

Glukokortikoidlere Bağlı Osteoporoz *Osteoporosis Due to Glucocorticoids*

Öz

Sekonder osteoporozun en yaygın şekli olan glukokortikoid kaynaklı osteoporoz (GOP), önemli bir iyatrojenik problemi oluşturur. İlk aylarda %5 kemik kaybı meydana gelir. En fazla kırık vertebra, proksimal femur ve kostalarda görülür. GK kullanımı, kemik metabolizmasında önemli olan osteoblast ve osteoklast arasındaki dengeyi osteoklastlar lehine değiştirir. GK kullanımı kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltmaktadır. Kalsiyumun renal alımında da azalma meydana gelir. Sonuçta kan kalsiyumunun azalması paratiroid hormon salınımını stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır. Glukokortikoidlerin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek veya en aza indirmek için tedavi hemen başlanmalıdır. D vitamini, kalsiyum takviyeleri ve bifosfonatlar tedavide kullanılmalıdır.

Abstract

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIP), the most common form of secondary osteoporosis, is an important iatrogenic problem. In the first few months, 5% bone loss occurs. The fracture most commonly occurs in the vertebrae, proximal femur and costa. The use of glucocorticoid changes the balance between osteoblast and osteoclast, which is important in bone metabolism, in favor of osteoclasts. The use of glucocorticoids reduces the absorption of calcium from the intestines. A decrease in renal uptake of calcium also occurs. As a result, the reduction of blood calcium stimulates parathyroid hormone release and increases bone resorption. Treatment should be started immediately to prevent or minimize the negative effects of glucocorticoids on bone health. D vitamins, calcium supplements and bisphosphonates should be used in the treatment.

Giriş

Glukokortikoidler (GK) antiinflamatuvar ve immunosüpresif özellikleri nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde uzun süreli kullanılmaktadır. Çok uluslu yapılan bir çalışmada postmenapozal kadınların % 4-6'sının glukokortikoid kullandıkları bildirilmiştir(1). Glukokortikoidler uzun süre kullanımlarında doza bağımlı olarak birçok potansiyel yan etkilere neden olmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan osteoporoz, osteonekroz, miyopati ve sarkopeni gibi kas-iskelet sistemi bozuklukları ve glukoz intoleransı, diabetes mellitus, dislipidemi ve anormal yağ birikimi ile sonuçlanan metabolik sorunlar glukokortikoid kullanımının önemli istenmeyen etkileridir (2,3).

Prof. Dr. Kadriye ÖNEŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM
Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Prof. Dr. Kadriye Öneş
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM Bahçelievler, İstanbul

Tel/phone: +90 212 496 50 00
E-mail: kadriye.ones@sbu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Osteoporoz,
Glukokortikoid

Keywords:

Osteoporosis,
Glucocorticoid

Geliş Tarihi - Received

05/03/2019

Kabul Tarihi - Accepted

07/04/2019

Ayrıca glukokortikoid kullanımına bağlı cilt atrofisi, hipertansiyon, adrenal supresyon, glokom, katarakt, gecikmiş yara iyileşmesi, büyüme geriliği ve artmış enfeksiyon riski gözardı edilmeyecek yan etkileri arasındadır.

Sekonder osteoporozun en yaygın şekli olan glukokortikoid kaynaklı osteoporoz (GOP), önemli bir iyatrojenik problemi oluşturur. İlk aylarda kemik kaybı %5' in üzerine çıkmaktadır. İlk yıldan sonraki kemik yoğunluğu kaybının %1-2 arasında olduğu bildirilmektedir(4). Oral glukokortikoidlerle tedavi edilen beş hastanın 1'inde tedavinin ilk 12 ayında osteoporotik bir kırık meydana geldiği ve bu oranın 5-10 yıl glukokortikoid kullanımından sonra % 50'ye yükseldiği ifade edilmektedir (5).

Glukokortikoidler başlıca trabeküler kemiği etkiler. Bu nedenle tedavinin ilk aylarında bile vertebral kırık riskinde artışa neden olurlar. Erken dönemde etkilenen trabeküler kemik olmakla birlikte, uzun süre devam eden tedaviler sonrasında hem trabeküler hem de kortikal kemik etkilenmektedir (6).

En fazla kırık vertebra, proksimal femur ve kostalarda görülür. Kırık riski tedavi başlangıcından sonraki ilk birkaç ayda en yüksektir, ancak tedavi kesildikten sonra kırık riski azalmaktadır (7). Her yıl bu oranda %2'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kemik kaybı oranı glukokortikoid dozu ve süresine göre değişmektedir. En az üç ay boyunca 7,5 mg veya daha yüksek dozlarda steroid kullanımı ile kemik kaybı oluşmaktadır. Günlük 7,5 mg GK kullananlarda vertebral kırık riskinin %60 oranında arttığı ve bunun dozla ilişkili olduğu çalışmada gösterilmiştir(8). Düşük doz olarak günlük 2,5 mg prednizon kullanan hastalarda üç ay içinde kırık oluşabilmektedir. Kronik steroid kullanan hastaların %30-50'sinde kırık meydana geldiği bildirilmiştir (9).

Fizyopatoloji

Glukokortikoidler adrenal kortekste üretilip, salınımı hipotalamik- pitüiter (hipofiz)- adrenal aks tarafından düzenlenir. GK kullanımı, kemik metabolizmasında önemli olan osteoblast ve osteoklast arasındaki dengeyi osteoklastlar lehine değiştirir (10).

GK kullanımı osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik yıkımına neden olurken, osteoblastlarca yönetilen kemik formasyonunu azaltır. Temel olarak GK'lerin kemik metabolizması üzerine iki önemli etkisi vardır:

1) Osteosit ve osteoblastların apoptozisi sonucu kemik yapımında azalma

2) Kemik yıkımından sorumlu osteoklastların yaşam sürelerini uzatma.

Glukokortikoidler stromal ve osteoblastik hücrelerdeki nükleer faktör kapa B reseptör aktivatörü ligandının (RANKL) salınımını artırarak osteoklast matürasyonunu sağlarken, osteoprotegerinin (OPG) ekspresyonunu azaltarak RANKL aktivitesini artırır. OPG aktivitesi normalde RANKL aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca glukokortikoidler RANKL varlığında osteoklastogenezi stimüle eden makrofaj koloni stimüle edici faktörün (M-CSF) salınımını da artırmaktadır(11). GK kullanımı, östrojen ve testosteron dahil gonadal ve adrenal hormonların üretimini de azaltır. Östrojen oste-

oklast aktivitesini inhibe eder. Ancak glukokortikoid kullanımına bağlı olarak östrojen reseptör aktivitesindeki azalma kemik yıkımında artışa neden olur. GK kullanımı kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltmaktadır. Kalsiyumun renal alımında da azalma meydana gelir. Sonuçta kan kalsiyumunun azalması paratiroid hormon salınımını stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır (12).

Değerlendirme ve Tanı

Kırık, GOP'nun en önemli belirtisi olduğu için, klinik değerlendirme, kişiye özel kırıkla ilişkili riski ve sonuca dayalı olarak tedavi ihtiyacını ve türünü belirlemeyi amaçlar. İdeal olarak, bir hastanın kemik sağlığı durumu, glukokortikoid tedavisine başlamadan önce bilinmelidir. Ayrıca diyetdeki kalsiyum alımının, güneşe maruz kalmanın ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi ve klinik risk faktörlerini detaylı olarak içeren öykü ile sağlanacaktır (Tablo1) (4,13,14).

Fiziksel bir muayene, vücut ağırlığı ve boy ölçümlerini içermelidir. 3-5 cm'den fazla bir yükseklik kaybı, muhtemel önceden var olan vertebra kırıklarının bir göstergesidir ve bu durumda hastanın kırık durumunun daha ayrıntılı değerlendirilmesi için torakolomber bir radyografi çekilmelidir(15).

Glukokortikoid OP'un değerlendirilmesinde Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA), Kantitatif Komputeze Tomografi (QCT), Kantitatif Ultrasonografi (QUS), Magnetik Rezonans görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Özellikle trabeküler kemiği değerlendirmede QCT'nin önemli olduğu bilinmektedir. Ancak radyasyon riskinin fazla olması kısıtlayıcıdır (16).

Üç aydan daha fazla GK kullanan tüm hastalarda dozuna bakmaksızın tedavi başlangıcında kemik mineral yoğunluğunun(KMY)değerlendirilmesi önerilmektedir(17).Tüm kılavuzlar yıllık takipte KMY ölçümünü önermektedir(18).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalardaki kırık riskini değerlendirmek için geliştirilen FRAX® aracı ortalama bir prednizon dozuna göre planlandığından (2,5-7,5 mg/gün), farklı doz alan hastalarda riski tam yansıtmayacaktır.Kılavuzlar, GOP tanısında araştırma verileri yeterli olmadığından kemik döngü belirteçlerini değerlendirmede kullanmamaktadır (19). Ancak GK kullanımı sonrası kemik formasyon değişikliğinde osteokalsin, kemik rezorpsiyonunu takipte ise en güvenilir belirteçlerin piridinolin ve deoksipiridinolin olduğu bildirilmiştir (20). Tedavi öncesi renal ve hepatik testlerinin, serum 25 OH vitamin D ve kalsiyum konsantrasyonlarının, erkeklerde seks hormonların değerlendirilmesi birçok kılavuzda önerilmektedir (21,22).

Tablo1: Glukokortikoid tedavisi gören hastalarda klinik risk faktörleri

- Kümülatif steroid dozu
- Yüksek glukokortikoid doz
- Tedavi süresi > 3 ay
- Yaş > 60 yıl
- Kadın cinsiyet
- Düşük vücut ağırlığı Vücut kitle indeksi <24 kg / m²
- Düşük kemik mineral yoğunluğu

Önleme ve Tedavi

Glukokortikoidlerin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek veya en aza indirmek için yapılan herhangi bir müdahale, steroid tedavisi ile aynı zamanda başlatılmalıdır. Farmakolojik olmayan önlemlerin başında, yaşam tarzı modifikasyonları ve steroid dozunun gerektiği ve mümkün olduğu en küçük doz olacak şekilde ayarlanması önemlidir. Lokal ve inhale tedaviler, sistemik tedaviden daha az kemik kaybına neden olabilir. Her gün kullanım yerine gün aşırı verilen GK tedavisi daha güvenli olabilir. Yaşam tarzı modifikasyonları içinde düzenli egzersizler beslenme ile ilgili önlemler önemlidir. Sigara, alkol, tuz tüketimi konusunda tam kısıtlama yapılmalıdır. D vitamini ve kalsiyum takviyeleri, hem postmenopozal osteoporoz hem de GOP'da kemik kaybı ve kırıkları önlemek için sıklıkla önerilir. Her iki durumda da KMY üzerinde olumlu etkileri olmasına rağmen (23,24), sadece D vitamini ve kalsiyum takviyesinin kırık riski üzerine etkisi zayıftır (25).

Ancak, glukokortikoidler hem bağırsak kalsiyum absorpsiyonunu hem de böbrek kalsiyum taşınmasını engellediğinden, genellikle 1000-1500 mg elemental kalsiyum ve 800-1200 IU kolekalsiferol içeren takviyeler önerilmektedir (26) ve 50 nmol / L'den fazla olan 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları hedeflenmelidir. GOP'lu veya GOP riski taşıyan hastalarda farmakolojik müdahalelerin etkinliği için kanıtlar sınırlıdır ve optimum tedavi stratejileri ile ilgili belirsizlik vardır. Bazı araştırmalar önleme (yani, steroid tedavisine başlamadan önce müdahale) değerlendirmek üzere tasarlanmışken, diğerleri terapötik çalışmalar ya da önleme ve tedavinin kombinasyonları olarak tasarlanmıştır. Bununla birlikte, şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalarda, kırık son nokta olarak kullanılmamıştır ve çoğu çalışma, kırığa ilişkin güvenilir veriler sunmak için yeterli güce sahip değildir. GOP'lu hastalarda kullanılacak ilaç türü, zamanlama, optimum doz ve tedavi süresi ile ilgili devam eden tartışmalar bulunmaktadır. Bisfosfonatlar kemik yüzeyine bağlanır ve aktif olarak resorbe osteoklastlarda apoptozu indükleyerek kemik döngüsünü azaltır ve bu da osteoblast aktivitesinde bir azalmaya neden olur. Postmenopozal ve erkek osteoporozunda, alendronat, risedronat ve zoledronik asit gibi bisfosfonatların KMY'yi artırdığı ve vertebral ve non-vertebral kırık riskini azalttığı bildirilmiştir (27,28).

GOP önleme ve tedavisinde de oral ve intravenöz bisfosfonatların etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Alendronat (29), risedronat (30), zoledronik asit (31), etidronat (32) glukokortikoid alan hastalarda omurga ve kalçada kemik kaybını önler veya KMY'yi artırır.

Bununla birlikte, kural olarak, GOP da bisfosfonata bağlı vertebral ya da kalça KMY'deki değişiklikler postmenopozal osteoporozlu veya erkek osteoporozuna kıyaslandığında daha az belirgindir (18).

Bisfosfonatların, gebelik ve fötüs üzerine olabilecek etkileri tam olarak bilinmediğinden doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı gerektiğinde dikkatli olmak gerekir.

GOP da teriparatid tedavisi ile ilgili farklı dozlarda ve 12-36 aylık periyotlarda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (33,34).

Saag ve ark.'larının çalışmasında, en az üç ay steroid tedavisi alan hastalara randomize olarak teriparatid veya alendronat tedavisi verilmiştir. Hastaların 3 yıl sonra lomber vertebra ve femur KMY'ü değerlendirildiğinde, teriparatid grubunda alendronat grubuna göre daha fazla artma olduğu tespit edilmiştir (34).

GOP önlemek için anti-sklerostin, anti-DKK1 tedavileri ve osteokalsin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (18).

Sonuç olarak GK kullanan hastalarda GOP önleme ve tedavisi konusunda erken müdahalede bulunmak önemlidir. GK en istenmeyen yan etkilerinden biri olan kemik kaybının, GK tedavisi başladıktan hemen sonra başladığı bilinmeli ve kemik kaybını önlemek için yaşam tarzı değişiklikleri, D vitamini, kalsiyum takviyeleri yanında bisfosfonatların önleyici ve tedavi edici etkilerinden yararlanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. *The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)*. *Bone* 2011; 49: 493-98.
2. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008; 197: 1-10.
3. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012; 41: 183-90.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10): 777-87.
5. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep; 1(1): 59-70.
6. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced Osteoporosis: Mechanisms and Clinical Implications. *The American Journal of Medicine* 2010; 123, 877-884.
7. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383-89.
8. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (1): 208-14.
9. Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of GC-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(7 Suppl): 2-6.
10. Olney RC. Mechanisms of impaired growth: effect of steroids on bone and cartilage. *Horm Res* 2009; 72 Suppl 1: 30-5.
11. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443: 39-47.
12. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008; 99: 23-43.
13. Goemaere S, Liberman UA, Adachi JD, et al. Incidence of non-vertebral fractures in relation to time on treatment and bone density in glucocorticoid-treated patients: a retrospective approach. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 170-75.
14. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early

- symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1671–77.
15. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int* 1999; 9: 206–13.
 16. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 43–9.
 17. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 92–108.
 18. Markus J Seibel, Mark S Cooper, Hong Zhou. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep; 1(1):59–70.
 19. Jacobs JW, de Nijs RN, Lems WF, Geusens PP, Laan RF, Huisman AM, et al. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *J Rheumatol* 2007; 34 (5): 1051–7.
 20. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–503.
 21. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2257–76.
 22. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–26.
 23. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1740–51.
 24. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–66.
 25. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1645–49.
 26. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 23–6.
 27. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16–37.
 28. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012; 50: 289–95.
 29. 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: 292–99.
 30. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–18.
 31. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253–63.
 32. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–87.
 33. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627–33.
 34. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.