

НЕБЛАГОПРИЯТНИ ЕФЕКТИ НА ГЛЮКОКОРТИКОИДИТЕ ВЪРХУ КОСТТА

Цв. Петранова

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

Резюме. Синтетичните глюкокортикоиди (ГК) са широко използвани в съвременната медицина за лечение на редица аутоимунни и хронични възпалителни заболявания. Продължителната им употреба води до голям брой разнообразни странични ефекти, в това число и остеопороза. ГК повлияват костния метаболизъм чрез директни и индиректни механизми на всеки етап от ремоделиращия цикъл. Освен директния ефект върху костните клетки, те се намесват в обмяната на костта чрез промени в синтеза, рецепторното свързване и свързващите протеини на различни растежни фактори, намиращи се в костната среда. Налице са доказателства за модулиращото действие на ГК и върху други локални скелетни фактори – цитокини, простагландини. В резултат на тези неблагоприятни ефекти хроничният прием на ГК води до бърза костна загуба, нарушена микроархитектура на костта и драстично повишение на риска от счупвания. Фрактурният риск нараства до 75% още през първите 3 месеца след започване на лечението, преди да има съществено намаление на костната минерална плътност (КМП).

Ключови думи: *глюкокортикоиди, костна обмяна, остеопороза, фрактурен риск*

ADVERSE EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE

Tz. Petranova

*Clinic of Rheumatology, UMHAT "St. Ivan Rilsky",
Medical University – Sofia*

Summary. Synthetic glucocorticoids (GC) are widely used in modern medicine to treat several autoimmune and chronic inflammatory diseases. Prolonged GC intake leads to a large number of various side effects, including osteoporosis. GC influence bone metabolism via direct and indirect mechanisms at any stage of the bone remodeling cycle. In addition to the direct effect on bone

cells, GC affect bone turnover through changes in synthesis, receptor linking and binding proteins of a number of growth factors, located in bone marrow microenvironment. There is evidence for the modulative action of GC on other local skeletal factors such as cytokines, prostaglandins. As a result of these adverse effects chronic use of GC leads to rapid bone loss, deterioration of bone microarchitecture and dramatically increases the risk of fractures. Fracture risk rises to 75% in the first 3 months after initiation of treatment, before there was a substantial decrease in bone mineral density (BMD).

Key words: glucocorticoids, bone metabolism, osteoporosis, fracture risk

Въведение

Стероидите са ценна група лекарства с изразен противовъзпалителен и имunosупресивен ефект, които се използват в лечението на различни възпалителни и автоимунни заболявания. Началото на стероидната терапевтична ера се поставя през 30-те години на миналия век с откриването на кортизона и кортизола. Днес синтетичните деривати на глюкокортикоидите (ГК) успешно се прилагат в различни сфери на медицината. Но тяхната хронична употреба води до голям брой странични ефекти като диабет, остеопороза и предразположение към инфекции [40, 45].

Костната тъкан подлежи на непрекъсната обмяна през целия живот. Процесът на ремоделиране е комплексен и се регулира от сложна система от локални, системни и генетични фактори.

ГК могат да повлияят костния метаболизъм чрез директни и индиректни механизми на всеки етап от ремоделиращия цикъл.

Механизъм на действие на ГК

ГК упражняват своя ефект върху костта чрез комплекс от генни и негенни механизми [12]. Повечето от техните терапевтични ефекти се осъществяват чрез свързване към цитозолните ГК рецептори (цГКР). Нуклеарната транслокация на ГК/ГКР комплекс и свързването му със специфични транскрипционни фактори може да доведе както до трансактивация, така и до трансрепресия на различни гени. Активацията изисква свързване на димеризиран рецептор към определени участъци в промоторите на таргетните гени. ГК/ГКР комплекс действа директно с активаторния за транскрипционните фактори протеин 1 (AP-1) и нуклеарния фактор-κВ, които имат важна роля в регулацията на много инфламаторни гени [7, 11].

Репресията е медирана предимно от взаимодействието между рецепторни мономери и транскрипционни фактори.

Съществуват две изоформи на ГКР – GR α и GR β . GR α е транскрипционно активен, а GR β може да хетеродимеризира с GR α и да доведе до потискане на транскрипционната му активност. Нормалните човешки остеобласти (ОБ) експресират GR α , а зрелите остеокласти (ОК) – предимно GR β . Минералкортикоидните рецептори, експресирани от ОБ и ОК, се свързват с кортизола и могат да формират хетеродимери както с GR α , така и с GR β . В човешки ОБ IL-6 действа като автокринен позитивен модулатор на броя на ГКР [16, 29].

Кортизолът, дори и във физиологични концентрации, потиска секрецията на IL-11, цитокин, който намалява ГКР експресия [17]. Следователно това взаимодействие на цитокините чрез автопаракринни вериги може да модулира костната чувствителност към ГК [16, 17, 29].

Повечето терапевтични ефекти на ГК се опосредстват чрез трансрепресия, докато трансактивацията е отговорна за значителна част от метаболитните странични ефекти на ГК лечение.

Отделно от геномното въздействие, ГК могат да доведат до бързи клинични ефекти, реализиращи се по няколко други негенни механизма. Един от тях е медиран чрез цитозолния ГКР, като при свързването му с ГК се освобождават сигнални молекули, предизвикващи бързи извънядрени действия.

На второ място, чрез наскоро разкрития мембранно свързан ГКР, ГК променят за минути трансдукционните пътища, което води до апоптоза на клетката. При много високи дози на ГК се проявяват неспецифични ефекти в резултат на физикохимични взаимодействия с клетъчната мембрана. ГК повлияват йонния транспорт на плазмените клетки чрез директен контакт с клетъчната и с митохондриалните мембрани, водещо до пропускане на протони.

Ефект на ГК върху ОБ и костното изграждане

Хроничното приложение на ГК води до понижено костно изграждане чрез потискане на ОБ диференциация, намален брой и активност на зрелите ОБ и ускорена ОБ апоптоза. Тези ефекти се постигат чрез директни (посредством наличните в ОБ ГКР) и индиректни механизми.

На първо място, ГК потискат репликацията на клетките предшественици на ОБ и редуцират фонда от клетки, които могат да се

диференцират в зрели ОБ [22, 43]. Доказано е също, че в присъствието на ГК част от костномозъчните стромални клетки, прекурсори на ОБ, се пренасочват към клетки от адипоцитната линия [32]. Това се постига чрез повлияване на редица фактори, имащи отношение към адипогенезата – индукция на нуклеарни фактори от фамилията на ССААТ, репресия на остеогенния транскрипционен фактор Runt-related protein 2 (Runx2) и индукция на Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) [36]. Приложението на високи дози ГК води до репресия на активаторен протеин-1 (AP-1), което също способства пренасочването в посока адипогенеза.

Негативният ефект на ГК върху остеобластната диференциация и матурацията се постига предимно чрез репресия на костния морфогенетичен протеин-2 (bone morphogenic protein-2 – BMP-2) и експресия на ядрения свързващ фактор α 1 (core binding factor α 1 – Cbfa1) [40, 45].

Друг механизъм на потискане на ОБ диференциацията е негативният ефект на ГК върху Wnt/ β -catenin сигнализацията [34], която има важна роля в остеобластогенезата. Липсата на Wnt води до фосфорилиране и разграждане на β -catenin. Това се опосредства чрез ензима glycogen-synthase kinase-3 β (GSK-3 β), чиято активност може да бъде потисната при наличие и свързване на Wnt със специфични рецептори и корецептори – low density lipoprotein receptor related proteins (LRP)-5 and -6. При отсъствие на активна GSK-3 β стабилизираният β -catenin се транслоцира към ядрото, където се асоциира с транскрипционни фактори и регулира генната експресия [34].

ГК повлияват този сигнален път чрез повишаване на експресията на Wnt антагонистите – Dickkopf-1 и склеростин, които възпрепятстват свързването на Wnt към рецепторния комплекс. Това води до активиране на GSK 3- β с последваща инактивация на β -catenin [33, 44].

Друг неблагоприятен ефект на ГК върху костното изграждане е потискането на функцията на зрелите ОБ и формирането на извънклетъчния костен матрикс. Чрез редица транскрипционни и посттранскрипционни механизми ГК понижават синтеза на колаген тип I и β -1интегрин и повишават синтеза на колагеназа 1 и 3, които разграждат колагеновите фибри [40, 45].

Експресията на остеокалцин при костното изграждане също се повлиява от ГК, вероятно чрез установените GC-responsive elements (GREs) върху човешки остеокалцинови промотери. Това

се постига чрез взаимодействието на ГК с компоненти на активация протеин-1 (AP-1) комплекс, разположени върху остеокалциновия ген [45].

ГК водят и до ускорена ОБ апоптоза. Този ефект се свързва с потискане на експресията на Bcl-2 gene, засилване на експресията на Вах ген и активация на каспаза 3, която е ключов медиатор на апоптозата и чест негативен ефектор на различни апоптозни сигнални пътища [45].

Хистоморфометрични изследвания при пациенти с глюкокортикоидиндуцирана остеопороза (ГИО) установяват по-малък брой остеоласти (ОБ), сравнено с нормални контроли [14].

Ефект на ГК върху остеоцита (ОЦ)

ОЦ служат като механорецептори и играят важна роля във възстановяването на костната микроувреда. Те са особено чувствителни към ефектите на ГК, когато са в нива, по-високи от физиологичните. Основно се повлияват остеоцитната функция и апоптозата. Доказана е ролята на ГК за потискане на съдовия ендотелен растежен фактор и редуциране на ангиогенезата, с последващи ефекти върху остеоцит-каналкуларната циркулация и намаление на костната интерстициална течност. ГК повлияват ОЦ функция, модифицирайки еластичния модул, обграждащ ОЦ лакуни. Тези промени водят до нарушени биомеханични свойства на костта и загуба на костна здравина, независимо от нарушенията в костния метаболизъм и микроархитектура [32, 46]. Хистоморфометрични изследвания при пациенти с GIO установяват повишена честота на остеоцитна апоптоза, сравнена с нормални контроли [14].

Именно с ГК индуцираната остеоцитна апоптоза се обяснява загубата на костната здравина преди намалението на костната плътност и установеното разминаване между КМП и фрактурен риск при пациенти с GIO.

Ефект на ГК върху ОК и костното разграждане

Ефектите на ГК върху ОК са по-слабо изучени, до голяма степен поради трудностите при изолирането им от костта. Резултатите по отношение повлияването на костното разграждане са противоречиви. Част от изследванията *in vitro* насочват към ГК-индуцирано потискане на костната резорбция, докато по-скорошни проучвания показват, че ГК водят до нейното стимулиране. Отношението на ГК към образуването и активирането на ОК остава неясно.

ГК не могат да упражняват директен ефект върху зрелите ОК и кост-резорбиращата им активност поради липсата на функционални ГКР върху тях. Но моноцитите и макрофагите, които са техни предшественици, притежават рецептори за ГК. Установено е, че високата експресия на ГКР ген при пациенти с ниска КМП може да доведе до по-изразена чувствителност на техните моноцити/макрофаги към ГК и диференцирането им в ОК [42].

За диференциацията на ОК са необходими два ключови ензима – макрофаг-колониестимулиращ фактор (M-CSF) и рецепторен активатор на нуклеарен фактор κ B ligand (RANK-L). Установено е, че ГК повишават експресията на M-CSF и RANK-L и понижават експресията на техния разтворим рецептор, остеопротегерин (OPG), в стромалните и остеобластни клетки. Супресията на OPG се постига чрез повлияване на Wnt сигналния път [24].

ГК водят и до покачване на експресията на интерлевкин-6, който е остеокластогенен цитокин, и редукция на експресията на интерферон- β , инхибитор на остеокластогенезата [16].

Друг важен механизъм, по който ГК влияят на костното разграждане, е потискане на апоптозата на зрелите ОК.

Като цяло промените на клетъчно ниво включват повишено образуване и удължена преживяемост на ОК, което обуславя засилената и продължителна костна резорбция.

В последните години беше установено, че ГК оказват неблагоприятно въздействие върху функцията на ОК, независимо от повишения им брой. Това може да наруши ОБ сигнали, зависещи от нея, и да допринесе за понижаване на ОБ функционален капацитет [42].

Костната резорбция се стимулира и от предизвиканата от ГК засилената експресия на определени матриксни металопроотеинази (ММР) от ОБ – металопроотеиназа 1 (ММР1) или колагеназа 1 и металопроотеиназа 13 (ММР13) или колагеназа 3, като и двете разграждат фибрилите на колаген тип I при неутрално рН. Кортизолът повишава синтеза на колагеназа 3 чрез посттранскрипционни механизми, регулирайки специфични цитозолни РНК-свързващи протеини и тяхното свързване към специфични РНК последователности [45].

Допуска се въздействие на ГК върху костното ремоделиране и на ниво базисна мултицелуларна единица (ВМУ). То се проявява основно чрез редукция на трабекуларната дебелина (редуциране на количеството кост, образувано от една ВМУ), а при приложение на високи дози в ранните етапи на лечението – и до увеличена дълбочина на резорбционната лакуна (повишено количество на резорбирана кост от една ВМУ).

Високите нива на ГК потискат ОК продукцията, но удължават ОК преживяемост в контраст с намалената преживяемост на ОБ. По тази причина при дълготрайно ГК лечение броят на ОК обикновено е в нормални граници, докато броят на ОБ и костното образуване са редуцирани [23, 26].

Индиректното въздействие на ГК върху костната резорбция се опосредства чрез повлияване на калциевата абсорбция и екскреция, вторичен хиперпаратиреоидизъм и ПТХ-стимулация на костната резорбция, въпреки че по-новите проучвания доказват, че те не играят основна роля при ГИО.

Ефект на ГК върху локални скелетни фактори

Освен директното действие върху костните клетки, ГК повлияват костната обмяна чрез промени в синтеза, рецепторното свързване и свързващите протеини на редица растежни фактори, намиращи се в костната микросреда. Налице са доказателства за модулиращия ефект на ГК и върху други локални скелетни фактори – цитокини, простагландини [8].

Интерлевкин-1 (IL-1) и IL-6 са едни от основните провъзпалителни цитокини. Те имат негативен ефект върху костната обмяна и са една от причините за настъпване на вторична ОП при хронични възпалителни заболявания.

Техният механизъм на действие върху костта е двоен – засилват костната резорбция и потискат костното изграждане. Доказано е, че ГК (в контекста на техния противовъзпалителен ефект) редуцират частично продукцията на IL-1 и -6, оказвайки протективен ефект върху костта. От друга страна, IL-1-индуцираната костна резорбция може да бъде потисната от трансформиращ растежен фактор- β (TGF- β), чиито нива се понижават при приложение на ГК [8].

Друг механизъм на неблагоприятно въздействие на ГК върху костната обмяна е повлияването на сигналния път RANK-RANKL-OPG. RANKL играе важна роля в ОК диференциация и директно се асоциира с остеокласт-медираната костна резорбция. Той е експресиран във висока степен в преостеобластите и стромалните клетки. Ефектът му се осъществява чрез свързване с рецепторния активатор на нуклеарен фактор- κ B (RANK), намиращ се на повърхността на ОК, в присъствието на колони-стимулиращ фактор-1 (CSF-1). ОБ произвеждат и OPG, който служи като рецептор за RANKL, предотвратявайки свързването му с RANK, което води до потискане на ОК диференциация. ГК повишават експресията на RANKL и CSF-1 и

понижават експресията на OPG в човешки ОБ *in vitro*. При пациенти, провеждащи системна ГК терапия, са установени сигнификантно пониски серумни концентрации на OPG [30].

ГК оказват влияние и върху редица растежни фактори, имащи отношение към костната обмяна – инсулиноподобните растежни фактори (IGFs), TGF- β , хепатоцитния растежен фактор (HGF), тромбоцитния растежен фактор (PDGF-A и-B).

IGFs повишават ОБ репликация и синтеза на тип I колаген, потискат ОБ апоптоза и понижават разграждането на костния колаген. Техният анаболен ефект върху костта се опосредства чрез IGF-I и IGF-II рецептори. Активността на рецепторите се регулира от шест IGF-свързващи протеина (IGFBPs), експресирани върху ОБ. Приложението на ГК води до намален синтез на IGF-I, както и до намалена експресия на IGF-II рецептори, IGFBP-3, -4, и -5 в ОБ [38, 39]. От основно значение за инхибиторните ефекти на ГК върху костното изграждане е редукцията на IGFBP-5, който има анаболен ефект върху костните клетки [18]. ГК повишават и синтеза на IGFBP-свързани протеини (IGFBP-rPs), които свързват IGFs и имат отношение към клетъчния растеж.

TGF- β има разнопосочни ефекти по отношение на костта. От една страна, стимулира синтеза на костен колаген и степента на матриксна апопозиция, модифицира репликацията на костните клетки, стимулира растежа и пролиферацията на ОБ, а от друга страна, потиска ОБ диференциация и експресията на остеокалцин. Ефектът на ГК се изразява в активиране на латентната форма на TGF- β 1 чрез повишаване на нивата на костните протеази [35].

Хепатоцитният растежен фактор (HGF) може да служи като стимулатор на ОБ функция и като супресор на костната резорбция. Той се произвежда и от ОБ, и от ОК. При експериментални условия е установен супресивен ефект на ГК при отделянето на HGF, което би могло частично да обясни ефектите им върху костната обмяна [19].

Тромбоцитният растежен фактор (PDGF-A и-B) е с ниска експресия върху ОБ. Няма данни за директното му повлияване от ГК. Установен е индиректен ефект на ГК върху PDGF-B, опосредстван чрез повишаването на нивата на остеоонектина в ОБ, с последващо свързване и предотвратяване на биологичните му действия [45].

Простагландините (PGs) повлияват и двата процеса на костна обмяна – костно образуване и костна резорбция. Произвеждат се от костните клетки. Най-голяма е ролята на PGE₂, който води до повишен синтез на костен колаген и неколагеновите протеини [37].

Ефектът на ГК върху продукцията на простагландини в костта (особено на PGE₂) се осъществява посредством намаление на ОБ експресия на индуцируемата форма на циклооксигеназата (ензим, конвертиращ арахидоновата киселина в PGs) [21].

Индиректни ефекти на ГК върху костния метаболизъм

Ефекти на ГК върху калциотропните хормони – паратхормон (ПТХ), калцитонин и витамин D

В повечето проучвания се установяват повишени серумни нива на ПТХ при пациенти, провеждащи лечение с ГК. Начинът им на действие не е напълно изяснен – допускат се както директни, така и индиректни механизми. Като основна причина, водеща до вторичен хиперпаратиреоидизъм, се приема негативният калциев баланс в резултат на увеличената калциева чревна и бъбречна загуба. Някои автори установяват директен стимулиращ ефект на ГК върху ПТХ секреция [21], както и нарушение в секреторната динамика на ПТХ – намалена е постоянната, повишена е импулсната секреция [10].

В секрецията на калцитонина са установени бифазни промени. В началото на стероидната терапия нивата му са повишени, което води до потискане на резорбтивната активност на ОК и повишава негативния калциев баланс. Но в хода на хронично лечение с ГК се наблюдава значително понижение на циркулиращите му нива в резултат на намалената секреция от С-клетките на щитовидната жлеза [21].

Освен повлияването на секрецията на калциотропните хормони ГК могат да променят тъканната чувствителност към тези фактори. По време на стероидна терапия е установена повишена чувствителност на ОБ и реналните тубулни клетки към ПТХ. ГК повлияват и отговора на аденилатциклазната система към ПТХ, като този отговор *in vivo* е зависим от тяхната експонация [45].

Редица проучвания са насочени към изследване на ефекта на ГК върху метаболизма на витамин D. Резултатите са разнопосочни – установени са както понижени, така и нормални или повишени циркулиращи нива на 1,25-дихидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) [20, 41].

Това вероятно се дължи на различията в приема и абсорбцията на витамин D, както и на различната слънчева експонация. Степента на синтез и очистване на 1,25(OH)₂D е нормална при пациенти, получаващи ГК. Въпреки че приложението на 1,25(OH)₂D подобрява калциевия транспорт, то не го нормализира, което показва, че

редукцията на гастроинтестиналната абсорбция на калция в хода на ГК лечение е витамин D-независима [27].

Серумните нива на 25-хидроксивитамин D3 и калцитриол са намалени, въпреки че може да се повишат, ако настъпи резистентност към вит. D. Серумната концентрация на метаболитите на вит. D зависи също от серумната калциева концентрация, както и от степента на стимулация на продукцията на ПТХ.

Ефект на ГК върху калциевата абсорбция и екскреция и фосфорната екскреция

Преобладава становището, че ГК терапия понижава чревната калциева абсорбция по витамин D-независим механизъм – чрез редуциране на калций-свързващия протеин в чревните мукозни клетки, водещо до директно повлияване на калциевия транспорт и понижение на митохондриалната АТФ (инхибирайки освобождаването на калций от митохондриите). ГК във високи дози се намесват в активния трансмембранен калциев транспорт. Те също водят до експресия на гени, зависими от вит. D, калбиндин-мембранен калций-свързващ протеин и рецептор за вит. D.

При пациенти на лечение с ГК се установява повишена бъбречна калциева екскреция, което води до покачване нивата на имунореактивния паратхормон (иПТХ) [45]. При хронична ГК терапия хиперкалциурията може да се обясни с вторичен хиперпаратиреоидизъм – повишена костна резорбция и намалена бъбречна тубулна реабсорбция. В човешкия бъбрек са установени ГКР, което прави възможно директното въздействие на ГК върху бъбречния калциев транспорт, чрез повлияване на витамин D зависимите калций-свързващи протеини, водещо до намалена тубулна Ca реабсорбция. От друга страна, ГК-индуцираното понижено костно изграждане води до намалено включване на калций в новообразуваната кост и повишено количество на филтрирания калций [7,45].

Друг ефект на ГК е потискане на бъбречната тубулна реабсорбция и повишена уринна екскреция на фосфати, резултат както на директно действие върху бъбрека, така и на вторичния хиперпаратиреоидизъм [12].

Полови хормони

Половите хормони са потенциални регулатори на костната обмяна. Хипогонадизмът и в двата пола е асоцииран с поява на ОП. ГК инхибират хипофизната гонадотропинова секреция, а също така показват и директен ефект върху гонадите и таргетните за гонадните стероиди тъкани [15].

При мъже и жени, приемащи ГК, се установяват ниски плазмени нива на естрадиол, естрон, дихидроепиандростерон, андростендион и прогестерон [15, 28].

Лечението с високи дози ГК се асоциира с олиго-, аменорея при пременопаузални жени, най-вероятно също чрез повлияване на хипофизно-надбъбречната ос. При постменопаузалните жени ГК задълбочават допълнително обусловената от естрогеновия дефицит костна загуба [31].

Растежен хормон (РХ)

РХ има важна роля в регулацията на костния метаболизъм. ГК повлияват негативно както секрецията на РХ, така и експресията на РХ рецепторите. При пациенти с ГИО е установен намален отговор на РХ към РХ-освобождаващия хормон. Инхибиторният ефект на ГК върху производството на РХ се свързва с повишаването на соматостатиновия синтез и отделяне, които блокират секрецията му от хипофизата. Установено е също, че ГК водят до понижена костна чувствителност към РХ (чрез повлияване на РХ рецепторната експресия) [25].

ГК ефекти върху мускулите

Хроничното ГК лечение води до изразена миопатия, характеризираща се с мускулна слабост и загуба на мускулна маса. Това се последва от намаляване на мускулния и гравитационния стрес върху костите, респ. и на костния метаболизъм.

Повишава се и склонността към падания и последващи фрактури [7, 9].

Резултатите от мускулни биопсии на пациенти, лекувани с ГК, показват селективна атрофия на мускулни фибри тип IIa, релативно повишение на фибри тип IIb и намаление на броя на фибрите тип I.

Основните механизми, свързани с кортизоновата миопатия, са засилен белтъчен катаболизъм, потискане на гликогеновия синтез, както и намеса в оксидацията на β -маслената киселина.

Установяват се ниски нива на glycogen synthase, β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase и citric acid synthase в мускулите на лекувани с ГК пациенти.

Заклучение

Хроничният прием на ГК води до бърза костна загуба, нарушена микроархитектура на костта и драстично повишение на риска от

счупвания [1,2,7]. Фрактурният риск нараства до 75% още през първите 3 месеца след започване на лечението, преди да има съществено намаление на костната минерална плътност (КМП). При всеки пациент, провеждащ продължително лечение с ГК, трябва да се подозира глюкокортикоидиндуцирана остеопороза, като оценката на риска е значително затруднена поради несъответствието между промените в количеството и качеството на костта. Измерването на КМП с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия остава основен референт за диагноза на остеопорозата [3, 4, 5]. Но костната плътност самостоятелно не може да бъде надежден диагностичен подход при тази група пациенти, тъй като фрактурите могат да настъпят независимо от промените в костната маса. Препоръчителна е и изходна оценка на костната микроархитектура, която е друг важен определящ фактор на костната здравина, както и динамичното ѝ проследяване в хода на лечението с ГК. Нейната оценка стана напълно възможна през последните години с въвеждането на новата неинвазивна методика Trabecular Bone Score (TBS) [6].

Библиография

1. Борисова, А.-М., С. Захаријева, М. Боянов, Р. Рашков, Зл. Коларов, П. Попиванов, Ц. Петранова и съавт. Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата. Министерство на здравеопазването, С., 2007.
2. Борисова, А.-М., С. Захаријева, М. Боянов, Р. Ковачева, Р. Рашков, Зл. Коларов, П. Попиванов, А. Шинков и Ц. Петранова. Препоръки за добра практика по остеопороза. Министерство на здравеопазването, С., 2013.
3. Боянов, М. Вертебрална морфометрия с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия. – Рентгенол. и радиол., 41, 2002, № 3, 186-191.
4. Боянов, М. Диагностика на остеопорозата и комплексна оценка на фрактурния риск. – Ендокринология, 14, 2009, № 1, 30-36.
5. Боянов, М. Рентгенова остеодензитометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста. С., ЦМБ, 2007, 48-64.
6. Петранова, Ц., И. Шейтанов, С. Монов, Р. Несторова и Р. Рашков. Оценка на КМП и трабекуларната костна микроархитектура при пациентки, провеждащи хронично лечение с глюкокортикоиди. – Ревматология, 21, 2013, № 4, 43-49.
7. Шейтанов, Й. и Ц. Петранова. Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. – Ревматология, 4, 1996, № 3, 24-30. Шейтанов, Й. Остеопороза. София, ЦИМ, 2000, 46-49.
8. Angeli, A. et al. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 966, 2002, 97-107.
9. Askari, A., P. J. Vignos, Jr. et R. W. Moskowitz. Steroid myopathy in connective tissue disease. – Am. J. Med., 61, 1976, 485-492.
10. Bonadonna, S. et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. – Eur. J. Endocrinol., 152, 2005, 199-205.
11. Canalis, E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. – Curr. Osteoporos. Rep., 3, 2005, 98-102.

12. Canalis, E. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. – *Osteoporos. Int.*, **18**, 2007, 1319-1328.
13. Carcamo-Orive, I. et al. Regulation of human bone marrow stromal cell proliferation and differentiation capacity by glucocorticoid receptor and AP-1 crosstalk. – *J. Bone Miner. Res.*, **25**, 2010, 2115-2125.
14. Chappard, D. et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. – *J. Bone Miner. Res.*, **11**, 1996, 676-685.
15. Crilly, R. et al. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. – *J. R. Soc. Med.*, **71**, 1978, 733-736.
16. D'Avio, A. et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. – *Eur. J. Endocrinol.*, **154**, 2006, 745-751.
17. D'Avio, A. et al. Autocrine down-regulation of glucocorticoid receptors by interleukin-11 in human osteoblast-like cell lines. – *J. Endocrinol.*, **177**, 2003, 109-117.
18. Gabbitas, B. et al. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. – *J. Biol. Chem.*, **271**, 1996, 9033-9038.
19. Grano, M. et al. Hepatocyte growth factor is a coupling factor for osteoclasts and osteoblasts in vitro. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 1996, 7644-7648.
20. Hahn, T. J., L. R. Halstead et J. G. Haddad Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. – *J. Lab. Clin. Med.*, **90**, 1977, 399-404.
21. Heersche, J. N. et al. Regulation of hormone responsiveness of bone in vitro by corticosteroids, PTH, PGE2, and calcitonin. – In: *Hormonal control of calcium metabolism*, R. V. Talmage, D. V. Cohn et J. L. Mathews, Eds. Amsterdam, Excerpta Medica: 1981, 157-162.
22. Hofbauer, L. C. et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. – *Endocrinology*, **140**, 1999, 4382-4389.
23. Jia, D. et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. – *Endocrinology*, **147**, 2006, 5592-5599.
24. Kim, H. J. et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. – *J. Clin. Invest.*, **116**, 2006, 2152-2160.
25. King, A. P. et al. Distinct cytoplasmic domains of the growth hormone receptor are required for glucocorticoid- and phorbol ester-induced decreases in growth hormone (GH) binding. These domains are different from that reported for GH-induced receptor internalization. – *J. Biol. Chem.*, **271**, 1996, 18 088-18 094.
26. Kondo, T. et al. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels. – *J. Cell Biochem.*, **103**, 2008, № 1, 335-345.
27. LUKERT, B. P., S. W. Stanbury et E. B. Mawer. Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. – *Endocrinology*, **93**, 1973, 718-722.
28. MacAdams, M. R., R. H. White et B. E. Chipps. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. – *Ann. Intern. Med.*, **104**, 1986, 648-651.
29. Maser, R. G. et al. Interleukin-6 upregulates glucocorticoid receptor numbers in human osteoblast-like cells. – *Z. Rheumatol.*, **59**, 2000, Suppl. 2, II/103-107.
30. McKay, L. I. et J. A. Cidlowski. Cross-talk between nuclear factor kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. – *Mol. Endocrinol.*, **12**, 1998, 45-56.

31. Montecucco, C. et al. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. – *J. Rheumatol.*, **19**, 1992, 1895-1900.
32. O'Brien, C. A. et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. – *Endocrinology*, **145**, 2004, 1835-1841.
33. Ohnaka, K. et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **21**, 2008, 259-264.
34. Ohnaka, K. et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. – *Biochem Biophys Res. Commun*, **329**, 2005, 177-181.
35. Oursler, M. J., B. L. Riggs et T. C. Spelsberg. Glucocorticoid-induced activation of latent transforming growth factor-beta by normal human osteoblast-like cells. – *Endocrinology*, **133**, 1993, 2187-2196.
36. Pereira, R. C., A. M. Delany et E. Canalis. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. – *Bone*, **30**, 2002, 685-691.
37. Raisz, L. G. et P. M. Fall. Biphasic effects of prostaglandin E2 on bone formation in cultured fetal rat calvariae: interaction with cortisol. – *Endocrinology*, **126**, 1990, 1654-1659.
38. Rechler, M. M. Insulin-like growth factor binding proteins. – *Vitam. Horm.*, **47**, 1993, 1-114.
39. Rydzziel, S. et E. Canalis. Cortisol represses insulin-like growth factor II receptor transcription in skeletal cell cultures. – *Endocrinology*, **136**, 1995, 4254-4260.
40. Saag, K. G. Glucocorticoid-induced osteoporosis. – *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **32**, 2003, 135-157.
41. Seeman, E. et al. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. – *J. Clin. Invest.*, **66**, 1980, 664-669.
42. Teitelbaum, S. L. et al. Glucocorticoids and bone resorption. – *Adv. Exp. Med. Biol.*, **171**, 1984, 121-129.
43. Vidal, N. O. et al. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. – *J. Endocrinol.*, **159**, 1998, 191-195.
44. Wang, F. S. et al. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss. – *Endocrinology*, **149**, 2008, 1793-1801.
45. Weinstein, R. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis. – In: Rosen, C. ed. *The ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. – Washington, ASBMR, 2008, 267-272.
46. Weinstein, R. S. et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. – *Aging Cell*, **9**, 2010, 147-161.

☒ **Адрес за кореспонденция:**

Д-р Цветанка Петранова
Клиника по ревматология
УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“
ул. „Урвич“ № 13
1612 София