

Glikokortykosteroidy a metabolizm i wzrost kości

EWA ŚLIWA, TADEUSZ STUDZIŃSKI, MARCIN R. TATARA

Katedra Biochemii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Śliwa E., Studziński T., Tataro M. R.

Glucocorticoids and the metabolism and skeletal system growth

Summary

Glucocorticoids play an important role in general growth and the maintenance of bone mass in the skeleton. Steroid therapy induces bone loss and influences the transcription of some regulatory factors determining the ratio of bone turnover. Glucocorticoids increase bone resorption and decrease bone formation which leads to diminishing bone mass and bone mineral density. Osteoporosis is globally one of the most common metabolic bone diseases, and has increasingly been recognized as being a major public health issue. Glucocorticoids increase the risk of rib and limb bone fractures by modifying and decreasing bone quality. Glucocorticoids are very often used as anti-inflammatory and immunosuppressive drugs for serious rheumatoid arthritis and other systemic diseases in large groups of young children, and Glucocorticoids therapy is also used for children and youth having asthma as well as being administered during pregnancy in order to improve lung morphology in premature fetuses. No glucocorticoid drugs which would act without negative side effects are currently available. This review presents the mechanisms of glucocorticoid action based on the latest research and newest factors controlling bone remodeling such as osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligands.

Keywords: glucocorticoids, dexamethasone, skeletal system

Zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu chorób o podłożu zapalnym jest dobrze udokumentowane w praktyce klinicznej od 1949 r., kiedy to Henhe, Kendall i Reichsteim podali je w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i rok później otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. W tym samym roku glikokortykosteroidy zastosowano również w leczeniu astmy oskrzelowej, w jej postaci przewlekłej oraz w formie ostrej.

Naturalne glikokortykoidy to kortyzol, hydrokortyzon i kortyzon. W terapii zastąpiono je silniej i szybciej działającymi syntetycznymi pochodnymi, takimi jak: prednizon, metyloprednizon, betametazon, deksametazon i prednizolon, które dostępne są pod wieloma nazwami handlowymi. Początkowo sądzono, że mechanizm działania glikokortykoidów polega na stabilizowaniu błon komórkowych, głównie lizosomów, jednak okazało się, że ich aktywność biologiczna polega także na zmianie transkrypcji genów w jądrze komórkowym.

Deksametazon (9- α -fluoro-16- α -metyloprednizolon), jako syntetyczny glikokortykoid, jest powszechnie i szeroko stosowany w terapii zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Pozbawiony jest działania mineralokortykosteroidowego i diabetogennego (18). U ludzi podawany jest również w czasie ciąży w celu przyspieszenia dojrzalskości samego płodu w czasie zagrożenia przedwczesnym porodem bądź poronieniem, a także w celu uniknięcia zespołu błon szklistych, cechującego się niewydolnością oddechową noworodka, prowadzącą najczęściej do zejścia śmiertelnego (10, 19). Podawany w stanach zapalnych i chorobach o podłożu immunologicznym, do-

prowadza do osteoporozy polekowej lub zrośnięcia chrząstek wzrostowych (19, 23). Leczenie glikokortykoidami w okresie trwania ciąży uległo ostatnio intensyfikacji i niewiele jest informacji o zmianach w układzie kostnym w okresie rozwoju prenatalnego i następstw stosowania glikokortykosteroidów w okresie postnatalnym (3, 10, 19, 23, 25). Wprawdzie mechanizm działania glikokortykosteroidów na obrót kostny dojrzałego organizmu jest znany to badania nad ich wpływem na metabolizm kości płodu i u dzieci są wciąż nieliczne, a ich wyniki dyskusyjne (10, 19, 23). Badania nad stosowaniem deksametazonu przez ostatnie 3 tygodnie ciąży u macior wykazały spadek gęstości mineralnej (BMD) kości udowej i ramiennej u prosiąt badanych bezpośrednio po ich urodzeniu (26-29). Stwierdzono w tych badaniach zmniejszenie zawartości mineralnej istoty gąbczastej (BMC określanej metodą DEXA) przynasady bliższej i dalszej kości ramiennej i udowej u prosiąt pod wpływem podawania deksametazonu w okresie ostatnich 3 tygodni ich życia prenatalnego. Również wartości pionowej i poziomej średnicy zewnętrznej i wewnętrznej zarówno kości udowej, jak i ramiennej istotnie zmalały w wyniku działania deksametazonu w tym okresie. Deksametazon stosowany przez 24 ostatnie dni życia płodowego wykazywał podobne działanie anaboliczne w odniesieniu do masy ciała prosiąt, jak i masy badanych kości długich, które były cięższe w porównaniu z masami grupy kontrolnej. Jednocześnie powodował zahamowanie procesu mineralizacji i wzrostu kości, o czym świadczą wartości objętościowej gęstości mineralnej istoty korowej i gąbczas-

tej, jak i średnice przekroju poprzecznego kości udowej i ramiennej. Deksametazon podawany zarówno w ciąży maciorom, jak i prosiętom urodzonym przez te maciory w czasie 14 dni ich życia neonatalnego, warunkując nieprzerwanie działanie deksametazonu przez prawie 5 tygodni, finalnie zmniejszyła siłę krańcową i maksymalną siłę sprężystą (29). Deksametazon podawany w ciąży nie powodował istotnych zmian w zakresie parametrów geometrycznych żeber, natomiast w okresie neonatalnym nie tylko zmniejszyła wartości badanych sił żeber, ale równocześnie powodował zmniejszenie pola przekroju poprzecznego (29). Średnia względna grubość ściany żeber istotnie wzrosła w wyniku neonatalnego stosowania deksametazonu, natomiast wtórny moment bezwładności istotnie zmalał, co dowodzi hamującego wpływu tego hormonu na strukturalne formowanie dojrzałych cech kości w okresie pierwszych 14 dni życia neonatalnego prosiąt (29).

Mechanizm niekorzystnego wpływu glikokortykoidów (GC) na tkankę kostną jest zróżnicowany i prowadzi do spadku masy kostnej, zaburzeń struktury kości oraz do zwiększonego ryzyka złamań, szczególnie żeber, kręgow, kości przedramienia i szyjki kości udowej (11, 25), poznanych już powikłań w postaci osteoporozy posteroidej (17, 30). Ubytek kości obejmuje głównie kość beleczkową, a w mniejszym stopniu zbitą (1, 31). Spadek masy kostnej jest największy w pierwszym roku podawania średnich i dużych dawek GC i dochodzi nawet do 15% szczytowej masy kostnej. Nie istnieje prawdopodobnie też tzw. bezpieczna dawka progowa, poniżej której nie dochodzi do rozwoju osteopenii bądź skrajnie do osteoporozy (1, 31). Glikokortykoidy hamują procesy kościotworzenia, przez co procesy kościogubne uzyskują przewagę i prowadzą do ubytku masy tkanki kostnej. Wykazano, że hamują one zarówno proliferację i dojrzewanie prekursorów osteoblastów (osteoblastogenezę), jak i wpływają na aktywność metaboliczną oraz czas przeżycia osteoblastów i osteocytów, prowadząc do apoptozy (1, 8, 17, 21, 23, 25, 30).

Udowodniono również obecność receptorów glikokortykoidowych w osteoblastach, jak i w chondrocytach w obszarze płytki wzrostowej (2, 25). Poprzez te receptory następuje hamowanie replikacji i różnicowania tych komórek pod wpływem działania steroidów, a w efekcie syntezy kolagenu i białek niekolagenowych, w tym osteokalcyny, co udowodniły badania przeprowadzone na dzieciach chorych na astmę oskrzelową, leczonych budezonidem (2, 23, 25). Dzieci po terapii glikokortykosteroidowej charakteryzują się małym wzrostem i niezależnie od dawki GC, ze względu na wysoką wrażliwość receptorów glikokortykoidowych szczególnie w pierwszym okresie leczenia, dochodzi do spadku insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w płytce wzrostowej z równoczesnym spadkiem proliferacji chondrocytów. Przy dłuższym stosowaniu GC maleje wrażliwość receptorów, czego objawem jest podwyższenie poziomu IGF I (17, 25). Glikokortykoidy powodują zmniejszenie syntezy IGF I także w kościach, co również powoduje ich niekorzystny wpływ na gęstość tkanki kostnej. Wyniki współczesnych badań do-

wodzą, że kość posiada swój własny, niezależny system IGF. W tkance kostnej produkowane są również białka wiążące IGF (Insulin-like Growth Factor Binding Protein). Najważniejszym czynnikiem stymulującym syntezę IGF w kościach jest parahormon, a z czynników miejscowych prostaglandyna E₂, IGF I zwiększa syntezę kolagenu i macierzy w kościach, jak i aktywność oraz liczbę osteoblastów. IGF I działa na kość również poprzez zmniejszenie degradacji kolagenu. GC zmniejszając produkcję IGF I w tkance kostnej powodują degradację tkanki kostnej (5, 17, 23-25, 30, 31).

Receptor glikokortykosteroidowy znajduje się w cytoplazmie w formie nieaktywnej, a związany jest czynnościowo z białkami szoku termicznego i immunofiliną, jak i z tzw. białkami towarzyszącymi (3, 4). Białka szoku termicznego chronią receptor przed przemieszczeniem go z cytoplazmy do jądra komórki. Połączenie z GC powoduje zmiany konformacyjne i kompleks receptor-hormon może ulec połączeniu z odpowiednimi sekwencjami DNA w regionie regulatorowym genu (3, 4, 30). Plejotropowe działanie glikokortykoidów związane jest z aktywacją receptora glikokortykoidowego, które polega na indukowaniu lub hamowaniu transkrypcji niektórych genów, czego końcowym efektem jest wzrost lub zahamowanie syntezy swoistego białka lub enzymu (3, 4, 19, 23, 32).

GC mają wpływ również na gospodarkę wapniowo-fosforową, zmniejszając wchłanianie wapnia i fosforanów w jelicie cienkim przez hamowanie syntezy białka wiążącego wapń (Ca BP) (14, 23, 30). Działanie to jest niezależne od witaminy D. Dochodzi również pod wpływem glikokortykosteroidów do zmian we wchłanianiu zwrotnym wapnia w nerkach, co prowadzi do hiperkalcemii i wtórnego hiperparatyreoidyzmu. Jednocześnie poziom wapnia, nieorganicznych fosforanów i parathormonu w surowicy krwi nie ulega zmianie (14, 23). GC powodują supresję funkcji gonad, hamują w ten sposób efekt anaboliczny hormonów płciowych na tkankę kostną (14, 30).

Glikokortykoidy regulują przemiany cukrów (głównie glukozy), które są produkowane ze składników niecukrowych, zwłaszcza z białek mięśni, podwyższając poziom glukozy we krwi, przez co zmniejszają wrażliwość tkanek na insulinę, prowadząc w efekcie do cukrzycy (3).

GC powodują rozpad białek w tkankach pozawątrobowych. Uwalniają w ten sposób z nich ich aminokwasy, zwłaszcza mięśni szkieletowych, prowadząc do zaników mięśniowych i tkanki kostnej (osteoporoza) w celu odbudowy białek wątroby, jak i do budowy tkanki tłuszczowej, która gromadzi się na twarzy, karku i tułowi, dając charakterystyczny steroidowy wygląd (3). Ludzie chorzy mają zaczerwienioną okrągłą twarz, wystający brzuch i stosunkowo szczupłe kończyny górne i dolne oraz intensywnie sinoczerwone rozstępy na skórze. Glikokortykosteroidy wykazują dodatkowo działanie kataboliczne, prowadząc do ujemnego bilansu azotowego (5, 18, 21, 22, 33).

Innym mechanizmem, poprzez który działają GC, jest miopatia posteroidej, prowadząca do osłabienia sił

mechanicznych, które fizjologicznie podczas skurczu mięśni obciążają kość (17).

Badania na owcach wykazały, że pojedyncza lub kilkukrotna dawka betametazonu redukowała nie tylko masę płodu, ale i długość kości udowej, masę wątroby i nerki, przy zwiększonym stosunku masy mózgowia do masy wątroby (5, 15). Liczne badania udowodniły też, że wysokie dawki deksametazonu podawane szczurom czy prosiętom powodują spadek masy ciała przez zwiększenie procesów katabolicznych. Badania na szczurach wykazały, że deksametazon zmienia geometryczne i mechaniczne własności kości (13, 14), wpływając na masę i architekturę kości udowej szczurów. Inne badania Ferrettiego i wsp. przedstawiają antyanaboliczny efekt betametazonu na masę ciała rosnących szczurów i geometryczne oraz mechaniczne własności kości udowej.

Do utraty masy kostnej pod wpływem glikokortykosteroidów dochodzi w wyniku nasilenia osteoklastogenezy. Pobudzenie osteoklastogenezy odbywa się przez supresję genu dla osteoprotegeryny, co w efekcie pobudza aktywność dojrzałych osteoklastów (7, 31). Molekularne mechanizmy biorące udział w różnicowaniu, dojrzewaniu i aktywacji komórek o przeciwnym działaniu gwarantują integralność kości. Osteoblasty bądź ich komórki prekursorowe uczestniczą w procesie różnicowania hematopoetycznych prekursorów osteoklastów w dojrzałe osteoklasty. Wyizolowano cytokinę należącą do rodziny rozpuszczalnych form receptorów dla TNF, hamującą różnicowanie i aktywność osteoklastów, którą nazwano osteoprotegeryną (OPG). Wykazano również istnienie OPG-liganda, będącego również cytokiną z rodziny TNF, obecną w dwóch biologicznie aktywnych formach: rozpuszczalnej i związanej z błoną komórkową komórek prekursorowych osteoblastów, preosteoblastycznych i osteoblastycznych. Ligand osteoprotegeryny (OPG-L) jest silnym aktywatorem resorpcji kości, który wiąże się z receptorem błony komórkowej hematopoetycznych prekursorów osteoklastów, w wyniku czego następuje przekazanie sygnału do różnicowania, dojrzewania i aktywacji osteoklastów. Główną rolą OPG jest wiązanie i neutralizacja OPG-L, a tym samym hamowanie osteoklastogenezy i aktywności osteoklastów. Glikokortykosteroidy zwiększają ekspresję OPG-L, hamując jednocześnie syntezę osteoprotegeryny. Osteoklastogeneza i aktywność osteoklastów zależą od stosunku aktywności OPG-L do OPG. Zmiany tego stosunku są główną przyczyną wielu metabolicznych chorób kości, w tym spadku masy kostnej związanej z terapią glikokortykosteroidową (12, 16, 34).

Piśmiennictwo

1. Advani S., LaFrancis D., Bogdanovic E., Taxel P., Raisz L. G., Kream B. E.: Dexamethasone suppresses in vivo levels of bone collagen synthesis in neonatal mice. *Bone* 1997, 20, 41-46.
2. Blondelon D., Adolphe M., Zizine L., Lechat P.: Evidence for glucocorticoid receptors in cultured rabbit articular chondrocytes. *Feb. Letters* 1980, 117, 195-198.
3. Bondy P., Cohn L.: Działanie fizjologiczne i wybrane zagadnienia farmakologii glikokortykosteroidów. *Weterynaria po Dyplomie* 2003, 4, 10-13.
4. Bukowczan Z., Kurzawa R., Bukowczan M.: Molekularny mechanizm działania glikokortykosteroidów (GKS). *Terapia* 2002, 130, 434-438.
5. Burrin D. G., Wester T. J., Davis T., Fiorotto M., Chang X.: Dexamethasone inhibits small intestinal growth via increased protein catabolism in neonatal pigs. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, E262-E276.

6. Carroll J.: Dexamethasone treatment at birth enhances neonatal growth in swine. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2001, 21, 97-109.
7. Chwalińska-Sadowska M.: Osteoporoza: fakty i perspektywy. *Terapia* 2001, 108, 12-15.
8. Ferretti J. L., Capozza R. F., COUNTRY G. R., Delgado C. J., Zanchetta J. R.: Monophasic dose-response curves of bethamethasone on geometric and mechanical properties of femur diaphyses in growing rats. *Bone* 1995, 16, 103-108.
9. Ferretti J. L., Gaffuri O., Capozza R., COUNTRY G., Bozzini C., Olivera M., Zanchetta J. R., Bozzini C. E.: Dexamethasone effects on mechanical, geometric and densitometric properties of rat diaphyses as described by peripheral quantitative computerized tomography and bending tests. *Bone* 1995, 16, 119-124.
10. Egerman R., Anderson R., Umstot E., Carr T., Sibai B.: A comparison of the bioavailability of oral and intramuscular dexamethasone in women in late pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1997, 89, 276-280.
11. Gu Y., Genever P. G., Skerry T. M., Publicover S. J.: The NMDA type glutamate receptors expressed by primary rat osteoblasts have the same electrophysiological characteristics as neuronal receptors. *Calcified Tissue Int.* 2002, 70, 194-203.
12. Hofbauer L. C.: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15, 2-6.
13. Horst-Sikorska W.: Obraz kliniczny i leczenie osteoporozy wtórnej wywołanej chorobami endokrynologicznymi. *Terapia* 2002, 1, 23-27.
14. Jędrzejczak D.: Otyłość a osteoporoza. *Terapia* 2001, 1, 40-43.
15. Jobe A. H., Wada N., Berry L. M., Ikegami M., Erwin M. G.: Single and repetitive maternal glucocorticoids exposures reduce fetal growth in sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998, 178, 880-885.
16. Lacey D. L.: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998, 93, 304-308.
17. Leszczyński P., Łącki J., Mackiewicz S.: Osteoporoza posteroidea – patomechanizm, zapobieganie i leczenie. *Postępy Nauk Medycznych* 2000, 2, 56-58.
18. Michel C., Cabanac M.: Effects of dexamethasone on the body weight set point of rats. *Physiol. Behav.* 1999, 68, 145-150.
19. Migliazza L., Xia H. M., Arnaiz A., Alvarez J. I., Alfonso L. F., Diez-Pardo J. A., Valls A., Tovar J. A.: Prenatal dexamethasone rescues heart hypoplasia in fetal rats with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2000, 35, 1757-1761.
20. Nakai A., Shibazaki Y., Taniuchi Y., Oya A., Asakura H., Koshino T., Araki T.: Effect of dexamethasone on mitochondrial maturation in the fetal rat brain. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186, 574-578.
21. Orzechowski A., Ostaszewski P., Wilczak J., Jank M., Bałasińska B., Waręski P., Fuller J.: Rats with a glucocorticoid-induced catabolic state show symptoms of oxidative stress and spleen atrophy: the effects of age and recovery. *J. Vet. Med.* 2002, 49, 256-263.
22. Orzechowski A., Ostaszewski P., Wilczak J., Jank M., Bałasińska B., Grzelkowska K., Ploszaj T., Olczak J., Mrówczyńska A.: Excess of glucocorticoids impairs whole-body antioxidant status in young rats. Relation to the effect of dexamethasone in soleus muscle and spleen. *Horm. Metab. Res.* 2000, 32, 174-180.
23. Puchnarewicz A., Tobolczyk J., Hofman J.: Zachowanie się stężenia osteokalcyny w surowicy dzieci chorych na astmę oskrzelową leczonych budezonidem wziewnym. *Alergia Astma Immunologia* 2003, 8, 98-102.
24. Skowrońska-Jóźwiak E., Białkowska J., Jabłkowski M., Lewiński A.: Wpływ IGF-I oraz IGFBP-3 na gęstość mineralną kości u kobiet z przewlekłymi chorobami wątroby. *Terapia* 2002, 123, 361-365.
25. Smink J., Gresnigt M. G., Hamers N., Koedam J., Berger R., Buul-Offers S.: Short-term glucocorticoid treatment of prepubertal mice decreases growth and IGF-I expression in the growth plate. *J. Endocrinol.* 2003, 177, 381-388.
26. Śliwa E., Kowalik S., Tatara M. R., Studziński T.: Effect of maternal administration of dexamethasone during last weeks of pregnancy on foetal skeletal system in pigs. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 2004, 48, 449-452.
27. Śliwa E., Kowalik S., Tatara M. R., Majcher P., Krupski W., Studziński T.: Effects of dexamethasone on physical properties and mineral density of long bones in piglets. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2005, 49, 97-100.
28. Śliwa E., Tatara M. R., Kowalik S., Krupski W., Majcher P., Piersiak T., Studziński T.: Wpływ deksametazonu na wzrost i mineralizację układu kostnego w okresie prenatalnym u świń. *Medycyna Wet.* (w druku).
29. Śliwa E., Wawrzyniak-Gacek A., Tatara M. R., Kowalik S., Łuszczewska-Sierakowska I., Krupski W., Majcher P., Pierzynowski S. G., Studziński T.: Wpływ deksametazonu i alfa-ketoglutaranu na wzrost i rozwój układu kostnego u świń. *Medycyna Wet.* 2005, 61, 526-531.
30. Uhrynowska-Tyszkiewicz I., Kamiński A., Dziedzic-Goclawska A.: Mechanizmy działania niektórych hormonów na procesy przebudowy tkanki kostnej. *Terapia* 2002, 123, 369-372.
31. Warenik-Szymankiewicz A.: Leczenie hormonalne osteoporozy w okresie postmenopauzalnym. *Terapia* 1999, 123, 366-369.
32. Wojtowicz A., Kossowska K., Malejczyk J.: Rola białka morfogenetycznego kości 6 (BMP-6) w regulacji różnicowania. *Nowa Stomatologia* 2001, 17, 88-90.
33. Vos P., Saladin R., Auwerx J., Staels B.: Induction of ob gene expression by corticosteroid is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 15958-15961.
34. Yasuda H.: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3597-3606.

Adres autora: dr Ewa Śliwa, ul. Akademicka 12, 20-950 Lublin; e-mail: ewaRST@interia.pl