Investigation of Pharmacological Interventions in the Treatment of Glucocorticoids-Induced Osteoporosis: A Narrative Review

Kharazmkia A[1], Hasanvand A[2*]
1.Associate Professor, Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
2.Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, dr.hasanvand@yahoo.com

Received: *2024/10/5* Accepted: *2025/4/10*

Abstract

Background: Glucocorticoids are widely used in the treatment of inflammatory diseases. However, their use is associated with numerous side effects, the most significant of which is osteoporosis. Vertebral bones, the neck, the thigh, and particularly spongy bones are more commonly affected by glucocorticoids-induced osteoporosis than other types of bones.

Materials and Methods: To gather the necessary information, articles from the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases were reviewed, and appropriate articles were selected as reference sources for this research.

Results: Glucocorticoids lead to osteoporosis by activating osteoclasts and inhibiting important signaling pathways, e.g., Wnt/β-catenin, PPAR-γ2, and BMP-2, which reduces osteoblastogenesis and increases the secretion of inhibitors such as sclerostin and Dkk-1. Drugs such as vitamin D, calcium, statins, bisphosphonates, denosumab, and romosuzumab prevent glucocorticoids-induced osteoporosis by counteracting these effects and stimulating bone density.

Conclusion: To prevent glucocorticoid-induced osteoporosis, especially in the elderly, it is advised to concurrently use vitamin D and calcium supplements, strontium ranelate, bisphosphonates, denosumab, and romosozumab alongside glucocorticoid medications.

Keywords: Glucocorticoids, Osteoporosis, Pharmacological Interventions.

***Citation:** Kharazmkia A, Hasanvand A. Investigation of Pharmacological Interventions in the Treatment of Glucocorticoids-Induced Osteoporosis: A Narrative Review. Yafte. 2025; 27(2):11-30.

Correspondence Address: Khorramabad, Lorestan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology.
Email: dr.hasanvand@yahoo.com

بررسی مداخلات فارماکولوژیک در درمان استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها: یک مطالعه مروری روایتی

علی خوارزم‌کیا[1]، امین حسنوند[2*]

۱- دانشیار، گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۷ / شماره ۲ / تابستان ۱۴۰۴ / مسلسل ۱۰۴

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۷/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۲۱

مقدمه: گلوکوکورتیکوئیدها جهت درمان بیماری‌های التهابی به میزان زیادی مورد مصرف قرار می‌گیرند. بررسی‌ها نشان داده است که مصرف این داروها با عوارض جانبی زیادی همراه می‌باشد، که مهمترین عارضه آنها، استئوپورز می‌باشد. استخوان مهره‌ها، گردن، ران و عمدتاً استخوان‌های اسفنجی بیشتر از سایر استخوان‌ها می‌توانند درگیر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها شوند.

مواد و روش‌ها: جهت جمع‌آوری اطلاعات لازم با بررسی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی **PubMed**، **Scopus**، **Web of Science** و **Google Scholar**، مقالات مناسب و مورد نظر، به عنوان منابع استنادی جهت استفاده در این تحقیق انتخاب گردیدند.

یافته‌ها: گلوکوکورتیکوئیدها با فعال کردن استئوکلاست‌ها و مهار مسیرهای سیگنالینگ مهم مانند**Wnt/β-catenin** ، **PPAR-γ2** و **BMP-2**، کاهش استئوبلاستوژنز و افزایش ترشح مهارکننده‌هایی مثل اسکلروستین و**Dkk-1** ، منجر به پوکی استخوان می‌شوند. داروهایی مانند ویتامین**D**، کلسیم، استاتین‌ها، بیسفوسفونات‌ها، دنوزوماب و روموسوزوماب با مقابله با این اثرات و تحریک تراکم استخوان، از استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها جلوگیری می‌کنند.

بحث و نتیجه‌گیری: گلوکوکورتیکوئیدها از طریق مسیرهای مختلفی باعث استئوپورز می‌شوند، و پیشنهاد می‌گردد که جهت پیشگیری از استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، بخصوص در افراد سالمند، بهتر است که همزمان با مصرف داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، از داروهای ویتامین **D** و کلسیم، استراتینوم رانلات، داروهای خانواده بیسفوسفونات‌ها، دنوزوماب و روموسوزوماب استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: استئوپورز، گلوکوکورتیکوئیدها، مداخلات فارماکولوژیک.

***آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.**

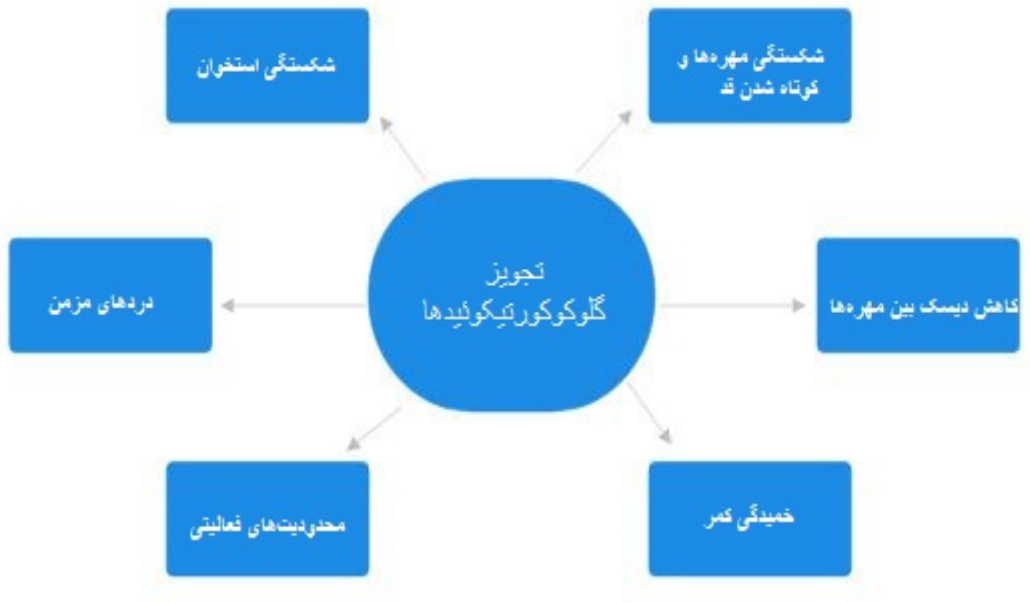
پست الکترونیک: dr.hasanvand@yahoo.com

مقدمه

یکی از مهمترین دسته‌های دارویی که جهت درمان التهاب و بیماری‌های خودایمنی تجویز می‌شود، خانواده گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد (۱،۲). از داروهای خانواده گلوکوکورتیکوئیدها می‌توان به داروهایی از جمله دگزامتازون (۳)، هیدروکورتیزون (۴)، بکلومتازون (۵)، بتامتازون (۶)، متیل پریدنیزولون (۷) و ... اشاره کرد. از مهمترین موارد تجویز این داروها می توان در درمان آسم (۸)، بیماری‌های التهابی (۹)، اگزما (۱۰)، پسوریازیس (۱۱)، روماتیسم مفصلی (۱۲)، سرطان (۱۳) و ... اشاره نمود.

بررسی‌های اپیدمیولوژیک مشخص کرده است که جهت درمان طیف بسیاری از بیماری‌ها، در ۲/۵ درصد از افراد سالمند جامعه (سنین بین ۷۰ تا ۷۹)، از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌گردد (۱۴). همچنین مشخص شده است که در حدود یک درصد از کل مردم ایالات متحده از گلوکوکورتیکوئیدها بصورت طولانی مدت استفاده می‌کنند (۱۵). با این اوصاف، مشخص شده است که با وجود اثرات درمانی مفید این دسته از داروها، عوارض جانبی خطرناکی از جمله دیابت (۱۶)، افزایش فشار خون (۱۷)، گلوکوم (۱۸)، آتروفی پوست (۱۹)، اختلالات آدرنال (۲۰)، اختلالات سایکوتیک (۲۱)، زخم معده (۲۲)، میوپاتی (۲۳) و استئوپروز (۲۴) در مصرف طولانی‌مدت این داروها دیده می‌شود.

پوکی استخوان یا استئوپورز یکی از مهمترین اختلالات متابولیک شایع است که می‌تواند با کاهش توده استخوانی، تغییر شکل استخوان و درنهایت با دردهای مزمن و محدودیت‌های فعالیتی در افراد همراه شود (۲۵). شکستگی مهره‌ها و کوتاه شدن قد به مرور زمان (۲۶)، شکستگی استخوان ناشی از پوکی استخوان (۲۷)، خمیدگی کمر (می‌تواند بعلت پوکی استخوان و یا شکستگی مهره‌ها ناشی از پوکی استخوان باشد که در طول زمان ایجاد می‌شود) (۲۸)، کاهش دیسک بین مهره‌ها (۲۹) و دردهای مزمن (۳۰) از مهمترین عوارض پوکی استخوان می‌باشد (شکل یک).



شکل ۱. عوارض جانبی ناشی از تجویز گلوکوکورتیکوئیدها

شیوع ایجاد شکستگی ناشی از استئوپروز در بیمارانی که بصورت دراز مدت از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌کنند، به بیش از ۳۰ تا ۵۰ درصد می‌رسد، و این در حالیست که با افزایش فعالیت استئوکلاستوژنز و بقای استئوکلاست‌ها، مهار استئوبلاستوژنز و القاء آپوپتوز استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها، خطر ایجاد شکستگی کامل، بعد از ترک برداشتن استخوان، بصورت معناداری می‌تواند افزایش یابد (۳۱). استخوان مهره‌ها، گردن و ران بصورت خاص نسبت به مصرف گلوکوکورتیکوئیدها حساس بوده و سریع دچار کاهش تراکم استخوانی می‌شوند، این در حالیست که استخوان ناحیه ساعد کمتر درگیر این نوع بیماری می‌شود؛ که مشخص کننده این موضوع است که عمدتاً استخوان‌های اسفنجی بیشتر از سایر استخوان‌ها می‌توانند درگیر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها شوند (۳۲،۳۳). بررسی‌های اپیدمیولوژیک مشخص کرده‌اند که کاهش تراکم استخوان‌ها و افزایش ریسک شکستگی در افراد مختلف می‌تواند ناشی از تجویز دوز بالا و متوسط خوراکی گلوکوکورتیکوئیدها در مصرف مداوم و یا مصرف آنها به مدت سه تا شش ماه و یا بیشتر باشد (۳۴،۳۵). همچنین بررسی‌های دیگر نشان داده است که در هنگام مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در دوز کمتر از ۲/۵ میلی‌گرم در روز، ریسک استئوپورز و شکستگی ناحیه ستون فقرات و لگن در فرد افزایش می‌یابد (۳۶). همچنین بررسی‌ها نشان داده است که تجویز دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی نیز می‌توانند باعث افزایش ریسک استئوپروز و شکستگی استخوان شوند (۳۷). استئوپورز ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها دارای یک فاز سریع و یک فاز آهسته است. در فاز سریع که معمولا در سال اول اتفاق می‌افتد، بین ۶ تا ۱۲ درصد از تراکم استخوان در ستون فقرات کاهش می‌یابد و در فاز آهسته که بعد از مصرف دارو در سال دوم اتفاق می‌افتد، این کاهش تراکم آهسته‌تر بوده، ولی بصورت مداوم اتفاق می‌افتد و در مصرف طولانی‌مدت می‌توانند موجب شیوع شکستگی بین ۳۰ تا ۵۰ درصد شوند (۳۹، ۳۸، ۳۱). همچنین مشخص شده است که گلوکوکورتیکوئیدها موجب تغییر فلور طبیعی روده می‌شوند و امکان اختلال در جذب را افزایش می‌دهند و می توان آنرا به عنوان یک هدف درمانی جدید برای پیشگیری از استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها در نظر گرفت (۴۰). با این اوصاف، در یک مطالعه بزرگ که در کشور دانمارک انجام شده است، مشخص گردید که مصرف موضعی گلوکوکورتیکوئیدها، نمی‌تواند سبب بالا رفتن افزایش ریسک استئوپروز و شکستگی استخوان شود (۴۱).

استئوبلاست‌ها، سلول‌های استخوان ساز و استئوکلاست‌ها، سلول‌های جذب کننده استخوان، نقش اصلی را در متابولیسم استخوان بازی می‌کنند (۴۲). بررسی‌ها نشان داده است که داروهای خانواده گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند مسیرهای سیگنالینگ مختلفی را که در تمایز استئوبلاست‌ها نقش دارند، مهار کنند (۴۳). از جمله این مسیرهای سیگنالینگ می‌توان به مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin، گیرنده PPAR-γ2 و پروتئین BMP-2 اشاره نمود (۴۴،۴۵). بازسازی استخوان و هموستاز آن در بزرگسالی، از مهمترین فعالیت‌های پروتئین BMP-2 در بدن می‌باشد (۴۶). همچنین، گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش ترشح اسکلروستین و پروتئین Dkk-1، موجب مهار اتصال Wnt به پروتئین‌های مربوط به گیرنده لیپوپروتئین ۵ و ۶ شده و با بی ثبات نمودن β-catenin باعث کاهش استئوبلاستوژنز می‌شوند (۴۷). اسکلروستین که

آنتاگونیست مسیر سیگنالینگ Wnt می‌باشد، توسط استئوسیت‌های بالغ بیان می‌شود و می‌تواند باعث تحلیل استخوان در بدن شود، و در صورتیکه بیان و یا ترشح آن را بتوان مهار کرد، تراکم استخوان در بدن به مقدار قابل توجهی می‌تواند افزایش یابد (۴۸). مطالعات نشان داده است که تجویز گلوکوکورتیکوئیدها باعث ترشح اسکلروستین می‌شوند، و این اسکلروستین با افزایش فعایت RANKL می‌تواند باعث کاهش مقدار استئوپروتگرین در بدن گردد. با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها و بر هم خوردن نسبت تعادل RANKL به استئوپروتگرین، افزایش تمایز و بلوغ استئوکلاست‌ها و همچنین کاهش آپوپتوز آنها اتفاق می‌افتد و در نهایت باعث افزایش تحلیل استخوان و القاء استئوپورز می‌شوند (۴۹،۵۰). مهمترین داروهای مورد استفاده در درمان استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها (جدول ۱)، شامل ویتامین D و کلسیم، استرانتیوم رانلات، بیسفوسفونات ها، مهارکننده های RANKL و مهارکننده های اسکلروستین است (۳۶،۵۱).

جدول ۱. داروهای موثر بر پیشگیری و درمان پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها

دارو	مکانیسم اثر دارو
ویتامین D	فعال کردن پروتئین‌ها و کانال‌های جذب کننده کلسیم (۶۱ و ۶۲) هموستاز کلسیم (۶۳) مهار رشد و تکثیر استئوکلاست‌ها و القاء آپوپتوز آنها (۶۴) افزایش فعالیت استئوبلاست‌ها (۶۵) افزایش سطح استئوپروتگرین و کاهش سطح RANKL در بدن و افزایش جذب کلسیم (۶۶ و ۶۷)
کلسیم	افزایش ذخیره کلسیم به عنوان منبع اصلی استخوان (۶۶ و ۶۷) افزایش تراکم استخوانی (۶۶ و ۶۷) ساخت استخوان (۶۶ و ۶۷)
استراتینوم رانلات	افزایش بیان پروتئین استئوپروتگرین (۶۹-۷۱) مهار فعالیت استئوکلاست‌ها و RANKL(۶۹ و ۷۲) افزایش حساسیت گیرنده‌های کلسیمی (۷۲ و ۷۴) افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin (۷۵) افزایش تراکم استخوانی (۷۹)
بیسفوسفونات‌ها	القای آپوپتوز در استئوکلاست‌ها (۸۲) اثرات محافظتی در غضروف‌ها و استخوان‌ها (۸۳ و ۸۴) کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی (۸۶)
دنوزوماب	مهار RANKL (۹۰) مهار رشد استئوکلاست‌ها (۹۵) کاهش بقاء استئوکلاست‌ها (۹۶) کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی (۹۷)
روموسوزوماب	مهار فعالیت اسکلروستین (۱۰۷) افزایش فعالیت شدن مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin (۱۰۸ و ۱۰۹) مهار تحلیل استخوان و افزایش تراکم استخوانی (۱۱۰)

یکی از نکات مهم در درمان پوکی استخوان وجود ترس تجویز آنها و همچنین عدم پذیرش این داروها در بیماران است. با این حال، عوارض جانبی این داروها که می‌توان به آنفولانزا، یا حالت‌های تهوع و استفراغ و سرگیجه اشاره نمود، بسیار خوش خیم و گذرا بوده و پیشنهاد می‌گردد که جهت افزایش پذیرش بیماران، اطلاعات لازم در اختیار بیماران قرار گیرد (۵۲). روش‌های آزمایشگاهی تشخیص استئوپروز شامل شمارش سلول‌های خونی، بررسی سطح کلسیم، فسفر، پتاسیم، ویتامین D، تست آنزیم‌های کبدی و کلیوی و نیز بررسی تست هورمون تیروئید است. (جدول ۲)

جدول ۲. تست های آزمایشگاهی جهت ارزیابی پوکی استخوان

تست های آزمایشگاهی جهت ارزیابی پوکی استخوان
شمارش سلول‌های خونی
بررسی سطح فسفر
بررسی سطح پتاسیم
بررسی سطح ویتامین D
بررسی آنزیم‌های کبدی و کلیوی
تست دانسیتومتری ستون فقرات و ران

همچنین تست دانسیتومتری ستون فقرات و ران با روش DXA، یک روش کلینیکی برای بررسی چگالی (دانسیته) استخوان بوده، که بصورت T-Score و Z-Score گزارش می‌شود. لازم به ذکر است که T-Score جهت بررسی تراکم استخوان فرد مورد مطالعه در مقایسه با افراد نرمال می‌باشد و مقدار این پارامتر بین ۱/۱- تا ۲/۴-، نشان دهنده کاهش تراکم استخوان و مقدار ۲/۵- و کمتر از آن مشخص کننده پوکی استخوان می‌باشد. در تست Z-Score تراکم استخوان فرد مورد مطالعه با افراد هم سن و همجنس خود مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و بیشتر جهت بررسی در کودکان، نوجوانان و زنانی که هنوز دچار یائسگی نشده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرند، و نمره Z بالای ۲/۰ – طبیعی است. با وجود مطالعات گسترده در زمینه استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، هنوز شکاف‌های دانشی قابل توجهی در مورد اثربخشی و ایمنی مداخلات فارماکولوژیک مختلف وجود دارد. اگرچه داروهایی مانند بیس‌فسفونات‌ها، دنوزوماب و عوامل آنابولیک به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، نتایج این مطالعات در برخی موارد متناقض بوده و مقایسه مستقیم بین این مداخلات به دلیل تفاوت در طراحی مطالعات، جمعیت‌های مورد بررسی و پیامدهای اندازه‌گیری‌شده، دشوار است. علاوه بر این، شواهد محدودی در مورد نقش درمان‌های ترکیبی یا جدیدتر مانند عوامل ضداسکلروستین در مدیریت استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد. بنابراین، انجام یک مطالعه مروری روایتی می‌تواند به جمع‌بندی و یکپارچه‌سازی دانش موجود کمک کرده، نقاط قوت و ضعف مداخلات فارماکولوژیک مختلف را شناسایی کند و جهت‌گیری‌های آینده را برای تحقیقات بیشتر مشخص نماید. هدف این مطالعه، بررسی جامع مداخلات فارماکولوژیک در درمان استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها و ارائه یک مرور سیستماتیک از شواهد موجود است تا به سوالات کلیدی در مورد انتخاب بهترین گزینه‌های درمانی پاسخ دهد.

مواد و روش‌ها

برای جمع‌آوری اطلاعات لازم، به طور سیستماتیک در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar جستجو صورت گرفت. استراتژی جستجو با استفاده از کلمات کلیدی ترکیبی بصورت "AND" و "OR" طراحی شد تا مقالات مرتبط با موضوع بهینه‌تر شناسایی شوند. کلمات کلیدی مورد استفاده عبارت بودند

از Glucocorticoids، Osteoporosis، Osteoporosis mechanism، Clinical trial، Osteoporosis treatment و Pharmacology of drugs used in osteoporosis treatment.

تمام کلمات کلیدی به زبان انگلیسی مورد جستجو قرار گرفتند و در مرحله اول، ۱۵۳ مقاله مرتبط با موضوع شناسایی شدند. پس از بررسی عنوان، چکیده و متن مقالات، و همچنین اعمال معیارهای موردنظر، ۱۱۵ مقاله که با هدف مطالعه سازگار بودند، برای تحلیل انتخاب شدند. این مطالعه به شکل یک مرور روایی (Narrative Review) طراحی شده است که هدف آن بررسی و تحلیل دانش موجود در زمینه پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید، مکانیسم‌های آن و روش‌های درمانی مرتبط است. لازم به ذکر است که معیارهای انتخاب مقالات شامل معتبر بودن منابع، مرتبط بودن با موضوع و تأکید بر مطالعات اخیر بود. این رویکرد به منظور تضمین کیفیت بالای اطلاعات مورد استفاده و ارائه یافته‌های بروز در حوزه مورد نظر اتخاذ شد (شکل دو).



شکل ۲. شماتیک نحوه انجام مطالعه

یافته ها

ویتامین D و کلسیم

مصرف همزمان ویتامین D و کلسیم می‌تواند باعث کاهش از دست دادن تراکم استخوانی در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها شود (۵۴, ۵۳). بررسی‌ها نشان داده است که مصرف ۷۰۰ تا ۸۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D در روز می‌تواند از حدود یک چهارم شکستگی‌های بدن پیشگیری کند (۵۵). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ویتامین D و کلسیم بایستی بصورت پیشگیرانه در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها مصرف شود (۵۶). همچنین مشخص شده است که در زمانیکه سطح ویتامین D در بدن کافی باشد، سطح جذب کلسیم از روده‌ها به بیش

از ۳۰ درصد افزایش می‌یابد و از طرفی دیگر باعث کاهش سطح LDL-C خواهد شد (۵۹-۵۷). همچنین مشخص شده است که ارتباط قوی و معکوس بین غلظت 25(OH)D و سرطان کولورکتال در جمعیت ایرانی وجود دارد (۶۰). ویتامین D با فعال کردن چندین پروتئین و کانال، باعث تنظیم و افزایش بازجذب کلسیم می‌شود. کانال کاتیونی TRPV6 که در مجرای انتروسیت‌ها قرار دارد، یکی از مهمترین کانال‌های ورود کلسیم می‌باشد که توسط فرم فعال ویتامین D، یعنی یک و بیست و پنج-دی هیدروکسی ویتامین D فعال می‌گردد (۶۱،۶۲). ویتامین D با اثر بر روی استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها، استئوسیت‌ها و همچنین نسبت تعادل RANKL به استئوپروتگرین، می تواند نقش مهمی را در هموستاز کلسیم بدن داشته باشد (۶۳). ویتامین D، از یک طرف می‌تواند باعث مهار رشد و تکثیر استئوکلاست‌ها و القاء آپوپتوز آنها شود (۶۴)، و از طرفی دیگر، می‌تواند باعث افزایش فعالیت استئوبلاست‌ها شود (۶۵). مطالعات مختلفی نشان داده است که ویتامین D بخوبی می‌تواند باعث افزایش سطح استئوپروتگرین و کاهش سطح RANKL در بدن شود، که در نهایت باعث افزایش جذب کلسیم، ساخت استخوان و افزایش تراکم استخوانی می‌شود (۶۶،۶۷). ویتامین D بصورت فراورده‌های قرص، کپسول، محلول خوراکی و تزریقی در دسترس است. کلسیم نیز بصورت کلسیم گلوکونات (بصورت قرص و کپسول)، کلسیم استات (بصورت کپسول، قرص و محلول خوراکی)، کلسیم سیترات (قرص و گرانول) در دسترس می‌باشد. همچنین ترکیب ویتامین D و کلسیم بصورت اشکال داروئی قرص و کپسول در بازار داروئی وجود دارد.

استرانتیوم رانلات

استرانتیوم رانلات یک نمک دو ظرفیتی از رانلیک اسید بوده (۶۸)، که بخوبی می‌تواند باعث افزایش بیان سطوح mRNA و پروتئین استئوپروتگرین و مهار فعالیت استئوکلاست‌ها و RANKL شود (۷۱-۶۹). بررسی‌های دیگر نشان داده است که استراتینوم رانلات با افزایش فعالیت آپوپتوزی استئوکلاست‌ها می‌تواند باعث مهار فعالیت و رشد آنها گردد (۶۹،۷۲). در یک کارآزمایی بالینی مشخص گردید که مصرف ۲ گرم در روز استرانتیوم رانلات می‌تواند باعث کاهش خطر شکستگی مهره در افراد مبتلا به پوکی استخون شود (۷۳). چندین مطالعه نیز مشخص کرده‌اند که استرانتیوم رانلات می‌تواند باعث فعال شدن گیرنده حساس کلسیمی و افزایش بیان آلکالین فسفاتاز شود (۷۲،۷۴). استرانتیوم رانلات بخوبی می‌تواند مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin را فعال کند و از این طریق می‌تواند نقش مهمی را در حفظ تراکم استخوانی افراد داشته باشد (۷۵). مطالعات نشان داده است که استرانتیوم رانلات، باعث افزایش تراکم استخوان در بافت استخوانی کورتیکال می‌شود و از استئوپورز ناشی از مصرف گلکوکورتیکوئیدها جلوگیری کند (۷۶،۷۷). استرانتیوم رانلات از یک طرف، توانایی مهار آپوپتوز سلول‌های پیش‌ساز استئوبلاست و سلول های بنیادی مغز استخوان را دارد و از طرف دیگر، باعث افزایش رشد و تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان نیز می‌شود (۷۸). مشخص شده است که استفاده از دگزامتازون می‌تواند باعث مهار بیان چندین نشانگر استئوژنزیس گردد، با این اوصاف، استرانتیوم رانلات با از بین بردن این اثر بازدارندگی بر روی این نشانگرهای استئوژنزیس، موجب افزایش تمایز و رشد استخوان و درنهایت افزایش تراکم

استخوانی می‌گردد (۷۹). استرانتیوم رانلات بصورت قرص و ساشه در دسترس است.

بیس‌فوسفونات‌ها

بیس‌فسفونات‌ها داروهای با عوارض جانبی کم و اثربخشی بالا بوده که بخوبی می‌توانند در پیشگیری و کاهش ریسک شکستگی در بیماران، مورد استفاده قرار گیرند (۸۰). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که هدف آن بررسی اثربخشی بیس‌فسفونات‌ها با مقایسه میزان شکستگی در طول زمان و در جهت درمان پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید بود، مشخص گردید که در زنان بالای ۶۵ سال، مصرف آلندرونات و ریزدرونات هر دو باعث کاهش شکستگی‌های بالینی مهره‌ای و غیرمهره‌ای می‌شوند (۸۱). بیس‌فسفونات‌ها به صورت کلی موجب القای آپوپتوز در استئوکلاست‌ها می‌شوند و در نتیجه فعالیت بیس‌فسفونات‌ها، سلول-های استخوانی در برابر القای تاخیر رشد و آپوپتوز ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، حفظ و نگهداری می‌شوند (۸۲). بررسی‌ها نشان داده‌اند که بیسفوسفونات‌ها علاوه بر اثرات ضدالتهابی، دارای اثرات محافظتی در غضروف‌ها و استخوان‌ها نیز هست (۸۳،۸۴). در سال ۲۰۱۵، یک مطالعه نشان داد که خانواده بیسفوسفونات‌ها روی غلظت استئوپروتگرین و RANKL تاثیری نداشته (۸۵) و این داروها بیشتر بر روی سایتوکین‌های التهابی موثرند (۸۶). با این اوصاف، مصرف آلندرونات خوراکی (۱۰ میلی گرم در روز یا ۷۰ میلی گرم یک بار در هفته)، ریزدرونات (۵ میلی گرم در روز یا ۳۵ میلی گرم یک بار در هفته) و زولدرونات وریدی (۵ میلی گرم یک بار در سال از طریق انفوزیون داخل وریدی) می‌توانند باعث افزایش تراکم استخوان در ستون فقرات و استخوان ران در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها شوند (۸۸, ۸۷). بررسی‌ها نشان داده است که مصرف درازمدت بیسفوسفونات‌ها موجب تجمع آنها در استخوان می-شوند و در صورت توقف مصرف دارو، اثرات ضد شکستگی آن تا مدت‌ها در استخوان‌ها باقی می‌ماند (۸۹). داروهای این دسته نیز بصورت قرص، محلول خوراکی و تزریقی در دسترس می‌باشند. داروی پامیدرونات نیز بصورت پودر در دسترس است.

مهارکننده‌های RANKL

مهمترین داروی مهار کننده RANKL، دنوزوماب می‌باشد که یک مونوکلونال آنتی‌بادی می‌باشد و می-تواند در درمان موارد مختلف پوکی‌استخوان مورد استفاده قرار گیرد (۹۰). بررسی‌ها نشان داده است که RANKL با اتصال به گیرنده اختصاصی خود باعث افزایش رشد، تکثیر و همچنین افزایش بقاء استئوکلاست‌ها گردد (۹۱). همچنین مشخص شده است که لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های مایع سینوویال می‌توانند باعث افزایش بیان RANKL شده و از طریق افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی موجب از دست دادن تراکم استخوانی در بدن شوند (۹۲). افزایش سطح RANKL، میزان سطح β-catenin در استئوکلاست ها را کاهش می‌دهد، که برای تبدیل استئوکلاست به استئوکلاست‌های بالغ، این فرایند کاهشی β-catenin لازم و ضروری است (۹۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۳ انجام شده است، مشخص گردید که دنوزوماب با مهار RANKL بخوبی می-تواند باعث مهار از دست رفتن تراکم استخوانی در استخوان فمورال گردد (۹۴). دنوزوماب باعث مهار فعالیت استئوکلاست‌ها (۹۵)، کاهش بقاء استئوکلاست‌ها (۹۶) و سایتوکین‌های التهابی (۹۷) می‌شود. همچنین مشخص شده است که دنوزوماب می‌تواند باعث بهبود پوکی استخوان و ضایعات استخوانی در کودکان گردد و بیماری آنها را کنترل کند (۹۸). بررسی‌های دیگر نشان داده است که در

افرادی که پردنیزولون را با دوز ۷٫۵ میلی‌گرم بصورت روزانه مصرف می‌کنند، تجویز دوز ۶۰ میلی‌گرمی دنوزوماب در هر شش ماه یکبار بصورت زیرپوستی، می‌تواند باعث افزایش تراکم استخوان آنها شود (۹۹). همچنین گزارشات نشان داده است که، دنوزوماب در بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان، با مهار RANKL، باعث افزایش تراکم استخوانی می‌شود (۱۰۰). مشخص شده است که درصورت قطع مصرف داروی دنوزوماب در افراد تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، میزان ریسک استئوپورز و از دست دادن استخوان و در نتیجه آن، احتمال ریسک شکستگی افزایش می‌یابد (۱۰۱). دنوزوماب بطور اختصاصی به RANKL متصل می‌شود و تاثیر کمتری بر روی سیستم ایمنی بدن دارد (۱۰۲،۱۰۳). سازمان غذا و داروی ایالات متحده از سال ۲۰۱۸ مجوز درمان پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها را با داروی دنوزوماب صادر نموده است. این دارو بصورت محلول تزریقی در دسترس می‌باشد.

مهارکننده‌های اسکلروستین

اسکلروستین یک فاکتور مهم در کاهش تراکم استخوانی می‌باشد، که توسط استئوسیت‌ها ترشح می‌شود که با اتصال به رسپتور Wnt، باعث مهار مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin می‌شود (۴۸،۱۰۴). نشان داده شده است که فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin موجب افزایش تراکم استخوانی می‌شود، و مهار فعال شدن آن باعث کاهش تراکم استخوانی در بدن می‌گردد (۱۰۵). بررسی‌ها نشان داده است که هورمون پاراتیروئید و گلوکوکورتیکوئیدها موجب افزایش ترشح اسکلروتین می‌شوند که در نهایت باعث تاثیر منفی بر روی تراکم استخوانی بدن می‌شوند (۱۰۶). روموسوزوماب یک داروی آنتی‌بادی مونوکلونال مهارکننده اسکلروستین می‌باشد که جهت درمان استئوپورز مورد تایید قرار گرفته است (۱۰۷). این دارو با مهار فعالیت اسکلروستین، موجب فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin می‌شود که در نهایت با افزایش تراکم استخوانی همراه است (۱۰۸،۱۰۹). مطالعات مشخص کرده‌اند که مصرف روموسوزوماب در مردان و زنانی که دارای تراکم استخوانی کمی بودند، از یک طرف موجب مهار تحلیل استخوان می‌شود و از طرف دیگر، موجب افزایش ساخت و تراکم استخوانی در این افراد می‌گردد (۱۱۰). در یک مطالعه، مشخص شد که روموسوزوماب نسبت به آلندرونات باعث افزایش بیشتری در تراکم استخوانی در ناحیه ستون فقرات بدن می‌شود (۱۱۱). مطالعات مختلفی دیگری نشان داده‌اند که مصرف روموسوزوماب به مدت یکسال، می‌تواند به صورت معناداری باعث کاهش ریسک شکستگی در ستون مهره‌ها در بیماران شود (۱۱۲،۱۱۳). در مطالعه‌ای دیگر مشخص گردید که مردان دارای سابقه شکستگی و پوکی استخوان، با مصرف روموسوزوماب، مقدار تراکم استخوان در استخوان‌های هیپ و ستون فقرات، به میزان بالایی افزایش می‌یابد (۱۱۴). پژوهشگران نشان داده‌اند که روزموسوزوماب یک داروی مناسب و موثر برای درمان استئوپورز ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد (۱۱۵). داروی روموسوزوماب بصورت محلول تزریقی در دسترس می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

داروهای گلوکوکورتیکوئیدی یکی از مهمترین داروهای مورد تجویز در درمان بیماری‌های التهابی می باشد که دارای اثرات درمانی بالقوه می‌باشند. با این اوصاف، بایستی در نظر داشت که عوارض مصرف آنها بایستی تحت کنترل باشد، و توصیه می‌شود که

درصورت لزوم در تجویز این دسته دارویی، از اشکال داروهای که کاربرد موضعی دارند، از جمله کرم‌های موضعی، لوسیون، قطره چشمی، اسپری بینی و اسپری تنفسی استفاده شود و از تجویز داروهای گلوکوکورتیکوئیدی تزریقی اجتناب نمایند، تا از یک طرف میزان اثربخشی آنها در محل مربوطه افزایش یابد و از طرف دیگر دوز کمتری از داروهای گلوکوکورتیکوئیدی وارد جریان خون شود تا عوارض جانبی آنها کاهش یابد. استئوپورز یک بیماری شایع در افراد، بخصوص در سالمندان می‌باشد و با توجه به اینکه معمولا با افزایش سن بیماری‌های التهابی نیز افزایش می‌یابند، این افراد بیشتر در معرض این بیماری قرار می‌گیرند و بایستی میزان پوکی استخوان در این افراد بصورت روتین مورد بررسی قرار گیرد. پیشنهاد می‌گردد که جهت پیشگیری از استئوپورز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، بهتر است که همزمان با مصرف داروهای گلوکوکورتیکوئیدی و با توجه به شرایط بیمار، داروی مناسب از جمله داروهای ویتامین D و کلسیم، استراتینوم رانلات، داروهای خانواده بیسفوسفونات‌ها، دنوزوماب و روموسوزوماب استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان که شرایط را برای آماده سازی این تحقیق فراهم نموده است، تقدیر و تشکر می‌کنند.

تعارض منافع

بدینوسیله محققان اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافعی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

حمایت مالی

جهت انجام این تحقیق هیچگونه منبع مالی دریافت نگردیده است.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه و ایده اولیه: امین حسنوند، گردآوری داده‌ها: امین حسنوند و علی خوارزم‌کیا. نگارش دستنویس اولیه: امین حسنوند، تائید نسخه نهایی مقاله: علی خوارزم‌کیا.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه این پژوهش یک مقاله مروری است، ملاحظات اخلاقی موضوعیت ندارد.

References

1. Wang T, Liu X, He C. Glucocorticoid-induced autophagy and apoptosis in bone. Apoptosis. 2020;25(3):157-68. DOI: 10.1007/s10495-020-01599-0
2. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body J-J, Bruyère O, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adults: consensus recommendations from the Belgian bone club. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:908727. DOI: 10.3389/fendo.2022.908727
3. Feger M, Ewendt F, Strotmann J, Schäffler H, Kempe-Teufel D, Glosse P, et al. Glucocorticoids dexamethasone and prednisolone suppress fibroblast growth factor 23 (FGF23). J Mol Med. 2021;99:699-711. DOI: 10.1007/s00109-021-02036-8
4. Dineen RA, Martin-Grace J, Ahmed KMS, Taylor AE, Shaheen F, Schiffer L, et al. Tissue glucocorticoid metabolism in adrenal insufficiency: a prospective study of dual-release hydrocortisone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(12):3178-89. DOI: 10.1210/clinem/dgad370
5. Barberio B, Marsilio I, Buda A, Bertin L, Semprucci G, Zanini A, et al. Efficacy and safety of oral beclomethasone dipropionate and budesonide MMX versus 5-aminosalicylates or placebo in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231188549. DOI: 10.1177/17562848231188549
6. Guler A, Senol YC, Akpinar AE, Gunerhan G, Dalgic A. Comparison of the particulate steroids, betamethasone and methylprednisolone, in caudal steroid injection under ultrasound guidance. World Neurosurg. 2023;178:e421-e6. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.07.083
7. Zhu H-M, Li Y, Li B-Y, Yang S, Peng D, Yang X, et al. Effect of methylprednisolone in severe and critical COVID-19: Analysis of 102 cases. World J Clin Cases. 2020;8(23):5952-61. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i23.5952
8. Batrakova E, Kartashova O, Babaskina L, Pashanova O. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics. Allergol Immunopathol. 2022;50(1):68-74. DOI: 10.15586/aei.v50i1.481
9. Abe K, Ishikawa Y, Kita Y ,Yajima N, Inoue E, Sada K-e, et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):179. DOI: 10.1186/s13075-022-02869-9
10. Шакирова АТ, Салякаева АД, Койбагарова АА. Glucocorticosteroids in the local treatment of eczema. Eurasian Union Sci. 2022:32-5. Link
11. Bayrak ED, Aktas I. Glucocorticoid use in psoriatic arthritis and treatment outcomes: does the gender have a role? Egypt Rheumatol Rehabil. 2024;51:12. DOI:10.1186/s43166-024-00245-w

12. Cutolo M, Paolino S, Gotelli E. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis still on first line: the reasons. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(5):417-20. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1903319
13. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. Adv Exp Med Biol. 2015;872:315-33. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_14
14. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM. 2000;93(2):105-11. DOI: 10.1093/qjmed/93.2.105
15. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. Medicine. 2015;94(15):e647. DOI: 10.1097/MD.0000000000000647
16. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. Endocrinol Metab. 2017;32(2):180-9. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.180
17. Costello RE, Yimer BB, Roads P, Jani M , Dixon WG. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. Rheumatology. 2021;60(1):132-9. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa209
18. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Surv Ophthalmol. 2020;65(4):458-72. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002
19. Niculet E, Bobeica C, Tatu AL. Glucocorticoid-induced skin atrophy: the old and the new. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:1041-50. DOI: 10.2147/CCID.S224211
20. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021;374:n1380. DOI: 10.1136/bmj.n1380
21. Fani-Molky P, Bradley J, Cooper MS. Glucocorticoid-induced psychosis in children and adolescents: a systematic review. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2023;33(3):78-90. DOI: 10.1089/cap.2022.0077
22. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023. Link
23. Wu M, Liu C, Sun D. Glucocorticoid-induced myopathy: typology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Horm Metab Res. 2024;56(5):341-9. DOI: 10.1055/a-2246-2900
24. Chen M, Fu W ,Xu H, Liu CJ. Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2023;70:54-66. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.03.002
25. Jiang RX, Hu N, Deng YW, Hu LW, Gu H, Luo N, et al. Potential therapeutic role of spermine via Rac1 in osteoporosis: Insights from zebrafish and mice. Zool Res. 2024;45(2):367-80. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2023.371
26. Siminoski K, Warshawski R, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int.

2006;17(2):290-6. DOI: 10.1007/s00198-005-2017-y

27. Wang M, Seibel MJ. Approach to the patient with bone fracture: making the first fracture the last. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(12):3345-52. DOI: 10.1210/clinem/dgad345
28. Guo R, Li B, Zeng Z, Jiang X, Zhang D, Xie T, et al. Thoracolumbar kyphosis in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral compression fractures. Ann Transl Med. 2022;10(2):52. DOI: 10.21037/atm-21-6285
29. Iwasaki T, Kimura H, Tanaka K, Asahi K, Iseki K, Moriyama T, et al. Association between height loss and mortality in the general population. Sci Rep. 2023;13(1):3593. DOI:10.1038/s41598-023-30835-1
30. Paolucci T, Saraceni VM, Piccinini G. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. J Pain Res. 2016;9:177-86. DOI: 10.2147/JPR.S83574
31. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (8th ed). John Wiley & Sons; Publication. 2013:473-81. Link
32. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(8):437-47. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0
33. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002;13(10):777-87. DOI: 10.1007/s001980200108
34. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JWJ, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2007;56(1):208-14. DOI: 10.1002/art.22294
35. Van Staa T, Leufkens H, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2001;16(3):581-8. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.3.581
36. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2023;75(12):2088-102. DOI: 10.1002/art.42646
37. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Endocrine. 2018;61(1):7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2
38. Amiche M, Albaum J, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque L, Adachi J, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. Osteoporos Int. 2016;27(5):1709-18. DOI: 10.1007/s00198-015-3455-9
39. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a

randomized, controlled study. Ann Intern Med. 1993;119(10):963-8. DOI: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001

40. Schepper JD, Collins F, Rios-Arce ND, Kang HJ, Schaefer L, Gardinier JD, et al. Involvement of the gut microbiota and barrier function in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 2020;35(4):801-20. DOI: 10.1002/jbmr.3947
41. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. J Intern Med. 2005;257(4):374-84. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x
42. Uenaka M, Yamashita E, Kikuta J , Morimoto A, Ao T, Mizuno H, et al. Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo. Nat Commun. 2022;13(1):1066. DOI: 10.1038/s41467-022-28673-2
43. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and managing corticosteroid-induced osteoporosis. Open Access Rheumatol. 2021;13:177-90. DOI: 10.2147/OARRR.S282606
44. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, Kanazawa I, Yamauchi M, Yamamoto M, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH :potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun. 2009;379(2):261-6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.035
45. Ruzicska E, Poór G. [Diabetes and bone metabolism]. Orv Hetil. 2011;152(29):1156-60. DOI: 10.1556/OH.2011.29147
46. Wu M, Wu S, Chen W, Li Y-P. The roles and regulatory mechanisms of TGF-β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. Cell Res. 2024;34(2):101-23. DOI: 10.1038/s41422-023-00918-9
47. Song L, Liu M, Ono N, Bringhurst FR, Kronenberg HM, Guo J. Loss of wnt/β-catenin signaling causes cell fate shift of preosteoblasts from osteoblasts to adipocytes. J Bone Miner Res. 2012;27(11):2344-58. DOI: 10.1002/jbmr.1694
48. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. Bone. 2017;96:29-37. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.007
49. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANK, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther. 2007;9(1):S1. DOI: 10.1186/ar2165
50. Kang JH, Ko HM, Moon JS, Yoo HI, Jung JY, Kim MS, et al. Osteoprotegerin expressed by osteoclasts: an autoregulator of osteoclastogenesis. J Dent Res. 2014;93(11):1116-23. DOI: 10.1177/0022034514552677
51. Liang H, Zhao J, Tian T. Pharmacological interventions for glucocorticoid-induced osteoporosis: an umbrella review. Horm Metab Res. 2023;55(08):511-9. DOI: 10.1055/a-2112-1596

52. Curraj E, Gonzalez Rodriguez E. [Side effects of osteoporosis treatments: how to explain them to patients?]. Rev Med Suisse. 2023;19(823):746-51. DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.823.746
53. Deng J, Silver Z, Huang E, Zheng E, Kavanagh K, Panicker J. The effect of calcium and vitamin D compounds on bone mineral density in patients undergoing glucocorticoid therapies: a network meta-analysis. Clin Rheumatol. 2021;40:725-34. DOI: 10.1007/s10067-020-05294-y
54. Abbasnezhad A, Amani R, Hasanvand A, Yousefi Rad E, Alipour M, Saboori S, et al. Association of serum vitamin d concentration with clinical symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. J Am Coll Nutr. 2019;38(4):327-33. DOI: 10.1080/07315724.2018.1510349
55. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. Osteoporos Int. 2007;18(4):401-7. DOI: 10.1007/s00198-006-0293-9
56. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells GA, Tugwell P, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1998(2):CD000952. DOI: 10.1002/14651858.CD000952
57. Howe WR, Dellavalle R. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(19):1981. Link
58. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(19):1980-1. DOI: 10.1056/NEJMc072359
59. Asbaghi O, Kashkooli S, Choghakhori R, Hasanvand A, Abbasnezhad A. Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials. Obesity Med. 2019;15:100124. DOI:10.1016/j.obmed.2019.100124
60. Abbasnezhad A, Falahi E, Ghavamzadeh S, Beiranvand R, Talaiezadeh A, Hasanvand A, et al. Association between deficient levels of circulating vitamin D, dietary intake of vitamin D, calcium and retinol, and risk of colorectal cancer in an Iranian population: A case control study. Asia-Pac J Clin Oncol. 2022;18(1):118-26. DOI: 10.1111/ajco.13524
61. Walters JR, Balesaria S, Chavele KM, Taylor V, Berry JL, Khair U, et al. Calcium channel TRPV6 expression in human duodenum: different relationships to the vitamin D system and aging in men and women. J Bone Miner Res. 2006;21(11):1770-7. DOI: 10.1359/jbmr.060721
62. Pattanaungkul S, Riggs B ,Yergey A, Vieira N, O'fallon W, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1, 25-dihydroxyvitamin D [1, 25 (OH) 2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1, 25 (OH) 2D

action. J Clin Endocrinol Metabol. 2000;85(11):4023-7. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6938

63. Hou Y-C, Wu C-C, Liao M-T, Shyu J-F, Hung C-F, Yen T-H, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. Clin Chim Acta. 2018;484:179-91. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.035
64. Van Driel M, van Leeuwen JP .Vitamin D endocrine system and osteoblasts. Bonekey Rep. 2014;3:493. DOI: 10.1038/bonekey.2013.227
65. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. Bonekey Rep. 2014;3:495. DOI: 10.1038/bonekey.2013.229
66. Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, Labudzynskyi D, Veliky M. Vitamin D3 modulates impaired crosstalk between RANK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic prednisolone administration. Front Endocrinol. 2018;9:303. DOI: 10.3389/fendo.2018.00303
67. Li Y, Zhao P, Jiang B, Liu K, Zhang L, Wang H, et al. Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. J Orthop Surg Res. 2023;18:860. DOI:10.1186/s13018-023-04320-4
68. Zhao S, Wang X, Li N, Chen Y, Su Y, Zhang J. Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2725-34. DOI: 10.2147/DDDT.S82892
69. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. Bone. 2008;42(1):129-38. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.043
70. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med (Berl). 2001;79(5-6):243-53. DOI: 10.1007/s001090100226
71. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. Br J Pharmacol. 2009;157(7):1291-300. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x
72. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis: new insights into the associated signaling pathways. J Biol Chem. 2009;284(1):575-84. DOI: 10.1074/jbc.M801668200
73. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. Ann Rheum Dis. 2008;67(12):1736-8. DOI: 10.1136/ard.2008.094516
74. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation.

Biochem pharmacol. 2007;74(3):438-47. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.04.020

75. Wang B, Guo H, Geng T, Sun K, Zhang L, Lu Z, et al. The effect of strontium ranelate on titanium particle-induced periprosthetic osteolysis regulated by WNT/β-catenin signaling in vivo and in vitro. Biosci Rep. 2021;41(1):BSR20203003. DOI: 10.1042/BSR20203003
76. Yousef EM, El-moneam A, Mohammed S, Mansour BS, Noufal NR. Therapeutic effects of strontium ranelate and risedronate on a glucocorticoid-induced osteoporosis rat model: a comparative histological and morphometric study. Egypt J Histol. 2022.;46(4):1637-51. DOI:10.21608/ejh.2022.166542.1782
77. Sun P, Cai DH, Li QN, Chen H, Deng WM, He L, et al. Effects of alendronate and strontium ranelate on cancellous and cortical bone mass in glucocorticoid-treated adult rats. Calcif Tissue Int. 2010;86(6):495-501. DOI: 10.1007/s00223-010-9363-2
78. Dai L, Chen X, Xiong Y, Chen J, Li J, Li D, et al. Strontium gluconate potently promotes osteoblast development and restores bone formation in glucocorticoid-induced osteoporosis rats. Biochem Biophys Res Commun. 2021;554:33-40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.100
79. Aimaiti A, Wahafu T, Keremu A, Yicheng L, Li C. Strontium Ameliorates Glucocorticoid Inhibition of Osteogenesis Via the ERK Signaling Pathway. Biol Trace Elem Res. 2020;197(2):591-8. DOI: 10.1007/s12011-019-02009-6
80. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. Endocrine. 2015;49(3):628-34. DOI: 10.1007/s12020-015-0639-1
81. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. Osteoporos Int. 2013;24(1):263-9. DOI: 10.1007/s00198-012-2060-4
82. Van Offel J, Schuerwegh A, Bridts C, Stevens W, De Clerck L. Effect of bisphosphonates on viability, proliferation, and dexamethasone-induced apoptosis of articular chondrocytes. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):925-8. DOI: 10.1136/ard.61.10.925
83. Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, Khaldi L, Lelovas P, Vlamis J ,et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: an experimental study in a rabbit model of osteoarthritis. J Orthop Res. 2014;32(12):1646-51. DOI: 10.1002/jor.22712
84. Dearmin MG, Trumble TN, García A, Chambers JN, Budsberg SC. Chondroprotective effects of zoledronic acid on articular cartilage in dogs with experimentally induced osteoarthritis. Am J Vet Res. 2014;75(4):329-37. DOI: 10.2460/ajvr.75.4.329
85. Verde ME, Bermejo D, Gruppi A, Grenón M. Effect of bisphosphonates on the levels

of rankl and opg in gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease and post-menopausal osteoporosis. Acta Odontol Latinoam. 2015;28(3):215-21. Link

86. Iannitti T, Rosini S, Lodi D, Frediani B, Rottigni V, Palmieri B. Bisphosphonates: focus on inflammation and bone loss. Am J Ther. 2012;19(3):228-46. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318247148f
87. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body JJ, Bruyère O, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adults: consensus recommendations from the belgian bone club. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:908727. DOI: 10.3389/fendo.2022.908727
88. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, 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(1):202-11. DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W
89. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1555-65. DOI: 10.1210/jc.2009-1947
90. Yasuda H. RANKL, a necessary chance for clinical application to osteoporosis and cancer-related bone diseases. World J Orthop. 2013;4(4):207-17. DOI: 10.5312/wjo.v4.i4.207
91. McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S3. DOI: 10.1186/ar2167
92. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor κB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(2):259-69. DOI: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<259::AID-ANR4>3.0.CO;2-W
93. Wei W, Zeve D, Suh JM, Wang X, Du Y, Zerwekh JE, et al. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by β-catenin. Mol Cell Biol. 2011;31(23):4706-19. DOI: 10.1128/MCB.05980-11
94. Ning WH, Xu GZ, Wang JW. Effects of denosumab on bone mineral density around proximal femoral prosthesis after total hip replacement in postmenopausal osteoporotic patients. Zhongguo Gu Shang. 2023;36(11):1041-5. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.11.007
95. Zhang N, Zhang Z-K, Yu Y, Zhuo Z, Zhang G, Zhang B-T. Pros and cons of denosumab treatment for osteoporosis and implication for RANKL aptamer therapy. Front Cell Dev Biol. 2020;8:325. DOI: 10.3389/fcell.2020.00325
96. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al.

Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.
DOI: 10.1056/NEJMoa0809493

97. Iwamoto N, Sato S, Furukawa K, Michitsuji T, Shiraishi K, Watanabe K, et al. Association of denosumab with serum cytokines, chemokines, and bone-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of a multicentre, open-label, randomised, parallel-group study. Mod Rheumatol. 2024;34(5):936-946.
DOI: 10.1093/mr/roae002
98. Wang D, Tang X, Shi Q, Wang R, Ji T, Tang X, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. Transl Pediatr. 2023;12(3):470-86.
DOI: 10.21037/tp-22-276
99. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(6):445-54.
DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5
100. Kim SH, Lee SH, Song R. Efficacy of denosumab against osteoporosis determined using quantitative computed tomography in treatment-naïve male patients with ankylosing spondylitis: case series of six patients. Scand J Rheumatol. 2024;53(4):288-90.
DOI: 10.1080/03009742.2024.2316960
101. Tsourdi E ,Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metabol. 2020.
DOI: 10.1210/clinem/dgaa756
102. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2005;20(12):2274-82.
DOI: 10.1359/JBMR.040305
103. Brunetti G, D'Amato G, Chiarito M, Tullo A, Colaianni G, Colucci S, et al. An update on the role of RANKL-RANK/osteoprotegerin and WNT-ß-catenin signaling pathways in pediatric diseases. World J Pediatr. 20.11-4:(1)15;19. DOI: 10.1007/s12519-018-0198-7
104. Iwamoto R, Koide M, Udagawa N, Kobayashi Y. Positive and negative regulators of sclerostin expression. Int J Mol Sci.. 2022;23.(9):4895.
DOI: 10.3390/ijms23094895
105. De Maré A, D'Haese PC, Verhulst A. The role of sclerostin in bone and ectopic calcification. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3199.
DOI: 10.3390/ijms21093199

106. Baron R, Gori F. Targeting WNT signaling in the treatment of osteoporosis. Curr Opin Pharmacol. 2018;40:134-41. DOI: 10.1016/j.coph.2018.04.011
107. Lim SY. Romosozumab for the treatment of osteoporosis in women: Efficacy, safety, and cardiovascular risk. Womens Health (Lond). 2022;18. DOI: 10.1177/17455057221125577
108. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, et al. Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. J Bone Miner Res. 2020;37(8):1437-45. DOI: 10.1002/jbmr.4563
109. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. J Intern Med. 2019;285(4):381-94. DOI: 10.1111/joim.12873
110. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol. 2014;54(2):168-78. DOI: 10.1002/jcph.239
111. Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, Chines A, Chapurlat R, Foldes AJ, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at high risk (ARCH) trial. J Bone Miner Res. 2021;36(11):2139-52. DOI: 10.1002/jbmr.4409
112. Mok CC, To CH, Mak A, Ma KM. Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. Arthritis Rheum. 2005;52(12):3997-4002. DOI: 10.1002/art.21477
113. So J, Mok CC. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: The Potential Role of Romosozumab. Journal of Clinical Rheumatol Immunol. 2020;20(02):71-9. DOI:10.1142/S2661341720300074
114. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(9):3183-93. DOI: 10.1210/jc.2017-02163
115. Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi J, Suzuki T, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration. Mod Rheumatol. 2023;33(1):96-103. DOI: 10.1093/mr/roac014