

Απώλεια οστικής μάζας από κορτικοστεροειδή και αντιμετώπισή της

Ν.Γ.ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ¹
Γ.Π.ΚΑΜΠΑΚΗΣ¹
Θ.Μ.ΓΚΙΟΚΑ²
Χ.Κ.ΤΣΙΓΑΛΟΥ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ανασκόπηση αναφερθήκαμε στους παθογενετικούς μηχανισμούς επίδρασης των κορτικοστεροειδών στον οστικό μεταβολισμό, τη συσχέτιση της χορήγησής τους με την ελάττωση της οστικής μάζας και την αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων καθώς και τα προληπτικά μέτρα και τη χορήγηση της κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής (συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D, διφωσφονικά, και παραθορμόνη).

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(3): 235-248

Όροι ευρετηρίου: Οστεοπόρωση, οστική πυκνότητα (BMD), κορτικοστεροειδή, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) είναι ισχυρά αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη σε μια σειρά παθολογικές καταστάσεις όπως ρευματοπάθειες, αλλεργικές καταστάσεις, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κ.ά. Στο φάσμα των ποικίλλων παρενεργειών τους περιλαμβάνεται και η απώλεια οστικής μάζας (ΟΜ) που οδηγεί σε ελάττωση της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density, BMD) και της αντοχής των οστών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οστεοπόρωσης (ΟΣΤ) και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (ΟΚ) κύρια στα σώματα των σπονδύλων, στον αυχένα του μηριαίου, στο κάτω άκρο του οστού της κερκίδας ή στο αντιβράχιο (κάταγμα Colles). Η αύξηση του κινδύνου ΟΚ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας σε παιδιά και ενήλικες, ιδιαίτερα όμως στα ηλικιωμένα άτομα στα οποία τα ΟΚ έχουν συσχετισθεί ισχυρά θετικά με την αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας και τη μείωση της

¹ Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο και
² Τμήμα Βιοπαθολογίας, Πανεπιστημιακό
Γ. Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
Αλεξανδρούπολη

λειτουργικής ικανότητας με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Στην ανασκόπησή αυτή προσπαθήσαμε να απαντήσουμε στα παρακάτω ερωτήματα που προκύπτουν από τη χρήση στην κλινική πράξη των κορτικοστεροειδών:

- (α) Ποια η συσχέτιση της απώλειας της οστικής μάζας και της αύξησης του κινδύνου οστικών καταγμάτων με την οδό χορήγησης, τη δοσολογία, τη συνολική δόση και τη διάρκεια χορήγησης των κορτικοστεροειδών;
- (β) Ποιοι οι παθογενετικοί μηχανισμοί της απώλειας της οστικής μάζας σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή;
- (γ) Ποιες οι ενδείξεις εκτίμησης της BMD;
- (δ) Αν απαιτηθεί χορήγηση αντιοστεοπορωτικής θεραπείας στους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, ποια είναι η ενδεικνυόμενη αντιοστεοπορωτική θεραπεία;

Αναφερόμαστε επίσης, στην παρούσα ανασκόπηση, σε συγκεκριμένα ρευματικά νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) και ο συστηματικός ερυθρεναιμικός λύκος (ΣΕΛ) όπου η επίδραση των ΚΣ έχει μελετηθεί εκτενώς.

Η θεραπευτική χορήγηση ΚΣ σε διάφορες παθήσεις έχει συσχετισθεί με απώλεια ΟΜ¹, ιδιαίτερα του σπογγώδους οστού, από τους πρώτους κιόλας μήνες της χορήγησής τους. Από το πρώτο έτος της χορήγησης τους παρατηρείται ελάττωση της BMD κατά 4% και 8% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και στον αυχένα του μηριαίου οστού (ΑΜ) αντίστοιχα, που αφορά κύρια τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{2,3}. Αυτός ο ρυθμός απώλειας στη συνέχεια ελαττώνεται, ενώ με τη διακοπή των ΚΣ παύει^{4,5}.

Ελάττωση της Οστικής Πυκνότητας (BMD)

Σε υψηλές χορηγούμενες δόσεις ΚΣ παρατηρείται ελάττωση της BMD κατά 5%-15% στην ΟΜΣΣ, ετησίως⁶. Με χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση 10-25mg/ημέρα παρατηρήθηκε από οστικές βιοψίες λαγονίων ακρολοφιών, ελάττωση του όγκου του σπογγώδους οστού κατά 27,1% στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της θεραπείας⁷. Ιστομορφομετρικά παρατηρείται αρχικά ελάττωση

του πάχους των οστεοδοκίδων και στη συνέχεια διατήρηση των οστεοδοκίδων, διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής και της συνεκτικότητας του οστού, με αποτέλεσμα την ελάττωση της αντοχής του⁸⁻¹⁰. Παρατηρείται επίσης επιβράδυνση του ρυθμού της οστικής επιμετάλλωσης¹¹. Ενώ ακόμη και χορήγηση ΚΣ σε θεωρούμενες χαμηλές δόσεις (<10mg/ημέρα πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμης δόσης άλλου ΚΣ) παρατηρείται ελάττωση της ΟΜ και αύξηση του κινδύνου ΟΚ¹²⁻¹⁶. Η χορήγηση ΚΣ οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής της οστεοκαλσίνης (ΟΚ) που αποτελεί βιοχημικό δείκτη οστικής παραγωγής ήδη από τις 2 πρώτες εβδομάδες έναρξης τους¹⁷⁻¹⁹, ενώ αντίθετα στο σύνδρομο Cushing παρατηρούνται υψηλά επίπεδα ΟΚ²⁰. Φαίνεται επομένως ότι, αρχικά τα επίπεδα ΟΚ υποχωρούν, ενώ στη συνέχεια και σε καταστάσεις περίσσειας ΚΣ, αυξάνουν²¹⁻²². Σε γενικές γραμμές, η χορήγησή ΚΣ συνοδεύεται από ελάττωση των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών (ΒΟΔ) οστικής παραγωγής, ελάττωση που συσχετίζεται σημαντικά με μεγαλύτερη δοσολογία²³, καθώς επίσης και από αύξηση των επιπέδων των ΒΟΔ οστικής αποδόμησης όπως του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου-τύπου I (CTX-I)²⁴. Τα ΚΣ κατά την αρχική περίοδο χορήγησής τους ίσως να ασκούν εντονότερη καταβολική επίδραση στα οστά, κάτι που όμως δεν έχει διευκρινισθεί²⁵, ενώ η συνέχιση της χορήγησης δε φαίνεται να συνοδεύεται από σημαντική απώλεια ΟΜ ακόμη και χωρίς να έχει ελαττωθεί η χορηγούμενη δόση^{21,25}. Στην επίδρασή τους στα οστά ρόλο φαίνεται να παίζει η διακύμανση του χρόνου ημίσειας ζωής τους, ο ρυθμός της νεφρικής κάθαρσής τους, η ειδικότητα του απλοτύπου των GRs και η δράση του ισοενζύμου της υδροστεροειδικής δευδρογενάσης²⁶⁻²⁹. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση $\leq 7,5$ mg/ημέρα (ή ισοδύναμου της) δε συνοδεύεται από σημαντική μείωση της ΟΜ σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κάτι όμως που δεν παρατηρείται στους άνδρες και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ μεγαλύτερη δόση επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες, ανεξάρτητα από το φύλο ή την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση^{12,21}. Η

διαφορετική ανταπόκριση στα ΚΣ συσχετίζεται εν μέρει τουλάχιστον με τα επίπεδα ανδρογόνων και γλυκοκορτικοειδών στον ορό των ασθενών. Οι υποδοχείς των ανδρογόνων εμφανίζουν αντίθετη δράση με αυτήν των GRs στο μεταβολισμό και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, συνδεόμενοι σε κοινές θέσεις αναστέλλοντας τις μεταγραφικές δραστηριότητες με το σχηματισμό ετεροδιμερών^{30,31}.

Η ημέρα παρ' ημέρα χορήγησή ΚΣ δε φαίνεται να προφυλάσσει από την απώλεια της ΟΜ (παιδιά και ενήλικες) καθότι η κατασταλτική τους επίδραση στα επινεφρίδια διαρκεί και την ημέρα μη χορήγησής τους.^{32,33}

Η χορήγηση ενδοφλέβιων ώσεων ΚΣ (π.χ. 1g μεθυλ-πρεδνιζολόνης) δε συνοδεύεται από απώλεια ΟΜ, κάτι που πιθανόν αποδίδεται στην ταχεία υποχώρηση της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου για την οποίαν χορηγήθηκαν ή σε υπερκορεσμό ή ελάττωση της ρύθμισης των GRs του κυτταροπλάσματος των οστικών κυττάρων³⁴⁻³⁶.

Η χορήγησή εισπνεόμενων ΚΣ ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχει συσχετισθεί με ελάττωση της BMD και αύξηση του κινδύνου ΟΚ στα σπονδυλικά σώματα, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα³⁷⁻⁴¹. Σε μια μελέτη, η συχνότητα σπονδυλικών ΟΚ ήταν υψηλότερη αυτής των μαρτύρων που λάμβαναν β-αγωνιστές⁴⁰, στοιχείο που πιθανολογεί και συμμετοχή της υποκείμενης πνευμονοπάθειας^{37,40-43}. Οι Wong και συν.⁴⁴ σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών με άσθμα αναφέρουν σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δόσης και της διάρκειας χορήγησης των εισπνεόμενων ΚΣ με τη BMD της ΟΜΣΣ και του ισχίου. Οι Van Staa και συν.³⁹, διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου ΟΚ σε δόσεις 200-400 μg/ημέρα, που θα μπορούσε να αποδοθεί στην υποκείμενη πνευμονοπάθεια, στον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, στην απώλεια μυϊκής μάζας, κ.ά. Η χορήγηση υψηλής δοσολογίας (>1600μg/ημέρα) έχει συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου ΟΚ.

Αύξηση του κινδύνου Οστικού Κατάγματος (ΚΟΚ)

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η συσχέτιση της χορήγησης ΚΣ με την αύξηση του ΚΟΚ. Στην αύξηση αυτή συμμετέχουν πλην των ΚΣ και μια σειρά άλλοι παράγοντες που έχουν να κάνουν άμεσα (φλεγμονώδης διαδικασία, προσβολή της νεφρικής ή/και ηπατικής λειτουργίας, κ.ά) ή έμμεσα (ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας, υποθρεψία, αποφυγή έκθεσης στον ήλιο, κ.ά) με την υποκείμενη νόσο^{8,45-53}. Η αύξηση του ΚΟΚ εκτιμήθηκε στο 20% με δόση πρεδνιζολόνης ≤5mg/ημέρα και στο 60% σε δόση ≥20mg/ημέρα⁴⁹⁻⁵¹. Αναφέρεται ότι ο ΚΟΚ διπλασιάζεται με δόση >7,5mg σε σχέση με δόση <2,5mg ημερησίως⁵³. Αύξηση του ΚΟΚ παρατηρείται και με δόσεις πρεδνιζολόνης 2,5-5mg/ημέρα^{48,53}, ενώ η διακοπή τους συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση του κινδύνου. Ο ΚΟΚ είναι δυσανάλογα μεγαλύτερος αυτού που δικαιολογείται από την BMD, δηλαδή οι ασθενείς με ΚΣ εμφανίζουν οστικό κάταγμα έχοντας BMD υψηλότερη των ατόμων που δεν παίρνουν ΚΣ και εμφανίζουν οστικό κάταγμα⁵⁴⁻⁵⁷. Οι Van Staa και συν.⁵⁴ αναφέρουν υψηλότερο ΚΟΚ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό ΚΣ συγκριτικά με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ΚΣ. Κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται από τη μελέτη των Selby και συν.⁵⁸. Ενδιαφέρον έχει η διαπίστωση, σε 102 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που έπαιρναν ΚΣ, των Kajι και συν.⁵⁹ ότι ο ουδός της BMD στην ΟΜΣΣ, στο ΑΜ και στο κάτω τριτημορίου του αντιβραχίου ήταν υψηλότερος για την εμφάνιση ΟΚ, συγκριτικά με ομάδα που δεν έπαιρναν ΚΣ.

Επίδραση των κορτικοειδών στα οστά

Τα ΚΣ επιδρούν στα οστά *έμμεσα* επιδρώντας σε ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες ή κυτταροκίνες και *άμεσα* επιδρώντας απευθείας στα υπεύθυνα για την οστική ανακατασκευή ύπταρα και συγκεκριμένα στους οστεοβλάστες (ΟΒ), στους οστεοκλάστες (ΟΚ) και στα οστεοκύτταρα.

Α. Έμμεση επίδραση στα οστά

Η χορήγηση ΚΣ προκαλεί: (α) ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, πιθανόν λόγω ανάπτυξης αντίστασης των κυττάρων

του εντερικού βλεννογόνου στη δράση της 1,25(OH)₂D ή με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τη δράση της βιταμίνης D, και (β) αύξηση της σωληναριακής απέκκρισης ασβεστίου⁶²⁻⁶⁴. Τα παραπάνω οδηγούν σε ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου στην κυκλοφορία και αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού^{11,62,65}. Ιστομορφομετρικά στην οστεοπόρωση από ΚΣ παρατηρείται ελάττωση του ρυθμού οστικής εναλλαγής, ενώ στον υπερπαραθυρεοειδισμό παρατηρείται αύξησή του⁶⁶, ενώ τα επίπεδα PTH αναφέρονται φυσιολογικά σε ασθενείς υπό ΚΣ⁶⁷. Τα ΚΣ ενισχύουν τη δράση της PTH στα οστά⁶⁸ αυξάνοντας τον αριθμό και τη συγγένεια σύνδεσης των υποδοχέων τους ή/και ευοδώνοντας την παραγωγή c-AMP στα οστικά κύτταρα^{66,69}. Επίσης επιδρούν στην παραγωγή της προκαλώντας ελάττωση της τονικής και αύξηση της κατά ώσεις απελευθέρωσης της PTH⁷⁰. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα ΚΣ καταστέλλοντας τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων ελαττώνουν τα επίπεδα οιστραδιόλης, ανδροστενδιόνης, προγεστερόνης και θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης^{26,71}, ελαττώνουν επίσης την έκκριση ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) ως απάντηση της επίδρασης της ορμόνης απελευθέρωσης της γοναδοτροφίνης (GnRH) που οδηγεί σε αναστολή της δράσης της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της παραγωγής των στεροειδών του φύλου^{72,73}. Στους άνδρες ελαττώνουν άμεσα ή έμμεσα την παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις ελαττώνοντας την απελευθέρωση GnRH. Από ορισμένους ερευνητές διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και οιστραδιόλης⁷⁴, ενώ από άλλους όχι⁷⁵. Τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης και ιδιαίτερα αυτά της οιστραδιόλης συσχετίζονται με την απώλεια ΟΜ^{76,75}. Τα ΚΣ επιδρώντας επίσης αρνητικά στη δράση της αρωματάσης, ενζύμου υπεύθυνου για τη μετατροπή της τεστοστερόνης και των ανδρογόνων των επινεφριδίων σε οιστραδιόλη οδηγούν στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης^{77,78}. Τα ΚΣ ελαττώνουν επίσης την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH)

αυξάνοντας τον τόνο του υποθαλάμου στην έκκριση σωματοστατίνης ενώ συγχρόνως ελαττώνουν τη σύνθεση ινσουλινοτρόπου αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I: Insuline-like growth factor -I)^{79,80}. Τέλος ελαττώνουν την έκφραση του TGF-β (Tumor growth factor-β) και του HGF (Hepatocyte growth factor) που επιδρούν ευνοϊκά στην ΟΜ^{81,82}.

B. Άμεση επίδραση των ΚΣ στα οστά.

1. Επίδραση στη διαφοροποίηση, τη λειτουργία και την απόπτωση των κυττάρων οστεοβλαστικής σειράς Λίγο μετά την έναρξη χορήγησης γλυκοκορτικοειδών η λειτουργία των οστεοβλαστών (OB) διατηρείται, αλλά μετά μακρά περίοδο χορήγησης ελαττώνεται. Η ελάττωση αυτή γίνεται με διάφορους τρόπους:

α) Τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών (MO) διαφοροποιούνται από κύτταρα της OB σειράς σε λιποκύτταρα.

Αυτό γίνεται:

- επάγοντας τον υποδοχέα PPARγ2 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ2) και τη ρύθμιση των πυρηνικών παραγόντων της οικογένειας των πρωτεϊνών CAAT (chancer- binding protein) που ελαττώνοντας τη μεταγραφή του IGF-I ελαττώνουν των πολλαπλασιασμό των OB⁸³.

- ευοδώνοντας την έκφραση του παράγοντα DKK1 (Dickkopf-1) που, αλληλεπιδρώντας με τους συνδιεγέρτες LRPS και LRPG του συστήματος μετάδοσης σήματος Wnt-β-Catenin, προκαλούν αναστολή της δράσης της οδού μετάδοσης του σήματος το οποίο ευοδώνει με τη σειρά του την οστεοβλαστογένεση⁸³⁻⁸⁵.

- ελαττώνοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών της θεμελίου οστικής ουσίας (BPMs, bone proteins matrix), των μορφογενετικών προτεϊνών (BMPs) επεμβαίνοντας στην έκφραση του Runx2/Cbfa1 παράγοντα^{86,87}.

β) Ελαττώνουν τον χρόνο επιβίωσης των OB ευοδώνοντας τη διαδικασία απόπτωσής τους μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης-3^{88,89}.

γ) Αυξάνουν την έκφραση του RANKL (nuclear factor και B ligand) και του M-CSF (M colony-

stimulating factor) που προάγουν την οστεοκλαστογένεση, ενώ συγχρόνως ελαττώνουν την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης (OPG) που αποτελεί τον παραπλανητικό (decoy) υποδοχέα του RANKL⁶⁶

2. Επίδραση στο δίκτυο των οστεοκυττάρων

Τα ΚΣ μέσω ενεργοποίησης της κασπάσης-3 προκαλεί απόπτωση των οστεοκυττάρων, κυττάρων που παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή⁸⁸. Αυτό οδηγεί σε μη αντίληψη των μικροβλαβών του οστού από τα οστεοκύτταρα και μη-επιδιόρθωσή τους, κάτι που οδηγεί σε μείωση της αντοχής των οστών⁹⁰. Λόγω της διακοπής της ροής υγρού στο σύστημα των μικροσωληνίσκων που συνδέουν τα οστεοκύτταρα μεταξύ τους καθώς και με κύτταρα των οστικών επιφανειών, προσβάλλεται η ικανότητα σύνδεσης πρωτεϊνών της θεμελίου οστικής ουσίας, διαδικασία αναγκαία για την ανανέωση του οστού⁹⁰ που προάγουν στην οστεοβλαστογένεση και τη λειτουργία των ΟΒ. Η ευόδωση της απόπτωσης των οστεοκυττάρων από τα γλυκοκορτικοειδή έχει επίσης συσχετισθεί με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης από αυτά.

3. Επίδραση στην οστεοκλαστογένεση

Τα ΚΣ προάγουν την οστεοκλαστογένεση (ΟΚΓ) μέσω:

- Ευόδωσης της έκφρασης RANKL/MCSF και ελάττωση της έκφρασης OPG.
- Επαγωγής των υπομονάδων υποδοχέων κυτταροκινών με ΟΚΓ δράση⁹¹
- Ελαττώνοντας την έκφραση της αυτοκρινούς έκκρισης κυτταροκινών όπως η IFN-β από τους ΟΚ που έχουν ανασταλτική επίδραση στην ΟΚΓ⁹²

4. Επίδραση στους σκελετικούς μυς.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων ΚΣ μπορεί σε λίγες ημέρες να προκαλέσει σημαντική μυϊκή ατροφία και ραβδομυόλυση⁹³. Η θεραπεία με 30mg πρεδνιζολόνης για 2 εβδομάδες όμως δε συνοδεύεται από ανάπτυξη μυϊκής αδυναμίας.^{94,95}

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Έχουν δημοσιευθεί συστάσεις επιστημονικών

και επαγγελματικών φορέων για την πρόληψη της οστεοπόρωσης από ΚΣ. Οι βασικές αρχές που συνιστούν όλοι οι φορείς αυτοί περιλαμβάνουν:

- Αντιμετώπιση της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου για την οποίαν χορηγούνται τα ΚΣ καθώς και της επιβάρυνσης της ηπατικής ή/και της νεφρικής λειτουργίας
- Ελάττωση της δοσολογίας των ΚΣ όσο το δυνατόν ταχύτερα
- Αντιμετώπιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης, όπως της υποθρεψίας, της μείωσης της φυσικής δραστηριότητας, της κατάχρησης αλκοόλ, του καπνίσματος, κ.ά.
- Η πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου (με τη δίαιτα ή τη χορήγηση συμπληρωμάτων και βιταμίνης D είναι βασικής σημασίας σε οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα.

Η χορήγηση μόνο συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D ή αλφακαλσιδόλης δε φαίνεται να προφυλάσσει από την απώλεια ΟΜ από ΚΣ⁹⁶⁻¹⁰³. Η χορήγηση βιταμίνης Κ2 (συν-παράγοντα της γ-καρβοξυλάσης αναγκαίας για τη σύνθεση της οστεοκαλσίνης), της metatetrenone από τους Janaka και Oshima σε ασθενείς με ΡΑ ή οστεοπόρωση από ΚΣ, οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης οστικού κατάγματος στους σπονδύλους^{104,105}. Σε μελέτες των Lane και συν.^{106,107} η τεριπαρατίδη (1-34 ΡΤΗ) σε γυναίκες με οστεοπόρωση από ΚΣ που βρισκόνταν σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) προκάλεσε σημαντική αύξηση της ΒΜD στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο που διατηρήθηκε σε επίπεδο 5% υψηλότερα του επιπέδου κατά την έναρξη της μελέτης. Η χορήγηση της τεριπαρατίδης συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της ΟC ορού (δείκτης οστικής παραγωγής) από τον πρώτο μήνα της χορήγησης σε συνδυασμό με αύξηση της δεοξυυριδολίνης (δείκτη οστικής απορρόφησης) αλλά μετά το πρώτο εξάμηνο¹⁰⁶.

Μεταξύ των ερευνητών επικρατεί η άποψη ότι τα περισσότερα ενδεικνυόμενα για την αντιμετώπιση της απώλειας ΟΜ και την πρόληψη της εμφάνισης ΟΚ φάρμακα είναι τα διφωσφονικά

(ΔΦ) ^{8,96,108-110}, και έχει φανεί η θετική επίδραση της ετιδρονάτης όσο και των νεότερων ΔΦ αλενδρονάτης, ρισενδρονάτης και παμινδρονάτης αλλά όχι της αλφακαλσιδόλης.^{44,111-116} Οι Saag και συν¹¹² σε 447 ασθενείς υπό ΚΣ που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με αλενδρονάτη ή συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D αναφέρουν αύξηση της BMD κατά 3% στην ομάδα που έπαιρνε 10mg αλενδρονάτης την ημέρα και μείωση κατά 1% στην ομάδα που έπαιρνε συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D, ένα έτος μετά την έναρξη της μελέτης. Οι Adachi και συν¹¹⁷ σε ασθενείς που έπαιρναν $\geq 7,5$ mg/ημέρα πρεδνιζόνης η χορήγηση αλενδρονάτης (2,5, 5 ή 10 mg/ημέρα) για 2 χρόνια οδήγησε σε αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ κατά 2,8-3,9% (0,8% ελάττωση στην ομάδα placebo), ελάττωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων (0,7% έναντι 6,8% της ομάδας placebo) και ελάττωση των επιπέδων N-τελικών τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου-τύπου I, δείκτη οστικής απορρόφησης. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα σε ασθενείς που έπαιρναν ρισενδρονάτη. Οι Eastell και συν¹¹⁸ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PA που έπαιρναν πρεδνιζολόνη $>2,5$ mg/ημέρα αναφέρουν ότι η χορήγηση ρισενδρονάτης για 97 εβδομάδες οδήγησε σε αύξηση της BMD κατά 1,4% (έναντι ελάττωσης κατά 2.6% στην ομάδα placebo) στην ΟΜΣΣ αλλά όχι στο ισχίο (απώλεια 1% και 3,6% στην ομάδα της ρισενδρονάτης και του placebo, αντίστοιχα). Οι Cohen και συν¹¹⁹ χορηγώντας για 1 έτος 2,5 ή 5 mg/ημέρα ρισενδρονάτης σε ασθενείς που άρχισαν μακροχρόνια θεραπεία με ΚΣ διαπίστωσαν αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ (-0,1% έως +0.6% έναντι -2,8% στην ομάδα που έπαιρνε συμπλήρωμα ασβεστίου) και στο ισχίο (-0,4 έως +0,8% έναντι -3,1% στην ομάδα που έπαιρνε συμπλήρωμα ασβεστίου), όχι όμως ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης οστικών καταγμάτων. Οι Reid και συν¹²⁰ τέλος, σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με πρεδνιζόνη $\geq 7,5$ mg/ημέρα για περισσότερο των 6 μηνών διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 2,5 ή 5 mg/ημέρα ραλοξιφένης για 1 έτος αύξησε την BMD στην

ΟΜΣΣ κατά 1,9-2,9% (έναντι 0,4% στην ομάδα placebo) αλλά όχι και στο ισχίο.

A. Συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) 2001¹²¹

1. Για ασθενείς που πρόκειται να πάρουν ΚΣ για περισσότερο των 3 μηνών σε δοσολογία ≥ 5 mg την ημέρα συνιστάται μέτρηση της BMD με DXA, έναρξη θεραπείας με συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D και γενικά μέτρα όπως διακοπή καπνίσματος, ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ και άσκηση. Δεν αναφέρεται το T score προκειμένου να αρχίσει η χορήγηση διφωσφονικών.
2. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με ≥ 5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης συνιστάται ότι και στους προηγούμενους ασθενείς.

B. Συστάσεις της ομάδας ομοφωνίας για την οστεοπόρωση από ΚΣ του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Consensus Group) 1998¹²⁰

Προκειμένου για ενήλικες που παίρνουν $\geq 7,5$ mg την ημέρα πρεδνιζολόνης για περισσότερο των 6 μηνών συνιστάται:

1. Για T score >1 επανάληψη της BMD σε 3-5 έτη, αν ο ασθενής συνεχίζει να παίρνει ΚΣ.
2. Για T score μεταξύ 0 και -1,5 επανάληψη της BMD σε 1 έτος.
3. Για T score $< -1,5$ συνιστάται θεραπευτική παρέμβαση.

Γ. Συστάσεις του Τμήματος Ιατρικών Κέντρων Βετεράνων Αμερικής (Department of Veterans Affairs medical Centers) 2003¹²²

1. Για ασθενείς που παίρνουν ΚΣ για > 3 μηνών συνιστάται μέτρηση BMD με DXA και εάν αυτή:
 - α. Είναι φυσιολογική: συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D.
 - β. Είναι χαμηλή : προσθήκη διφωσφονικών.
2. Για ασθενείς που παίρνουν ΚΣ και έχουν ιστορικό ΟΚ:
 - α. Συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D
 - β. Διφωσφονικά

- γ. DXA για εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.
- 3. Για ασθενείς που πρόκειται να πάρουν ΚΣ για περισσότερο των 3 μηνών:
 - α. Συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D.
 - β. DXA.
 - γ. Προσθήκη διφωσφονικών σε δόση > 5mg πρεδνιζολόνης εκτός και αν η BMD βρεθεί φυσιολογική οπότε επαναλαμβάνεται η DXA σε 6-12 μήνες.
 - δ. Αν δε διατίθεται DXA, θεραπεία με αλενδρονάτη ή ρισενδρονάτη.
- 4. Για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξετάζουμε το ενδεχόμενο χορήγησης ραλοξιφένης ή ΘΟΥ.
- 5. Για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες αξιολόγηση της κατάστασης των ορμονών του φύλου και εξετάζουμε το ενδεχόμενο χορήγησης οιστρογόνων ή τεστοστερόνης.
- 6. Για όλους τους ασθενείς ασκήσεις, ειδικά με βάρη, πρόληψη των πτώσεων.

Δ. Συστάσεις της Ολλανδικής Εταιρείας Ρευματολογίας (Dutch Society of Rheumatology) 2004⁹¹

- 1. Σε χορήγηση >15mg πρεδνιζολόνης την ημέρα ή ιστορικό ΟΚ, χορήγηση διφωσφονικών.
- 2. Σε 7,5-15 mg και σε άτομα >70 ετών χορήγηση διφωσφονικών, ενώ σε άτομα <70 ετών διενέργεια ακτινογραφίας ΟΜΣΣ και DXA κάθε 1-3 έτη και όποτε το άτομο θεωρηθεί ως υψηλού κινδύνου, χορήγηση διφωσφονικών
- 3. Σε <7,5 mg το άτομο θεωρείται χαμηλού κινδύνου και συνιστάται DXA σε 1-3 έτη.

Ε. Συστάσεις του Sambrook και συν⁹⁶

- 1. Σε ασθενείς με ιστορικό ΟΚ συνιστάται μέτρηση BMD και θεραπεία:
 - α. πρώτης γραμμής: αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη
 - β. δεύτερης γραμμής: ετιδρονάτη, ΘΟΥ, βι-

ταμίνη D και συμπλήρωμα ασβεστίου, ενώ προκειμένου για άτομα με πολύ χαμηλή BMD πιθανόν η ΡΤΗ.

- 2. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες ηλικίας >50 ετών ή ασθενείς με ιστορικό ΟΚ, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, υψηλή δοσολογία ΚΣ, νόσο που σχετίζεται με οστεοπόρωση, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου με τη δίαιτα, ελαττωμένη κινητικότητα ή οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης συνιστάται η διενέργεια BMD και αν βρεθεί:
 - α. Tscore $\leq 2,5$ αρχίζει ΑΟΘ όπως στο 1
 - β. Tscore <-1 αρχίζει με χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D και αν συνεχίζεται η χορήγηση ΚΣ επανάληψη της BMD σε 1έτος
 - γ. Tscore μεταξύ -1 και -2,5 προληπτική θεραπεία με αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ΘΟΥ ή μεταβολίτες της βιταμίνης D.

Ο ρόλος των ΚΣ στην ελάττωση της ΟΜ στους ασθενείς Με ΡΑ και ΣΕΛ

Σε μια σειρά μελέτες διαπιστώθηκε απώλεια ΟΜ και αύξηση του ΚΟΚ σε ασθενείς με ΡΑ ή ΣΕΛ. Το κατά πόσο όμως ευθύνονται σε αυτό τα ΚΣ είναι αρκετά δύσκολο να απαντηθεί καθότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες που έχουν να κάνουν άμεσα ή έμμεσα με τις παθήσεις αυτές, όπως η φλεγμονή, η ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας, η υποθρεψία η αποφυγή έκθεσης στον ήλιο αναγκαίας για τη σύνθεση της βιταμίνης D, η επιδείνωση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και η χορήγηση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης.

Σε μελέτη 1100 ασθενών με ΡΑ (μέση διάρκεια παρακολούθησης 8,4 έτη) ο ΚΟΚ σχετίστηκε με τη χορήγηση ΚΣ αλλά και με τη μεγαλύτερη ηλικία και με τη μείωση της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών¹²³. Σε άλλη μελέτη αναφέρθηκε ότι η συχνότητα σπονδυλικών ΟΚ συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ΚΣ για περισσότερο του 1 έτους αλλά και με τη μεγαλύτερη ηλικία, με το ιστορικό εξωσπονδυλικών ΟΚ και με τη χαμηλή BMD στον ΑΜ των ασθενών¹²⁴. Οι Kroot και συν σε

76 ασθενείς με ΡΑ μετρώντας την ΒΜD στα ισχία διαπίστωσαν συσχέτιση της ελάττωσής της με τη χορήγηση ΚΣ. Οι Araí και συν⁵⁹ σε 117 μετεμμηνοπαυσιακές ή σε εμμηνόπαυση ασθενείς που παρακολούθησαν αναφέρουν συσχέτιση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά την έναρξη της μελέτης με τη χορήγηση ΚΣ (21% στο σύνολο των ασθενών έναντι 33% αυτών που έπαιρναν ΚΣ) αλλά όχι και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης της ΒΜD του ισχίου με τη χορήγηση ΚΣ αναφέρθηκε και από άλλους ερευνητές.

Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεοπόρωσης διαφέρει μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν στο παρελθόν ή κατά τη διάρκεια μιας μελέτης. Σε ομάδα ασθενών με ΡΑ εκτιμήθηκε η ανάπτυξη οστεοπόρωσης στην ΟΜΣΣ στο 8,6% των ασθενών που δεν πήρε καθόλου ΚΣ, στο 10,1% αυτών που πήρε στο παρελθόν αλλά στο 16,6% των ασθενών που έπαιρνε στη διάρκεια της μελέτης¹²⁵. Σημασία επίσης έχει και η συνολική δόση των ΚΣ. Οι Sinigaglia¹³⁰ και συν αναφέρουν ότι συνολική δόση >9,05gr αυξάνει τη συχνότητα ανάπτυξης οστεοπόρωσης στην ΟΜΣΣ ενώ σε άλλη μελέτη 146 ΡΑ ασθενών η συχνότητα αυτή συσχετίζεται τόσο με την υψηλή όσο και με τη χαμηλή συνολική δόση των ΚΣ¹²⁶. Στη μελέτη Horkins Lupus σε ασθενείς με ΣΕΛ διαπιστώθηκε συσχέτιση της χορήγησης ΚΣ με την ελάττωση της ΒΜD στην ΟΜΣΣ¹²⁷. Συσχέτιση της ελάττωσης της ΒΜD αναφέρεται από τους Pons και συν¹²⁸ με ημερήσια δόση $\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης, με την ημερήσια και με τη συνολική δόση από τους Kirpen και συν¹²⁹, με τη συνολική δόση και τη διάρκεια χορήγησης από τους Sinigaglia και συν¹³⁰. Σε ομάδα 364 ασθενών με ΣΕΛ στην οποία διαπιστώθηκαν οστικά κατάγματα στο 6,6% αναφέρθηκε συσχέτισή τους με τη συνολική και με την ημερήσια δόση των χορηγούμενων ΚΣ. Δεν αναφέρεται όμως συσχέτιση της χορήγησης ΚΣ με την ελάττωση της ΒΜD ή την αύξηση του ΚΟΚ από άλλους ερευνητές¹³¹. Οι Chouy και συν σε ομάδα ασθενών με ΣΕΛ με διαπιστωμένη οστεοπενία σε ποσοστό 46,7% και οστεοπόρωση

στο 6,6% δε συσχετίζουν τα ποσοστά αυτά με τη χορήγηση ΚΣ.

Συμπερασματικά η χορήγηση κορτικοστεροειδών συνοδεύεται από απώλεια οστικής μάζας και από αύξηση του κινδύνου οστικού κατάγματος με ποικίλους μηχανισμούς που επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό αυξάνοντας την απώλεια και ελαττώνοντας την παραγωγή οστού. Υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης του ασθενούς που λαμβάνει κορτικοστεροειδή ανεξάρτητα δοσολογίας ή διάρκειας χορήγησης, λήψη προληπτικών μέτρων και χορήγηση αντιοστεοπορωτικής θεραπείας.

ABSTRACT

Corticosteroid-induced Osteoporosis

N.G.Galanopoulos¹, G.P.Kampakis¹, T.M.Gioka², C.K.Tsigalou²

¹Outpatients Department of Rheumatology and

²Department of Biopathology University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis

In the present paper we review the pathogenetic mechanisms through which corticosteroid treatment influence bone metabolism, its relationship with the decrease of bone mass (density) and with the increased danger of osteoporotic fractures. Further on, we refer to the preventive measures with the administration of the proper combination of antiosteoporotic medications like calcium and vitamin D intake, biphosphonate salts and synthetic parahormone.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(3):235-248

Key words: osteoporosis, BMD, corticosteroids, arthritis rheumatoid, systemic lupus erythematosus

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weinstein RS, Chen JR. Powers CC, et al: Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002; 109:1041-48.
2. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int.* 2003; 14:617-630.

3. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1933; 119:963-968.
4. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, et al: Effect of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study, *Ann Rheum Dis* 1989; 48:535-38.
5. Pococh NA, Eisman JA, Dunstan CR, et al: Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann Intern Med* 1987; 107:319-23.
6. Sambrook PN, Kempner S, Birmingham J, et al: Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 1990;5:1211-16.
7. LoCascio V, Bonnucci E, Imbimbo B, et al: Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Mineral* 1992;8:39-51.
8. Philip N. Sambrook and Nancy E. Lane. *Corticosteroid-Induced Osteoporosis*. Ed. Mosby, 2006.
9. Chappard D, legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. Altered trabecular architecture induced by Corticosteroids: A bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:676-685.
10. Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB. Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Clin Orthoped* 1989;243:294-305.
11. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, et al; Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab. Bone Dis Relat Res* 1979;1:303-11.
12. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinckx W, et al : The effect of low dosage glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis : a cross-sectional and a longitudinal study using single photon absorptiometry. *Adv Exp Med Biol* 1984;171;209-39.
13. Laan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, et al: Low dose prednisolone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1933;119:963-68.
14. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, et al: Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-37.
15. Chappard D, Legrand E, Basle MF: Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996;11:676-85.
16. Dalle Carbonare L, Arlot Me, Chavassieux PM, et al: Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:97-103.
17. Morrison NA, Shine J, Verkest V, et al: 1,25 Dihydroxyvitamin D responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene. *Science* 1989;246:1158-61.
18. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al : Glucocorticoid Decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:479-82.
19. Von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, et al: Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1165-70.
20. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, et al; Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess: possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001;145:685-90.
21. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, et al ; Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients : deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology* 2000;39:389-92.
22. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V; The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004 ;4 :268-75.
23. Kotowicz MA, Hall S, Hunder GG, et al : Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone Gla-protein concentration in patients with rheumatologic disorders. *Arthritis Rheum* 1990;33:1487-92.
24. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, et al: Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
25. LoCascio V, Bonnucci E, Imbimbo B, et al: Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.

26. Montecucco C, Caporali P, Caprotti P, et al: Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatol* 1992;19:1895-1900.
27. Stevens A, Ray DW, Zeggini E, et al; glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:892-97.
28. Tomlinson JN, Walker EA, Bujalska U, et al; 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:831-66.
29. Jean Pierre Devogelaer, Yves Boutsen, and Daniel Henri Manicourt. The Pathogenesis of Glucocorticoid-Induced Bone Loss. In *Secondary osteoporosis and osteoporosis and the Rheumatic Diseases*. Ed Mosby, 2006.
30. Monder C, Sakai RR, Mirroff Y, et al ; Reciprocal changes in plasma corticosterone and testosterone in stressed male rats maintained in a visible burrow system; evidence for a mediating role of testicular 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1994;134:1193-98.
31. Chen S-Y, Wang J, Yu G-Q, et al; Androgen and glucocorticoid receptor heterodimer formation: a possible mechanism for mutual inhibition of transcriptional activity. *J Biol Chem* 1997;272:14087-92.
32. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, et al; Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: a comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981;24:892-98.
33. Avgerinos PC, Cutler GB, Tsokos GC, et al; Dissociation between cortisol and adrenal androgen secretion in patients receiving alternate day prednisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:24-9.
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al; Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
35. Lipworth BJ; Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000;356:87-9.
36. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, et al; Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update of the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
37. Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Ribinfield AR. Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with longterm inhaled or oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1283-1289.
38. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, Jilka RL. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by *PPARgamma2*. *J Cell Biochem*, 1999;74:357-371.
39. Van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled glucocorticoids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int*. 2004;15:785-791.
40. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2001; 16:581-588.
41. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet*. 2000;355:1399-1403.
42. Lau E, Mamdani M, Ty K. Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med*. 2003;114:142-145.
43. Luengo M, del Rio L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: A case-control study. *Eur Respir J*. 1997;10:2110-2113.
44. Wong CA, Walsh LJ, Smith CIP, et al : Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355:1399-403.
45. Gough AKS, Lilley J, Eyre S, et al: Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis occurs early and relates to disease activity. *Lancet* 1994;344:23-7.
46. Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, et al: The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37:292-99.
47. Laan RF JM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA; Low dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993;119:963-68.
48. Cooper C. Osteoporosis in rheumatological practice: Questions to be answered. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:1-2.
49. Dequeker J, Westhovens R. Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment: Bones of

- contention. *J Rheumatol* 1995;22:1013-1019.
50. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russel RG, Stevenson JC, Torgerson CJ, A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis. An update. *J Intern Med.* 1998;244:271-292.
 51. Reid IR, Glucocorticoid osteoporosis. Mechanisms and management. *Eur J Endocrinol.* 1997 ;137 :209-217.
 52. Spector TD, Sambrook PN. Steroid osteoporosis. *BMJ.* 1993;307:519-520.
 53. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.*2000;15:993-1000.
 54. Van Staa TP, Laan RF, Batron IP, et al; Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-29.
 55. H.Kaji, M.Yamauchi, K.Chihara, T. Sugimoto. The Threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrine Journal* 2006,53(1), 27-34.
 56. Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita T, Hosaki Y, Ashida K, Mitsonobu F, Tanizaki Y, Shiratori Y. Vertebral fracture and cortical bone changes in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteopors Int* 2002;13: 650-656.
 57. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Highes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA . Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcifi Tis Int* 2000;67:277-285.
 58. Selby PL, Hasley JP, Adams KRH, et al : Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:952-56.
 59. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T; The Threshold of bone Mineral Density for Vertebral Fracture in Female Patients with Glucocorticoid-induced Osteoporosis: *Endocrine Journal* 2006,53(1), 27-34.
 60. Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB. Contrasting microanatomy of diopathic and corticosteroid -induced osteoporosis. *Clin Orthop* 1989;243:294-305.
 61. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mine Res* 2001;16:97-103.
 62. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, et al: Malabsorption of calcium in corticosteroid -induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990;46:305-8.
 63. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, et al: Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983;32:151-56.
 64. YEH jk, Aloia JF: Influence of glucocorticoids on calcium absorption in different segments of the rat intestine. *Calcif Tissue Int* 1986;282:88.
 65. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, et al: The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol metab* 1991;72:382-86.
 66. Canalis E, et al. Prospectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004;34:593-598.
 67. Paz-Pacheco E, El-Hajj Fuleihan G, Leboff MS: Intact parathyroid hormone levels are not elevated in glucocorticoid-treated subjects. *J Bone Miner Res* 1995;10:1713-18.
 68. Silve C, Fritsch J, Grosse B, et al: corticosteroid -induced changes in the responsiveness of human osteoblast-like cells to parathyroid hormone. *Bone Miner* 1989;6:65-75.
 69. Rodan SB, Fischer MK, Egan JJ, et al: The effect of dexamethasone on parathyroid hormone stimulation of adenylate cyclase in ROS 17/2.8 cells. *Endocrinology* 1984;115:951-58.
 70. Bonadonna S, et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur. J. Endocrinol,* 2005; 152:199-205.
 71. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al : Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
 72. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin Deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:488-495.
 73. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with

- glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:774-779.
74. Szulc P, Seeman E, Delmas PD: Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000;11:281-94.
 75. Riggs BL, Khosia S, Melton LJ 3rd: A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73.
 76. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al: Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999;116:1616-24.
 77. Crawford BAL, Liu PY, Kean MT, et al: Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3167-76.
 78. Mc Ternan PG, Anderson LA, Anwar AJ, et al: Glucocorticoid regulation of p450 aromatase activity in human adipose tissue: gender and site differences. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1327-36.
 79. Giustina A, and Wehrenberg, W.B. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion. Mechanisms and clinical significance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002;8, 306-311.
 80. Delany, A.M. et al. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol. Endocrinol*, 2001;15: 1781-1789.
 81. Devogelaer, J.P. et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos. Int.* 2006;17, 8-19.
 82. Gardner, J.C. et al. Bone mineral density in sclerosteosis ; affected individuals and gene carriers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90, 6392-6395.
 83. Canalis, E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos* 2005;Rep.3, 98-102.
 84. Ohnaka, K. et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;329, 177-181.
 85. Smith, E. and Frenkel, B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J. Biol. Chem.* 2005;280,2388-94.
 86. Luppen, C.A. et al. Bone morphogenetic protein-2 restores mineralization in glucocorticoid-inhibited MC3T3-E1 osteoblast cultures. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18:1186-97.
 87. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3441-47.
 88. Liu, Y, et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner. Res.* 2004;19: 479-90.
 89. Thornberry N.A, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science* 1998;281, 1312-16.
 90. O'Brien C.A. et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
 91. Richards, C,D. et al. Stimulation of osteoclast differentiation in vitro by mouse oncostatin M, leukaemia inhibitory factor, cardiotrophin-1 and interleukin 6: synergy with dexamethasone. *Cytokine* 2000;12:613-621.
 92. Takuma, A. et al. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *J. Biol. Chem.* 2003;278: 44667-74.
 93. Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191-198.
 94. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C Fractures and oral corticosteroids: Relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000;39:1383-89.
 95. Saan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993;19:963-68.
 96. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:176-78.
 97. Sambrook PN, Birmingham J, Kelly PJ, et al;

- Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
98. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al: Residronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
 99. Buchley LM, Leib ES, Cartulano KS, et al; Calcium and Vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961-68.
 100. Reginster JV, Kuntz D, Verdicht W, et al; Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75-81.
 101. Ringe JD, Coster A, Meng T, et al; Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:337-40.
 102. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, et al; Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003;18:919-24.
 103. Healey J, Paget S, Williams-Russo P, et al; Randomised trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif tissue Int* 1996;58:73-80.
 104. Tanaka I, Ohshima K. Prevention of vertebral fractures with therapeutic agents in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Japan* 2002;10:244-7.
 105. Tanaka I, Ohshima K. A longitudinal study of diagnosis and treatment for corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Japan* 2003;11:11-4.
 106. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al; Parathyroid Hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
 107. Lane NE, Pierini E, Modin G, et al: Bone mass continues to increase after parathyroid hormone treatment is stopped in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-51.
 108. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthopedics & Related Research* 2006;443:39-47.
 109. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrinology and Metabolism* 2006;17 (4)147-8.
 110. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced. *Yonsei Medical Journal* 2005; 46:456-63.
 111. Adachi J, Bensen W, Bianchi F, et al: Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis :a three year follow up study. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
 112. Saag K, Emkey R, Schnitzler TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-99.
 113. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, et al: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 114. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, et al : Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif tissue int* 1997;61:266-71.
 115. Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fuji T, et al: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year follow up .*J Rheumatol* 2000;30:2673-9.
 116. Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2004;31:163-6.
 117. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two years effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
 118. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
 119. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.

120. Reid DM, Hughes RA, Laan R, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
121. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-1503.
122. Robert A, Adler MD, Marc C, Hochberg ,MD, MPH. Suggested Guidelines for Evaluation and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med*. 2003;Vol 163 :2619-2624.
123. Michel BA, Bloch D, Wolfe F, et al: Fractures in rheumatoid arthritis:an evaluation of associated risk factor. *J Rheumatol* 1993;20:1666-69.
124. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al: Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum Arthritis Care Res* 2003;49:355-60.
125. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al: Bone Mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
126. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al; the effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in post-menopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-16
127. Petri N: Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins lupus Cohort: an Update. *Arthritis Care Res* 1995;8:137-45.
128. Pons F, Peris P, Guanabens N, et al; The effect of Systemic lupus erithematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742-6.
129. Kipen Y, Buchbinder R, Strauss BJG, et al; prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1997;24:1922-9.
130. Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, et al; Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280-84.
131. Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, et al; SLE and osteoporosis dependence and/or indipendence on glucocorticoids. *Lupus* 1996;5:89-92.