno.</p>

Tabella 3. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per gli studi cross-sectional

Item	Spiegazione
<p>1) <i>Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?</i></p>	<p>Gli autori dovrebbero fornire chiari criteri di inclusione ed esclusione che hanno sviluppato prima del reclutamento dei partecipanti allo studio. I criteri di inclusione/esclusione dovrebbero essere specificati (ad es. rischio, stadio di progressione della malattia) con sufficiente dettaglio e tutte le informazioni necessarie e critiche per lo studio.</p>
<p>2) <i>Were the study subjects and the setting described in detail?</i></p>	<p>Il campione di studio dovrebbe essere descritto in modo sufficientemente dettagliato in modo che altri ricercatori possano determinare se è paragonabile alla popolazione di loro interesse. Gli autori dovrebbero fornire una chiara descrizione della popolazione da cui sono stati selezionati o reclutati i partecipanti allo studio, inclusi dati demografici, posizione e periodo di tempo.</p>
<p>3) <i>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</i></p>	<p>Lo studio dovrebbe descrivere chiaramente il metodo di misurazione dell'esposizione. La valutazione della validità richiede la disponibilità di un "gold standard" con cui confrontare la misura. La validità della misurazione dell'esposizione di solito si riferisce al fatto che una misura attuale sia appropriata o se sia necessaria una misura dell'esposizione passata.</p> <p>L'affidabilità si riferisce ai processi inclusi in uno studio epidemiologico per verificare la ripetibilità delle misurazioni delle esposizioni. Questi di solito includono l'affidabilità intra-osservatore e l'affidabilità tra-osservatore.</p>
<p>4) <i>Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?</i></p>	<p>È utile determinare se i pazienti sono stati inclusi nello studio sulla base di una specifica diagnosi o definizione. È più probabile che questo riduca il rischio di bias. Le caratteristiche sono un altro approccio utile all'abbinamento dei gruppi e gli studi che non hanno utilizzato metodi diagnostici o definizioni specificati dovrebbero fornire prove sull'abbinamento per caratteristiche chiave.</p>

<p>5) <i>Were confounding factors identified?</i></p>	<p>Si è verificato un confondimento laddove l'effetto dell'esposizione all'intervento stimato è distorto dalla presenza di alcune differenze tra i gruppi di confronto (a parte l'esposizione studiata/di interesse). Tipici fattori di confondimento includono caratteristiche basali, fattori prognostici o esposizioni concomitanti (ad es. fumo). Un confondente è una differenza tra i gruppi di confronto e influenza la direzione dei risultati dello studio. Uno studio di alta qualità a livello di disegno di coorte identificherà i potenziali fattori confondenti e li misurerà (ove possibile). Questo è difficile per gli studi in cui fattori comportamentali, attitudinali o di stile di vita possono influire sui risultati.</p>
<p>6) <i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i></p>	<p>Le strategie per affrontare gli effetti dei fattori confondenti possono essere trattate all'interno del disegno dello studio o nell'analisi dei dati. Abbinando o stratificando il campionamento dei partecipanti, è possibile correggere gli effetti dei fattori di confondimento. Quando si tratta di aggiustamento nell'analisi dei dati, valutare le statistiche utilizzate nello studio. La maggior parte sarà una qualche forma di analisi di regressione multivariata per tenere conto dei fattori di confondimento misurati.</p>
<p>7) <i>Were outcomes measured in a valid and reliable way?</i></p>	<p>Leggi la sezione metodi del documento. Se per es. il cancro del polmone viene valutato sulla base di definizioni o criteri diagnostici esistenti, quindi è probabile che la risposta a questa domanda sia sì. Se il cancro del polmone viene valutato utilizzando scale segnalate dall'osservatore o auto-riferite, il rischio di segnalazione eccessiva o insufficiente è aumentata e l'obiettività è compromessa. È importante stabilire se gli strumenti di misurazione utilizzati fossero strumenti convalidati poiché ciò ha un impatto significativo sulla validità della valutazione dei risultati.</p> <p>Dopo aver stabilito l'obiettività dello strumento di misurazione dell'esito (ad es. cancro ai polmoni), è importante stabilire come è stata condotta la misurazione. Le persone coinvolte nella raccolta dei dati sono state addestrate o istruite all'uso dello strumento o degli strumenti? (es. radiografi). Se esisteva più di un raccoglitore di dati, erano simili in termini di livello di</p>

	<p>istruzione, esperienza clinica o di ricerca o livello di responsabilità nel pezzo di ricerca oggetto di valutazione?</p>
<p>8) <i>Was appropriate statistical analysis used?</i></p>	<p>Come per qualsiasi considerazione sull'analisi statistica, si dovrebbe considerare se esistesse un metodo statistico alternativo più appropriato che avrebbe potuto essere utilizzato. La sezione dei metodi dovrebbe essere sufficientemente dettagliata da consentire ai revisori di identificare quali tecniche analitiche sono state utilizzate (in particolare, regressione o stratificazione) e come sono stati misurati i fattori di confondimento specifici.</p> <p>Per gli studi che utilizzano l'analisi di regressione, è utile identificare se lo studio ha identificato quali variabili sono state incluse e come sono correlate al risultato. Se l'approccio analitico utilizzato era la stratificazione, gli strati di analisi erano definiti dalle variabili specificate? Inoltre, è anche importante valutare l'adeguatezza della strategia analitica in termini di ipotesi associate all'approccio poiché metodi di analisi diversi si basano su ipotesi diverse sui dati e su come risponderanno.</p>

Tabella 4. Caratteristiche degli studi

Author	Year	Design	Participants' condition	Type of GCs	Type of administration ^a	Posology*	Exposition time*	Outcomes: musculoskeletal (bone-related, soft tissue)	Outcomes: systemic (organ failure, vascular, etc.)	Results
Al-Osail et al.	2010	Cohort	G1: No fractures + GCs G2: Fractures + GCs	Prednisolone	NR	G1: DD 17.1(21.3) mg/d G2: DD 23.8(17) mg/d	G1: 40.8(31.3) m G2: 65.3(34.9) m	Fractures (Colle's; Proximal femur; Spine; Proximal humerus; Tibia and fibula)		
Argüder et al.	2010	Cross-sectional	G1: No GCs + COPD G2: GCs (Inhaled) + COPD G3: GCs (Oral, IV) + COPD	Fluticasone propionate, Budesonide (Inhaled), Methylprednisolone (Oral)	G2: Inhaled G3: Oral, IV	G2: DD 250 µg/d, 400µg/d G3: DD 20 mg/d	G2: 36 m G3: 2 w	T-score		
Miller et al.	2010	Nested case-control	G1: Fractures G2: No fractures	Fluticasone Propionate (FP), other inhaled GCs/salmeterol fixed-dose combination (FSC)	Inhaled [Oral, others]	CD 1–250 FP equivalents, 251–500 FP eq, 501–1000 FP eq, ≥ 1001 FP eq	NR	Nonvertebral Fractures		
Li et al.	2010	Cross-sectional	G1: Fractures + SLE G2: No fractures + SLE	Prednisolone	NR	G1: CD 31.1 g G2: CD 50 g	G1: 13.5 (7.0) y G2: 15 (10.9) y	aBMD		
Sekiya et al.	2010	Case-Control	G1: No AVN + SLE G2: AVN + SLE	Prednisolone	IV	G1: starting DD 14.3(5.72) mg/d, final DD 57.1(10.1) mg/d G2: starting DD 14.8(3.96) mg/d, final DD 47.0(9.75) mg/d	NR	Hip AVN		

<i>Nakamura et al.</i>	2010	Case-Control	G1: AVN + SLE G2: No AVN + SLE	Prednisolone	NR	G1: DD 16.6(5.5) mg/d, CD: 60.3(27.8) g G2: DD 14.3(4.1) mg/d, CD: 70.5(24) g	G1: 10.9 (1.7) y G2: 13.7 (2.8) y	AVN	
<i>Calvo et al.</i>	2010	Cohort	G1: Fracture + PMR G2: No fracture + PMR	Prednisone	NR	G1: CD 3480 mg (2805–3030) G2: CD 2760 mg (2666.25–3247.5)	NR	Vertebral fractures	
<i>Ibañez et al.</i>	2010	Cohort	G1: RA G2: UA	Prednisone (equivalent)	Oral, Injected	DD 22 mg/d	NR	BMD	
<i>Mazzantini et al.</i>	2010	Cohort	G1: GCs + RA G2: No GCs + RA	Methylprednisolone	NR	DD 4.1(1.2) mg/d, CD 12(10) g	8(6) y	Fractures	Myocardial infarction
<i>Arslan et al.</i>	2010	Case-Control	G1: MS G2: Healthy controls	Methylprednisolone	NR	CD 9.9(6.5) g	5.0 (0.7) m	BMD	
<i>Gonnelli et al.</i>	2010	Cohort	G1: No GCs + COPD G2: Inhaled GCs + COPD G3: GCs + COPD	Beclometasone (equivalent)	G2: Inhaled G3: NR	CD ≤ 750 µg; 750 µg ≤ GCs ≤ 1500 µg; > 1500 µg	NR	Fractures	
<i>Sugiyama et al.</i>	2010	Cohort	G1: GCs + Autoimmune diseases ^b G2: No GCs + Autoimmune diseases ^b	Prednisolone (equivalent)	NR	DD 13.5 (6.6) mg/d	NR	Vertebral fractures	
<i>Engvall et al.</i>	2011	Cohort	G1: GCs + RA G2: No GCs + RA	Prednisolone	NR	5-7.5 mg/d	≥ 2 y	BMD	
<i>Sugiyama et al.</i>	2011	Cohort	G1: No GCs + Collagen vascular diseases ^c G2: GCs + Collagen vascular diseases ^c	Prednisolone	NR	DD 16.1(8.6) mg/d, CD 23.4(17.1) g	> 6 m	Fractures	

<i>Bruce et al.</i>	2012	Cohort	G1: Ocular Myasthenia Gravis; G2: No fracture	Prednisone	NR	DD 10-60 mg/d	NR	Osteopenia; OP	
<i>Jacobs et al.</i>	2012	Cohort	G1: SLE G2: Healthy controls	Prednisone, Methylprednisolone	Oral, IV	DD 5.0(5.0) mg/d	NR	BMD	
<i>Kuan et al.</i>	2012	Cross-sectional	G1: GCs + Asthma G2: Healthy controls	Budesonide equivalent	Inhaled	DD 673(206) µg/d (200-1200 µg/d)	NR	BMD	
<i>Furukawa et al.</i>	2013	Cohort	G1: Fracture G2: No fracture	NR	NR	G1: DD 40.6 (19.5) mg/d G2: DD 45.4 (20.6) mg/d	G1: 17.6 (8.7) y G2: 13.3 (7.3) y	Vertebral fractures; BMD	
<i>Ochi et al.</i>	2013	Cohort	G1: Fracture + RA G2: No fracture + RA	Prednisolone	NR	G1: DD 5.3 (2.1) mg/d G2: DD 5.1 (3.4) mg/d	NR	Distal radius fractures	
<i>Shah et al.</i>	2013	Cohort	G1: GCs + SLE G2: No GCs + SLE	Cortisone, Hydrocortisone, Prednisone, Triamcinolone, Methylprednisolone, Betamethasone, Dexamethasone	Oral, Injected	DD <7.5 mg/d; ≥7.5 mg/d	NR	OP; Fractures; AVN	Gastrointestinal ulcers/bleeding
<i>Khan et al.</i>	2013	Database analysis	G1: No OP + Ulcerative colitis G2: OP + Ulcerative colitis	Prednisone	Oral	G1: CD 3533 mg, DD 25 mg/d G2: CD 8038 mg, DD 22 mg/d	G1: 6.9 m G2: 20.2 m	Fractures; BMD	
<i>Villa et al.</i>	2013	Cross-sectional	G1: GCs G2: No GCs	Prednisone, 6-metil-prednisolone, Deflazacort, Betamethasone, others	Oral, Inhaled	NR	58 (53.5) m	Osteopenia; OP; Fractures	

<i>Lai et al.</i>	2014	Cohort	G1: Systemic sclerosis G2: No Systemic sclerosis	Prednisolone (equivalent), Methylprednisolone	IV	DD >7.5 mg/d	NR	Fractures	
<i>Flynn et al.</i>	2014	Cohort	G1: GCs + COPD G2: No GCs + COPD	Fluticasone; Beclometasone; Budesonide	Inhaled [Oral, Rectal]	CD (Inhaled) 0.45g; CD (oral) 1.47g; CD (rectal) 0.01g	NR	Fracture	
<i>Guo et al.</i>	2014	Cohort	G1: AVN + Severe acute respiratory syndrome G2: No AVN + Severe acute respiratory syndrome	Prednisone (equivalent), Methylprednisolone, Prednisone, Dexamethasone, Succinic acid, Hydrocortisone	IV	G1: CD 5750.1 (3570.0) g G2: CD 3085.6 (3186.6) g	G1: 37.2 (17.5) d G2: 21.0 (13.2) d	AVN of femoral head	
<i>Ruiz-Arruza et al.</i>	2014	Cohort	G1: GCs (low dose) + SLE G2: GCs (medium dose) + SLE G3: GCs (high dose) + SLE G4: No GCs + SLE	Prednisone; Methylprednisolone	Oral, IV	G1: DD 3.8 (2.0) mg/d; CD 164 (629) mg G2: DD 14.0 (5.4) mg/d, CD 164 (629) mg G3: DD 38.2(8.4) mg/d, CD 164 (629) mg	NR	Musculoskeletal AEs	Cardiovascular, Gastrointestinal, Pulmonary, Peripheral vascular AEs
<i>Saidenberg-Kermanac'h et al.</i>	2014	Cross-sectional	G1: Sarcoidosis	Prednisone (equivalent)	NR	DD 12.4 (11.8) mg/d, CD 27.6 (19.9) g	NR	Fractures; BMD	
<i>Zhu et al.</i>	2014	Cohort	G1: GCs + SLE G2: No GCs + SLE	Prednisolone (equivalent); Methylprednisolone	Oral, IV	DD \geq 7.5 mg for \geq 3 m, CD 9.6(4.3) g	55.2(10.3) m	BMD	
<i>Leib et al.</i>	2015	Cohort	G1: GCs + Various diseases ^d G2: No GCs + Various diseases ^d	Prednisone (equivalent)	NR	DD \geq 5 mg/d	\geq 3 m	aBMD	

<i>Koumakis et al.</i>	2015	Cross-sectional	G1: Systemic sclerosis G2: Postmenopausal OP G3: RA	NR	NR	G1: CD 8630 (14004) mg; DD at BMD 3.3(3.9) mg/d; DD also divided in <5 and ≥5 mg/d G3: CD 35522(28599) mg; DD at BMD: 6.8(4.5) mg/d	NR	TBS
<i>Monadi et al.</i>	2015	Case-Control	G1: GCs + Asthma G2: Healthy controls	Fluticasone; Beclomethasone dipropionate; Budesonide	Inhaled, Oral	DD (fluticasone) 650 500–1000) mcg/d; DD (beclomethasone dipropionate) 600 (400–1000) mcg/d; DD (budesonide) 640 (320–1280) mcg/d	7.3 (6.1) y	BMD
<i>Kianmehr et al.</i>	2015	Cross-sectional	G1: AVN + Rheumatic conditions G2: No AVN + Rheumatic conditions	Prednisolone	Pulse, others	G1: starting DD 44.7 (9.9) mg/d; CD 12.1 (3.6) g; starting DD 40.3 (8.9) mg/d; CD 11 (6.7) g	G1: 5.8 (1.3) m G2: 4.1 (0.2) m	AVN
<i>Olsson et al.</i>	2015	Cross-sectional	G1: MS (women) G2: MS (men)	Methylprednisolone	Oral, IV	DD 1 g/d for 3 consecutive days or 500 mg/d for 5 consecutive days, G1: CD 12.5 (1-150) g; G2: CD 9 (1.5-111.5) g	NR	BMD; T-score; Z-score

<i>Rentero et al.</i>	2015	Cross-sectional	G1: Fracture + RA or SLE G2: No fracture + RA or SLE	Prednisone (equivalent)	NR	DD ≥ 2.5 mg for ≥ 3 m G1: CD 18.3 (23.00) g G2: CD 14.9 (17.63) g	G1: 8.4 (7.60) y G2: 7.1(5.74) y	Vertebral fractures; Non-vertebral fractures
<i>Zazzali et al.</i>	2015	Cohort	G1: GCs + Asthma G2: No GCs + Asthma	Prednisone (equivalent)	Oral	CD 4592 mg	≥ 30 d	Bone-related conditions; OP; Fractures
<i>Ishida et al.</i>	2015	Cohort	G1: Fractures + RA G2: No fractures + RA	Prednisolone	NR	G1: DD 5.6(2.9) mg/d G2: DD 5.1(3.4) mg/d	NR	Vertebral fractures
<i>Broder et al.</i>	2016	Cohort	G1: Giant cell arteritis	Prednisone (equivalent)	Oral	CD 6983.3 (6519.9) mg	1196 (729.2) d	OP; Fractures; Hip replacement; AVN
<i>Ledford et al.</i>	2016	Cohort	G1: GCs + Chronic idiopathic or spontaneous urticaria G2: No GCs + Chronic idiopathic or spontaneous urticaria	Prednisone (equivalent)	Oral	CD 0.663 g	29.3 d	Skeletal conditions
<i>Lu et al.</i>	2016	Case-Control	G1: OP COPD patients with osteoporosis	NR	Inhaled, Oral, Injected	cDDD $^n < 28$; cDDD 28–56; cDDD > 56	NR	OP
<i>Liu et al.</i>	2016	Cohort	G1: GCs + COPD G2: No GCs + COPD	Fluticasone propionate; Budesonide	Inhaled, Oral	CD 0-20 mg ,20-60 mg, > 60 mg	NR	OP
<i>Fassio et al.</i>	2016	Cohort	G1: RA \pm GCs G2: No RA + No GCs	Prednisone equivalent	NR	DD 5.3 ± 1.7 mg/d; CD 776 ± 917 mg	28.1 ± 33.7 m	BMD
<i>Lee et al.</i>	2016	Cohort	G1: RA + Osteoporosis \pm GCs G2: RA + Osteopenia \pm GCs G3: RA + Normal BMD \pm GC	Prednisolone	NR	G1: CD 6.7 ± 7.7^f , DD 4.4 ± 2.7 mg/d G2: CD 4.4 ± 6.4 DD 4.2 ± 2.4 mg/d G3: CD 3.6 ± 6.1 DD 4.4 ± 2.1 mg/d	> 1 yr	OP (BMD, T-score < -2.5)

<i>Bours et al.</i>	2016	Cohort	G1: Sarcoidosis ± GCs G2: No sarcoidosis ± GCs	Prednisone equivalent	Oral, IV	G1: DD ≤ 5mg/d, 5.1-10 mg/d, >10 mg/d, CD<1829 mg, 1820-7300 mg, >7300 mg G2: NR	NR	Any fractures, Osteoporotic fractures	
<i>Chen et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs + SLE	Prednisolone equivalent Cortisone; Hydrocortisone; Prednisolone; Triamcinolone; Betamethasone; Dexamethasone; Methylprednisolone; Paramethasone	Oral, IV	DD 56.73 (447.66) mg/d	NR	OP, AVN, Fractures, Myopathy	Atherosclerosis; Ischemic heart disease; Heart failure, Cerebrovascular disease
<i>Daugherty et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs + Severe asthma G2: No GCs + Severe asthma	Prednisolone (equivalent)	Oral, IV	DD 0-≤2.5 mg/d; 2.5-5 mg/d; 5-7.5 mg/d; >7.5 mg/d	NR	OP	Myocardial infarction, Stroke
<i>Gonzalez et al.</i>	2017	Nested case-control	G1: Fractures G2: No fractures	Fluticasone (equivalent); Prednisone (equivalent)	Inhaled, [Oral]	DD 0-500 mcg; 500-1,000 mcg; ≥1,000 mcg	0-2 y; 2-4 y; >4 y	Fractures of hip and upper extremity	
<i>Gonçalves et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs + COPD G2: No GCs + COPD	Budesonide; Formoterol + Budesonide; Beclomethasone; Formoterol + Beclomethasone; Salmeterol + Fluticasone; Beclomethasone	Inhaled	Budesonide 400 µg 2xd; Formoterol + Budesonide 12/400 µg 2xd; Beclomethasone 50-250 µg 2xd; Formoterol + Beclomethasone 250 µg 2xd; Salmeterol + Fluticasone 50/250 µg 2xd; Beclomethasone 200 µg 2xd;	≥3 m	Fractures; BMD	

<i>Lai et al.</i>	2017	Case-control	G1: Hip fractures G2: No hip fractures	Cortisone, Dexamethasone, Fludrocortisone, Methylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	Oral, [topical, inhaled, and injected]	NR	G1: 263.6 (606.2) d G2: 232 (555.5) d	Hip fractures
<i>Oshagbemi et al.</i>	2017	Case-control	G1: Major osteoporotic fractures G2: No major osteoporotic fracture	Prednisolone equivalent	Oral	DD <7.5mg/d, 7.5-14.9mg/d, ≥15mg/d, CD <1.0g, 1.0-4.9g, 5.0-9.9g, ≥10 g	Current (0-91 d), recent (92-182 d), past (183-364 d), and distant past (≥ 365 d)	Major osteoporotic fractures (hip, vertebrae, radius/ulna, humerus)
<i>Rogers et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs (no diabetes) G2: No GCs (no diabetes)	Methylprednisolone, Triamcinolone, Prednisone, Prednisolone, Hydrocortisone, Cortisone	G1: Oral G2: No GCs	NR	< 30d	Fractures Venous Thromboembolism
<i>Tsai et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs + Chronic airways diseases G2: No GCs + Chronic airway diseases	Fluticasone (equivalent) Beclomethasone dipropionate (Beclomethasone), Budesonide, Fluticasone propionate (fluticasone), Ciclesonide	G1: Inhaled G2: No GCs	DD <100 µg/d, 100-250 µg/d, 250-500 µg/d, >500 µg/d	NR	OP, fractures
<i>Waljee et al.</i>	2017	Cohort	G1: GCs + Various diseases [§] G2: GCs + Various diseases [§]	Prednisone (equivalent)	G1: Oral G2: No GCs	DD 20 mg/d (17.5-36.8 mg/day)	6 (6-12 d)	Fractures Venous thromboembolism
<i>Amiche et al.</i>	2018	Case-control	G1: Fractures G2: No fractures	Prednisolone (equivalent)	G1: Oral G2: No GCs	DD <7.5mg/d, 7.5-14.9 mg/d, ≥ 15 mg/d CD <1 g, ≥1 g	Current (0-91 d), recent (92-182 d), past (183-364 d), and distant past (≥ 365 d)	Fractures

<i>Balasubramanian et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs + Autoimmune diseases ^e G2: No GCs + Autoimmune diseases ^e	Prednisone (equivalent)	G1: Oral, IV, Injected (excluding intra-articular injections) G2: No GCs	CD 675 mg, 1350 mg, 2700 mg and 5400 mg ^h	1-90d, 91-365d, >365d	Fractures of the hip, radius/ulna, pelvis, humerus, femoral shaft, clinical vertebral fractures
<i>Bloechliger et al.</i>	2018	Nested case-control	G1: OP or fracture + Asthma G2: No OP or fracture + Asthma G1: Cardiovascular events + Asthma G2: No cardiovascular events + Asthma	Prednisolone	Oral	CD < 500mg, 500-2000mg, >2000mg	Current use (<180d), recent use (180-365d), past use (>365d)	Fractures, OP Cardiovascular events
<i>Censi et al.</i>	2018	Cohort	G1: Groves Ortopathy	Methylprednisone	IV	CD 4.5g (1.5-2.5g)	12 w	BMD, TBS
<i>Cheng et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs + RA + RA G2: No GCs	Prednisolone (equivalent)	G1: NR G2: No GCs	2.5-7.5 mg/d	NR	BMD and fracture risk (FRAX)
<i>Chirikov et al.</i>	2018	Cohort	G1: Uveitis	Prednisone (equivalent)	Oral	DD < 7.5 mg/d; 7.5-30 mg/d; 30-60 mg/d; and ≥ 60 mg/d	≥ 6 m	Bone/muscle disorders, Cardiovascular events, Gastrointestinal bleeding
<i>Wenjia Chen et al.</i>	2018	Cohort	G1: Asthma, COPD G1: Asthma, COPD	Beclomethasone (equivalent)	Inhaled [Oral]	CD 1-160000 µg, 160001-840000 µg, > 840000 µg)	1-155 d, 156-719 d, > 719 d	BMD BMD

			G1: OP + SLE G2: No OP + SLE	Prednisone (equivalent)	NR	CD 0 g, 0-3.65 g (DD <10 mg/d for 1 y); 3.65-18.25 g (DD <10 mg/d for 1-5 y); and ≥ 18.25 g (DD <10 mg/d for >5 y)	NR	OP
<i>Davidson et al.</i>	2018	Case-control	G1: AVN + SLE G2: No AVN + SLE	Prednisone (equivalent)	NR	CD 0 g, 0-3.65 g (DD <10 mg/d for 1 y); 3.65-18.25 g (DD <10 mg/d for 1-5 y); and ≥ 18.25 g (DD <10 mg/d for >5 y)	NR	AVN
<i>Gale et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs + Giant Cell Arteritis (US) G2: GCs + Giant Cell Arteritis (UK)	Prednisone (equivalent)	Oral	G1: CD 52 w after index: 5577 (4985) mg; CD from index to end of study: 8685.9 (8500.7) mg G2: CD 52 w after index: 4432 (2792) mg; CD from index to end of study: 9620.3 (8497.5) mg	G1: 600 (510) d G2: 1660 (1170) d	Bone-related conditions, Fracture, OP, Muscle and tendons
<i>Heidari et al-</i>	2018	Cohort	G1: GCs + RA + no metotrexate G2: ± GCs + RA + metotrexate G2: Healthy controls	Prednisolone	G1, G2: Oral G3: No GCs	G1: < 7.5 mg/d G2: NR	G1: 2.5 (0.12-20) y G2: 4 (0.16- 10) y	BMD, OP

<i>Handa et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs (IV) + Pemphigus vulgaris G2: GCs (OCS) + Airborne contact dermatitis	G1: Dexamethasone G2: Prednisolone	G1: IV (pulses every 4 w) G2: Oral	G1: CD 2520 mg (16800 mg of prednisolone) 140 mg for 3 d at 4 weekly intervals). G2: CD 6308.57 ± 1342.75 mg; DD 35 ± 7.45 mg/d	G1: 6 m G2: NR	BMD	
<i>Kim et al.</i>	2018	Cohort	G1: RA	Prednisolone (equivalent); Deflazacort, Dexamethasone, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	Oral	DD 6.1 ± 4.7 mg/d	<3 m, 3-6 m; >6 m	Fractures	
<i>Nah et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs + Anti-osteoporotic medication G2: No GCs + Anti-osteoporotic medication	Triamcinolone acetonide and Dexamethasone disodium phosphonate	G1: Epidural injection G2: No GCs	CD 78. mg	Epidural inj (n): 2.2	BMD	
<i>Price et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs + Asthma G2: No GCs + Asthma	Prednisolone (equivalent); Methylprednisolone, Prednisone, Betamethasone, Dexamethasone, Hydrocortisone, Cortisone acetate	G1: Oral, injected (systemic GC use) G2: No GCs	CD <0.5 g, 0.5-1.0 g, 1.0-2.5 g, 2.5-5 g, 5-10 g ≥10 g; DD <0.5 mg/d, 0.5-2.5 mg/d, 2.5-5 mg/d, 5-7.5 mg/d, 7.5-15 mg/d, ≥15 mg/d	NR	OP, Fractures	Cardiovascular and cerebrovascular disease
<i>Suda et al.</i>	2018	Cohort	G1: GCs (alternate day therapy) + RA G2: GCs (daily therapy) + RA	Prednisolone, Methylprednisolone	Oral	G1: DD 3.9 ± 1.7 mg/d; CD 906 (635) mg ^l G2: DD 6.1 ± 4.4 mg/d; CD 1614 (964) mg ^m	<1 y	Osteoporotic fractures	Cardiovascular events

<i>Wilson et al.</i>	2018	Cohort	G1: RA ± GCs G2: No RA ± GCs	Prednisolone, Prednisone	Oral, IV	G1: CD 1650 mg, DD 5.5 mg/d G2: CD 500 mg, DD 8.7 mg/d CD also classified in <700, 700- 3500, 3500-7000, >7000 mg	G1: 284 d, also classified in past use (>180 d) and current use G2: 55 d	OP, Fractures	Stroke, Myocardial Infarction, Gastrointestinal bleeding
<i>Kwon et al.</i>	2018	Cohort	G1: AVN + SLE + GCs G2: No AVN + SLE + GCs	Prednisolone (equivalent)	Oral, IV	G1: DD 16.19 ±13.62 mg/d, CD 41.97±34.10 g G2: DD 13.65 ±14.23 mg/d, CD 19.94±17.35 g	NR	AVN	
<i>Monção et al.</i>	2018	Cohort	G1: SLE	Prednisone	Oral, IV	DD T1 and T2 5.0 (2.5–10) mg/d and 5.0 (0–10.0) mg/d; CD T1 27.8 (14.5–43.6) g, CD T237.2 (21.0– 52.7) g, CD follow-up 7.4 (3.4–12.3) g	NR		Coronary artery disease
<i>Wafa et al.</i>	2018	Cross- sectional	G1: GCs + RA G2: Healthy controls	NR	NR	G1: DD 6.3 ± 4.6 mg/d; CD 7.4 ± 4.4 g G2: NR	22.7 ± 13.1 m	BMD, OP, Fracture risk	
<i>Florance et al.</i>	2019	Cohort	G1: GCs G2: No GCs	Triamcinolone (equivalent), Triamcinolone acetoneide, Methylprednisolo ne acetate	G1: Intra- articular injection G2: No GCs	CD 232 ± 100 mg, Injection (n): 4 (range 3-11).	NR	TBS (L1-L4)	
<i>Ozen et al.</i>	2019	Cohort	G1: Fractures + RA G2: No fractures + RA	Prednisone (equivalent)	NR	DD <7.5 mg/d for <3 m, <7.5 mg/d for ≥3 m, ≥7.5 mg/d for <3 m and ≥7.5 mg/d for ≥3 m	< 3 m, ≥ 3 m	Fractures	

<i>Choi et al.</i>	2019	Cross-sectional	G1: GCs + Severe asthma G2: GCs + Non-severe asthma G3: GCs + Non-active asthma G4: No asthma (\pm GCs)	Prednisolone (equivalent); Fluticasone propionate (equivalent)	Inhaled, Oral, IV	G1: Inhaled CD (1 y prior index) 232.0 \pm 124.8 mg; Oral, IV CD (1 y prior index) 1.2 \pm 2.0 g; Lifetime oral,IV CD 7.5 \pm 9.3 g G2: Inhaled CD (1 y prior index) 50.1 \pm 54.5 mg; Oral, IV CD (1 y prior index) 0.4 \pm 1.1 g; Lifetime oral,IV CD 3.1 \pm 4.4 g G3: Inhaled CD (1 y prior index) 1.4 \pm 6.2 mg ; Oral, IV CD (1 y prior index) 0.4 \pm 0.8 g; Lifetime oral, IV CD 4.2 \pm 7.2 g G4: Inhaled CD (1 y prior index) 0.3 \pm 7.2 mg; Oral, IV CD (1 y prior index) 0.2 \pm 0.5 g; Lifetime oral, IV CD 1.7 \pm 4.8 g	G1: Oral, IV 877.8 \pm 1165.1 d G2: Oral, IV 406.1 \pm 794.0 d G3: Oral, IV 666.9 \pm 1251.1 d G4: Oral, IV 304.2 \pm 909.7 d	BMD, TBS
<i>Schmidt et al.</i>	2019	Cross-sectional	G1: OP + Autoimmune hepatitis G2: No OP + Autoimmune hepatitis	Prednisolone	NR	G1: CD 3285.0 \pm 2519.7 mg G2: CD 2609.3 \pm 2237.3 mg	G1: 94.2 \pm 72.7 m G2: 63.9 \pm 61.7 m	BMD, OP

<i>Chalitsios et al.</i>	2020	Case-control	G1: OP+ Asthma G2: No OP + Asthma	Prendisolone (equivalent); Beclomethasone (equivalent), Beclomethasone dipropionate, Budesonide, Fluticasone propionate, Ciclesonide	Oral, Inhaled	Oral: CD ≤500 mg, 500-1000 mg, 1001-2500 mg, >2500 mg; Inhaled: ≤40 mg, 40-80 mg, 81-120 mg, >120 mg)	1-10 y	OP
			G1: Fragility fractures + Asthma G2: No fragility fractures + Asthma	Prendisolone (equivalent); Beclomethasone (equivalent), Beclomethasone dipropionate, Budesonide, Fluticasone propionate, Ciclesonide	Oral, Inhaled	Oral: CD ≤500 mg, 500-1000 mg, 1001-2500 mg, >2500 mg; Inhaled: ≤40 mg, 40-80 mg, 81-120 mg, >120 mg)	1-10 y	Fragility fractures
<i>Florez et al.</i>	2020	Cross-sectional	G1: Fragility fractures + GCs G2: No fragility fractures + GCs	Prednisone equivalent	Oral, IV	G1: DD 12.8 (13.7) mg/d, CD 16.6 (18.4) g G2: DD 15.1 (14.3) mg/d, CD 11.1 (12.9) g	G1: 62.2 (86.3) m G2: 41.9 (60.2) m	FF, BMD, TBS
<i>Garelick et al.</i>	2020	Cohort	G1: Fracture + SLE G2: No fracture + SLE	Prednisolone (equivalent)	NR	G1: DD 5.36 (3.40) mg/d, CD 25.19 (20.43) g G2: DD 6.23 (3.16) mg/d, CD 20.96 (21.08) g	NR	Fragility fractures
<i>Koh et al.</i>	2020	Cohort	G1: No GCs use G2: GCs DDD < 45 G3: GCs DDD 45-90 G4: GCs DDD > 90	Prednisolone (equivalent), Deflazacort, Dexamethasone, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	Oral, IV	G1: No GCs G2: DDD < 45 G3: DDD 45-90 G4: DDD > 90	G1, G3, G4: 6 m	Fractures

<i>Ng et al.</i>	2020	Cohort	G1: Asthma/COPD	Beclomethasone (equivalent)	Inhaled [Oral]	CD 0–54,793 mcg, 54,794–164,384 mcg, >164,384 mcg; CD (yearly quantity) 0–30,227 mcg/y, 30,228–133,159 mcg/y, >133,159 mcg/y	0–102 d, 103–223 d, >223 d	Fractures: Non traumatic fracture of the hip, clinical vertebral, humerus, or forearm; first incident non-traumatic clinical vertebral fracture.	
<i>Roubille et al.</i>	2020	Cohort	G1: GCs + RA G2: GCs + No RA	Prednisone (equivalent)	G1: Oral, intramuscular or intravenous G2: No GCs	DD (over the follow-up) 2.8 ±2.8 mg/d; DD (over the duration of use) 9.0 ± 9.6 mg/d, CD 8468 ±8376 mg	44.6 ± 40.1 m	Fractures	Cardiovascular diseases
<i>Dogan et al.</i>	2020	Cross-sectional	G1: AVN + SLE G2: No AVN + SLE	NR	Oral, IV	G1: CD 19.6 (14.6) g, DD 12.0 (7.5) mg/d G2: CD 21.4 (20.6) g, DD 15.7 (22.5) mg/d	G1: 75.1 (71.5) m G2: 81.6 (68.0) m	AVN	
<i>Corrado et al.</i>	2021	Cohort	G1: RA + low dose GCs (<7.5mg/d) G2: RA + high dose GCs (≥7.5 mg/d)	Prednisone (equivalent)	NR	G1: CD 1557.95 ± 442.15mg; DD 4.27 ± 1.2 mg/d G2: CD 3454 ± 445.73mg; DD 9.46 ± 1.62 mg/d	12 m	BMD, TBS	
<i>Perrineau et al.</i>	2021	Cohort	G1: GCs + Giant Cell Arteritis	Methylprednisolone pulses, Prednisone	NR	DD 45 (40-55) mg/day	23 (18-29) m	Bone fractures, AVN	Myopathy, Gastrointestinal bleeding

Safipour et al.	2021	Case-control	G1: Fracture + Myasthenia gravis G2: No fracture + Myasthenia gravis	Prednisolone (equivalent)	Oral	CD < 1.0 g, 1.0–6.9 g, and ≥ 7.0 g; DD < 7.5 mg/d, 7.5–14.9 mg/d, and ≥ 15 mg/d	Current (1–91 d), recent (92–182 d), past 183–364 d), distant past (over 364 d) users	Fractures
-----------------	------	--------------	---	---------------------------	------	--	---	-----------

GCs: Glucocorticoids; NR: Not Reported; RA: Rheumatoid Arthritis; UA: Undifferentiated Arthritis; SLE: Systemic Lupus Erythematosus; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; PMR: Polymyalgia rheumatica; MS: Multiple sclerosis; AVN: Avascular Necrosis; OP: Osteoporosis; BMD: Bone Mineral Density; aBMD: Areal Bone Mineral Density; TBS: Trabecular Bone Score; AE: Adverse Events; DD: Daily Dose; CD: Cumulative Dose; IV: Intravenous; DDD: Defined daily dose; y: years; m: months; w: weeks; d: days

* Reported as mean (standard deviation), median (interquartile range), or ranges^a When written between [] it means that that kind of corticosteroid was administered but it was not considered in the statistical analysis made by the authors; ^b SLE, RA, Sjögren's syndrome, polymyositis/dermatomyositis, mixed connective tissue disease, others; ^c such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, polymyositis/dermatomyositis, RA, systemic sclerosis, or the granulomatous vasculitic conditions exemplified by Wegener's granulomatosis; ^d such as Chronic kidney disease RA, etc.; ^e RA, asthma, COPD; inflammatory bowel disease, MS, SLE, or sarcoidosis; ^f Dose of glucocorticoids according prednisolone × 30 × months/1000; ^g Upper respiratory tract infections, spinal conditions, and intervertebral disc disorders, allergies, bronchitis, and (non-bronchitic) lower respiratory tract disorders; ^h which equate to approximately 90 days, 6 months, 1 year, and 2 years, respectively, of 7.5 mg/d; ⁱ Defined daily dose for prednisolone is 10 mg/d; ^l GCs dose was initiated from 7.5 to 15 mg daily in the QD group and 15–30 mg alternate-daily in the QOD group and tapered subsequently by 2.5–5 mg daily (5–10 mg alternate-daily); ^m GCs dose was initiated from 7.5 to 15 mg daily in the QD group and 15–30 mg alternate-daily in the QOD group and tapered subsequently by 2.5–5 mg daily; ⁿ The defined daily dose (DDD) is the assumed average daily maintenance dose of a drug taken for its main indication in adults, as recommended by the World Health Organization. The formula is as follows: (total amount of drug) / (amount of drug in a DDD) = number of DDDs. The cumulative DDD (cDDD), which indicates the duration of exposure, was estimated as the sum of the dispensed DDD of any steroid to compare its use to the risk of osteoporosis.

Tabella 5a. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per studi di coorte

Author, year	Were the two groups similar and recruited from the same population?	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Were confounding factors identified?	Were strategies to deal with confounding factors stated?	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	Was appropriate statistical analysis used?	Overall
Al-Osail et al. 2010 ⁽¹¹²⁾	N	Y	NA	NA	NA	Y	Y	Y	NA	NA	N	Alto
Calvo et al. 2010 ⁽³⁵⁾	Y	Y	NA	N	NA	Y	Y	N	Y	NA	Y	Moderato
Ibañez et al. 2010 ⁽⁶¹⁾	N	Y	NA	U	U	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Alto
Mazzantini et al. 2010 ⁽⁸⁰⁾	Y	Y	NA	N	NA	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Moderato
Gonnelli et al. 2010 ⁽⁵⁶⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	U	N	NA	Y	Moderato
Sugiyama et al 2010 ⁽¹⁰³⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Engvall et al. 2011 ⁽⁴⁷⁾	N	Y	NA	Y	Y	NA	Y	N	U	NA	Y	Alto
Sugiyama et al. 2011 ⁽¹⁰⁴⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Bruce et al. 2012 ⁽³⁴⁾	Y	U	NA	N	NA	U	U	Y	NA	NA	Y	Alto
Jacobs et al. 2012 ⁽⁶³⁾	Y	Y	NA	Y	Y	NA	Y	Y	U	NA	Y	Moderato

												o
Furukawa et al. 2013 ⁽⁵²⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	NA	NA	NA	Y	Moderato
Nabeel Khan et al. 2013	Y	Y	NA	Y	Y	N	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Ochi et al. 2013 ⁽⁸⁷⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Basso
Shah et al. 2013 ⁽¹⁰¹⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	U	N	NA	NA	Y	Alto
Lai et al. 2014 ⁽⁷¹⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Basso
Flynn et al. 2014 ⁽⁵¹⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Guo et al. 2014 ⁽⁵⁸⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	N	Y	NA	Y	Basso
Ruiz-Arruza et al. 2014 ⁽⁹⁶⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	N	Y	N	N	U	Moderato
Ishida et al. 2015 ⁽⁶²⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Leib et al. 2015 ⁽⁷⁶⁾	N	Y	NA	Y	U	NA	Y	U	U	NA	Y	Alto
Zhu et al. 2014 ⁽¹¹¹⁾	Y	Y	NA	Y	Y	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Basso
Zazzali et al. 2015 ⁽¹¹⁰⁾	Y	Y	NA	y	Y	U	U	Y	NA	NA	Y	Moderato
Broder et al. 2016 ⁽³³⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	N	NA	NA	Y	Moderato
Ledford et al. 2016 ⁽⁷³⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	N	NA	NA	Y	Moderato
Liu et al. 2016 ⁽⁷⁸⁾	Y	U	NA	Y	Y	NA	U	U	NA	NA	Y	Alto
Chen et al. 2017 ⁽³⁸⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	U	U	N	Y	Moderato

Daugherty et al. 2017 ⁽⁴⁴⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	Y	NA	NA	Y	Moderato
Gonçalves et al. 2017 ⁽⁵⁵⁾	N	Y	NA	Y	N	Y	Y	U	NA	NA	U	Alto
Rogers et al. 2017 ⁽⁹⁴⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	Y	NA	NA	Y	Moderato
Tsai et al. 2017 ⁽¹⁰⁵⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	U	NA	NA	Y	Moderato
Waljee et al. 2017 ⁽¹⁰⁸⁾	NA	Y	NA	U	U	Y	U	U	NA	NA	Y	Alto
Balasubramanian et al. 2018 ⁽³⁰⁾	Y	Y	NA	Y	Y	NA	Y	U	NA	NA	Y	Moderato
Censi et al. 2018 ⁽³⁶⁾	NA	NA	NA	U	N	N	Y	Y	Y	NA	Y	Alto
Tien-Tsai Cheng, et al. 2018 ⁽⁴⁰⁾	NA	Y	NA	U	U	N	U	U	NA	NA	Y	Alto
Wenjia Chen et al. 2018 ⁽³⁹⁾	NA	NA	NA	Y	Y	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Moderato
Chirikov et al. 2018 ⁽⁴¹⁾	NA	NA	NA	U	U	U	U	Y	NA	NA	Y	Alto
Gale et al. 2018 ⁽⁵³⁾	NA	NA	NA	Y	Y	U	U	Y	Y	NA	Y	Alto
Heidari et al. 2018 ⁽⁶⁰⁾	NA	Y	NA	NA	NA	U	Y	Y	NA	NA	NA	Alto
Handa et al. 2018 ⁽⁵⁹⁾	N	Y	NA	Y	Y	NA	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Kim et al. 2018 ⁽⁶⁶⁾	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	NA	Alto
Nah et al. 2018 ⁽⁷⁴⁾	Y	Y	NA	Y	Y	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Basso
Price et al. 2018 ⁽⁹³⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	U	Y	Y	NA	Y	Moderato
Suda et al. 2018 ⁽¹⁰²⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	U	Y	NA	Y	Moderato

Wilson et al. 2018 ⁽¹⁰⁹⁾	N	Y	NA	Y	Y	N	Y	Y	Y	NA	Y	Moderato
Florance et al. 2019 ⁽⁴⁹⁾	N	Y	NA	N	N	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Alto
Koh et al. 2020 ⁽⁶⁷⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Basso
Ng et al. 2020 ⁽⁸⁶⁾	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Moderato
Roubille et al. 2020 ⁽⁹⁵⁾	N	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	NA	Moderato
Corrado et al. 2021 ⁽⁴³⁾	U	NA	NA	U	U	NA	Y	Y	Y	NA	Y	Alto
Perrineau et al. 2021 ⁽⁹²⁾	NA	NA	NA	Y	Y	N	Y	Y	Y	NA	Y	Moderato
Fassio et al. 2016 ⁽⁴⁸⁾	N	NA	NA	U	U	NA	Y	Y	NA	NA	Y	Alto
Lee et al. 2016 ⁽⁷⁵⁾	NA	NA	NA	Y	Y	U	Y	U	Y	NA	Y	Alto
Bours et al. 2016 ⁽³²⁾	N	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Moderato
Kwon et al. 2018 ⁽⁷⁰⁾	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	U	N	N	Y	Alto
Monção et al. 2018 ⁽⁸⁴⁾	NA	NA	NA	Y	Y	U	Y	Y	N	N	Y	Alto
Ozen et al. 2019 ⁽⁹¹⁾	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	Y	Moderato
Garelick et al. 2020 ⁽⁵⁴⁾	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y	Moderato

Legenda: NA: Not applicable; Y: Yes; N: No, U: Uncertain.

Tabella 5b. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per studi caso-controllo

Author, year	Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	Were cases and controls matched appropriately?	Were the same criteria used for identification of cases and controls?	Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	Was exposure measured in the same way for cases and controls?	Were confounding factors identified?	Were strategies to deal with confounding factors stated?	Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	Was appropriate statistical analysis used?	Overall
Miller et al. 2010 ⁽⁸¹⁾	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	U	Y	Basso
Sekiya et al. 2010 ⁽¹⁰⁰⁾	Y	Y	Y	NA	Y	Y	N	Y	N	N	Moderato
Nakamura et al. 2010 ⁽⁸⁵⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	N	Y	Y	N	Moderato
Arslan et al. 2010 ⁽²⁹⁾	N	U	U	NA	Y	N	NA	Y	N	U	Alto
Monadi et al. 2015 ⁽⁸³⁾	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	U	Basso
Lu et al. 2015 ⁽⁷⁹⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	N	NA	Y	Moderato
Gonzalez et al. 2017 ⁽⁵⁷⁾	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	Y	Y	Basso
Lai et al. 2017 ⁽⁷²⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Oshagbemi et al. 2017 ⁽⁹⁰⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Amiche et al. 2018 ⁽²⁷⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	U	Y	Basso
Davidson et al. 2018 ⁽⁴⁵⁾	U	Y	Y	NA	Y	Y	Y	U	Y	Y	Basso
Chalitsios et al. 2020 ⁽³⁷⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Safipour et al. 2021 ⁽⁹⁷⁾	N	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	U	Y	Basso
Bloechliger et al. 2018 ⁽³¹⁾	NA	NA	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderato

Tabella 5c. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal per studi cross-sectional

Author, year	Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	Were the study subjects and the setting described in detail?	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	Were confounding factors identified?	Were strategies to deal with confounding factors stated?	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Was appropriate statistical analysis used?	Overall
Li et al. 2010 ⁽⁷⁷⁾	Y	Y	NA	Y	Y	N	Y	Y	Basso
Argüder et al. 2010 ⁽²⁸⁾	N	Y	NA	Y	U	NA	Y	N	Alto
Kuan et al. 2012 ⁽⁶⁹⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Villa et al.2013 ⁽¹⁰⁶⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Saidenberg-Kermanac'h et al. 2014 ⁽⁹⁸⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Eugénie Koumakis et al. 2015 ⁽⁶⁸⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Kianmehr et al. 2015 ⁽⁶⁵⁾	Y	N	NA	N	N	NA	Y	N	Alto
Olsson et al. 2015 ⁽⁸⁸⁾	N	Y	NA	Y	N	NA	Y	Y	Alto
Rentero et al. 2015 ⁽⁸⁹⁾	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Florez et al. 2020 ⁽⁵⁰⁾	Y	U	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Dogan et al. 2020 ⁽⁴⁶⁾	Y	U	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Choi et al. 2019 ⁽⁴²⁾	Y	U	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Schmidt et al. 2019 ⁽⁹⁹⁾	Y	U	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Basso
Wafa et al. 2018 ⁽¹⁰⁷⁾	Y	U	NA	Y	Y	U	Y	Y	Moderato

Tabella 6a. Sintesi dei risultati in base al tempo di somministrazione di corticosteroidi

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Administration</i>	<i>Type of GCs</i>	<i>Exposure time</i>	<i>Results</i>	<i>Dose</i>	<i>Comments</i>
<i>Al-osail et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	65.3 (34.9) m	Increased fracture risk	Yes DD	Compared to 17.1(21.3) mg/d for 40.8(31.3) m
<i>Argüder et al.</i>	2010	Inhaled	Budesonide equivalent	3 y	No reduction of BMD	Yes DD	
		Oral, IV	Methylprednisolone	>2 w	No reduction of BMD	Yes DD	
<i>Miller et al.</i>	2010	Inhaled [Oral]	Fluticasone propionate equivalent	> 9 m	Increase fracture risk	Yes CD	
<i>Li et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	15.0 (10.9) y	No increased fractures risk	Yes CD	Compared to CD 31.1 (21.0–44.5) g and duration 13.5 (7.0) y)
<i>Nakamura et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	10.9 (1.7) y	No increased AVN (hip) risk	Yes CD and DD	
				13.7 (2.8) y	No increased AVN (hip) risk	Yes CD and DD	
<i>Calvo et al.</i>	2010	NR	Prednisone equivalent	12 m	Increased fracture risk	Yes CD	
<i>Mazzantini et al.</i>	2010	NR	Methylprednisolone equivalent	8 (6) y	Increased fracture and myocardial infarction risk	Yes CD e DD	It increased especially >5y duration
<i>Arslan et al.</i>	2010	NR	Methylprednisolone equivalent	5 (0.7) m	Reduction of BMD	Yes CD	
<i>Engvall et al.</i>	2011	NR	Prednisolone equivalent	> 2 y	No reduction of BMD	Yes DD	
<i>Sugiyama et al.</i>	2011	NR	Prednisolone equivalent	> 6 m	Increased fracture risk	Yes CD e DD	
<i>Furukawa et al.</i>	2013	NR	NR	17.6 (8.7) y	No increased fracture risk	Yes DD	
				13.3 (7.3) y	No increased fracture risk	Yes DD	

<i>Khan et al.</i>	2013	Oral	Prednisone equivalent	20.2 m	Reduction of BMD	Yes CD	
<i>Villa et al.</i>	2013	Oral, inhaled	Prednisone equivalent	58 (53.5) m	Increased OP (OR 1.8), fracture (OR 5.52) risk	No DD or CD	Patients took GCs at least 5 mg/d (inhaled: >1.5 mg/d of prednisone or equivalent) for > 3 m
<i>Guo et al.</i>	2014	IV	Prednisone equivalent	37.2 (17.5) d	Increased AVN (of femoral head) risk	Yes CD	
<i>Zhu et al.</i>	2014	Oral IV	Prednisolone equivalent	55.2(10.3) m	Reduction BMD	Yes CD and DD	Reduction of hip BMD, no lumbar spine and femoral neck
<i>Leib et al.</i>	2015	NR	Prednisone equivalent	≥ 3 m	Reduction of aBMD and TBS	Yes DD	
<i>Monadi et al.</i>	2015	Inhaled,[Oral]	Fluticasone; Beclomethasone dipropionate; Budesonide	7.3 (6.1) y	Reduction of BMD	Yes DD	Only in patients < 50 y.o.
<i>Kianmehr et al.</i>	2015	IV	Prednisolone equivalent	5.8 (1.3) m	Increased AVN risk	Yes DD and CD	
<i>Rentero et al.</i>	2015	NR	Prednisone equivalent	12.8 (8.7) y	Increased fracture risk	Yes CD	Self-reported non-vertebral fractures, no increased risk for vertebral fractures
<i>Zazzali et al.</i>	2015	Oral	Prednisone equivalent	≥ 30 d	Increased fracture, OP and any bone-related AEs risk	Yes CD	
<i>Broder et al.</i>	2016	Oral	Prednisone equivalent	1.196 (729.2) d	Increased fracture,OP, AVN and any bone-related AEs risk	Yes CD	Results expressed in Cumulative exposure, per 1 g prednisone equivalents
<i>Ledford et al.</i>	2016	Oral	Prednisone equivalent	29.3 d	Increased fracture and OP risk	Yes CD	Results expressed in Cumulative exposure, per 1 g prednisone equivalents.
<i>Fassio et al.</i>	2016	NR	Prednisone equivalent	28.1 (33.7) m	No reduction of BMD	Yes CD and DD	
<i>Lee et al.</i>	2016	NR	Prednisolone equivalent	> 1 y	Reduction of BMD	Yes CD and DD	Only if associated with high cumulative dose
<i>Gonzalez et al.</i>	2017	Inhaled [Oral]	Fluticasone equivalent	< 4 y	No increased fracture risk	Yes CD	
				> 4 y	Increased fracture risk	Yes CD	Only if associated with high cumulative dose

<i>Gonçalves et al.</i>	2017	Inhaled	Budesonide; Formoterol + Budesonide; Beclomethasone; Formoterol + Beclomethasone; Fluticasone + Salmeterol	> 3 m	Increased fracture risk, no reduction BMD	Yes DD	
<i>Waljee et al.</i>	2017	Oral	Prednisone equivalent	6 (6-12) d	Increased thromboembolism and fracture risk	Yes DD	
<i>Lai et al.</i>	2017	Oral [Inhaled, topical, injected]	Various GCs (not specified equivalents)	< 3 m	Increased fracture risk	No CD or DD	Hip fracture
				> 3 m	Increased fracture risk (OR 1.31)	No CD or DD	Hip fracture
<i>Rogers et al.</i>	2017	Oral	Various GCs (not specified equivalents)	< 30 d	Increased fractures and venous thromboembolism risks	No CD or DD	
<i>Balasubramanian et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisone equivalent	> 1 m	Increased fracture risk	Yes DD and CD	
<i>Censi et al.</i>	2018	IV*	Methylprednisolone equivalent	3 m	No change in BMD and TBS	Yes CD	
<i>Chirikov et al.</i>	2018	Oral	Prednisone equivalent	3 y (median 2.2 y)	Increase gastrointestinal bleeding, cardiovascular events, bone and muscle disorders risk	Yes DD	If DD > 7.5 mg/d
<i>Heidari et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	2.5 (0.12- 20) y	Reduction of BMD and increased OP risk	Yes DD	
<i>Handa et al.</i>	2018	IV	Prednisolone equivalent	6 m (6 injections)	Reduction in BMD	Yes CD	Radius more involved with IV administration, while lumbar spine more in oral adm.
		Oral	Prednisolone equivalent	6 m	Reduction in BMD	Yes CD and DD	
<i>Kim et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< 6m	No increase fracture risk	Yes DD	
				> 6 m	Increased vertebral fracture risk, no increased other fractures risk	Yes DD	
<i>Suda et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< 1y (QOD)	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	Yes CD and DD	

				< 1 y (QD)	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	Yes CD and DD	
<i>Wilson et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisolone equivalent	284 d	Increased OP; thrombotic stroke or myocardial infarction and death risks. No increased fracture risk	Yes CD	
<i>Wafa et al.</i>	2018	NR	NR	22.7 (13.1) m	Increased OP and fracture risk. Reduction of BMD.	Yes CD and DD	
<i>Wenjia chen et al.</i>	2018	Inhaled	Beclomethasone equivalent	< 719 d	No reduction of BMD	Yes CD	
				> 719 d	Reduction of BMD	Yes CD	Reduction BMD of femoral neck and total hip, no BMD spine
				1 y	Reduction of BMD	Yes CD	Only total hip, only if > 124,785 µg/year
<i>Davidson et al.</i>	2018	NR	Prednisone equivalent	> 5y	Increased OP risk, no increased AVN risk	Yes CD	
<i>Ozen et al.</i>	2019	NR	Prednisone equivalent	< or > 3m	Increased fracture risk	Yes DD	Both with DD > e < 7.5 mg/d
<i>Choi et al.</i>	2019	Inhaled	Fluticasone propionate equivalent	1 y	No reduction of BMD, reduction of TBS	Yes CD	Reduction of TBS only if CD > 180 mg
		Oral	Prednisolone equivalent	1 y	Reduction of TBS	Yes CD	
<i>Schmidt et al.</i>	2019	NR	Prednisolone equivalent	94.2 (72.7) m	Increased OP risk; no reduction of BMD	Yes CD	
				63.9 (61.7) m	No increased OP risk	Yes CD	
<i>Florez et al.</i>	2020	Oral, IV	Prednisone equivalent	62.2 (86.3) m	No Increased fracture risk	Yes CD	
<i>Koh et al.</i>	2020	Oral, IV	Prednisolone equivalent	6 m	Increased fracture risk	Yes CD	
<i>Ng et al.</i>	2020	Inhaled	Beclomethasone equivalent	1 y	No Increased fracture risk	Yes CD	
<i>Roubille et al.</i>	2020	Oral, IV, intramuscular	Prednisone equivalent	44.6 (40.1) m	Increased cardiovascular events risk, no increased fracture risk	Yes CD	It exponentially increases with time of exposure
<i>Dogan et al.</i>	2020	Oral, IV	NR	75.1 (71.5) m	No increased AVN risk	Yes CD e DD	
				81.6 (68.0)	No increased AVN risk	Yes CD e	

<i>Chalitsios et al.</i>	2020	Oral, inhaled	Prednisolone equivalent, Beclomethasone equivalent	1 y	Increased OP and fracture risk	Yes CD DD	Even at low doses (ICS ≤40 mg, OCS ≤500 mg)
<i>Corrado et al.</i>	2021	NR	Prednisone equivalent	1 y	Reduction of BMD and TBS	Yes CD e DD	BMD of spine, femoral neck, and total hip; TBS changes only if associated with high dosage
<i>Perrineau et al.</i>	2021	Oral, IV	Prednisone equivalent	23 (18-29) m	Increased bone fractures, myopathy, AVN, gastrointestinal bleeding risk	Yes DD	Only if treatment duration > 2 y

GCs: Glucocorticoids, IV: Intravenous; AEs: Adverse Events; NR: Not Reported; DD: Daily Dose; CD: Cumulative dose; OP: Osteoporosis; AVN: Avascular Necrosis; BMD: Bone Mineral Density; TBS: Trabecular Bone Score; y: year; m: month; w: week; d: day.

When written between [] it means that that kind of corticosteroid was administered also in that modality but it was not considered in the statistical analysis made by the authors.

Tabella 6b. Sintesi dei risultati in base alla distanza in tempo dall'assunzione di corticosteroidi

Author	Year	Administration	Type of GCs	Exposure time	Result	Dose	Comments
Oshagbemi et al.	2017	Oral	Prednisolone equivalent	Current (0–3 m)	Increased fracture risk	Yes DD	
				Recent (3–6 m)	NR		
				Pst (6–12 m)	No increased fracture risk		
				Distant past (>1 y)	No increased fracture risk		
Amiche et al.			Prednisolone equivalent	Current (0–3 m)	Increased fracture risk	Yes DD and CD	
				Recent (3–6 m)	Increased fracture risk		
				Past (6–12 m)	Increased fracture risk		
				Distant past (>1 y)	No increased fracture risk		
Bloechliger et al.	2018	Oral	Prednisolone equivalent	Current use (0-3m),	Increased fracture and cardiovascular events risk	Yes CD	
				Recent use (3-12m)	Increased fracture and cardiovascular events risk		
				Past use (> 1y)	No increased fracture and cardiovascular events risk		
Wilson et al.	2018	Oral, IV	Prednisolone, prednisone	Current use (0-3m)	Increased OP, thrombotic stroke, myocardial infarction, fracture, death (1.83 OR), gastrointestinal bleeding risk	Yes CD	
				Past use (>3m)	No increased OP, thrombotic stroke, myocardial infarction, fracture, death, gastrointestinal bleeding risk		
Safipour et al.	2021	Oral	Prednisolone equivalent	Current (0–3 m)	Increased fracture risk	Yes DD e CD	
				Recent (3–6 m)	Increased fracture risk		In miastenia gravis affected patients there was no increased fracture risk except for CD > 7 g and past use (but small number)
				Past (6–12 m)	Increased fracture risk		
				Distant past (>1 y)	No increased fracture risk		

GCs: Glucocorticoids, IV: Intravenous; AEs: Adverse Events; NR: Not Reported; DD: Daily Dose; CD: Cumulative dose; OP: Osteoporosis; AVN: Avascular Necrosis; BMD: Bone Mineral Density; TBS: Trabecular Bone Score; y: year; m: month; w: week; d: day.

Tabella 6c. Sintesi dei risultati in base alla dose cumulativa

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Administration</i>	<i>Type of GCs</i>	<i>Cumulative dosage</i>	<i>Result</i>	<i>Comments</i>
<i>Miller et al.</i>	2010	Inhaled [Oral, others]	Fluticasone Propionate	1 up to > 1000 FP equivalents	Slight increase fracture risk	Slight dose-response relation
<i>Li et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	23.2 (16.1–38.2) g	No increased fractures risk	Compared to CD 31.1 (21.0–44.5) g and treatment duration 13.5(7.0) y
<i>Nakamura et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	60.3 (27.8) g	No increased AVN (hip) risk	
				70.5 (24.0) g	No increased AVN (hip) risk	
<i>Calvo et al.</i>	2010	NR	Prednisone equivalent	3.8 (2.81–3.03) g	Increased fracture risk	
<i>Mazzantini et al.</i>	2010	NR	Methylprednisolone equivalent	12 (10) g	Increased fracture risk, myocardial infarction	
<i>Arslan et al.</i>	2010	NR	Methylprednisolone equivalent	9.9 (6.5) g	Reduction of BMD	
<i>Sugiyama et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	43.3 (27.6) g	Increased fracture risk	
				23.4(17.1) g	Increased fracture risk	
<i>Kuan et al.</i>	2012	Inhaled	Budesonide equivalent	<5.00 mg/y up to >10.00 mg/y	No reduction of BMD	
<i>Khan et al.</i>	2013	Oral	Prednisone equivalent	8.04 g	Reduction of BMD	
				<0.31 g	Increased OP risk, no increased fracture risk	
				0.31-0.60 g	Increased OP, fracture (OR 1.8) risk	
				0.60-1.0 g	Increased OP risk, no increased fracture risk	
				1.0-1.62 g	Increased OP, fracture (OR 1.8) risk	

				1.62-2.57 g	Increased OP risk (OR 2.2), no increased fracture risk	
				2.57-3.94 g	Increased OP risk (OR 2.4), no increased fracture risk	
				3.94-6.30 g	Increased OP risk (OR 2.8), no increased fracture risk	
				6.30-11.14 g	Increased OP risk (OR 4.2), no increased fracture risk	
				>11.14 g	Increased OP (OR 8.9) fracture (OR 1.8) risk	
<i>Flynn et al.</i>	2014	Inhaled [Oral, Rectal]	Beclometasone equivalent	450 mg	No increased fracture risk	
<i>Guo et al.</i>	2014	IV	Prednisone equivalent	5.75 (3.57) g	Increased AVN (femoral head) risk	
<i>Saidenberg-Kermanac'h et al.</i>	2014	NR	Prednisone equivalent	27.6 (19.9) g	No significant reduction of BMD. Increased fracture risk	
<i>Zhu et al.</i>	2014	Oral IV	Prednisolone equivalent	9.6 (4.3) g	Reduction BMD*	*Reduction of hip and lumbar spineBMD, no femoral neck
<i>Koumakis et al.</i>	2015	NR	NR	8.63 (14.00) g*	Reduction of TBS	*Systemic sclerosis
				35.52 (28.56) g*	No reduction of TBS	*RA
<i>Kianmehr et al.</i>	2015	IV	Prednisolone equivalent	12.1 (3.6) g	No increased AVN risk	
				5.2 (1.2) g*	Increased AVN risk	*High dose GCs cumulative dose
<i>Olsson et al.</i>	2015	Oral, IV	Methylprednisolone equivalent	12.5 (1–150) g	No reduction of BMD	
				9 (1.5–111.5) g	No reduction of BMD	

<i>Rentero et al.</i>	2015	NR	Prednisone equivalent	28.6 (32.1) g	Increased fracture risk	Self-reported non-vertebral fractures, no increased risk for vertebral fractures
<i>Zazzali et al.</i>	2015	Oral	Prednisone equivalent	4.59 (3.61) g	Increased fracture, OP and any bone-related AE risk	
<i>Broder et al.</i>	2016	Oral	Prednisone equivalent	6.98 (6.52) g	Increased fracture, OP, AVN and any bone-related AE risk	Results expressed in <i>Cumulative exposure, per 1 g prednisone equivalents</i>
<i>Ledford et al.</i>	2016	Oral	Prednisone equivalent	0.663 g	Increased fracture and OP risk	Results expressed in <i>Cumulative exposure, per 1 g prednisone equivalents</i>
<i>Lu et al.</i>	2016	Oral	*	cDDD <28	Reference	*The defined daily dose (DDD) is the assumed average daily maintenance dose of a drug taken for its main indication in adults, as recommended by the World Health Organization. The formula is as follows: (total amount of drug) / (amount of drug in a DDD) = number of DDDs. The cumulative DDD (cDDD), which indicates the duration of exposure, was estimated as the sum of the dispensed DDD of any steroid to compare its use to the risk of OP.
				cDDD 28–56	No increased OP risk	
				cDDD >56	Increased OP risk	
		Inhaled		cDDD <28*	Reference	
				cDDD 28–56	No increased OP risk	
				cDDD >56	Decreased OP risk	
		Injected		cDDD <28*	Reference	
				cDDD 28–56	Decreased OP risk	
				cDDD >56	No increased OP risk	
<i>Liu et al.</i>	2016	Inhaled [Oral]	Fluticasone propionate; Budesonide	>0 mg, up to >60 mg	Decreased OP risk	
<i>Fassio et al.</i>	2016	NR	Prednisone equivalent	0.78 (0.92) g	No reduction of BMD	
<i>Lee et al.</i>	2016	NR	Prednisolone equivalent	6.7 (7.7) g/m*	Reduction of BMD, increased OP risk	*Dose of GCs according prednisolone × 30 ×m/1000
				4.4 (6.4) g/m*	Reduction of BMD	

				3.6 (6.1) g/m*	No reduction BMD	
<i>Bours et al.</i>	2016	Oral , IV	Prednisone equivalent	<1.82 g up to > 7.3 g	Increased fracture risk	
<i>Gonzalez et al.</i>	2017	Inhaled [Oral]	Fluticasone equivalent	0-1.00 mg	No increased fracture risk	
				> 1.00 mg	Increased fracture risk	
<i>Oshagbemi et al.</i>	2017	Oral	Prednisolone equivalent	<1.0 g	No increased fracture risk	Dose-response results
				> 1.0 g up ≥10 g	Increased fracture risk	
<i>Amiche et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< 1 g	Increased fracture risk	Dose-response results
				≥ 1 g	Increased fracture risk (OR 2.57 vertebral)	
<i>Balasubramanian et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisone equivalent	<0.67 g	Increased fracture risk	Dose-response results. The adjusted HRs indicated significantly increased risk of fracture at daily doses as low as <5 mg/d, as well as a dose response increase in fracture risk with increasing CD
				0.67-5.40 g	Increased fracture risk	
				>5.40 g	Increased fracture risk (HR 2.5)	
<i>Bloechliger et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< 0.50 g, up to > 2 g	Increased fracture and cardiovascular events risk	Dose-response results
<i>Censi et al.</i>	2018	IV*	Methylprednisolone equivalent	4.5 (1.5-2.5) g	No change in BMD and TBS	
<i>Gale et al.</i>	2018	Oral	Prednisone equivalent	-	-	The likelihood of any glucocorticoid-related AE was significantly increased for each 1 g increase in CD.
<i>Handa et al.</i>	2018	IV	Prednisolone equivalent	16.80 mg	Reduction in BMD	
				6.31 (1.34) g	Reduction in BMD	
<i>Nah et al.</i>	2018	Epidural injection	Triamcinolone equivalent	0.08 g	Reduction in BMD	Reduction in BMD at 12 m, recovered at 24 m.
<i>Price et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisolone equivalent	0.5-1.0 g	No increase myocardial infarction, fracture, cardio-cerebrovascular disease, heart failure, OP risk	
				1.0-5 g	Increase cardio-cerebrovascular	

				5-10 g	disease, heart failure, OP risk Increase fracture, cardio-cerebrovascular disease, heart failure, OP risk	
				≥10 g	Increase myocardial infarction, fracture, cardio-cerebrovascular disease, heart failure, OP risk	
<i>Suda et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	0.91 (0.64) g	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	Groups were exposed to QOD and QD treatment.
				1.61 (0.96) g	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	
<i>Wilson et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisolone equivalent	<0.70 g	Increased OP*, thrombotic stroke or myocardial infarction risk. No increased risk of gastrointestinal bleeding.	Dose-response results, except for OP, whose risk did not substantially change between the lowest and the highest cumulative dose category.
				0.70-3.50 g	Increased OP risk. No increased risk of gastrointestinal bleeding.	
				3.50-7.00 g	Increased OP, thrombotic stroke or myocardial infarction risk. No increased risk of GI bleeding.	
				≥7.00 g	Increased OP, thrombotic stroke or myocardial infarction, fracture, death (2.33) risk. No increased risk of gastrointestinal bleeding.	
				1.65 g	Increased OP, thrombotic stroke, myocardial infarction, death risk. No increased gastrointestinal bleeding and fracture risk.	
<i>Kwon et al.</i>	2018	Oral, IV, pulses	Prednisolone equivalent	< 20 g	No increased AVN risk	
				> 20 g	Increased AVN risk*	*Especially if associated with immunosuppressants
<i>Wafa et al.</i>	2018	NR	NR	7.4 (4.4) g	Increased OP and fracture risk. Reduction of BMD.	
<i>Wenjia Chen et al.</i>	2018	Inhaled [Oral]	Beclometasone equivalent	1-840 mg	No reduction of BMD	
				> 840 mg	Reduction of BMD	Reduction of BMD of femoral neck and total hip, no BMD spine

				1–124.78 mg/year	No reduction of BMD	
				> 124.78 mg/y	Reduction of BMD*	*only total hip, no femoral neck and spine
<i>Davidson et al.</i>	2018	NR	Prednisone equivalent	0-3.65 g	Increased OP risk, no increased AVN risk	Corresponding to <10 mg/d for 1 y
				3.65-18.25 g	Increased OP risk (OR 6.632), no increased AVN risk	Corresponding 10 mg/d for 1–5 y
				≥18.25 g	Increased OP risk (OR 58.164), no increased AVN risk	Corresponding to 10 mg/d for > 5 y
<i>Florance et al.</i>	2019	Intra-articular injection	Triamcinolone equivalent	0.23 (0.10) g	No reduction of TBS	1 mg of Triamcinolone is equivalent to 1.3 mg of prednisolone. https://www.mdcalc.com/steroid-conversion-calculator
<i>Choi et al.</i>	2019	Inhaled	Fluticasone propionate equivalent	< 180 mg	No reduction of TBS and BMD	
				> 180 mg	Reduction of TBS, no reduction of BMD	
		Oral	Prednisolone equivalent	1.2 (2.0) g	Reduction of TBS	
<i>Schmidt et al.</i>	2019	NR	Prednisolone equivalent	3.29 (2.52) g	No increased OP risk (no reduction BMD)	
				2.61 (2.24) g	No increased OP risk	
<i>Florez et al.</i>	2020	Oral, IV	Prednisone equivalent	16.6 (18.4) g	Increased risk of fracture	
<i>Garelick et al.</i>	2020	NR	Prednisone equivalent	25.19 (20.43) g	No increased risk of fracture, OP and osteopenia	
<i>Koh et al.</i>	2020	Oral, IV	Prednisolone equivalent	0-0.45 g	Increased risk of fracture (hip less than vertebral)	
				0.45-0.90 g	Increased risk of fracture	
				>0.90 g	Increased risk of fracture (HR 2.58), hip (3.28), vertebral (2.43)	
<i>Ng et al.</i>	2020	Inhaled	Beclomethasone equivalent	0 to > 133,159 mcg/year	No increased risk of fracture	Regardless of the dose
<i>Roubille et al.</i>	2020	Oral, IV or intramuscular	Prednisone equivalent	8.47 (8.38) g	Increased risk of fracture and cardiovascular events	
<i>Dogan et al.</i>	2020	Oral, IV	NR	19.6 (14.6) g	No increased AVN risk	
				21.4 (20.6) g	No increased AVN risk	
<i>Chalitsios et al.</i>	2020	Oral	Prednisolone	≤0.50 g	Increased OP (OR 1.21) and fracture	

			equivalent		risk	
				0.50-1.00 g	Increased OP (OR 1.05) and fracture risk	
				1.01-2.50 g	Increased OP (OR 4.04) and fracture risk	
				>2.50 g	Increased OP (OR 4.79) and fracture risk (OR 1.99)	
<i>Chalitsios et al.</i>	2020	Inhaled	Beclomethasone equivalent	≤40 mg	Increased OP risk, no increased fracture risk	
				40-80 mg	Increased OP and fracture risk	
				81-120 mg	Increased OP and fracture risk	
				>120 mg	Increased OP (OR 1.63) and fracture risk (OR 1.20)	
<i>Corrado et al.</i>	2021	NR	Prednisone equivalent	1.56 (0.44) g	Reduction of BMD but not of TBS	BMD of spine, femoral neck, and total hip
				3.45 (0.45) g	Reduction of BMD and TBS	BMD of spine, femoral neck, and total hip
<i>Safipour et al.</i>	2021	Oral	Prednisolone equivalent	< 1.0 g	Increased fracture risk	
				1.0–6.9 g	Increased fracture risk	In miastenia gravis there was no increased fracture risk except for CD > 7, past use (but small number)
				≥ 7.0 g	Increased fracture risk	

GCs: Glucocorticoids; NR: Not Reported; RA: Rheumatoid Arthritis; UA: Undifferentiated Arthritis; SLE: Systemic Lupus Erythematosus; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; PMR: Polymyalgia rheumatica; MS: Multiple sclerosis; AVN: Avascular Necrosis; OP: Osteoporosis; BMD: Bone Mineral Density; aBMD: Areal Bone Mineral Density; TBS: Trabecular Bone Score; AE: Adverse Events; DD: Daily Dose; CD: Cumulative Dose; IV: Intravenous; DDD: Defined daily dose; y: years; m: months; w: weeks; d: days

When written between [] it means that that kind of corticosteroid was administered also in that modality but it was not considered in the statistical analysis made by the authors.

NB: Prednisolone and prednisone are equivalent, whereas methylprednisolone is slightly stronger (8 mg of methylprednisolone are equivalent to 10 mg of prednisone).

Budesonide and beclomethasone dipropionate are equivalent (1:1 dose ratio), whereas half the dose of fluticasone propionate, mometasone furoate or ciclesonide in micrograms is equivalent to a given dose of budesonide/beclomethasone dipropionate (2:1 dose ratio).

Tabella 6d. Sintesi dei risultati in base alla dose giornaliera

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Administration</i>	<i>Type of GCs</i>	<i>Daily dosage</i>	<i>Time of exposure</i>	<i>Results</i>	<i>Comments</i>
<i>Al-Osail et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	23.8 (17) mg/d	65.3 (34.9) m	Increased fracture risk	If compared to 17.1 (21.3) mg/d for 40.8 (31.3) m
<i>Argüder et al.</i>	2010	Inhaled	Budesonide equivalent	895.46 (45.17) µg/d	36 m	No reduction of BMD	
		Oral, IV	Methylprednisolone equivalent	38.34 (18.12) mg/d	2 w	No reduction of BMD	
<i>Sekiya et al.</i>	2010	IV	Prednisolone equivalent	14.3 (5.72) mg/d (starting DD), 57.1 (10.1) mg/d (final DD)	NR	No increased AVN (hip) risk	
				14.8(3.96) mg/d (starting DD), 47.0(9.75) mg/d (final DD)	NR	No increased AVN (hip) risk	
<i>Nakamura et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	16.6 (5.5) mg/d	10.9 (1.7) y	No increased AVN (hip) risk	
				14.3 (4.1) mg/d	13.7 (2.8) y	No increased AVN (hip) risk	
<i>Ibañez et al.</i>	2010	Oral, IV, others	Prednisone equivalent	22 mg/d	NR	No reduction of BMD	GCs CD might be associated with an increase of juxtaarticular BMD
<i>Mazzantini et al.</i>	2010	NR	Methylprednisolone	4.1 (1.2) mg/d	8 (6) y	Increased fracture, myocardiac infarction risk	
<i>Gonnelli et al.</i>	2010	Inhaled	Beclometasone equivalent	≤ 1500 µg/d	NR	No increased fracture risk	
				> 1500 µg	NR	Increased fracture risk	
<i>Sugiyama et al.</i>	2010	NR	Prednisolone equivalent	13.5 (6.6) mg/d	NR	Increased fracture risk	
<i>Engvall et al.</i>	2011	NR	Prednisolone equivalent	5-7.5 mg/d	> 2 y	No reduction of BMD	
<i>Sugiyama et al.</i>	2011	NR	Prednisolone equivalent	16.1 (8.6) mg/d	> 6 m	Increased fracture risk	

<i>Bruce et al.</i>	2012	NR	Prednisone equivalent	5 (4-7.5) mg/d	NR	Increased osteopenia, OP, bone fracture risk	
<i>Jacobs et al.</i>	2012	Oral, IV	Prednisolone equivalent	0-7.5 mg/day	NR	No reduction BMD	
				> 7.5 mg/day	NR	Reduction of BMD	Reduction of spine BMD, not hip BMD
<i>Kuan et al.</i>	2012	Inhaled	Budesonide equivalent	673(206) µg/day	NR	No reduction of BMD	
<i>Furukawa et al.</i>	2013	NR	NR	40.6 (19.5) mg/day	17.6 (8.7) y	No increased fracture risk	
				45.4 (20.6) mg/day	13.3 (7.3) y	No increased fracture risk	
<i>Ochi et al.</i>	2013	NR	Prednisolone equivalent	5.3 (2.1) mg/day	NR	Increased fracture risk	
				5.1 (3.4) mg/day	NR	Increased fracture risk	
<i>Shah et al.</i>	2013	Oral, IV	Prednisone equivalent	< or ≥ 7.5 mg/day	NR	Increased OP, AVN risk. No increased fractures, metabolic syndrome, gastrointestinal bleeding risk	
<i>Lai et al.</i>	2014	IV	Prednisolone equivalent	> 7.5 mg/day	NR	Increased fracture risk	
<i>Ruiz-Arruza et al.</i>	2014	Oral, IV	Prednisone equivalent	< 7.5 mg/day	NR	No increased musculoskeletal, cardiovascular, gastrointestinal, peripheral vascular AEs risk	
				> 7.5 mg/day	NR	Increased musculoskeletal, cardiovascular, gastrointestinal, peripheral vascular AEs risk	
<i>Saidenberg-Kermanac'h et al.</i>	2014	NR	Prednisone equivalent	12.4 (11.8) mg	NR	No reduction of BMD. Increased fracture risk	
<i>Zhu et al.</i>	2014	Oral, IV	Prednisolone equivalent	> 7.5 mg/d	55.2 (10.3) m	Reduction BMD	Hip and lumbar spine BMD

<i>Ishida et al.</i>	2015	NR	Prednisolone equivalent	5.6(2.9) mg/d	NR	Increase fracture risk (HR 1.08)	
<i>Leib et al.</i>	2015	NR	Prednisone equivalent	≥5 mg/d	≥3 m	Reduction of aBMD and TBS	
<i>Koumakis et al.</i>	2015	NR	NR	3.3(3.9) mg/d*	NR	Reduction of TBS	*Systemic Sclerosis
				6.8(4.5) mg/d*	NR	No reduction of TBS	*RA
				< 5 mg/d	NR	No reduction TBS and BMD	
				> 5 mg/d	NR	Reduction BMD and TBS	Reduction only in systemic sclerosis affected patients
<i>Monadi et al.</i>	2015	Inhaled [Oral]	Fluticasone	650 (500–1000) mcg/d	7.3 (6.1) y	Reduction of BMD	Only in patients < 50 y.o.
			Beclomethasone dipropionate	600 (400–1000) mcg/d	7.3 (6.1) y	Reduction of BMD	Only in patients < 50 y.o.
			Budesonide	640(320–1280) mcg/d	7.3 (6.1) y	Reduction of BMD	Only in patients < 50 y.o.
<i>Kianmehr et al.</i>	2015	IV	Prednisolone equivalent	44.7 (9.9) mg/d (starting dose)	5.8 (1.3) m	No increased AVN risk	
<i>Fassio et al.</i>	2016	NR	Prednisone equivalent	5.3 (1.7) mg/d	28.1 (33.7) m	No reduction of BMD	
<i>Lee et al.</i>				4.4 (2.7) mg/d	> 1y	No reduction of BMD	
				4.2 (2.4) mg/d	> 1y	No reduction of BMD	
				4.4 (2.1) mg/d	> 1y	No reduction of BMD	
<i>Bours et al.</i>	2016	Oral, IV	Prednisone equivalent	≤ and > 5 mg/d	NR	Increased fracture risk	
<i>Chen et al.</i>	2017	Oral, IV	Prednisolone equivalent	< 10 mg/d	NR	Increased OP, AVN (from 2.89 OR up), cerebrovascular disease, atherosclerosis, heart failure risk. No increased fracture, myopathy, ischemic heart disease risk.	

				> 10 mg/d	NR	Increased OP, AVN (from 2.89 OR up), fracture, myopathy (from 8.92 OR up), cerebrovascular disease, atherosclerosis, ischemic heart disease, heart failure (from 4.39 OR up)	
<i>Daugherty et al.</i>	2017	Oral, IV	Prednisolone equivalent	0-2.5 mg/d	NR	Increased myocardial infarction, OP risk. No increased stroke risk.	
				2.5-5 mg/d	NR	Increased myocardial infarction, OP (HR 6.79) risk. No increased stroke risk.	
				> 5 mg/d	NR	Increased myocardial infarction, OP (HR 12.61) risk. No increased stroke risk.	
<i>Gonçalves et al.</i>	2017	Inhaled	Budesonide; Formoterol + Budesonide	800 µg/d Budesonide; 12/400 µg 2xd Formoterol + Budesonide	≥3 m	Increased fracture risk, no reduction BMD	
			Beclomethasone; Formoterol + Beclomethasone; Beclomethasone	50–250 µg 2xd Beclomethasone; 250 µg 2xd Formoterol + Beclomethasone; 400 µg/d Beclomethasone	≥3 m	Increased fracture risk, no reduction BMD	
			Fluticasone + Salmeterol	50/250 µg 2xd	≥3 m	Increased fracture risk, no reduction BMD	
<i>Oshagbemi et al.</i>	2017	Oral	Prednisolone equivalent	<7.5 mg/d	^a	No increased fracture risk	
				> 7.5 mg/d	^a	Increased fracture risk	In sarcoidosis patients
<i>Tsai et al.</i>	2017	Inhaled	Fluticasone equivalent	100-250 µg/d	NR	No increased fracture risk	
				> 250 µg/d	NR	Increased fracture risk	
<i>Waljee et al.</i>	2017	Oral	Prednisone equivalent	20 (17.5-36.8) mg/d	6 (6-12) d	Increased fracture and thromboembolism risk	
<i>Amiche et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< and ≥ 7.5 mg/d	^a	Increased fracture risk	If DD ≥ 15 mg/d OR 3.76 for vertebral fractures.

<i>Balasubramanian et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisone equivalent	0-5 mg/d, 5-25 mg/d, > 25 mg/d	^b	Increased fracture risk	The adjusted HRs indicated significantly increased risk of fracture at DD as low as <5 mg/d, as well as a dose response increase in fracture risk with increasing CD.
<i>Cheng et al.</i>	2018	NR	Prednisolone equivalent	2.5-7.5 mg/d	NR	Reduction of BMD and increased fracture risk	
<i>Chirikov et al.</i>	2018	Oral	Prednisone equivalent	< 7.5 mg/d;	≥ 6 m	Used as reference	
	2018	Oral	Prednisone equivalent	≥ 7.5 mg/d (up to ≥ 60 mg/d)	≥ 6 m	Increase gastrointestinal bleeding, cardiovascular events, bone and muscle disorders risk	Dose-response
<i>Heidari et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	< 7.5 mg/d	2.5 (0.12-20) y	Reduction of BMD and increased OP risk	
<i>Handa et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	35 (7.45) mg/d	6 m	Reduction in BMD at 3 and 6 m	
<i>Kim et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	6.1 (4.7) mg/d	^b	No increase fracture risk	Depends on time of exposure
<i>Price et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisolone equivalent	<0.5 mg/d	NR	Reference	
				≥ 0.5 mg/d (up to ≥ 15 mg/d)	NR	Increase myocardial infarction, fracture, cardio-cerebrovascular disease, heart failure, OP diagnosis risk	
<i>Suda et al.</i>	2018	Oral	Prednisolone equivalent	3.9 (1.7) mg/d	< 1 y	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	Groups were exposed to QOD and QD treatments
				6.1 (4.4) mg/d	< 1 y	No difference between groups for OP, fractures and cardiovascular events	Groups were exposed to QOD and QD treatments
<i>Kwon et al.</i>	2018	Oral, IV, pulses	Prednisolone equivalent	13.9 (14.16) mg/d	NR	No increased AVN risk	
				16.19 (13.62) mg/d	NR	No increased AVN risk	
				13.65 (14.23) mg/d	NR	No increased AVN risk	
<i>Monção et al.</i>	2018	Oral, IV	Prednisone equivalent	> 40 mg/d	NR	Increased coronary artery disease risk	
<i>Wafa et al.</i>	2018	NR	NR	6.3 (4.6) mg/d	22.7 (13.1) m	Increased OP and fracture risk. Reduction of BMD.	

<i>Ozen et al.</i>	2019	NR	Prednisone equivalent	< and \geq 7.5 mg/d	^b	Increased fracture risk	Both with < and \geq 3 m
<i>Garelick et al.</i>	2020	NR	Prednisone equivalent	5.36 (3.40) mg/d	NR	No increased fracture, OP and osteopenia risk	Prednisolone
<i>Dogan et al.</i>	2020	Oral, IV	NR	12.0 (7.5) mg/d	75.1 (71.5) m	No increased AVN risk	
				15.7 (22.5) mg/d	81.6 (68.0) m	No increased AVN risk	
				> 30 mg/d	NR	Increased AVN risk	For any duration of time
<i>Corrado et al.</i>	2021	NR	Prednisone equivalent	4.27 (1.2) mg/d (< 7.5 mg/d)	12 m	Reduction of BMD but not of TBS	BMD of spine, femoral neck and total hip
				9.46 (1.62) mg/d (> 7.5 mg/d)	12 m	Reduction of BMD and TBS	BMD of spine, femoral neck and total hip
<i>Perrineau et al.</i>	2021	Oral, IV	Prednisone equivalent	45 (40-55) mg/d*	23 (18-29) m	Increased risk of bone fractures, myopathy, AVN, gastrointestinal bleeding	*Dose at M0, followed by tapering to 7.5 and 5 mg/d
<i>Safipour et al.</i>	2021	Oral	Prednisolone equivalent	< and \geq 7.5 mg/d	^a	Increased fracture risk	In miastenia gravis affected patients there was no increased fracture risk except for CD > 7 g and past use.

GCs: Glucocorticoids; BMD: Bone Mineral Density; TBS: Trabecular Bone Score; IV: intravenous; NR: Not Reported; CD: Cumulative Dose; DD: Daily Dose; RA: Rheumatoid Arthritis; OP: Osteoporosis; AVN: Avascular Necrosis; QOD: Quotidian Other Day; QD: Quotidian Day; y: year; m: month; w: week; d: day; ^a Time considered in current, recent, past exposure; ^b Time considered in categories of exposure.

When written between [] it means that that kind of corticosteroid was administered also in that modality but it was not considered in the statistical analysis made by the authors.

NB: Prednisolone and prednisone are equivalent, whereas methylprednisolone is slightly stronger (8 mg of methylprednisolone are equivalent to 10 mg of prednisone). Budesonide and beclomethasone dipropionate are equivalent (1:1 dose ratio), whereas half the dose of fluticasone propionate, mometasone furoate or ciclesonide in micrograms is equivalent to a given dose of budesonide/beclomethasone dipropionate (2:1 dose ratio).