

Οστεοπόρωση και λήψη κορτικοστεροειδών

X. Ζήδρου
Α. Κυριακίδης

Περίληψη

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) παίζουν καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία πολλών νοσημάτων, η δε μακροχρόνια χορήγησή τους κρίνεται πολλές φορές αναγκαία. Η συστηματική χορήγησή τους για περισσότερο από 2-3 μήνες αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τους άνδρες άνω των 50 ετών. Δεν υπάρχει «ασφαλής δοσολογία» για τα κορτικοστεροειδή. Ακόμα και πολύ μικρές δόσεις ΚΣ, της τάξεως των 2,5mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση καταγμάτων (Van Staa TP et al, 2000).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από τρεις μήνες πρέπει να διενεργηθεί μέτρηση οστικής μάζας με τη μέθοδο DEXA στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο και να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο. Στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή θεραπεία εκλογής είναι τα διφωσφονικά και η παραθορμόνη (τεριπαρατίδη).

Β' Ορθοπαιδική Κλινική
Γ.Ν. Παπαγεωργίου
Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου: οστεοπόρωση, λήψη κορτικοστεροειδών

Παθογένεια της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή

Η παθογένεια της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή είναι πολυπαραγοντική. Τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν τόσο τη διαφοροποίηση, όσο και τη λειτουργία των κυττάρων του οστού. Η βασικότερη παρέμβαση των κορτικοστεροειδών στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης είναι η μείωση της οστεοβλαστογένεσης (Boyce BF et al, 2007).

Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη μεταγραφή του γονιδίου του κολλαγόνου τύπου I, αυξάνουν την παραγωγή ορισμένων κολλαγενασών και επεμβαίνουν στην παραγωγή και τη δράση των αυξητικών παραγόντων (IGF-1 και TGF-β) και των οστεοβλαστών (Canalis E, 1996 και Manolagas SC et al, 1999).

Πρόσφατα, οι Μανώλαγας και συν. υποστήριξαν την άποψη ότι ο βασικός μηχανισμός της διαταραχής της οστικής μικροαρχιτεκτονικής και της ποιότητας του οστού, που είναι η βασική αιτία για την πρόωμη και ταχεία αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος, είναι η αυξημένη απόπτωση οστεοβλαστών και κυρίως των οστεοκυττάρων που επιφέρουν τα κορτικοστεροειδή (Weinstein RS et al, 1998, Manolagas SC 2000).

Τα κορτικοστεροειδή διαταράσσουν τη σύζευξη μεταξύ της οστεβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Αυξάνουν την οστική απορρόφηση μειώνοντας την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο (Hans TJ et al, 1979) και αυξάνουν την απέκκριση του ασβεστίου από τα ούρα (Suzuki Y et al, 1983). Επιπλέον τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων και τεστοστερόνης (Crilly R et al, 1978, Mc Adams MR et al, 1986, Pearce G et al, 1998).

Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να υποβαθμίζεται και ο ρόλος της μυοπάθειας που προκαλούν, και μάλιστα αρκετά πρόωμα, τα κορτικοστεροειδή και η οποία μερικές φορές και για μερικά σκευάσματα είναι σημαντική. Τέλος, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στους άνδρες τα κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, προκαλούν υπογοναδισμό με δύο τρόπους. Αφε-

νός με άμεση δράση μειώνουν την παραγωγή των ορμονών του φύλου και αφετέρου αναστέλλουν τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης (Canalis E, 1996).

Ανεπιθύμητες ενέργειες κορτικοστεροειδών

Η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, μία εκ των οποίων σχετίζεται με τον οστικό μεταβολισμό και αφορά στην ταχεία οστική απώλεια μέσα στους πρώτους μήνες από την έναρξη αγωγής. Ο ρυθμός απώλειας στο διάστημα αυτό κυμαίνεται από 5-15% (Lafage- Proust MH et al, 2003).

Η ταχεία οστική απώλεια έχει σαν συνέπεια την αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς υπό χρόνια κορτικοθεραπεία, καθώς και η συχνότητά τους, ποικίλλει ευρέως. Εξαρτάται πάντως από τη συνολική δόση κορτιζόνης, την τρέχουσα δόση της, την οστική πυκνότητα που είχε ο άρρωστος πριν αρχίσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή και την υποκείμενη νόσο για την οποία λαμβάνει κορτιζόνη.

Στη Μ.Βρετανία έγινε μια πραγματικά αξιολογή προσπάθεια, προκειμένου να καθορισθεί ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Van Staa TP et al, 2000). Μια ομάδα 250.000 ατόμων υπό χρόνια κορτικοθεραπεία συγκρίθηκε με μία παρόμοια ομάδα ατόμων – μαρτύρων, αναλόγου ηλικίας και φύλου, που δεν ελάμβαναν κορτιζόνη. Στους ασθενείς, που ελάμβαναν κορτιζόνη για οποιαδήποτε αιτία ο σχετικός κίνδυνος ήταν 160% μεγαλύτερος για οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα και κατά 61% μεγαλύτερος για κάταγμα ισχίου.

Άλλες μελέτες εμφανίζουν τον κίνδυνο κατάγματος να αυξάνει με την πτώση του T- score κάτω από -1,5, ενώ φαίνεται ότι οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή παρουσιάζουν μείωση της οστικής πυκνότητας έως και 10% ή μια σταθερή απόκλιση στο T- score στον πρώτο χρόνο θεραπείας. (Pearce G et al, 1998).

Επιπρόσθετα βρήκαν, επίσης, μια στατιστικώς

σημαντική στενή συσχέτιση μεταξύ της δόσης της κορτιζόνης και της οστεοπόρωσης (Van Staa TP et al, 2000). Ο σχετικός κίνδυνος συμπίεστικού οστεοπορωτικού σπονδυλικού κατάγματος για δόση ίση ή μεγαλύτερη των 7,5 mg ημερησίως ανερχόταν στο 5,2 ενώ ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος ισχίου στο 2,8. Επιπλέον η συσχέτιση ήταν στενότερη με την τρέχουσα παρά με τη συνολική δόση κορτιζόνης (Van Staa et al, 2000).

Ο καταγματικός αυτός κίνδυνος εμφανίζεται πολύ νωρίς μετά την έναρξη της κορτικοθεραπείας, ήδη από τον 3^ο με 6^ο μήνα, ενώ μειώνεται αισθητά τρεις μήνες μετά τη διακοπή της λήψης κορτιζόνης (Cohen Solal et al, 2000). Γενικά δόσεις ισοδύναμες ή μικρότερες από 5mg πρεδνιζολόνης το 24ωρο συσχετίζονται με ελάχιστη οστική απώλεια, ενώ δόσεις > 10 mg έχουν σαν αποτέλεσμα σημαντική οστική απώλεια. Δόσεις μεταξύ των 5 και 10 mg επηρεάζουν κάποιους αλλά όχι όλους τους ασθενείς.

Στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή (ΟΠ από ΚΣ) παρατηρείται μια σχετική δυσαρμονία μεταξύ του κινδύνου κατάγματος και των δεδομένων της οστικής πυκνομετρίας. Πράγματι, συχνά η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη με βάση τις τιμές της οστεοπυκνομετρίας, σε σύγκριση με την ιδιοπαθή μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (Van Staa TP et al, 2001).

Φαίνεται ότι στην ΟΠ από ΚΣ ο ουδός του οστεοπορωτικού κατάγματος βρίσκεται σε υψηλότερα όρια, απ'ότι στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (T- score < -2,5) και ότι σημαντικότερο ρόλο στη δημιουργία του κατάγματος παίζει η διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής και της ποιότητας του οστού, παρά η μείωση της οστικής μάζας. Μάλιστα οι Βρετανοί τοποθετούν αυτόν τον ουδό κατάγματος στην ΟΠ από ΚΣ σε επίπεδο του T- score στο -1,5, αντί του -2,5 της ιδιοπαθούς μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (Eastell R et al, 1998).

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και οστεοπόρωση

Η αλλεργική ρινίτιδα είναι ένα χρόνια φλεγ-

μονώδες νόσημα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και προσβάλλει περίπου 10-25% του γενικού πληθυσμού παγκοσμίως και 40% των παιδιών. Η ενδορρινικά χορηγούμενη κορτιζόνη (ΕΡΚ) αποτελεί μια αρκετά αποτελεσματική και ασφαλή, πρώτης γραμμής θεραπεία με αντιφλεγμονώδη δράση και υψηλό θεραπευτικό ποσοστό.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τις συστηματικές επιδράσεις των ΕΡΚ είναι περιορισμένα και αντιφατικά. Οι συστηματικές τους δράσεις αφορούν σε:

1. καταστολή του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια
2. οστεοπόρωση ή μεταβολή της οστικής πυκνότητας. Οι Suissa et al και οι Vestergaard et al αναφέρουν ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς με αναπνευστικό νόσημα η μακροχρόνια χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ΕΙΚ) και ΕΡΚ στις συνήθεις δόσεις δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο κατάγματος (Suissa S et al, 2004 , Vestergaard P et al, 2005). Όταν, όμως, τα ΕΡΚ συγχρηγοούνται με κορτικοστεροειδή μέσω άλλων οδών, τότε υπάρχει κίνδυνος από το συνολικό βιοδιαθέσιμο κορτικοστεροειδές, οπότε πρέπει να επιλέγεται το ΕΡΚ με τη μικρότερη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα.
3. επιβράδυνση της ανάπτυξης στα παιδιά. Προκαλείται επιβράδυνση κατά ένα έτος σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας με τη συνεχή, δις ημερησίως χορήγηση Διπροπιονικής μεπεκλομεθαζόνης (BDP). Το άπαξ ημερησίως χορηγούμενο ΕΡΚ δεν επηρεάζει την ανάπτυξη, ενώ δις ημερησίως χορήγηση ενός ΕΡΚ είναι απαραίτητη για να παρατηρηθεί καταστολή της ανάπτυξης.

4. καταρράκτη και γλαύκωμα

Η συστηματική πάντως βιοδιαθεσιμότητα των ενδορρινικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών για τα διάφορα σκευάσματα, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Φαίνεται ότι στις συνιστώμενες δόσεις τα ενδορρινικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (ΕΡΚ) είναι ασφαλή για τα οστά. Η συγχορήγηση με Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΕΙΚ), λόγω της αθροιστικής δράσης των κορτικοστεροειδών στα οστά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (Allen DB,

2000, Passalacqua G et al, 2000).

Άτομα ιδιαίτερα ευπαθή είναι τα παιδιά, οι έφηβοι και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Adachi JD et al, 2000, Orcel P et al, 2000).

Φαίνεται ότι η επιλογή ενός ενδορρινικά χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς (EPK) με χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα, στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και με ρυθμό χορήγησης άπαξ ημερησίως είναι η καλύτερη επιλογή (Blaiss MS, 2007).

Οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή στους άνδρες

Η παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή είναι παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες με κύριο μηχανισμό την άμεση καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό του κολλαγόνου (Mc Carthy TL et al, 1990).

Επίσης μυϊκή αδυναμία, ακινητοποίηση, μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου, ασβεστιουρία, μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης του ορού μπορεί να συμβάλλουν στην οστική απώλεια που προκαλούν τα κορτικοστεροειδή (Fitzgerald RC et al, 1997).

Ο μηχανισμός των μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης των ανδρών υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν είναι καλά κατανοητός. Ενοχοποιείται άμεση καταστολή της αρχικής στεροειδογένεσης (Veldhuis JD et al, 1992).

Τα διφωσφονικά χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε μελέτες ανδρών με οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Σε μια κλινική μελέτη ανδρών οι οποίοι ελάμβαναν κορτικοστεροειδή, η αλενδρονάτη αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης (Saag KG et al, 1998). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν για την ετιδρονάτη και τη ριζεδρονάτη (Adachi JD et al, 1997, Reid DM et al, 2000). Σε άνδρες ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή, η ριζενδρονάτη προκάλεσε αύξηση της οστικής μάζας στη ΣΣ και στο ισχίο με στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων (Reid DM et al, 2001).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Ασβέστιο, βιταμίνη D και ανάλογά της

Επειδή τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο η χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου φαίνεται μια λογική θεραπευτική επιλογή.

Υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν το συνδυασμό του ασβεστίου με τη βιταμίνη D ή τα ανάλογά της σε σχέση με το ασβέστιο μόνο του ή με placebo (Dykamn TR et al, 1984, Di Munno O et al, 1989, Sambrook P et al, 1993, Adachi JD et al, 1996, Buckley LM et al, 1996, Bijlsma JW et al, 1998, Reginster JY et al, 1999).

Σε μία πρόσφατη μετα- ανάλυση βρέθηκε ότι ο συνδυασμός ασβεστίου και βιταμίνης D είναι πιο δραστήσιος στη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, σε σχέση με το ασβέστιο μόνο του ή τη μη θεραπεία (Amin S et al, 1999). Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιταμίνη D είναι ισοδύναμη με αυτή της καλσιτονίνης αλλά κατώτερης αυτής των διφωσφονικών. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ ενώ για τον αυχένα του μηριαίου οστού η δράση της βιταμίνης D δεν είναι προστατευτική (Amin S et al, 1999).

Πάντως το ασβέστιο μόνο του και η βιταμίνη D μόνη της δεν συνιστώνται για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή. Συνιστάται όμως η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή να είναι από 1200-1500 mg την ημέρα και να χορηγείται συμπληρωματικά βιταμίνη D 400-800 IU την ημέρα. Η αλφακαλσιδόλη αναστέλλει την οστική απώλεια που προκαλείται από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. (Hoes JN et al, 2007).

Οιστρογόνα και Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM's)

Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την παραγωγή των οιστρογόνων. Υπάρχει μια μελέτη στην οποία γίνεται σύγκριση των οιστρογόνων (οι-

στραδιόλη διαδερμικά 50μg/ ημέρα) με το ασβέστιο (400 mg/ ημέρα) σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Στη μελέτη φαίνεται τα οιστρογόνα να υπερτερούν του ασβεστίου στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ. Στην περιοχή αυτή παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οστικής μάζας (ΟΜ) κατά 3,75% με τη θεραπεία υποκατάστασης, ενώ στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν μόνο ασβέστιο η αύξηση ήταν μόνο 0,85%. Καμμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στον αυχένα του μηριαίου (Hall GM et al, 1994).

Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων δεν συνιστάται σαν θεραπεία πρώτης επιλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή. Μπορούν να χορηγηθούν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αμηνόρροια ή oligομηνόρροια (Hoes JN et al, 2007).

Τεστοστερόνη

Υπάρχει μία μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν εστέρες τεστοστερόνης (250 mg ενδομυϊκά) και ασβέστιο (1000 mg ημερησίως) σε οστεοπορωτικούς υπογοναδικούς άνδρες με βρογχικό άσθμα που λάμβαναν επί μακρόν κορτικοστεροειδή. Η ομάδα αυτή συγκρίθηκε με παρόμοια ομάδα που λάμβανε μόνο ασβέστιο. Στην ομάδα της τεστοστερόνης παρατηρήθηκε μία αύξηση της οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ κατά 5%. Καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στο ισχίο (Reid R et al, 1996).

Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη μπορεί να χορηγηθεί σε υπογοναδικούς άνδρες για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή (Hoes JN et al, 2007).

Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη έχει μελετηθεί τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή.

Η πρώτη μελέτη αφορά στην ενδορρινική χορήγηση 200 IU καλσιτονίνης σολομού την ημέρα σε ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία η οποία συνοδεύτηκε από μείωση της οστικής μάζας στην

οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ σε μικρότερο όμως βαθμό σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo (Adachi JD et al, 1997).

Στη δεύτερη μελέτη η καλσιτονίνη σολομού χορηγήθηκε ενδορρινικά σε ασθενείς με άσθμα σε δόση 200IU κάθε δεύτερη ημέρα. Η καλσιτονίνη προκάλεσε αύξηση της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στη συχνότητα των καταγμάτων (Luengo M et al, 1994).

Σε μια μετα- ανάλυση εννέα μελετών φαίνεται ότι η χορήγηση καλσιτονίνης για 6-12 μήνες είναι πιο αποτελεσματική από το ασβέστιο στη διατήρηση της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ, ενώ δεν φαίνεται να επιδρά στη μείωση των καταγμάτων στη ΣΣ και στο ισχίο (Cranney M et al, 2000).

Πάντως η καλσιτονίνη σολομού δεν πρέπει να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή.

Διφωσφονικά

Η ανασκόπηση διαφόρων πρόσφατων μελετών και δύο μετα-αναλύσεων, καταδεικνύει ότι τα διφωσφονικά είναι ικανά να προλάβουν και να θεραπεύσουν την οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή και αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής (Homik J et al, 1999- 2000).

Συγκεκριμένα σε μία μελέτη, τη μεγαλύτερη από πλευράς αριθμού ασθενών, η αλενδρονάτη χορηγήθηκε σε 477 ασθενείς στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που άρχισαν ή λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της οστικής μάζας κατά 2,9% στην ομάδα των 10 mg αλενδρονάτης, ενώ στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μείωση κατά 0,4%. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην περιοχή του τροchanτήρα, ενώ στην περιοχή του αυχένα η αύξηση ήταν μικρότερη αλλά στατιστικά σημαντική (Saag KG et al, 1998).

Σε μια επέκταση της μελέτης αυτής κατά ένα χρόνο μεταξύ 208 ασθενών που συνέχιζαν να λαμ-

βάνουν > 7,5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, παρατηρήθηκε, πέρα από την ευεργετική επίδραση της αλενδρονάτης στην οστική μάζα, και μία σημαντική μείωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 90% (Adachi JD et al, 2001).

Επιπρόσθετα, η αλενδρονάτη, όπως διαπιστώθηκε σε οστικές βιοψίες από ασθενείς με μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών, φαίνεται να μειώνει το ρυθμό της οστικής εναλλαγής χωρίς να καταστέλλει τελείως την οστική ανακατασκευή, ενώ διατηρεί τη φυσιολογική μεταλλοποίηση του οστίτη ιστού (Chavassieux PM, et al, 2000).

Η ριζενδρονάτη παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα με την αλενδρονάτη τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή.

Στη μεγαλύτερη μελέτη, από πλευράς αριθμού ασθενών η ριζενδρονάτη χορηγήθηκε μαζί με ασβέστιο σε 518 άνδρες και γυναίκες που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή. Στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής μάζας κατά 1,9% στην ομάδα των 5mg ριζενδρονάτης, ενώ στην ομάδα ελέγχου μείωση κατά 1%. Αύξηση ή διατήρηση της οστικής μάζας παρατηρήθηκε και στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα και στην κερκίδα. Το σημαντικό στη μελέτη αυτή ήταν η μείωση του κινδύνου των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 70% (Wallach S et al, 2000).

Τέλος, υπό μελέτη βρίσκονται τα ενδοφλεβίως και διακεκομμένως χορηγούμενα διφωσφονικά, η παμιδρονάτη και ιμπανδρονάτη που θα αποτελέσουν μια πολύ ενδιαφέρουσα θεραπεία στους ασθενείς που μαζί με τα κορτικοστεροειδή συνήθως λαμβάνουν και πολλά άλλα φάρμακα. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά (Boutsen Y et al, 2001).

Πάντως στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή τα διφωσφονικά είναι φάρμακο εκλογής και το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα εκφράζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας που είναι μεγαλύτερη στη σπονδυλική στήλη απ' ότι στο ισχίο.

Παραθορμόνη

Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από

τη χορήγηση της παραθορμόνης (τεριπαρατίδη) στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Προκαλεί σημαντική αύξηση της οστικής μάζας (DEXA) και της οστικής πυκνότητας (QCT) στη ΣΣ, ενώ στο ισχίο δεν προκαλεί μεταβολές. (Lane NE et al, 1998, Lane NE et al, 2000). Αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής για τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή και έχουν ιστορικό κατάγματος. (Hoes JN et al, 2007).

Συμπεράσματα

Βασικές αρχές στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή είναι (Sambrook PN, 2005):

- Χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης τους για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα, αφού ο κίνδυνος κατάγματος είναι δυσχερατώμενος.

- Χρήση παραγόντων πρόληψης ή αναστροφής της οστικής απώλειας (ασβέστιο, βιταμίνη D, διφωσφονικά, παραθορμόνη) αμέσως μετά την έναρξη θεραπείας.

Έτσι, οι κατευθύνσεις για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν (Hoes JN et al, 2007):

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κορτικοστεροειδή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες: μέτρηση οστικής μάζας με τη μέθοδο DEXA.

1. εάν είναι φυσιολογική, χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D (έλεγχος ασβεστίου ούρων).

2. εάν είναι χαμηλή, προστίθεται διφωσφονικό με ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή και έχουν ιστορικό κατάγματος:

1. χρήση παραθορμόνης με ασβέστιο και βιταμίνη D, ή επί αντενδείξεων διφωσφονικά

2. μέτρηση οστικής μάζας με τη μέθοδο DEXA για παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή.

- Σε ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν θερα-

πεία με κορτικοστεροειδή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες:

1. ασβέστιο και βιταμίνη D (έλεγχος ασβεστίου ούρων).

2. μέτρηση οστικής μάζας με τη μέθοδο DEXA

3. προσθήκη διφωσφονικού, εάν η δόση είναι > 5mg πρεδνιζολόνης, εκτός εάν η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογική (επανέλεγχος σε 6-12 μήνες).

4. εάν δεν υπάρχει δυνατότητα μέτρησης της οστικής μάζας, θεραπεία με διφωσφονικά.

– Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να χρησιμοποιηθεί, υπό όρους και για περιορισμένο χρόνο η θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης ή η θεραπεία με εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων.

– Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ορμονική υποκατάσταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί, εάν αυτή απαιτείται.

– Για όλους τους ασθενείς συνιστάται άσκηση, πρόληψη των πτώσεων.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη απόφασης για την έναρξη αγωγής για πρόληψη ή θεραπεία οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή είναι η δόση της κορτιζόνης, το χρονικό διάστημα της θεραπείας, η ηλικία, το φύλο, το ιστορικό κατάγματος και η BMD.

Φαίνεται, όμως, ότι τελικά στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή ισχύει το: “It is never too early and never too late to treat” (Δεν είναι ποτέ πολύ νωρίς και ποτέ πολύ αργά για θεραπεία).

Abstract

Osteoporosis and Corticosteroids

Ch. Zidrou, A. Kyriakidis

B' Orthopaedic Department

G.H. Papageorgiou, Thessaloniki

Corticosteroids (CS) are widely used and effective agents for many inflammatory diseases, but rapid

bone loss with subsequent fracture risk is a common problem associated with their long term use.

The first choice for prevention of corticosteroid osteoporosis is a potent oral bisphosphonate such as alendronate or risedronate. In patients intolerant of oral bisphosphonates, intravenous bisphosphonates should be considered or a vitamin D metabolite. Calcium alone appears unable to prevent rapid bone loss in patients starting corticosteroids, but calcium and vitamin D are appropriate adjunctive treatment.

Most trial data are limited to 1-2 years, but is likely that prophylactic treatment needs to be continued while patients continue significant doses of CS treatment. In patients receiving chronic low dose CS, treatment with calcium and vitamin D may be sufficient to prevent further bone loss, but if BMD is substantially reduced a bisphosphonate should be used or PTH considered, because fracture risk is a function of multiple factors, including the severity of low bone density as well as the duration of exposure to corticosteroids.

Key- words: corticosteroid induced Osteoporosis

Βιβλιογραφία

1. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid- induced osteoporosis: 3 year follow up. J Rheumatol 1996; 23: 995-1000.
2. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid- induced osteoporosis. Br J Rheumatol 1997; 36: 255-259.
3. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis, N Engl J Med, 1997, 337:382-387
4. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA et al. Management of corticosteroid- induced osteoporosis. Sem Arthr Rheum 2000, 29: 228-251.
5. Adachi JD, Saag KG, Delmas Pd et al. Two-year 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: 202-211.
6. **Allen DB.** Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: S179-S190.
 7. **Amin S, La Valley MP, Simms RW et al.** The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1740-1751.
 8. **Bijlsma JW, Raymakers JA, Mosch C et al.** Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid-induced osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 6: 113-119.
 9. **Blaiss MS.** Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proc*, 2007, 28: 145-152.
 10. **Boutsen Y, Jamart J, Esselincks W, Devogelaer JP.** 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: 104-112.
 11. **Boyce BF, Xing L.** Biology of RANK, RANKL and Osteoprotegerin. *Arthritis Research and Therapy*, 2007, 9 (Suppl.1), S1, 1-7.
 12. **Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS et al.** Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 961-968.
 13. **Canalis E.** Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Metab*, 1996, 81: 3441-3447.
 14. **Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP et al.** Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 754-762.
 15. **Cohen Solal M, Orcel B, Orcel P.** Retentissement osseux des glucocorticoïdes inhalés. *Etic*: Kahn MF, Kuntz D, Meyer Bardin T, Orcel P: *L'Actualité rhumatologique*. Paris Elsevier, 2000, p.261-271.
 16. **Cranney A, Welch V, Adachi JD et al.** Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001983.
 17. **Crilly R, Cawood M, Marshall DH et al.** Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978; 71: 733-736.
 18. **Di Munno O, Beghe F, Favini P et al.** Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 202-207.
 19. **Dykamn TR, Haralson KM, Gluck OS et al.** Effect of oral 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheuma* 1984; 27: 1336-1343.
 20. **Eastell R, Reid DM, Compston J et al.** A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998, 244: 271-292.
 21. **Fitzgerald RC, Skingle SJ, Crisp AJ.** Testosterone concentrations in men on chronic glucocorticoid therapy. *J.R. Coll, Physicians London*, 1997, 31: 168-170.
 22. **Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL et al.** Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979; 64: 655-665.
 23. **Hall GM, Daniels M, Doyle DV et al.** Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-1505.
 24. **Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al:** EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(12): 1560-1567.

25. **Homik J, Cranney A, Shea B et al.** A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid- induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999, 26: 1148-1157.
26. **Homik J, Cranney A, Shea B et al.** Bisphosphonates for steroid- induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2: CD001347.
27. **Lafage- Proust MH, Boudignon B, Thomas T.** Glucocorticoid- induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 109-118.
28. **Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al.** Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomised controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-1633.
29. **Lane NE, Sanchez S, Genant HK et al.** Short - term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone- induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid- induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000, 11: 434-442.
30. **Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al.** Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid- induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944-951.
31. **Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al.** Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994; 49: 1099-1102
32. **Manolagas SC, Weinstein RS.** New developments in the pathogenesis and treatment of steroid -induced osteoporosis, 1999, *J Bone Miner Res* 14: 1061-1066
33. **Manolagas SC.** Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000, 15: 1001-1005.
34. **Mc Adams MR, White RH, Chipps BE.** Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 1986; 104: 648-651
35. **Mc Carthy TL, Centrella M, Canalis E.** Cortisol inhibits the synthesis of insulin like growth factor -1 in skeletal cells. *Endocrinology*, 1990, 126(3): 1569-1575.
36. **Orcel P, Beaudreuil J.** Osteoporose cortisone Encycl Med -Chir, Appareil locomoteur , Elsevier, Paris 14-025, C1, 2000.
37. **Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, et al:** Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*, 2000, 55: 16-33.
38. **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(3): 292-299.
39. **Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD et al.** Corticosteroid - induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 801-806.
40. **Reginster JY, Kuntz D, Verdict W et al.** Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid- induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Osteoporos Intern* 1999; 9: 75-81.
41. **Reid IR, Wattie DJ, Evans MC et al.** Testosterone therapy in glucocorticoid - treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173-1177.
42. **Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM:** Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid- induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *JBMR*, 2000, 15: 1006-1013.
43. **Reid DM, Adami S, Devogelaer J-P, Chines AA:** Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 242-7.
44. **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. *Glucocorticoid Induced Osteoporosis Intervention Study Group.* *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
45. **Saag KG.** Glucocorticoid induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135-137.
46. **Sambrook P, Birmingham J, Kelly P et al.**

- Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752.
47. **Sambrook PN.** How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(2): 176-178.
48. **Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P:** Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169: 83-88.
49. **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: 151-156.
50. **Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al.** Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
51. **Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000, 16; 581-588.
52. **Veldhuis JD, Lizarralde G, Iranmanesh.** Divergent effects of short-term glucocorticoid excess on the gonadotrophic and somatotrophic axes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74: 96-102.
53. **Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.** Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Int Med* 2005, 257: 374-384.
54. **Wallach S, Cohen S, Reid DM et al.** Effects of risendronate on bone density and vertebral fractures in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.
55. **Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998, 102: 274-282.

