

## ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА – РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

**Цв. Петранова**

*Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София*

**Резюме.** Връзката между хроничното лечение с глюкокортикоиди (ГК), загубата на костна маса, настъпването на вторична остеопороза (ОП) и покачването на фрактурния риск е доказана в редица епидемиологични проучвания. Степента на костната загуба варира от 10 до 40%, а ОП настъпва при около 50% от болните, лекувани с ГК повече от 6 месеца. При 30-50% от пациентите се наблюдават фрактури. Дозата и продължителността на приеманите ГК са от основна важност за развитието на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза (ГИО). От значение са и редица други рискови фактори, характерни за постменопаузалната остеопороза (ПМО). Индивидуалната чувствителност към ГК е много вариабилна, а причините не са напълно изяснени. Допускат се различия в абсорбцията, разпределението и метаболизма на стероидната молекула, различен брой и афинитет на ГК рецептори и на техните нуклеарни кофактори, различна активност на периферната ензимна система, конвертираща активните и неактивните ГК молекули, както и генетични фактори, свързани с полиморфизми на ГК рецепторните гени.

**Ключови думи:** ГИО, ГК, рискови фактори, костна загуба, фрактури

## GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS – DISTRIBUTION AND RISK FACTORS

**Tz. Petranova**

*Clinic of Rheumatology, University Hospital “Sv. Iv. Rilski”*

*Medical University – Sofia*

**Summary.** The relationship between chronic glucocorticoid (GC) use, loss of bone mass, the occurrence of secondary osteoporosis (OP) and rising fracture risk is demonstrated in a number of epidemiological studies. The degree of bone loss varies from 10 to 40% and OP occurs in about 50% of

patients treated with GC more than 6 months. Fractures are observed at 30-50% of patients. The dosage and duration of GC treatment are essential for the development of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO). Of importance are a number of other risk factors, characteristic of the postmenopausal osteoporosis (PMO). Individual susceptibility to GC is very variable, and the reasons are not fully clarified. Supposed explanations are differences in absorption, distribution and metabolism of the steroid molecule, different number and affinity of GC receptors and their cofactors, different activity of the peripheral enzymatic system, converting the active and inactive GC molecules, as well as genetic factors, associated with polymorphisms of GC receptor genes.

**Key words:** GIO, GC, risk factors, bone loss, fractures

## Разпространение

Връзката между хроничното лечение с ГК и загубата на костна маса, настъпването на вторична ОП и покачването на фрактурния риск са доказани в редица епидемиологични проучвания [26, 31, 33]. Костна загуба в хода на тази терапия се наблюдава дори и при ниски дози (2,5 mg дн.). Степента ѝ варира от 10 до 40% и зависи както от дозата, така и от продължителността на ГК лечение, като непрекъснатият им прием води до персистиране на костната загуба. През първата година се наблюдава бързо намаление предимно на трабекуларна кост (10-20%), последвана от около 2% годишна загуба през следващите години и постигане на плато след петата година. Костната загуба настъпва рано и е най-голяма през първите 3-6 месеца от започване на лечението с ГК, когато може да достигне до 27%. Намалението на КМП на бедрената шийка е 2-3% годишно [3, 30].

При около 50% от болните, лекувани с ГК повече от 6 месеца, настъпва ОП. Фрактурният риск нараства до 75% още през първите 3 месеца след започване на лечението, преди да има съществено намаление на КМП. При 30-50% от пациентите на хронично лечение с ГК се наблюдават фрактури [22, 26].

Засягат се предимно прешлените и бедрената шийка, които са изградени преимуществено от трабекуларна кост. Най-често прешленните фрактури са безсимптомни и се диагностицират при рентгеново изследване на гръбначния стълб. Доказателство за мащабността на проблема е фактът, че при повече от 1/3 от постменопаузалните жени на хронична ГК терапия (> 6 месеца) се

установява поне 1 прешленна фрактура при морфометрично изследване, проведено в хода на наблюдение във връзка с подлежащото заболяване [4].

Значение за честотата на фрактурите имат както дозата, така и продължителността на лечението. При пациентите, лекувани с преднизон или негов еквивалент в доза > 10 mg дн. повече от 90 дни, съществува 7 пъти по-висок риск от бедрени фрактури и 17 пъти по-висок риск от прешленни фрактури [24]. При дози над 20 mg дн. неблагоприятният ефект на ГК върху костта се проявява независимо от възраст, пол и менопаузен статус. При високи дози сериозно се компрометира и свързаността на трабекулите, а не само тяхната дебелина, което допълнително повишава риска от вертебрални фрактури.

Метаанализ на J. Kanis и сътр., обхващащ повече от 42 000 пациенти, сравнява фрактурния риск при болните, приемащи орални ГК, с лицата, които не провеждат ГК лечение. Релативният риск за ОП фрактура е съответно 2.63 за 50-годишна възраст и 1.71 за възраст 85 години. За бедрена фрактура релативният риск респективно е 4.42 и 2.48. Като цяло описаният фрактурен риск е еднакъв при мъже и жени, независим от предшестващи фрактури, и само частично обясним с измерената КМП [16].

Отношението на дозата към фрактурния риск и КМП е различно. Най-важният определящ фактор за фрактурите е дневната доза, докато за КМП продължителността на лечението и кумулативната доза са от по-голямо значение [23, 31, 33].

За повишаване на риска от вертебрални и невертебрални фрактури допринасят и други фактори, като възраст, обездвижване, активност на основното заболяване, тютюнопушене и др. [15].

След преустановяване на ГК лечение фрактурният риск бързо намалява (в рамките на една година), но възстановяването настъпва бавно и невинаги достига изходните стойности [17, 26]. При пациенти, провеждащи лечение с високи дози ГК (> 1 g), са необходими повече от 15 месеца за връщане към базовия фрактурен риск [5, 15].

При по-голяма част от епидемиологичните проучвания фрактурният риск е оценен при непрекъснат перорален прием на ГК. Съществуват значително по-малко данни относно риска при интритментно, инхалаторно и локално приложение, като резулта-

тите от тях са разнопосочни [34, 35]. Установено е, че алтерниращият прием на ГК може да запази растежа при деца, но не и да профилактира костната загуба както при деца, така и при възрастни. Изследвания при пациенти, използващи инхалаторни ГК, показват, че високите дози могат да окажат влияние върху КМП [13, 19, 20, 32]. Наблюдава се също и леко покачване на фрактурния риск. Подобно повишение на риска е отчетено и при пациенти, използващи нестероидни бронходилататори, което поставя въпроса за преимуществената роля на основното заболяване пред лечението с ГК [10].

Интравенозното приложение на пулсови терапии с високи дози кортикостероиди (1 g метилпреднизолон) е по-щадящо за КМП, но повишава риска от остеонекроза. Бързата редукция на системното възпаление след пулс-терапия също може да има протективен ефект, предвид това, че подлежащото заболяване, във връзка с което се провежда ГК лечение, често повишава фрактурния риск, независимо от кортикостероидната терапия.

**Въпреки че няма безопасна доза на ГК, ОП настъпва рядко при пациенти, получаващи ГК в дози, по-ниски от 5 mg, в кратки курсове или инхалаторно. Повечето мнения се обединяват около становището, че рискът става съществен при дози над 7,5 mg дн. и продължителност на лечението над 3 месеца.**

### **Рискови фактори**

Освен дозата и продължителността на приеманите ГК, значение за развитието на ГИО имат и редица други рискови фактори. Голяма част от тях са еднакви с тези за ПМО. Тук се включват пол, възраст, раса, менопаузен статус, фамилна анамнеза за ОП и фрактури, вредни навици – прием на алкохол, тютюнопушене. За разлика от пременопаузалните жени, хората над 50 години и постменопаузните жени са по-предразположени към ОП дори и при ниски дози (преднизолон < 7.5 mg дн. или еквивалент).

От значение са и съпътстващите заболявания [1, 2, 11, 28] (табл. 1), както и редица медикаменти, приемани успоредно с ГК. Съществено значение има и основното заболяване – при хроничен артрит се наблюдава по-висока степен на костна загуба, което най-вероятно е обусловено от системното отделяне на провъзпалителните и кост-резорбиращи цитокини – IL-1, IL-6, TNF,

както и от относителната имобилизация [18, 31]. При възпалителните чревни заболявания неблагоприятно влияние върху костната обмяна оказват и локални фактори – например малабсорбцията на витамин D и калций [28]. До повишена костна загуба при хронични белодробни болести може да се стигне в резултат на хипоксия, ацидоза, редуцирана физическа активност, независимо от употребата на инхалаторни или системни ГК. Рисковите фактори се делят на модифицируеми – свързани с начина на живот, храненето, двигателния режим, и немодифицируеми – генетична predisposition, съпътстващи заболявания.

**Таблица 1.** Рискови фактори за глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

|                                                                 |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Главни                                                       | Висока тотална кумулативна доза на глюкокортикоидите                                          |
|                                                                 | Възраст < 15 год. или > 50 год.                                                               |
|                                                                 | Постменопаузен статус                                                                         |
| II. Второстепенни                                               | Голяма продължителност на глюкокортикоидната терапия                                          |
|                                                                 | Заболявания, придружени с повишена продукция на IL-1, IL-6 или TNF (напр. ревматоиден артрит) |
| III. Фактори, определящи индивидуалната чувствителност към ГК   | Глюкокортикоид-рецепторен генотип                                                             |
|                                                                 | Повишена експресия на 11 $\beta$ -HSD1                                                        |
| IV. Рискови фактори, характерни за генерализираната остеопороза | Женски пол                                                                                    |
|                                                                 | Имобилизация                                                                                  |
|                                                                 | Непълноценно хранене                                                                          |
|                                                                 | Съпътстващи заболявания (ревматични, ендокринни, белодробни, гастроинтестинални)              |
|                                                                 | Съпътстващи терапии (метотрексат, циклоспорин, хепарин, левотироксин, антиконвулсанти)        |
|                                                                 | Малък костен скелет                                                                           |
|                                                                 | Експесивен прием на алкохол                                                                   |
|                                                                 | Тютюнопушене и др.                                                                            |

## Индивидуално предразположение към ГИО

Индивидуалната чувствителност към ГК е много вариабилна и клинично трудно предсказуема. Причините за нея не са напълно изяснени. Допускат се различия в абсорбцията, разпределението и метаболизма на стероидната молекула, както и различен брой и афинитет на ГК рецептори и на техните нуклеарни кофактори [6]. Възможно обяснение е и индивидуалната вариабилност в активността на периферната ензимна система, конвертираща активните и неактивните ГК молекули. 11b-hydroxysteroid dehydrogenase (11b-HSD) е ключов ензим в регулацията на ГК активност. Той е пререцепторен модулатор на ГК действие, който регулира конверсията между биологично активния кортизол и неактивния кортизон [8, 36]. Известни са два изоензима, модулиращи ГК и минерал-кортикоидното хормонално действие в таргетните органи. 11b-HSD1 е ГК активатор, превръщащ неактивния кортизон в активен кортизол. Той е широко експресиран в таргетните за ГК тъкани, включително и в костта. 11b-HSD2 е инхибиторен ензим, експресиран в минерал-кортикоидните таргетни тъкани [7, 24, 25, 27]. Тези данни допринасят за разширяване на познанията относно връзката между тъканноспецифичния метаболизъм на ГК и стероид-индуцираните странични ефекти. Доказано е, че проинфламаторните цитокини (IL-1b, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) повишават активността на 11b-HSD1 в човешките остеообласти и потенцират ефекта на ГК в хода на възпалението чрез “интракринни” механизми [7, 9, 12]. По-изразеният скелетен ефект на ГК при по-възрастни пациенти се обяснява с покачване на активността на 11b-HSD1 с напредването на възрастта. От друга страна, понижена системна активност на 11 $\beta$ -HSD1, която се наблюдава при затлъстяване, може да обясни положителната връзка между КМП и наднорменото тегло [8, 9, 37].

Допуска се и влиянието на генетични фактори, свързани с полиморфизми на ГК рецепторните гени, които определят хетерогенността по отношение на чувствителността към ГК и ГК-асоциирания фрактурен риск [21, 29]. Глюкокортикоид-рецепторните полиморфизми са асоциирани с различия по отношение на КМП и телесния състав (body composition). Установено е, че телесният състав и рискът от фрактури в хода на ГК лечение са тясно свързани [29]. Намерена е и връзка между ГК рецепторните полимор-

физми и различни метаболитни параметри – ИТМ, кръвно налягане, гръбначна КМП [14].

### **Заклучение**

Индивидуалната чувствителност към глюкокортикоиди е от голямо значение за развитие на ГИО и свързаните с нея фрактури. Съществена е ролята и на многообразни рискови фактори както характерни за общата остеопороза, така и специфични за ГИО. Част от тях подлежат на модифициране, което определя необходимостта от задълбочен анализ на наличните неблагоприятни фактори при всеки отделен пациент с цел максимална редукция на риска от развитие на вторична остеопороза и на тежките последици от нея.

### **Библиография**

1. Шейтанов, И., Цв. Петранова и Й. Шейтанов. Ревматични болести и остеопороза. – Ревматология, **14**, 2006, № 1, 3-6.
2. Шейтанов, Й. Остеопороза. София, ЦИМ, 2000, 46-49.
3. Adler, R. A., J. R. Curtis, K. Saag et al. Cocorticoid-induced osteoporosis. – In: R. Marcus, D. Feldman, D. A. Nelsen, C. J. Rosen, eds. Osteoporosis. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier-Academic Press, 2008, 1135-1166.
4. Angeli, A., G. Guglielmi, A. Dovoio et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. – Bone, **39**, 2006, 253-259.
5. Cefalu, C. A. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? – Curr. Med. Res. Opin., **20**, 2004, № 3, 341-349.
6. Cooper, M. S. Sensitivity of bone to glucocorticoids. – Clinical Science (London), **107**, 2004, 111-123.
7. Cooper, M. S., E. A. Walker, R. Bland et al. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. – Bone, **27**, 2000, 375-381.
8. Cooper, M. S., E. H. Rabbit, P. E. Goddard et al. Osteoblastic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. – J. Bone Mineral Res., **17**, 2002, 979-986.
9. Cooper, M. S., I. Bujalska, E. Rabbit et al. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. – J. Bone Mineral Res., **16**, 2001, 1037-1044.
10. De Vries, F., S. Pouwels, J. W. Lammers et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. – J. Intern. Med., **261**, 2007, 170-177.

11. Dykman, T. R., O. S. Gluck, W. A. Murphy et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. – *Arthritis Rheum.*, **28**, 1985, 361-368.
12. Escher, G., I. Galli, B. S. Vishwanath et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta enhance the cortisone/cortisol shuttle. – *J. Exp. Med.*, **186**, 1997, 189-198.
13. Hubbard, R. B., C. J. P. Smith, L. Smeeth et al. Inhaled corticosteroids and hip fractures: a population-based case-control study. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **166**, 2002, 1563-1566.
14. Huizenga, N. A., J. W. Koper, P. De Lange et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 1998, 144-151.
15. Kanis, J. A., F. Borgstrom, C. De Laet et al. Assessment of fracture risk. – *Osteoporos. Int.*, **16**, 2005, 581-589.
16. Kanis, J. A., H. Johansson, A. Oden et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. – *J. Bone Miner. Res.*, **19**, 2004, 893-899.
17. Mazziotti, G., A. Angeli, J. P. Bilezikian et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. – *Trends Endocrinol. Metab.*, **17**, 2006, 144-149.
18. Mazziotti, G., A. Giustina, E. Canalis et al. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. – *Arq. Bras. Endocrinol., Metab.*, **51**, 2007, 1404-1412.
19. Reid, I. R., M. C. Evans, D. J. Wattie et al. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. – *Osteoporos. Int.*, **2**, 1992, 103-105.
20. Richy, F., J. Bousquet, G. E. Ehrlich et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. – *Osteoporos. Int.*, **14**, 2003, 179-190.
21. Ruscher, H., P. Smit, E. L. Van Den Akker et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2005, 804-810.
22. Shaker, J. L. et B. P. Lukert. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. – *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **34**, 2005, 341-356.
23. Steinbuch, M., T. E. Youket et S. Cohen. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. – *Osteoporos. Int.*, **15**, 2004, 323-328.
24. Stewart, P. M. et Z. S. Krozowski. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. – *Vitam. Horm.*, **57**, 1999, 249-324.
25. Tannin, G. M., A. K. Agarwal, C. Monder et al. The human gene for 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization. – *J. Biol. Chem.*, **266**, 1991, 16 653-16 658.
26. Teitelbaum, S. L., Z. Bar-Shavit, M. D. Fallon et al. Glucocorticoids and bone resorption. – *Adv. Exp. Med. Biol.*, **171**, 1984, 121-129.
27. Tomlinson, J. W., E. A. Walker, I. J. Bujalska et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. – *Endocr. Rev.*, **25**, 2004, 31-66.
28. Van Hogezand, R. A. et N. A. Hamdy. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. – *Scan. J. Gastroenterol.*, **243**, 2006, S59-S64.



29. Van Rossum, E. F. et S. W. Lamberts. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. – *Recent Prog. Horm. Res.*, **59**, 2004, 333-357.
30. Van Staa, T. P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. – *Arthritis Rheum.*, **48**, 2003, 3224-3229.
31. Van Staa, T. P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. – *Calcif. Tissue Int.*, **79**, 2006, 129-137.
32. Van Staa, T. P., H. G. M. Leufkens et C. Cooper. Bone loss and inhaled glucocorticoids. – *N. Engl. J. Med.*, **346**, 2002, 533-535.
33. Van Staa, T. P., H. G. M. Leufkens et C. Cooper. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. – *Osteoporos. Int.*, **13**, 2002, 777-787.
34. Van Staa, T. P., H. G. M. Leufkens et C. Cooper. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. – *J. Bone Miner. Res.*, **16**, 2001, 581-588.
35. Vestergaard, P., L. Rejnmark et L. Mosekilde. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. – *J. Intern. Med.*, **257**, 2005, 374-384.
36. White, P. C., T. Mune et A. K. Agarwal. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. – *Endocr. Rev.*, **18**, 1997, 135-156.
37. Williams, L. J., V. Lyons, I. MacLeod et al. C/EBP regulates hepatic transcription of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. A novel mechanism for cross-talk between the C/EBP and glucocorticoid signaling pathways. – *J. Biol. Chem.*, **275**, 2000, 30 232-30 239.

☒ **Адрес за кореспонденция:**

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