



SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI SPECIALIZZAZIONE IN  
MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

# "Glucocorticoid-induced osteoporosis(GIO): mechanism, management, and future perspectives"

*Markus J Seibel, Mark S Cooper, Hong Zhou*

Lancet Diabetes Endocrinology  
28 giugno 2013

# GLUCOCORTICOIDI

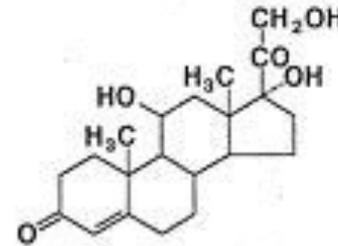
## ENDOGENI

- Zona fascicolata
- Effetti metabolici
- Fluidi ed elettroliti
- Sistema immunitario

## SINTETICI

I glucocorticoidi rappresentano la classe più usata di farmaci anti-infiammatori.

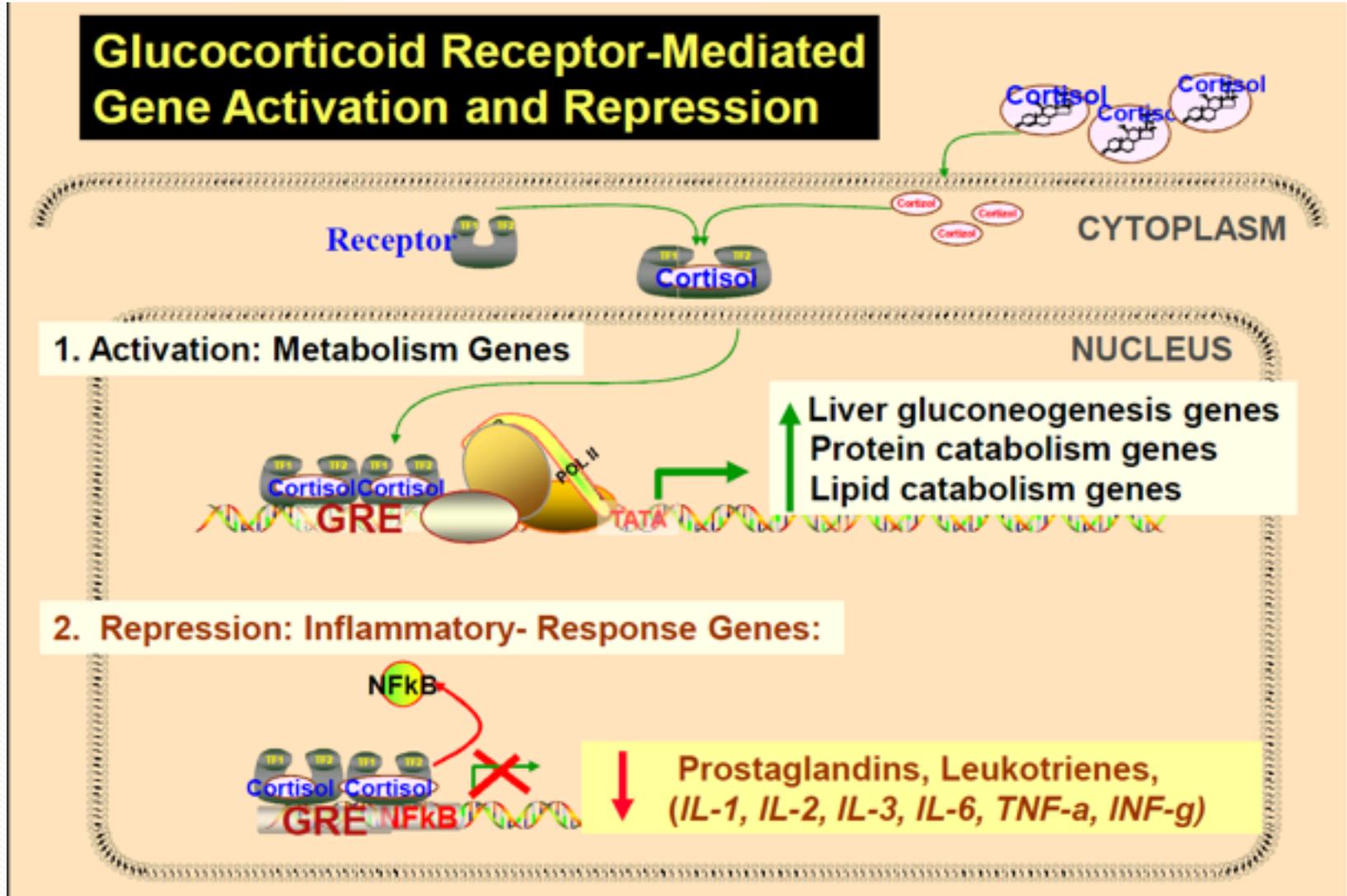
## GLUCOCORTICOIDI



Cortisolo o Idrocortisone

# Meccanismo di azione

## Glucocorticoid Receptor-Mediated Gene Activation and Repression



# Meccanismo di azione

## TRANS-INIBIZIONE

La maggior parte delle azioni anti-infiammatorie è legata al blocco della via dell' NF-kB

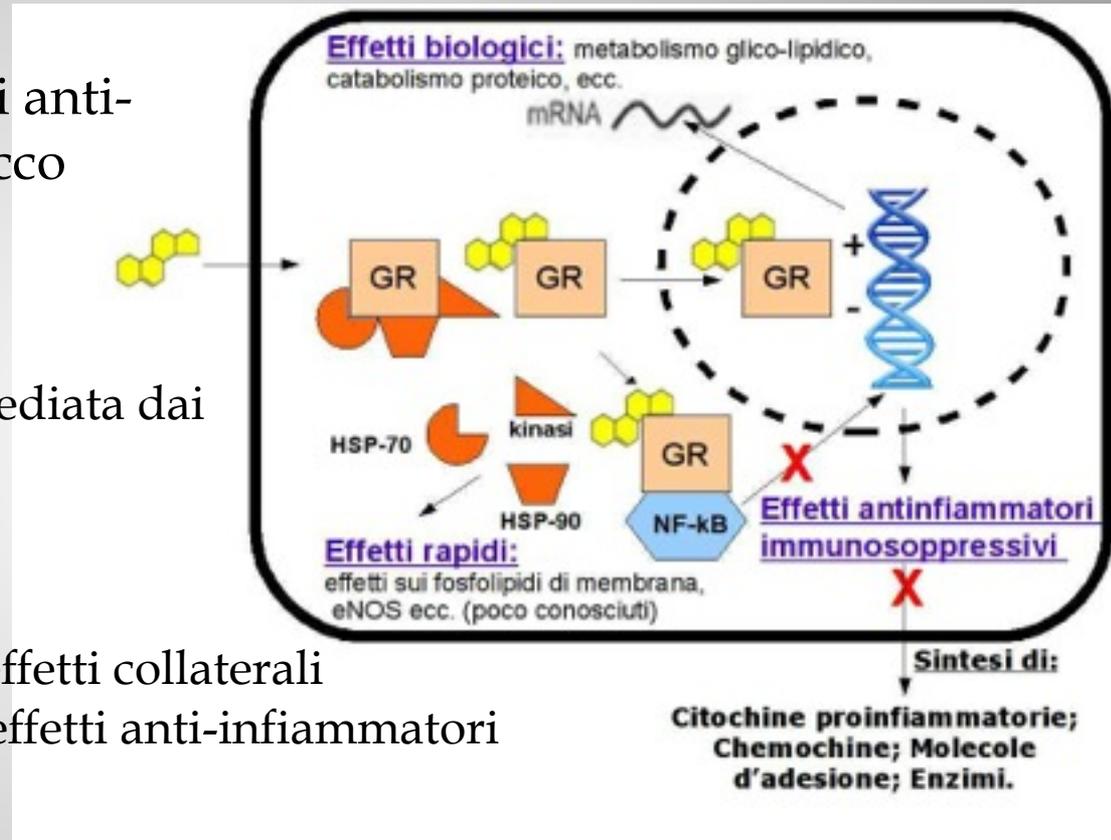
La trascrizione stessa di IκB è mediata dai GC (Glucocorticoidi)

TRANS-ATTIVAZIONE → effetti collaterali

TRANS-REPRESSIONE → effetti anti-infiammatori

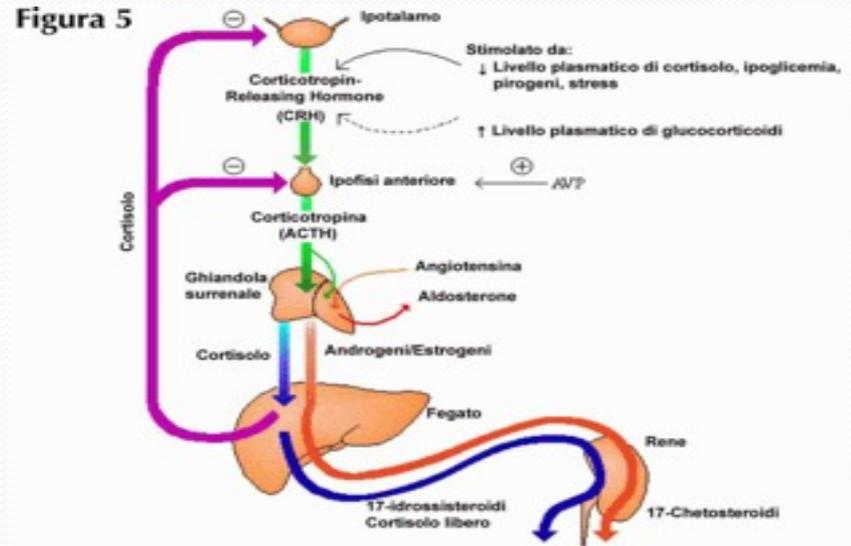


Alcuni effetti anti-infiammatori avvengono tramite transattivazione  
Alcuni effetti avversi avvengono tramite trans-inibizione



# Meccanismo di azione

La concentrazione dei GC è regolata dall'asse HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal).



**AZIONE**

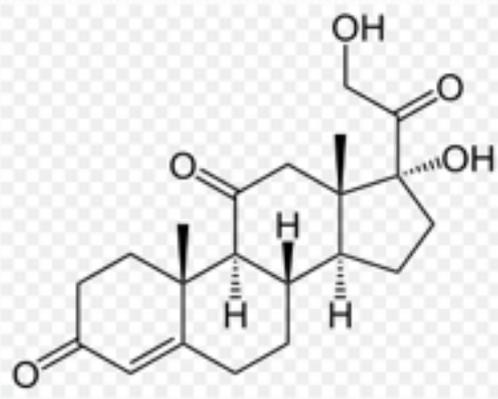


Concentrazione extra-cellulare

Concentrazione intra-cellulare

# Meccanismo di azione

Cortisone



11betaHSD1



11betaHSD2

Cortisolo

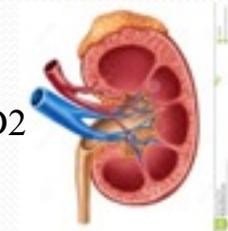


Stewart PM, Krozowski ZS. **11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase**. Vitam Horm 1999; 57: 249–324.

11betaHSD1



11betaHSD2



Poichè sia l'aldosterone che il cortisolo sono entrambi potenti agonisti Mineralocorticoidi, l'attività della 11betaHSD2 è richiesta in quei siti dove il cortisolo deve essere disattivato e quindi prevenire l'occupazione dei recettori mineralocorticoidi.

# Attività sullo scheletro

Le conoscenze sull'azione dei GC endogeni sullo scheletro si basano su modelli di topi geneticamente modificati.

Delezione di GR (glucocorticoids Receptors) negli OB (osteoblasti) usando Runx2 promotore



- Ridotta densità ossea
- Ridotta differenziazione degli OB
- Ridotta capacità a formare noduli minerali

Rauch A, Seitz S, Baschant U, et al. **Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor.** Cell Metab 2010; 11: 517–31.

# Attività sullo scheletro

La 11B-HSD2 è stata usata per esaminare gli effetti endogeni dei GC:



L'espressione della 11B-HSD2 è stata guidata  
Dal promotore (2-3 kd collagene 1) (Col2.3)



L'espressione della 11B-HSD2 provoca indirettamente  
la distruzione della via di segnale GC

## Risultati:

I topi Col2.3-11B-HSD2 mostravano un fenotipo:

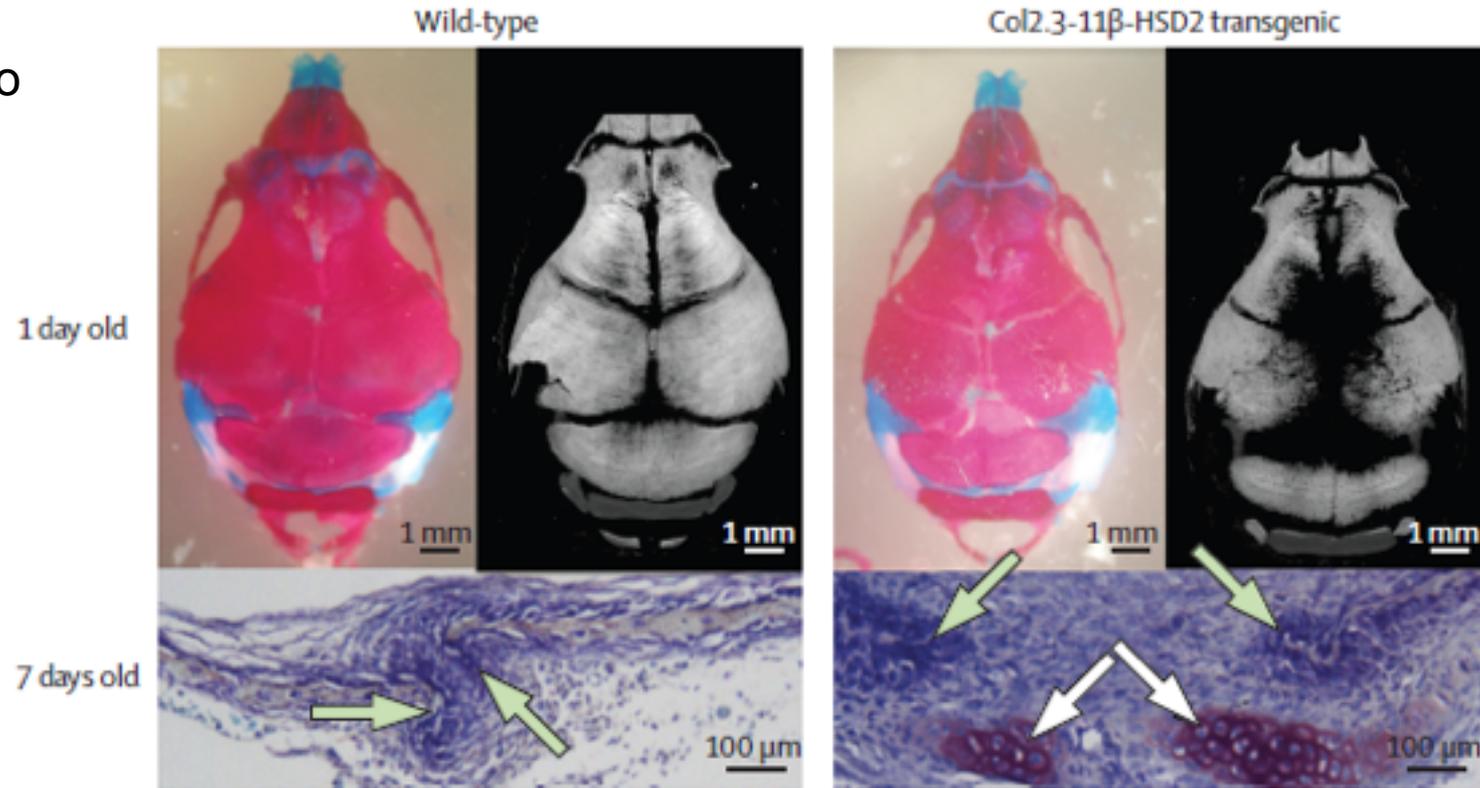
- Ritardato sviluppo osseo
- Debole mineralizzazione dei noduli ossei
- Riduzione volume e massa ossea
- Numero basso di trabecole

} GR<sup>runx2Cre</sup>

# Attività sullo scheletro

Il segnale dei **GC endogeni**, negli OB maturi e negli osteociti, è necessario per:

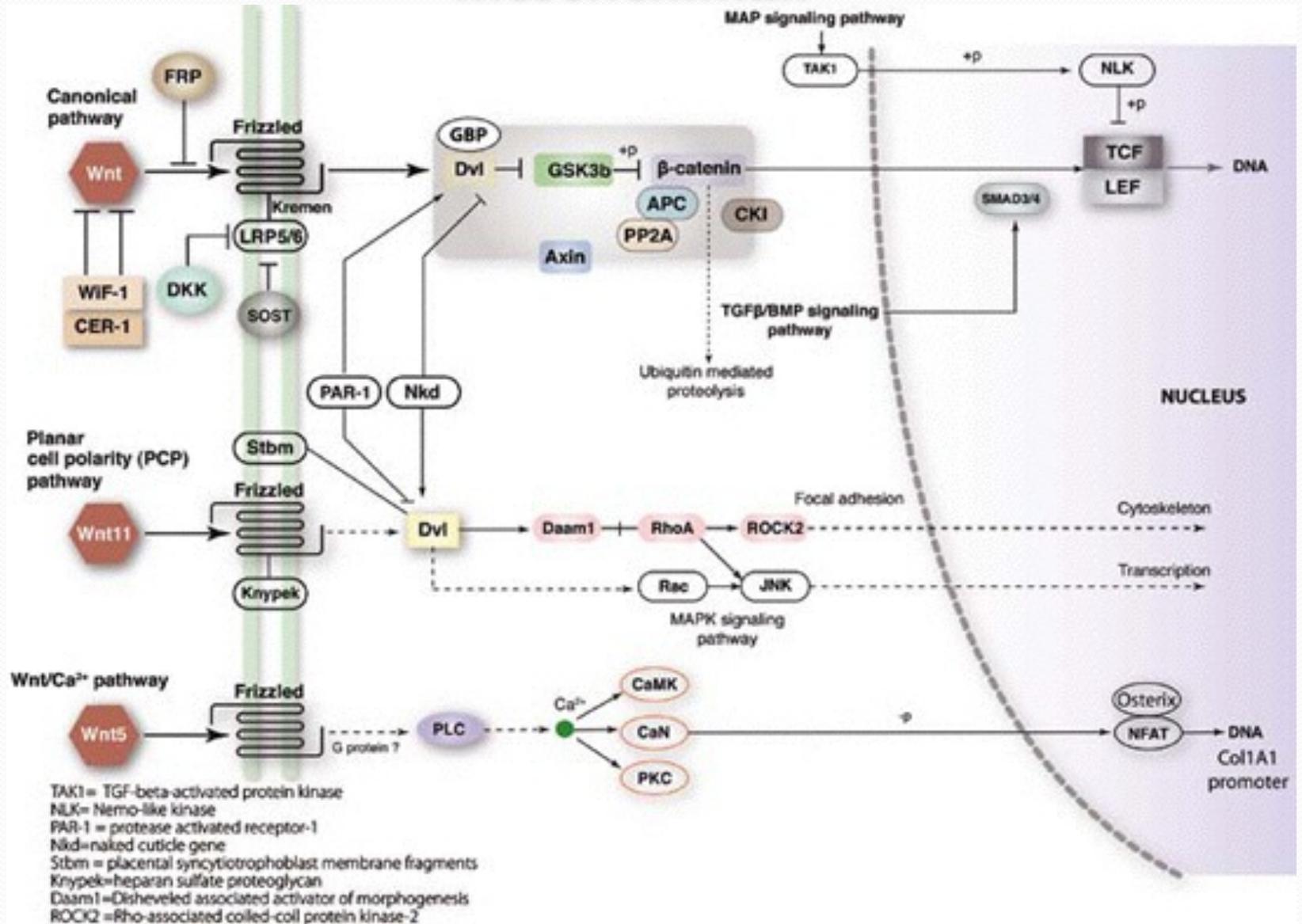
- rimodellamento
- mantenimento dell'osso
- sviluppo precoce dello scheletro
- differenziazione delle cellule mesenchimali in OB maturi e osteociti



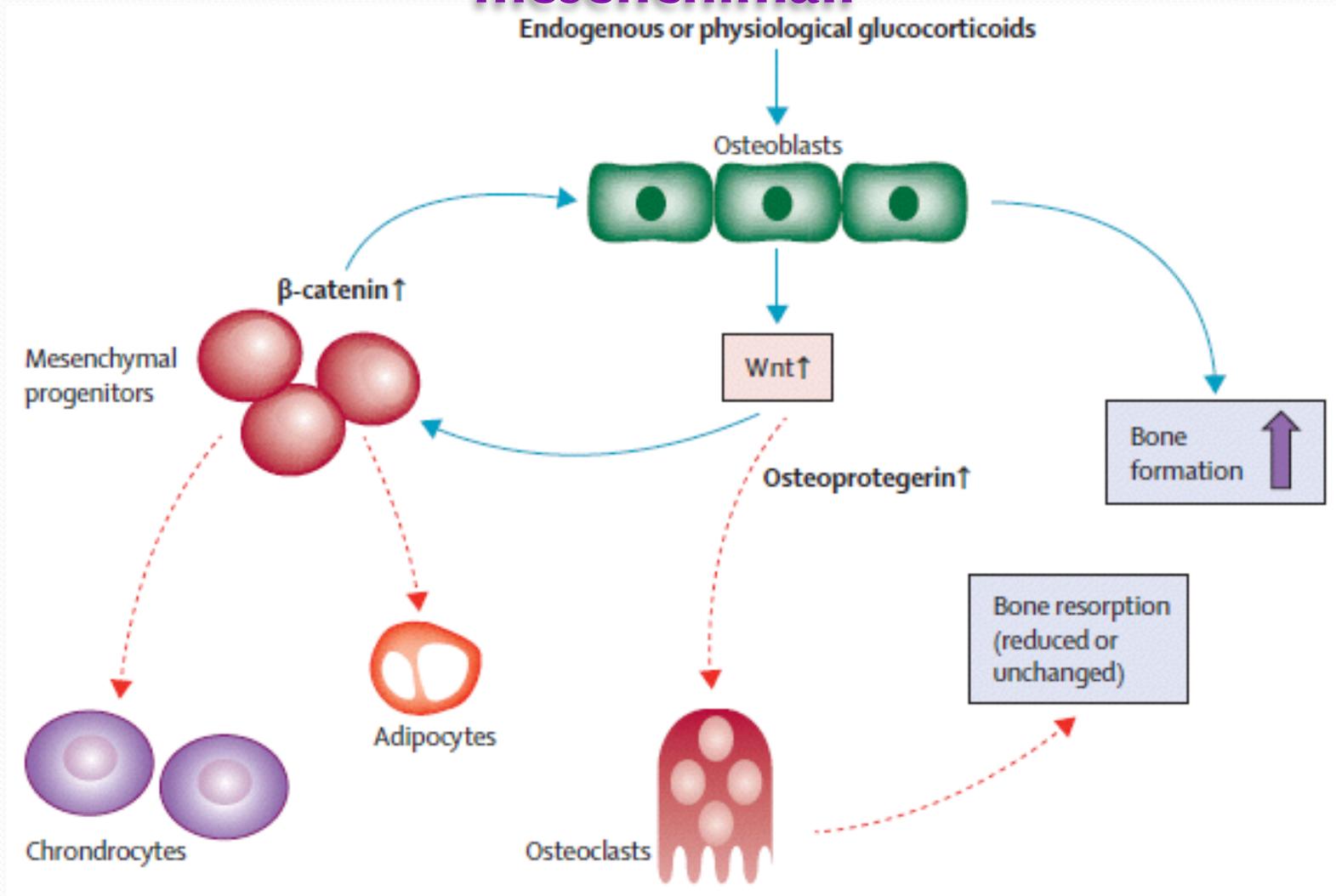
**Figure 2: Mice lacking glucocorticoid signalling in osteoblasts exhibit calvarial bone hypoplasia, osteopenia, increased suture patency, and ectopic cartilage formation**

Endogenous glucocorticoids control the lineage commitment of mesenchymal progenitors through an action on mature osteoblasts. Top panel: Skeletal staining (cartilage was stained using Alcian blue and bone was stained using Alizarin red) and micro-CT images of calvaria of 1-day-old wild-type and Col2.3-11β-HSD2 transgenic mice. Bottom panel: Calvaria sections from 7-day-old wild-type and Col2.3-11β-HSD2 transgenic mice were stained using Toluidine blue. Green arrows show calvarial bone fronts of the sagittal sutures. White arrows show ectopic cartilage under the sagittal suture. Col2.3=2-3 kb collagen type 1. 11β-HSD=11β-hydroxysteroid dehydrogenase.

# GC e Wnt nella differenziazione delle cellule mesenchimali



# GC e Wnt nella differenziazione delle cellule mesenchimali



Le frecce continue blu rappresentano un meccanismo inducente, le frecce tratteggiate in rosso un meccanismo inibitorio

# GC e Wnt nella differenziazione delle cellule mesenchimali

Nei topini Col2.3-11B-HDS2 si è osservata una marcata riduzione dell'osteoblastogenesi e un incremento dell'adipogenesi.



A livello molecolare



Espressione Wnt7b e Wnt10b mRNA



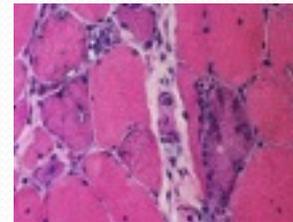
B-catenina

Zhou H, Mak W, Zheng Y, Dunstan CR, Seibel MJ. **Osteoblasts directly control lineage commitment of mesenchymal progenitor cells through Wnt signaling.** J Biol Chem 2008; 283: 1936–45.

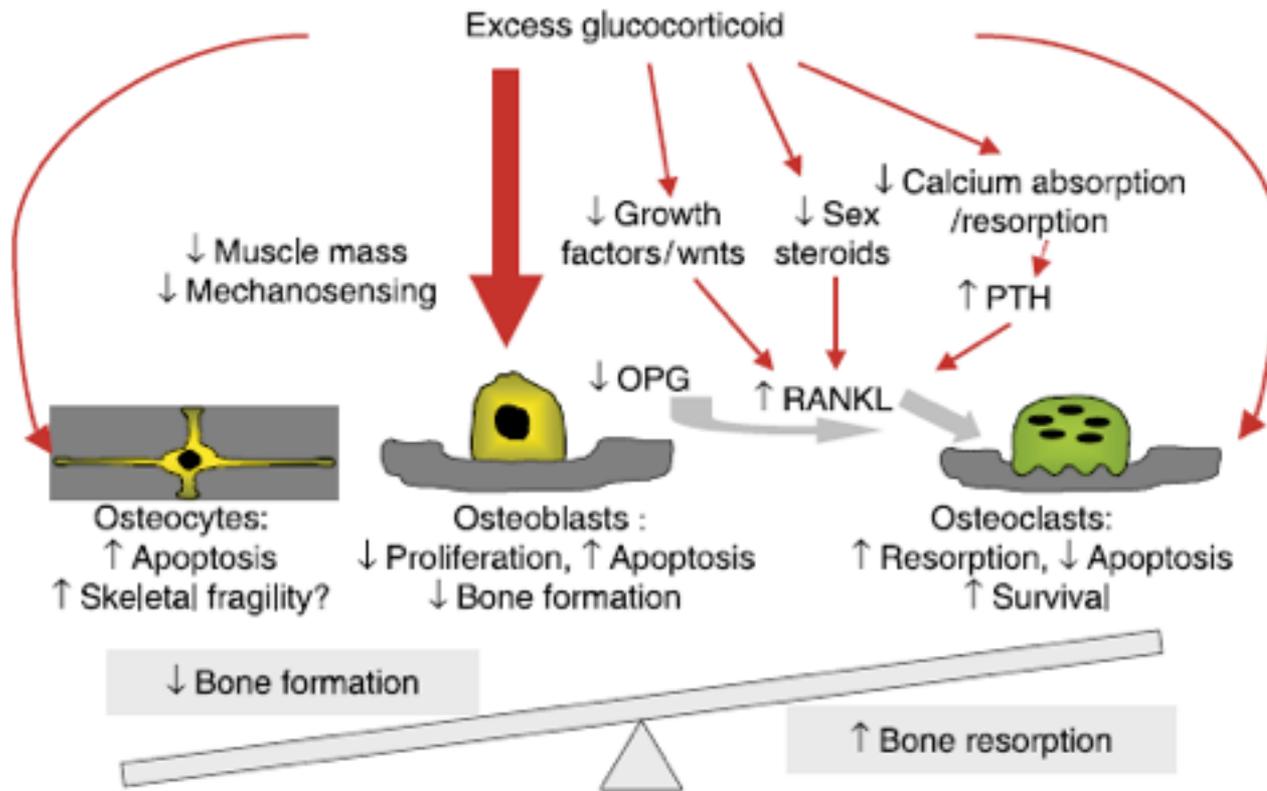
# Eccesso di GC

## Effetti collaterali

- Osteoporosi (GIO)
- Osteonecrosi
- Miopatia
- Sarcopenia
- Atrofia cutanea
- Ipertensione
- Glaucoma
- Cataratta
- Incremento del rischio di infezioni
- Diabete mellito
- Dislipidemia
- Accumulo anomalo di grasso



# Osteoporosi indotta dai GC (GIO)



Journal of Endocrinology (2009) 201, 309–320

La caratteristica predominante della GIO è la **soppressione dell'attività degli OB** e quindi della formazione dell'osso.

# Osteoporosi indotta dai GC (GIO)

Col2.3-11B-HDS2



Wild- tipe

↑ OB, formazione ossea, aree osteoidi	X
X	↑ Apoptosi OB e osteociti
perdita della massa ossea	perdita della massa ossea
X	<b>Perdita di forza di compressione vertebrale</b>

# Osteoporosi indotta dai GC (GIO)

## RISULTATI:

L'eccesso di GC sopprime la formazione dell'osso non solo attraverso l'inibizione della trascrizione dei geni OB, ma influisce anche significativamente sulla vitalità e funzione degli osteociti.

MECHANOSENSING and  
REPAIR

# Osteoporosi indotta dai GC (GIO)

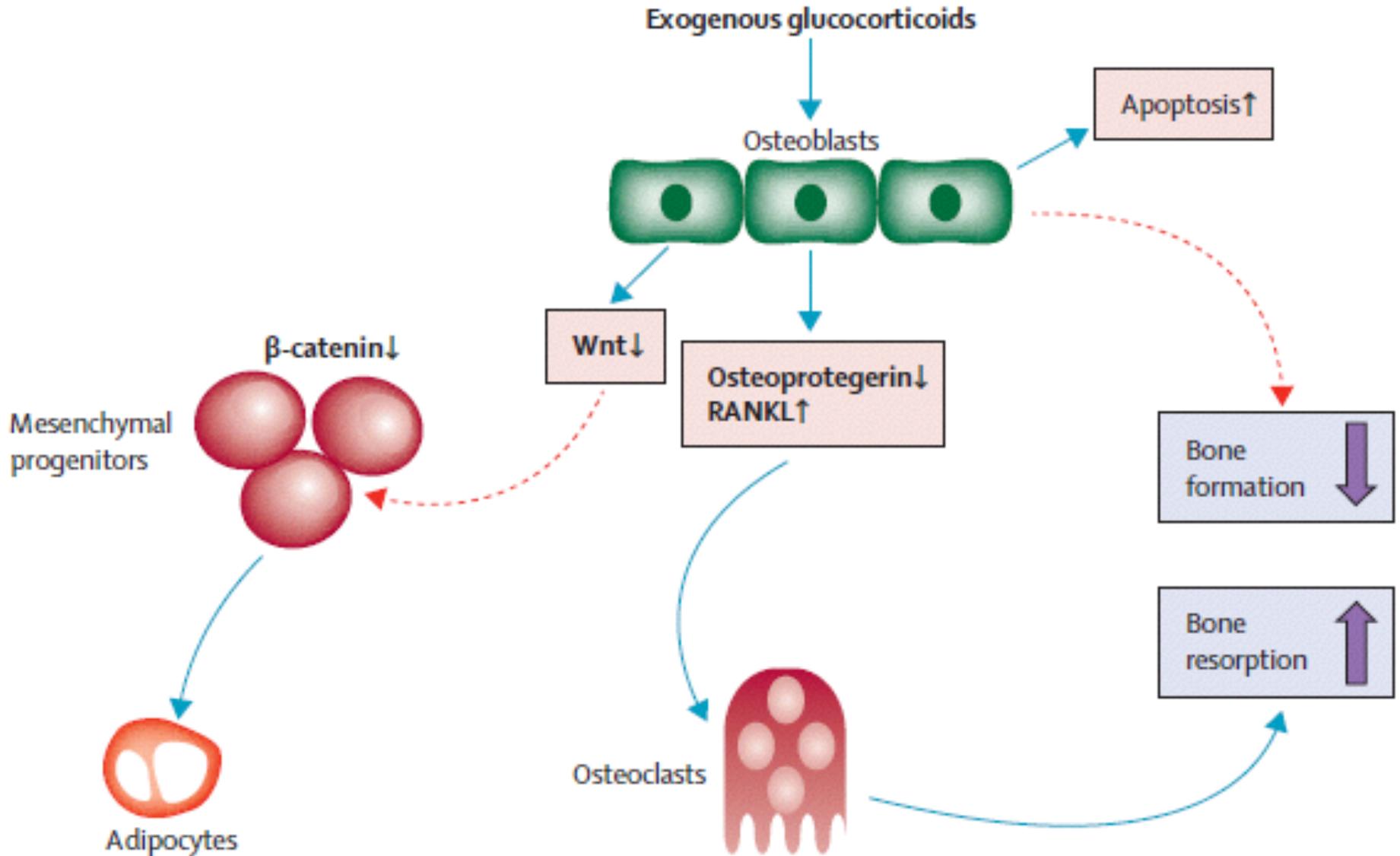
## TARGETS DEI GC NELL'APOPTOSI DEGLI OB:

- Kinasi 3b
- Bone morphogenetic protein 2
- Dickkopf (Dkk1)
- Sclerostina
- IGF1
- Activator protein1
- PPAR $\gamma$

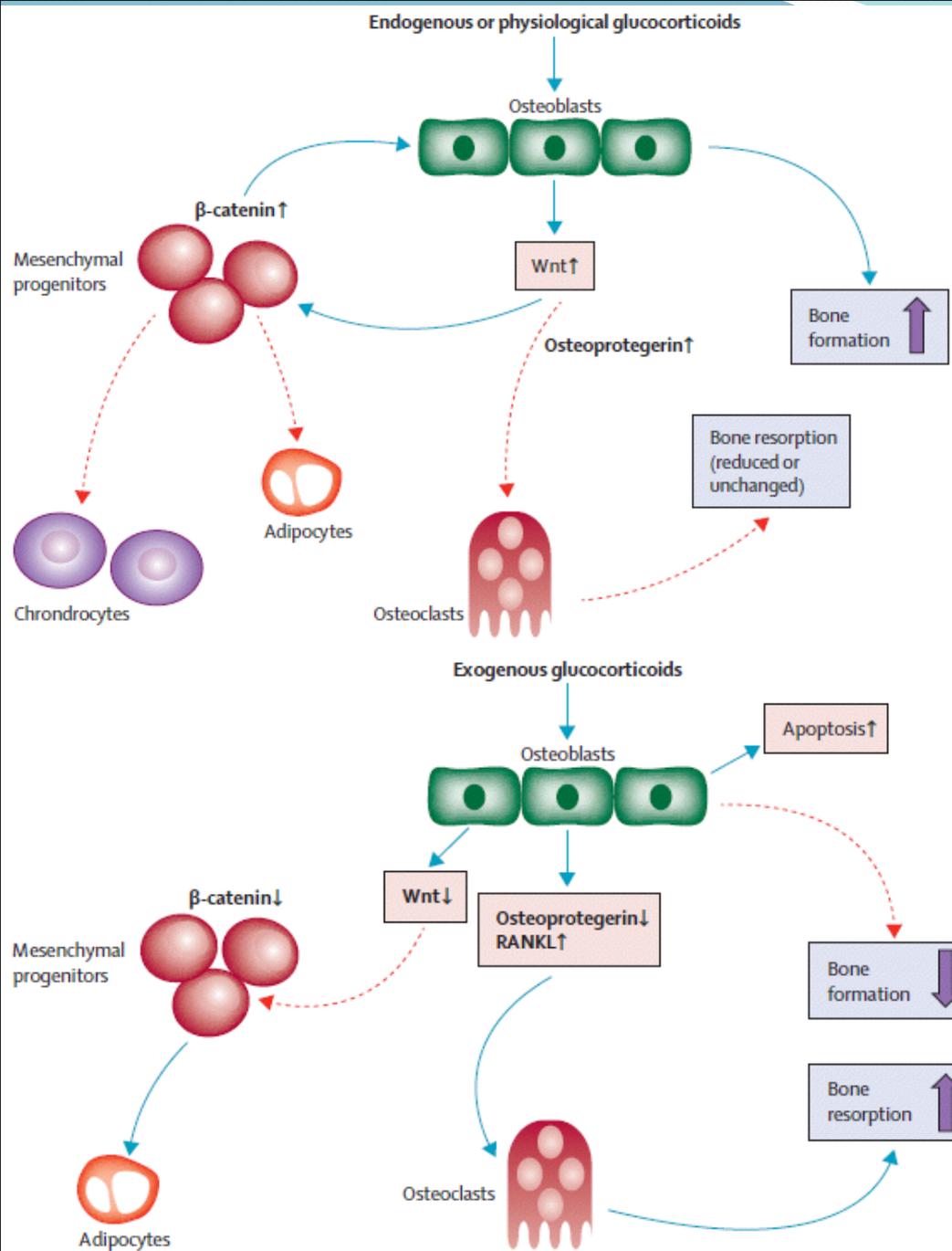


Regolatori extracellulari della via di segnalazione Wnt, si legano a LRP5/6 e inattivano la via canonica di segnalazione delle Wnt

# Eccesso di GC



Le frecce continue blu rappresentano un meccanismo inducente, le frecce tratteggiate in rosso un meccanismo inibitorio



## ENDOGENI GC:

Cellule mesenchimali → OB (Wnt)

Zhou H, Mak W, Zheng Y, Dunstan CR, Seibel MJ. J Biol Chem 2008; 283: 1936–45.

## ESOGENI GC:

Pathway Wnt è soppresso e grazie All'attivazione dei PPARγ le Cel.mesenchimali → adipociti

Shi XM, Blair HC, Yang X, McDonald JM, Cao X. Tandem repeat of C/EBP binding sites me PPARgamma2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte diff erentiation. J Cell Biochem 2000; 76: 518–27.

# Gestione della GIO

## Panel: Clinical risk factors associated with high fracture risk in patients receiving glucocorticoid treatment

- Cumulative steroid dose<sup>13,67</sup>
  - High glucocorticoid dose<sup>13,67</sup>
  - Duration of treatment >3 months<sup>13,67</sup>
- Age >60 years<sup>68</sup>
- Female sex<sup>13,69</sup>
- Low bodyweight (body-mass index <24 kg/m<sup>2</sup>)<sup>13,69</sup>
- Low bone mineral density<sup>13,69,70</sup>

Storia clinica

Ca, ex fisico,

fumo, alcol,

peso, altezza, anni, S

BMD

Grossman et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010

(Evidenze specifiche del valore predittivo della BMD nei pz. che fanno uso di GC sono scarse)

Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. **Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis** of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105–09.

# Gestione della GIO

Fratture da GIO:

Si verificano con valori di BMD più alti rispetto all'osteoporosi post menopausale

c'è una più alta incidenza nei 6-12 mesi fino al 15% anno

Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. **Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy.** Arthritis Rheum 2003; 48: 3224–29.

Rischio di fratture:

Altri fattori individuali:  
Sensibilità GC  
(genotipo GR, 11 $\beta$ HSD)  
forza muscolare,  
Equilibrio  
sulle comorbidity presenti

Russcher H, Smit P, van den Akker EL, et al. **Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression.** J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5804–10.

Cooper MS et al. J Bone Miner Res 2002

# Strategie di trattamento

L'evidenza per una qualsiasi di queste misure di riduzione del rischio di frattura è debole (vedi tabella).

	Evidence grade*	Comment
Weight-bearing exercise	C	To counteract bone loss and steroid-induced myopathy. <sup>7</sup> Often limited by the patient's underlying disorder
Nutritional advice	C	Recommend supplements other than vitamin D as indicated, based on the underlying disorder
Prevent weight loss	C	Weight loss is associated with bone loss (and vice versa)
Avoid or reduce alcohol intake	C	Limit alcohol consumption to <2 standard drinks per day. Excessive alcohol consumption is a risk factor for bone loss
Smoking cessation	C	Smoking is a risk factor for bone loss
Prevention of falls	C	Risk of falls and fractures is increased in elderly patients and patients with neurological deficits or steroid-induced myopathy <sup>27,6</sup>
Reduce steroid dose	C	Consider inhaled or topical steroids, or glucocorticoid-sparing drugs <sup>77</sup>

# Trattamenti non farmacologici

## VIT. D E CALCIO

- Raccomandati in entrambi (sia GIO che OPM)
- Effetti positivi sulla BMD [Buckley LM et al Ann Intern Med 1996; 125: 961–68]
- Rischio di frattura ????? [Sambrook PN. J Bone Miner Res 2000; 15: 1645–49]

I metaboliti della vitamina D e suoi analoghi come alfacalcidolo (1-OH D) o il calcitriolo, non sono più efficaci nella GIO rispetto alla vitamina D nativa e hanno un'elevato rischio di eventi avversi (ipercalcemia e ipercalciuria o nefrolitiasi)

Oral cholecalciferol 800-1000 IU daily†	A (BMD only)	Most patients on steroids have vitamin D deficiency or insufficiency. <sup>72,73</sup> Use as adjunct therapy only. Some patients might need higher doses
Oral calcium 1000-1500 mg daily	A (BMD only)	Glucocorticoids interfere with renal <sup>62</sup> and intestinal <sup>63</sup> calcium handling. Use as adjunct therapy only. Use lower dose if dietary calcium intake is good. Gastrointestinal side-effects frequently occur with doses >1200 mg

# Trattamenti farmacologici

L'evidenza dell' effectiveness degli interventi farmacologici è limitata a causa di:

- popolazioni eterogenee (età, sesso, comorbidità, farmaci)
- numero pz. reclutati, scarso
- nessun end-point primario è rappresentato dalle fratture

# Trattamenti farmacologici

## BISFOSFONATI

### Alendronato, etidronato, risendronato e zoledronato

- Prevalgono la perdita ossea e  $\uparrow$  BMD
- Effetti nella GIO meno pronunciati rispetto all'OPM
- fratture no end-point primario
- Dove segnalati, l'incidenza delle fratture vertebrali è ridotta rispetto al placebo
- Nessun dato su fratture non vertebrali

Saag KG 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.

Reid DM et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis Lancet 2009; 373: 1253–63.

# Trattamenti farmacologici

## TERIPARATIDE

- neutralizza gli effetti dei GC sulla funzione e sulla sopravvivenza di osteoblasti e osteociti. Weinstein RS et al. *Endocrinology* 2010; 151: 2641–49.
- aumento meno pronunciato della BMD (prednisone a dosi superiori ai 15-20 mg/al dì) Saag KG et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.
- Le fratture non sono l'outcome primario
- Numero di fratture incidenti più bassi
- in uno studio head-to-head con alendronato si riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali con teriparatide rispetto all'alendronato

Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. **Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis.** *J Rheumatol* 2010; 37: 141–48.

# Trattamenti farmacologici

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (HRT)

- Raccomandato in pz con deficit degli ormoni sessuali  
Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 1515–26.
- Le evidenze sono deboli → pochi studi a breve termine
- Possono essere utilizzati come trattamento adiuvante o di seconda o terza linea

### SERMs

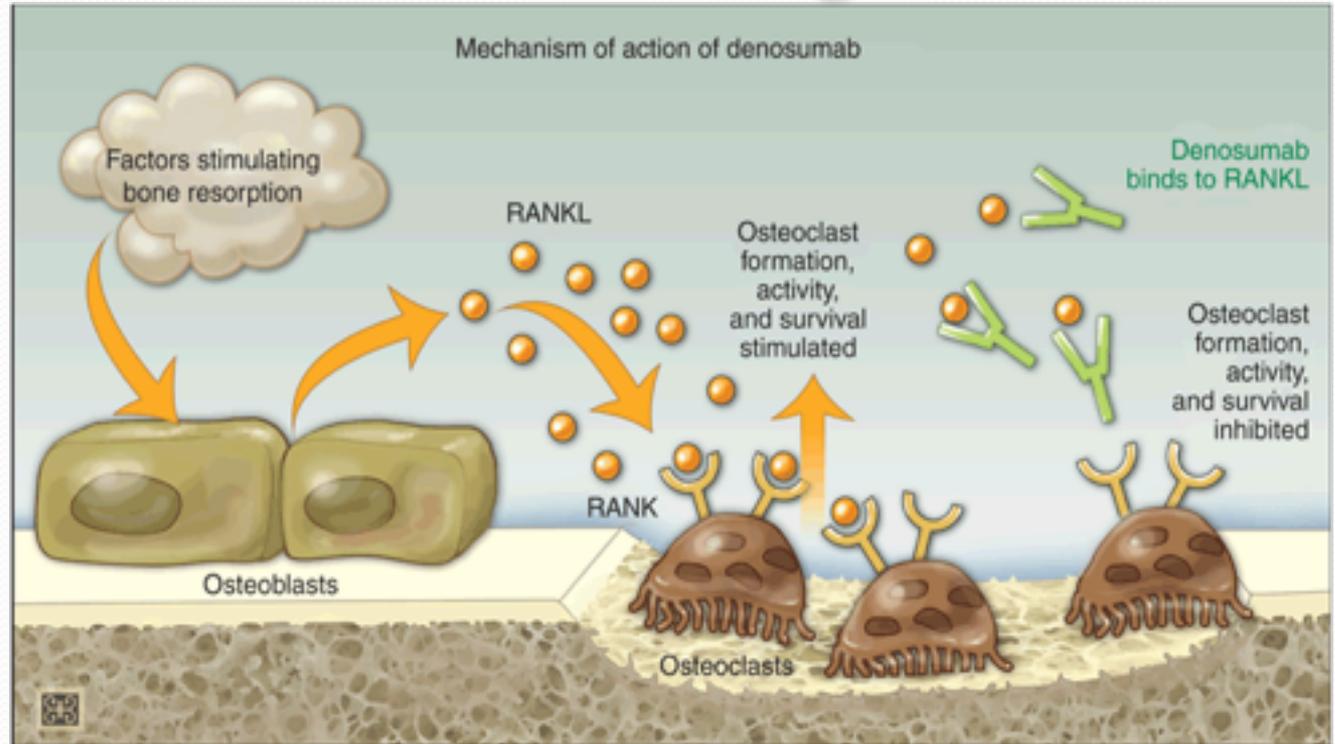
- raloxifene (60 mg al giorno)
- ↑ significativo della BMD della colonna vertebrale e del femore

Mok CC, Ying KY, To CH, et al. **Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial.** Ann Rheum Dis 2011; 70: 778–84.

# Trattamenti farmacologici

## DENOSUMAB

- Non è stato studiato nel contesto della GIO
- C'è uno studio di fase 2
- ↑BMD della colonna vertebrale e collo del femore



Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates.** Ann Rheum Dis 2010; 69: 872–75.

# Monitoraggio dei pz con GIO

- dati limitati
- Se il rischio di frattura valutato con algoritmi è basso → è raccomandabile la misurazione della BMD  
Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. J Bone Miner Metab 2005; 23: 105–09.
- L' intervallo di misurazione della BMD e quando effettuare l'intervento farmacologico ???
- T-score  $\leq -1.5$  in qualsiasi distretto → è considerato il cut-off raccomandato per intervenire
- Sono consigliabili, nei pazienti in trattamento anti-osteoporotico, scansioni di BMD annuali

# Trattamenti emergenti

## ATTIVATORI SELETTIVI DEL GR

- Numerosi investimenti da parte delle case farmaceutiche
- Possibilità di dissociazione degli effetti anti-infiammatori dagli eventi avversi
- Pochi composti sintetizzati utilizzabili

# Trattamenti emergenti

## TRATTAMENTO ANTI-SCLEROSTINA E ANTI-DKK1

Trattamento con glucocorticoidi è associato con un aumento della produzione del DKK1 e della sclerostina.

I farmaci anti-sclerostina sono potenzialmente dei trattamenti anabolici specifici per l'osso.

## OSTEOCALCINA

Effetti avversi → mediati attraverso la loro azione sull'osso

Il GC sopprimono la funzione degli osteoblasti e questo include l'inibizione della sintesi di osteocalcina

Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 2007; 130: 456–69

Il deficit di osteocalcina glucocorticoide-indotto potrebbe contribuire alla patogenesi del dismetabolismo

Brennan-Speranza TC, Henneicke H, Gasparini SJ, et al. Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. J Clin Invest 2012; 122: 4172–89.

# Trattamenti emergenti

## OSTEOCALCINA



topi transgenici  $11\beta$  - HSD2

- protetti dal danno osso
- protetti anche dallo sviluppo di insulino-resistenza, intolleranza al glucosio, e obesità.
- **Effetti simili** sono stati ottenuti sostituendo l'osteocalcina attraverso la terapia genica negli animali trattati con glucocorticoidi

Meccanismi alla base delle azioni dell'osteocalcina e proteine prodotte dagli osteoblasti sul metabolismo energetico potrebbero diventare la base di future terapie per la prevenzione e il trattamento del dismetabolismo glucocorticoide-indotto.

# Conclusioni

Come altri ormoni, i glucocorticoidi presentano effetti pleiotropici su organi e tessuti, sia a concentrazioni fisiologiche che farmacologiche. Una recente ricerca ha messo in luce l'apparente paradosso di effetti anabolici e catabolici dei glucocorticoidi sull' osso.

# Conclusioni

*"Che bello avere incontrato un paradosso. Ora abbiamo qualche speranza di fare progressi. Speriamo che ulteriori progressi nella nostra comprensione della biologia scheletrica e farmacologia dei glucocorticoidi porterà allo sviluppo di strategie preventive che alla fine faranno della GIO un problema del passato".*

Niels Bohr