

## پیامدهای مصرف طولانی مدت داروهای کورتیکواستروئید بر سیستم اسکلتی عضلانی (مقاله مروری)

### چکیده:

کورتیکواستروئیدها داروهای پرکاربرد هستند که مصرف آن‌ها در حال افزایش است. در بیماری‌های خودایمنی و روماتولوژی، استفاده از کورتیکواستروئیدها به صورت پالس درمانی و طولانی‌مدت بسیار رایج است و به دلیل پاندمی کووید-۱۹، مصرف آن‌ها افزایش چشمگیری یافته است. با این حال، مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئیدها می‌تواند با عوارض جانبی متعددی بر سیستم اسکلتی-عضلانی همراه باشد، از جمله استئوپروز، افزایش خطر شکستگی، نکروز آواسکلار، هیپوکالسمی، هیپوویتامینوز D و اختلال در رشد استخوان در کودکان. استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئیدها شایع‌ترین نوع پوکی استخوان ثانویه است. چندین عامل مانند سن، مدت‌زمان مصرف، سابقه خانوادگی پوکی استخوان، شکستگی‌های قبلی و میزان دریافت کلسیم در شیوع آن نقش دارند. کورتیکواستروئیدها اثرات خود را با اختلال در تعادل بین عملکرد سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست اعمال می‌کنند. این داروها همچنین با تغییر در جذب کلسیم از روده و دفع کلسیم از طریق کلیه‌ها، متابولیسم کلسیم را مختل می‌کنند. برای به حداقل رساندن این عوارض، می‌بایست درمان با کورتیکواستروئید در صورت امکان محدود شود-با مصرف مکمل‌های کلسیم و ویتامین D همراه باشد، ایجاد وقفه‌های حداقل سه‌ماهه بین دوره‌های مصرف کورتیکواستروئید و در نظر داشتن درمان‌های جایگزین (به‌ویژه در اطفال) می‌تواند به کاهش خطرات احتمالی کمک کند.

**واژگان کلیدی:** کورتیکواستروئید، استئوپروز، سیستم اسکلتی عضلانی، عوارض جانبی دارو

پذیرش مقاله: ۵۱ روز قبل از چاپ

دکتر عبدالسلام رزاقی،<sup>۱</sup> دکتر سینا اسماعیلی،<sup>۱</sup> دکتر محمد آیتی فیروزآبادی،<sup>۱</sup> دکتر پویا طباطبایی ایرانی،<sup>۱</sup> دکتر حامد نقی زاده،

دکتر سیدمحمدجواد مرتضوی

### مقدمه

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (Glucocorticoid) واسطه‌های اولیه در پاسخ به استرس ها و ریتم شبانه روزی بدن هستند همچنین بر هموستاز کل بدن، تعدیل پاسخ ایمنی و عملکرد مغز، یکپارچگی بافت‌ها تأثیر می‌گذارد و بر روی سیستم اسکلتی نیز اثر خود را اعمال می‌کنند<sup>(۱)</sup>.

داروهای گلوکوکورتیکوئیدی که با نام‌های کورتیکواستروئیدی یا استروئید نیز خوانده می‌شوند برای اولین بار در سال ۱۹۰۱ برای کنترل درد سیاتیک و سرطان معرفی شدند. در سال ۱۹۳۲، کوشینگ اثرات قرار گرفتن در معرض گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم استخوان را توضیح داد<sup>(۲)</sup> و در سال ۱۹۴۰ پس از شناسایی کورتیکواستروئیدها به عنوان موادی با خاصیت ایمونوساپرسیو قوی، استفاده دارویی از آنها در درمان بیماری‌های التهابی مزمن نظیر آسم، بیماری‌های التهابی روده، شوک الرژیک و آرتریت‌ها مرسوم شد<sup>(۳)</sup>. در سال ۱۹۵۳، کورتیکواستروئیدها به صورت نورواکسیال برای بیماری‌های ستون فقرات استفاده شدند<sup>(۴)</sup>. از آن زمان، کورتیکواستروئیدها به یک روش متداول در مدیریت درد ستون فقرات (به ویژه در موارد لنگش نورولوژیک و رادیکولوپاتی ناشی از دیسک هرنی)، آرتروپاتی‌های التهابی، و اختلالات درد اسکلتی-عضلانی تبدیل شده‌اند<sup>(۵)</sup>. کورتیکواستروئیدها منجر عوارض نامطلوبی بر ارگان‌های مختلف بدن می‌گردند از جمله ارگان‌هایی که تحت تأثیر قرار می‌گیرند سیستم اسکلتی و عضلانی بوده که با خطر پوکی استخوان (استئوپروز) و افزایش شانس بروز شکستگی، نکروز استخوان در نواحی مختلف بدن، کاهش میزان کلسیم و ویتامین D با ایجاد اختلالات هورمونی و اختلال در رشد استخوانی در کودکان روبرو است<sup>(۶)</sup>.

استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئیدها (Corticosteroid-induced osteoporosis (CICO)) همچنان یک مشکل بالینی مهم و رایج است. این بیماری اولین بار در بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ یا سایر شرایط افزایش کورتیکواستروئیدها اندوزن شناخته شد. با این حال، از زمان معرفی کورتیکواستروئیدهای درمانی بیش از ۶۰ سال پیش، استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئید اکنون بسیار بیشتر در افرادی که با کورتیکواستروئیدها درمان می‌شوند دیده می‌شود<sup>(۴)</sup>. این وضعیت نسبت به پوکی استخوان مرتبط با سن یا بعد از یائسگی متمایز است و به همین دلیل به عنوان یک بیماری متابولیک استخوانی جداگانه محسوب می‌شود<sup>(۵،۶)</sup>.

۱ مرکز تحقیقات بازسازی مفاصل (JIRC)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۲ گروه جراحی ارتوپدی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر سیدمحمدجواد مرتضوی

Email address:

smjmort@yahoo.com

**استئوپروز و شکستگی به دنبال مصرف کورتیکواستروئید:**

استئوپروز ناشی کورتیکواستروئیدها (CIO) یکی از شایع ترین علل استئوپروز (ثانویه) ناشی از دارو است و ۲۰٪ تمام موارد استئوپروز را شامل می شود<sup>(۱۴)</sup>. مطالعات نشان داده اند که مصرف کورتیکواستروئیدها با کاهش قابل توجه تراکم استخوانی، تخریب ساختار استخوان، و افزایش قابل توجه خطر شکستگی مرتبط است<sup>(۴)</sup>. کاهش سریع در تراکم املاح استخوانی معمولاً ۳-۶ ماه پس از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها مشاهده می شود و در مدت مصرف کورتیکواستروئیدها ادامه می یابد علاوه بر ستون فقرات، شکستگی لگن و دنده از دیگر شکستگی های شایع به دنبال مصرف کورتیکواستروئیدها می باشند<sup>(۱۵-۱۷)</sup>، که نشان می دهد مکان هایی که غنی از استخوان تراپکولار هستند بیشتر از ساختارهای کورتیکال تحت تأثیر قرار می گیرند. جالب اینجاست که برخی از مطالعات گسترش سریع شکستگی ها در بیمارانی که کورتیکواستروئید دریافت می کنند را، حتی قبل از کاهش قابل تشخیص در تراکم املاح استخوانی مشاهده کرده اند، که نشان می دهد نه تنها توده استخوان بلکه کیفیت استخوان نیز در حضور سطح بالای فیزیولوژیکی کورتیکواستروئیدها به خطر می افتد<sup>(۸،۱۷،۱۸)</sup>.

مهمترین عوامل خطر برای ایجاد CIO شامل سن بالا (بیش از ۶۵ سال)، قرارگیری طولانی در معرض دارو بیش از ۳ ماه، سابقه استئوپروز، سابقه خانوادگی استئوپروز، مصرف کم کلسیم، سابقه شکستگی، سابقه خانوادگی شکستگی لگن و آرتريت روماتوئید می باشند که خود موجب افزایش شانس بروز شکستگی می گردد<sup>(۲)</sup>.

مطالعات متعددی تلاش کرده اند تا خطر شکستگی مرتبط با مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها را تخمین بزنند. در برخی گروه ها که به صورت طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای خوراکی درمان می شوند، خطر ابتلا به استئوپروز و شکستگی های مهره ای بیش از ۵۰٪ تخمین زده شده است<sup>(۱۹)</sup>. این میزان خطر ابتلا به استئوپروز و شکستگی، به بیماری خاصی که تحت درمان است و پروفایل سنی و جنسیتی جمعیت های مورد مطالعه بستگی دارد. مطالعات مبتنی بر جمعیت نیز نشان داده اند که استفاده از کورتیکواستروئیدها با افزایش خطر شکستگی مرتبط است<sup>(۲۰)</sup>. مهم تر اینکه، خطر بروز شکستگی در لگن (خطر نسبی، ۱/۶) و ستون فقرات (خطر نسبی، ۲/۶) و همچنین خطر افزایش یافته شکستگی های غیر مهره ای (خطر نسبی، ۱/۳) نیز مشاهده شده است. حتی دوزهای نسبتاً کم کورتیکواستروئیدها با افزایش قابل توجه بروز شکستگی مرتبط بوده است، به طوری که دوزهایی پایین ۲.۵ میلی گرم در روز با شکستگی های ستون فقرات مرتبط بوده اند. این افزایش خطر نسبی بروز شکستگی، وابسته به دوز درمانی و مدت مصرف این دارو هاست. علاوه بر این با قطع مصرف دارو، خطر نسبی شکستگی طی سال اول کاهش می یابد و این کاهش در طی ۳ ماه اول توقف مصرف دارو، بارز تر است بنابراین با توجه به کاهش نسبی خطر شکستگی طی ۳ ماهه اول، به نظر می آید اعمال یک دوره ۳ ماهه بین مصرف کورتیکواستروئید

این مطالعه، مروری جامع بر عوارض جانبی مرتبط با استخوان در اثر مصرف سیستمیک کورتیکواستروئیدها ارائه می دهد. با بررسی مطالعات و ارائه شواهد بالینی موجود، این مطالعه به دنبال ارائه درکی دقیق از اثرات منفی کورتیکواستروئیدها بر سلامت استخوان و کمک به کاهش این عوارض طی مصرف این داروها می باشد.

**اپیدمیولوژی**

استفاده از کورتیکواستروئیدها در درمان بیماری های مختلف همچنان بالا بوده و در حال افزایش است. مطالعه انجام شده در بریتانیا گزارش دادند که تا ۱٪ از جمعیت، کورتیکواستروئیدهای خوراکی را به صورت طولانی مدت مصرف می کردند<sup>(۷،۸)</sup>. این رقم در سالمندان به تقریباً ۳٪ افزایش می یابد. داده های ایالات متحده بر اساس پایگاه داده های نظرسنجی ملی سلامت و تغذیه بین سال های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۸، تخمین زدند که شیوع استفاده بلندمدت از کورتیکواستروئیدها ۱.۲٪ است<sup>(۹)</sup>. در مطالعه جهانی پوکی استخوان در زنان، نرخ استفاده از کورتیکواستروئیدها در این جمعیت پس از یائسگی ۴.۶٪ بوده است<sup>(۱۰)</sup>. مطالعاتی بر اساس پایگاه داده های بریتانیا نشان می دهد که مصرف طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها به تدریج در حال افزایش است<sup>(۱۱)</sup>. یک مطالعه اخیر بر اساس جمعیت دانمارک گزارش داد که ۳٪ از جمعیت دانمارک حداقل یک نسخه برای کورتیکواستروئیدهای سیستمیک دریافت کرده اند. در جمعیت سالمندان دانمارک، این رقم به حدود ۸٪ تا ۱۰٪ افزایش یافته است<sup>(۱۲)</sup>. بنابراین، درصد قابل توجهی از جمعیت جهانی در معرض کورتیکواستروئیدها قرار دارند و اپیدمیولوژی استفاده از کورتیکواستروئیدها نیاز به نظارت مداوم دارد.

**پاتوژنز**

مواجهه با کورتیکواستروئید با منشا اندوزن (افزایش استروئیدهای بدن با منشا داخلی) و یا اگزوزن (با مصرف داروهای استروئیدی) موجب افزایش جذب استخوانی می گردد استروئیدهای داخلی که تحت تاثیر محور هیپوتالاموس و هیپوفیز - آدرنال تولید می شوند نقش موثری در متابولیسم استخوان دارند<sup>(۱)</sup> نقش استروئیدهای جنسی در متابولیسم استخوان بسیار مهم است به گونه ای که کاهش سطح آندروژن و استرادیول منجر به افزایش بروز شکستگی های علامت دار مهره ای می گردد<sup>(۱۳)</sup>.

کورتیکواستروئیدها منجر به برهم خوردن تعادل بین فعالیت سلول های استئوبلاست و استئوکلاست می گردند در حقیقت کورتیکواستروئیدها موجب افزایش جذب استخوانی (bone resorption) ناشی از استئوکلاست و کاهش تشکیل استخوان (bone formation) ناشی از استئوبلاست می گردد و با القای آپوپتوز استئوبلاست ها و استئوسیت ها منجر به کاهش تشکیل استخوان می گردد از طرفی با افزایش طول عمر استئوکلاست ها موجب افزایش جذب استخوان می گردد به همین دلیل در استئوپروز بعد از دوران یائسگی، به نظر می رسد مکانیسم افزایش جذب استخوانی نقشی کلیدی در بروز بیماری ایفا می کند<sup>(۱)</sup>.

هیپرکلسترولمی (سطح کلسترول متوسط، ۲۵۴ میلی‌گرم/دسی‌لیتر) در ۸۴٪ از این بیماران ( $P > 0.031$ ) گزارش شده است<sup>(۳۲)</sup>. داروهای مهارکننده پروتئاز که در درمان ضد رتروویروسی فعال (HAART) استفاده می‌شوند، با هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسیریدی همراه هستند و استفاده از آنها با افزایش خطر AVN همراه دارد<sup>(۳۳)</sup>. بنابراین عواملی نظیر هیپرلیپیدی، مصرف الکل، سیگار و اختلال عملکرد کبد می‌توانند به عنوان عوامل مستعد کننده ایجاد AVN در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید در نظر گرفته شوند.

#### مقدار دوز مورد نیاز برای پیدایش استئونکروز

میزان دقیق دوز و مدت زمان استفاده از کورتیکواستروئید برای ایجاد استئونکروز مشخص نیست؛ اما مطالعات اخیر نشان داده اند که دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها می‌توانند منجر به AVN شوند (به عنوان مثال مصرف تنها ۲ تا ۳ هفته ۵۱۰۰ میلی‌گرم متیل پردنیزولون)<sup>(۳۴)</sup>.

یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمی (systemic lupus erythematosus) (SLE)) که به بررسی ارتباط استروئید با عوامل پروترومبوتیک پرداخته است به همراه سایر مطالعات نشان دادند که یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای بروز AVN در بیماران مبتلا به SLE، دوز روزانه کورتیکواستروئیدهای خوراکی و بروز ظاهر کوشینوئید در پاسخ به استروئیدها بوده است. در این مطالعه، بیماران مبتلا به AVN به طور میانگین دوزهای بالاتری از پردنیزون را مصرف می‌کردند (۶۰ میلی‌گرم در روز در مقابل ۳۷ میلی‌گرم در روز به صورت میانگین)<sup>(۳۵)</sup>.

در یک مطالعه گذشته‌نگر از بیماران مبتلا به SLE، مجموع دوز پردنیزولون بین کسانی که AVN داشتند و گروه کنترل تفاوتی نداشت اما در بالاترین دوز تجمعی در ماه اول و چهار ماه اول تفاوت معناداری وجود داشته است<sup>(۳۶)</sup>. با این حال این روند ابتلا به AVN در مطالعه ای دیگر که بیماران مبتلا به کرون را بررسی کرده بود مشاهده نشده است<sup>(۳۷)</sup>.

#### اختلال رشد در کودکان

رشد جسمانی کودکان برابندی از سلامت آنهاست و برای یک رشد جسمی و استخوانی مناسب فاکتورهای متعددی لازمند که با عملکرد مناسب آنها یک رشد جسمانی مناسب رخ می‌دهد کورتیکواستروئیدها با مکانیسم‌های متفاوت و با اثرگذاری بر سیستم‌های مختلف بدن منجر به اختلال در رشد جسمی و استخوانی کودکان و بالغین می‌گردند<sup>(۳۸)</sup>.

کورتیکواستروئید با اثر بر سیستم گوارشی و اختلال در جذب کلسیم، با اثر بر کلیه و افزایش دفع و اختلال در باز جذب کلسیم و در نتیجه افزایش هورمون پاراتیروئید، با اثر بر استخوان و اختلال در عملکرد و کاهش تعداد استئوبلاست‌ها و افزایش تعداد استئوکلاست‌ها، با افزایش آپوپتوز و آتروفی سلول‌های عضلانی، کاهش هورمون‌های جنسی و در نتیجه کاهش skeletal load، اختلال در محور GH-IGF-1 (growth hormone - insulin like growth factor 1)، با تاثیر مستقیم بر صفحه رشد و کاهش تکثیر کندروسیت‌ها، کاهش

ها به خصوص در بیمارانی با ریسک افزایش یافته برای ایجاد استئوپروز، ضروری است<sup>(۳۱،۳۲)</sup>.

#### استئونکروز به دنبال مصرف کورتیکواستروئیدها:

استئونکروز (که به عنوان نکروز آواسکولار نیز شناخته می‌شود) (AVN) [avascular necrosis] یک تخریب پیشرونده استخوان است که به دلیل تضعیف رگ‌های خونی استخوان و در نتیجه، مرگ استخوان و مغز استخوان رخ می‌دهد. عامل کلیدی در توسعه استئونکروز، قطع خونرسانی به سطح استخوان است که باعث مرگ استئوسیت‌ها و سلول‌های چربی شده و منجر به ادم مغز استخوان و تغییرات در ساختار استخوان می‌شود. نواحی با بیشترین خطر شامل لگن، زانوها، سر استخوان بازو و فک (به دلیل استفاده از بیسفسونوات‌ها) هستند. مصرف الکل و استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها از شایع‌ترین علل استئونکروز هستند<sup>(۳۳)</sup>.

#### نظریه‌های مربوط به علت استئونکروز

چگونگی ایجاد تغییرات مرتبط با avascular necrosis (AVN) استخوان توسط کورتیکواستروئیدها هنوز در حد فرضیات است. نظریه‌ها عمدتاً هیپرلیپیدی همراه با "امبولی چربی"، کاهش جریان خون یا تغییرات در ادم مغز استخوان را که می‌تواند جریان خون به ناحیه استخوانی آسیب‌دیده را مختل کند را به عنوان عامل ایجاد AVN مطرح کرده‌اند. مدل‌های حیوانی نیز توانسته اند شواهدی برای اثبات این فرضیات فراهم کنند<sup>(۳۴،۳۵)</sup>. همچنین مطالعات نشان می‌دهند بسیاری از شباهت‌ها بین اثرات منفی الکل و کورتیکواستروئیدها بر روی استئوبلاست‌ها و استئوژنز ممکن است به پیشرفت استئونکروز و ناتوانی در ترمیم آسیب‌های ناشی از هیپرلیپیدی کمک کنند<sup>(۳۶-۳۸)</sup>.

#### عوامل مستعد کننده در پیشرفت استئونکروز ناشی از کورتیکواستروئیدها

بسیاری از مطالعات ارتباط بین AVN و هیپرلیپیدی را گزارش کرده‌اند. در سال ۱۹۷۸، جیکوبز هیپرکلسترولمی را در ۱۷ و هیپرتری‌گلیسیریدی را در ۷ بیمار مبتلا به نکروز سر استخوان ران گزارش کرد<sup>(۳۹،۴۰)</sup>. مصرف الکل به عنوان یک عامل خطر مهم برای AVN تعریف شده است، به طوری که خطر نسبی (relative risk) (RR) وابسته به میزان الکل مصرفی در هر هفته افزایش می‌یابد. کسانی که کمتر از ۴۰۰ میلی‌لیتر در هفته مصرف می‌کردند، RR برابر با ۳/۳ نسبت به افراد عادی داشتند؛ کسانی که ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در هفته مصرف می‌کردند، RR برابر با ۹/۸ داشتند؛ و کسانی که بیش از ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در هفته مصرف می‌کردند، RR برابر با ۱۷/۹ داشتند ( $P > 0.01$ ). برای کسانی که دارای "اختلال عملکرد کبدی" بودند، RR به ۴/۶ افزایش یافت ( $P > 0.01$ ) و با ترکیب با مصرف الکل بیش از ۴۰۰ میلی‌لیتر در هفته، RR به ۱۱ افزایش یافت ( $P > 0.01$ ). همچنین افراد سیگاری ۳ برابر بیشتر از افراد غیرسیگاری احتمال ابتلا به استئونکروز داشتند (به صورت مستقل از مصرف الکل)<sup>(۳۱)</sup>. در یک تحلیل گذشته‌نگر از بیماران مبتلا به AVN،

استئوکلاست‌ها شده و منجر به افزایش جذب استخوانی (bone resorption) می‌گردد<sup>(۴۵)</sup>.

علاوه بر آن با کاهش تولید IGF-1، باعث کاهش تولید ماتریکس و کلاژن ماتریکس استخوان و مینرالیزاسیون آن می‌گردد و با در نظر گرفتن اثرات غیر مستقیم آن نظیر اختلالی که در متابولیسم کلسیم ایجاد می‌کند موجب کاهش حجم استخوان تراکولار (افزایش حجم استخوان کورتیکال) و کاهش عناصر معدنی استخوان می‌گردد همچنین با اختلال در فانکشن IGF-1 موجب افزایش مرگ سلول‌های عضلانی می‌گردد<sup>(۴۶)</sup>.

#### تاثیر بر متابولیسم کلسیم و کمبود ویتامین D

کمبود ویتامین D یعنی ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی (25(OH)D) به صورت شایعی در جوامع دیده می‌شود و این در حالی است که مطالعات متعددی نقش کمبود ویتامین D را در بیماری‌های اسکلتی-عضلانی و افزایش خطر شکستگی، بیماری‌های کاردیو وسکولار، کلیوی، بیماری‌های اتوایمیون و عفونت‌ها موثر می‌دانند<sup>(۴۷)</sup>.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند مصرف کورتیکواستروئید می‌تواند موجب کاهش ویتامین D و متابولیت‌های آن میگردد<sup>(۴۸)</sup> در مطالعه‌ای که Skversky و همکاران در بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۶ انجام دادند نشان دادند که ۰.۹ درصد از جمعیت بالغین و کودکان آمریکایی سابقه مصرف کورتیکواستروئید را طی ۳۰ روز گذشته ذکر می‌کنند و از این بین درصد قابل توجهی از آنها ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۱۰ ng/ml دارند که در مقایسه با جمعیتی که مصرف استروئید را ذکر نمی‌کنند قابل توجه می‌باشد<sup>(۴۷)</sup>.

در مطالعه Toloza و همکاران<sup>(۴۸)</sup> که بر روی ۱۲۴ بیمار مبتلا به SLE و تحت درمان با استروئید انجام شد و مطالعه Searing و همکاران<sup>(۴۹)</sup> که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آسم و تحت درمان با کورتیکواستروئید انجام گرفت ارتباط معنادار بین مصرف کورتیکواستروئید و کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D اثبات گردید.

مکانیسم این همراهی به طور کامل مشخص نیست اما مطالعات اخیر نشان دادند که مصرف دگزامتازون به عنوان یک کورتیکواستروئید پر مصرف باعث افزایش بیان آنزیم ویتامین D ۲۴ هیدروکسیلاز و در نتیجه کاهش متابولیت‌های ویتامین D نظیر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می‌گردد<sup>(۵۰)</sup>.

به نظر می‌آید کورتیکواستروئید‌ها مستقیماً و با همکاری رسپتورهای خود، C/EBP و رسپتورهای ویتامین D منجر به افزایش transcription آنزیم ۲۴ هیدروکسیلاز می‌گردد با افزایش فعالیت آنزیم ۲۴ هیدروکسیلاز نقش خود را در کاهش 25(OH)D ایفا می‌کند علی‌رغم این شائبه که ممکن است بیماری زمینه‌ای که منجر به تجویز استروئید گردیده و سوء تغذیه و کاهش مواجهه با نور خورشید در ارتباط با بیماری زمینه‌ای ممکن است عامل اصلی کاهش ویتامین D باشد مطالعات مختلف با در نظر گرفتن موارد فوق، مصرف کورتیکواستروئید را به عنوان یک عامل مستقل در کاهش ویتامین D شناسایی کرده‌اند<sup>(۵۱)</sup>.

هایپرتروفی و افزایش آپوپتوز کندروسیت‌ها و کاهش تولید ماتریکس و مینرالیزیشن آن و کاهش استوژنز موجب اختلال در رشد طولی استخوان می‌گردد<sup>(۳۹)</sup>.

#### تاثیر بر محور هورمون رشد و IGF-1

رشد خطی استخوان در صفحه رشد و در نتیجه ی فرایند chondrogenesis و تبدیل غضروف به استخوان (فرایند enchondral ossification) رخ می‌دهد و در این بین هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) محرک‌های مهمی در ایجاد رشد خطی استخوان می‌باشند<sup>(۴۰)</sup>.

کورتیکواستروئید در سطوح مختلف این محور را تاثیر قرار می‌دهد مصرف کوتاه مدت کورتیکواستروئید باعث تحریک تولید هورمون رشد و IGF-1 می‌گردد در حالی که مصرف طولانی مدت آن در نهایت موجب کاهش تولید عملکرد هورمون رشد می‌گردد<sup>(۴۱)</sup>.

کورتیکواستروئید باعث کاهش رسپتورهای ghlerin در Arcuate nucleus مغز و در نتیجه کاهش هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) در هیپوتالاموس گردیده و علاوه بر آن باعث کاهش پاسخ دهی سلول‌های سماتوتروف (somatotrope) هیپوفیز نسبت به هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) می‌گردد همچنین موجب افزایش تولید و فعالیت سوماتوستاتین در هیپوتالاموس می‌گردد که خود یک هورمون ممانعت کننده تولید هورمون رشد می‌باشد و بدین ترتیب کورتیکواستروئید در سطوح مختلف از Arcuate nucleus تا هیپوفیز با اثر بر هورمون رشد و کاهش حساسیت سلول‌های هدف نسبت به IGF-1 موجب اختلال در رشد کودکان می‌گردد<sup>(۴۲)</sup>.

#### تاثیر مستقیم بر صفحه رشد (growth plate)

کورتیکواستروئیدها از شیوه‌های مختلف می‌توانند با تاثیر مستقیم بر صفحه رشد باعث اختلال در رشد استخوانی کودکان گردند کورتیکواستروئید با کاهش بیان رسپتورهای هورمون رشد و با کاهش مستقیم IGF-1 باعث کاهش تمایز سلول‌ها و افزایش آپوپتوز آنها می‌شود در زون پرولیفیریتیو، کورتیکواستروئیدها با کاهش تولید IGF-1 مانع از تکثیر کندروسیت‌ها می‌گردد در واقع کورتیکواستروئید باعث اختلال در بیان رسپتورهای هورمون رشد، تولید IGF-1 و اختلال در اتصال هورمون به رسپتور می‌گردد<sup>(۴۳)</sup>. کورتیکواستروئیدها همچنین باعث اختلال در تولید کلاژن ماتریکس و معدنی شدن (mineralization) می‌گردند و البته باعث افزایش مرگ سلول (آپوپتوز) و اختلال در گسترش عروقی می‌گردد<sup>(۴۴)</sup>.

#### تاثیر مستقیم بر استخوان و عضله

کورتیکواستروئید با اثر مستقیم بر عناصر مختلف تشکیل دهنده استخوان باعث اختلال در رشد استخوانی در کنار کاهش رشد طولی اندام به واسطه تاثیر مستقیم بر صفحه رشد می‌گردد کورتیکواستروئید موجب کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها و در نتیجه، کاهش تشکیل استخوان (bone formation) می‌گردد همزمان موجب افزایش تعداد

عملکرد استئوبلاست‌ها و افزایش اپوپتوز آنها و با افزایش تعداد استئوکلاست و کاهش اپوپتوز آنها موجب کاهش فرآیند تولید استخوان و افزایش فرآیند بازجذب استخوان می‌گردند و با کاهش جذب کلسیم از سیستم گوارش و افزایش دفع کلیوی آن و با اثرات مستقیم بر صفحه رشد کودکان و اختلال در مسیر هورمون رشد و IGF-1 اثرات زیانبار خود را اعمال می‌کند؛ بنابراین لازم است با توجه به عوارض بالقوه این داروها، با به حداقل رساندن مصرف آنها و جایگزین کردن آنها با داروهای مناسب تر، از بروز عوارض جلوگیری کنیم و در صورت مصرف، مدت مواجهه بیمار را به حداقل رسانده و با اعمال توقف ۳ ماهه بین مصرف کورتیکواستروئید و کاهش دوز دارو خطر بروز استئوپروز و شکستگی ناشی از آن را کاهش دهیم و با جایگزین کردن عناصری نظیر کلسیم و ویتامین D، خطر بروز این عوارض را در بیماران به حداقل برسانیم.

### منابع

- Hartmann, K., et al., Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiological reviews*, 2016. 96(2):409-447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015
- Mitra, R., Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM&R*, 2011. 3(5): 466-471. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.02.017
- Botwin, K., et al., Fluoroscopically guided caudal epidural steroid injections in degenerative lumbar spine stenosis. *Pain Physician*, 2007. 10(4): 547-548.
- Strehl, C., et al., Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. 75(6): 952-957. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
- Van Staa, T., et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research*, 2000. 15(6): 993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993
- Hardy, R. and M. Cooper, Bone loss in inflammatory disorders. *Journal of Endocrinology*, 2009. 201(3): 309-320. doi: 10.1677/JOE-08-0568
- van Staa, T.P., et al., Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Qjm*, 2000. 93(2): 105-111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105
- van Staa, T.P., et al., Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(5): 913-918. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.913
- Overman, R.A., J.Y. Yeh, and C.L. Deal, Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. 65(2):294-298. doi: 10.1002/acr.21796
- Silverman, S., et al., International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int*, 2015. 26(1):419-420. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2
- Fardet, L., I. Petersen, and I. Nazareth, Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(11): p. 1982-1990. doi: 10.1093/rheumatology/ker017

کاهش ویتامین D در کنار سایر اثرات کورتیکواستروئید بر بدن منجر به کاهش کلسیم ازاد سرم می‌گردد علاوه بر آن مصرف کورتیکواستروئید باعث کاهش جذب کلسیم از سیستم گوارشی و افزایش دفع توبولار و اختلال در بازجذب آن از سیستم کلیوی می‌گردد<sup>(۵۲)</sup> به همین دلیل می‌بایست سطح ویتامین D در بیمارانی که قرار است تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گیرند به دلیل بروز و تشدید هایپوکلسیمی مورد توجه قرار گیرد<sup>(۵۳)</sup>.

کورتیکواستروئید ممکن است به دلیل اثرات آن در کاهش کلسیم سرم، در درمان هایپر کلسمی مورد استفاده قرار گیرد استروئیدها با ایجاد اختلال در جذب کلسیم از روده و اختلال در باز جذب کلیوی آن، موجب کاهش کلسیم سرم در شرایط هایپرکلسیمی می‌شوند و در واقع در وضعیتی با کلسیم نرمال هر چند کورتیکواستروئید می‌تواند منجر به بالانس منفی کلسیم گردد اما بروز هایپوکلسیمی واضح به لحاظ بالینی به ندرت اتفاق می‌افتد بنابراین به نظر می‌رسد برای بروز هایپوکلسیمی ناشی از مصرف کورتیکواستروئید نیازمند وجود شرایط مستعد کننده نظیر کمبود ویتامین D و هایپوپارا تیروئیدیسم می‌باشد<sup>(۱)</sup>.

در مطالعه شوچاک و همکاران در بررسی بیماران SLE دریافت کننده کورتیکواستروئید ارتباط منفی بین دوز تجمعی کورتیکواستروئید و سطح ویتامین D مشاهده شد به خصوص اینکه، غلظت کم ویتامین D با دوز بالای کورتیکواستروئید همراه بود. بر اساس این مطالعه، بیماران با دوز تجمعی کورتیکواستروئید بیش از ۴۲/۸ گرم، میانگین سطح ویتامین D ۳۱٪/۷ کمتر از گروه با دوز تجمعی کورتیکواستروئید کمتر از ۴۲/۸ گرم داشتند. درصد بیماران با کمبود ویتامین D در گروه با دوز بالای کورتیکواستروئید، ۷۲/۵ درصد بود، در حالی که این میزان در گروه با دوز پایین کورتیکواستروئید، ۵۲ درصد بود. نتایج این مطالعه نشان داد یک همبستگی معکوس معنی دار آماری بین دوز تجمعی کورتیکواستروئید ها و سطح ویتامین D در بیماران SLE تحت درمان با کورتیکواستروئید وجود دارد این مطالعه نشان داد که کمبود ویتامین D امری شایع در این بیماران بوده و با افزایش فعالیت بیماری و فاکتورهای التهابی نظیر ESR و CRP و اینترلوکین ۶، شدت آسیب ارگانها، دوز تجمعی کورتیکواستروئید، تغییر در مارکر های تولید و بازجذب استخوانی (مثل کاهش استئوکلسین) و کاهش دانسیته عناصر معدنی استخوان همراهی دارد درحالی که با سن بیمار و دوره بیماری ارتباطی ندارد<sup>(۵۴)</sup>.

### نتیجه گیری

داروهای کورتیکواستروئیدی به عنوان یکی از شایعترین داروهای مورد استفاده، با عوارض جانبی متعددی همراه هستند. سیستم اسکلتی عضلانی یکی از مهمترین ارگان های هدف برای این داروها می باشد مهمترین عوارضی که در مواجهه با کورتیکواستروئید ها در سیستم اسکلتی عضلانی بروز می کند شامل استئوپروز و شکستگی ناشی از آن، نکروز اواسکلر استخوان، اختلال رشد استخوانی در اطفال، هایپوکلسیمی و کمبود ویتامین D است کورتیکواستروئید ها با کاهش تعداد و کاهش

- 12 Laugesen, K., et al., Systemic glucocorticoid use in Denmark: a population-based prevalence study. *BMJ Open*, 2017. 7(5): e015237. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015237.
- 13 Tuck, S., et al., Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures. *Bone*, 2008. 43(6):999-1005. doi: 10.1016/j.bone.2008.08.123.
- 14 Soen, S. and Y. Tanaka, Glucocorticoid-induced osteoporosis: skeletal manifestations of glucocorticoid use and 2004 Japanese Society for Bone and Mineral Research-proposed guidelines for its management. *Modern Rheumatology*, 2005. 15(3):163-168. doi: 10.1007/s10165-005-0391-0.
- 15 Dalle Carbonare, L., et al., Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2001. 16(1): 97-103. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.97.
- 16 van Staa, T.P., et al., Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(12):1383-1389. doi: 10.1093/rheumatology/39.
- 17 Steinbuch, M., T.E. Youket, and S. Cohen, Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*, 2004. 15(4): 323-328. doi: 10.1007/s00198-003-1548-3.
- 18 Van Staa, T.P., et al., Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(11): 3224-3229. doi: 10.1002/art.11283.
- 19 Walsh, L.J., et al., The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(5):691-695. doi: 10.1164/rccm.2110047.
- 20 Van Staa, T.P., et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(6): 993-1000. [https://doi.org/10.1002/1099-1557\(200009/10\)15:6<993::AID-PDS507%3E3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1099-1557(200009/10)15:6<993::AID-PDS507%3E3.0.CO;2-E)
- 21 Yoshioka, T., et al., Steroid receptors in osteoblasts. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, 1980. 148: 297-303.
- 22 Jilka, R.L., et al., Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *The Journal of clinical investigation*, 1999. 104(4): p. 439-446. doi: 10.1172/JCI6610.
- 23 Gunal, I. and V. Karatosun, Avascular necrosis of the femoral heads after single corticosteroid injection. *CMAJ*, 2006. 175(1): 31-33. doi: 10.1503/cmaj.051638.
- 24 Wang, G.J., et al., Femoral head blood flow in long-term steroid therapy: study of rabbit model. *South Med J*, 1983. 76(12): 1530-1532. doi: 10.1097/00007611-198312000-00018.
- 25 Drescher, W., et al., Effect of methylprednisolone on reperfusion after femoral head ischemia. *Clin Orthop Relat Res*, 2002(402): 270-277. doi: 10.1097/00003086-200209000-00027.
- 26 Wang, Y., et al., Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(410): 213-224. doi: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83.
- 27 Yin, L., Y.B. Li, and Y.S. Wang, Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis. *Chin Med J (Engl)*, 2006. 119(7): 581-588.
- 28 Li, X., et al., Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int*, 2005. 16(1): 101-108. doi: 10.1007/s00198-004-1649-7.
- 29 Richards, R.N., Short-term corticosteroids and avascular necrosis: medical and legal realities. *Cutis*, 2007. 80(4): 343-348.
- 30 Jacobs, B., Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 1978(130): 51-67.
- 31 Matsuo, K., et al., Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*, 1988(234): 115-123.
- 32 Moskal, J.T., R.E. Topping, and L.L. Franklin, Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 1997. 26(9): 609-612.
- 33 Matos, M.A., R.W. Alencar, and S.S. Matos, Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis*, 2007. 11(1): 31-34. doi: 10.1590/s1413-86702007000100009.
- 34 O'Brien, T.J. and G.R. Mack, Multifocal osteonecrosis after short-term high-dose corticosteroid therapy. A case report. *Clin Orthop Relat Res*, 1992(279): 176-179.
- 35 Mont, M.A., et al., Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1997. 24(4): 654-662. PMID: 9101497
- 36 Mok, C.C., C.S. Lau, and R.W. Wong, Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 1998. 37(8): p. 895-900. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.895.
- 37 Freeman, H.J. and K.J. Freeman, Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 2000. 14(2): 138-143. doi: 10.1155/2000/958086.
- 38 Hochberg, Z.e., Mechanisms of steroid impairment of growth. *Hormone Research*, 2002. 58(Suppl. 1): 33-38. doi: 10.1159/000064764.
- 39 Ohlsson, c., et al., Dexamethasone impairs growth hormone (gh)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (igf)-i production and expression of gh-and igf-i-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology*, 1998. 139(7): 3296-3305. doi: 10.1210/endo.139.7.6099.
- 40 d'Angelo, D.M., et al., Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2021. 19: 1-13. doi: 10.1186/s12969-021-00521-5.
- 41 Veldhuis, J.D., G. Lizarralde, and A. Iranmanesh, Divergent effects of short term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotrophic axes in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992. 74(1): 96-102. doi: 10.1210/jcem.74.1.1727834.
- 42 Borges, M.S., et al., IGF-I levels rise and GH responses to GHRH decrease during long-term prednisone treatment in man. *Journal of endocrinological investigation*, 1999. 22: 12-17. doi: 10.1007/BF03345472.
- 43 Jux, C., et al., Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH-and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology*, 1998. 139(7): 3296-3305. doi: 10.1210/endo.139.7.6099.
- 44 Silbermann, M. and G. Maor, Mechanisms of glucocorticoid-induced growth retardation: impairment of cartilage mineralization. *Cells Tissues Organs*, 1978. 101(2): 140-149. doi: 10.1159/000144959.

- 45 Hahn, T.J., et al., Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *The Journal of Clinical Investigation*, 1979. 64(2): 655-665. doi: 10.1172/JCI109506.
- 46 Altman, A., Z. Hochberg, and M. Silbermann, Interactions between growth hormone and dexamethasone in skeletal growth and bone structure of the young mouse. *Calcified tissue international*, 1992. 51: 298-304. doi: 10.1007/BF00334491.
- 47 Skversky, A.L., et al., Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(12): 3838-3845. doi: 10.1210/jc.2011-1600.
- 48 Toloza, S., et al., Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*, 2010. 19(1): 13-19. doi: 10.1177/0961203309345775.
- 49 Searing, D.A., et al., Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 125(5): 995-1000. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.008.
- 50 Akeno, N., et al., Regulation of vitamin D-1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *Journal of Endocrinology*, 2000. 164(3):339-348. doi: 10.1677/joe.0.1640339.
- 51 Dhawan, P. and S. Christakos, Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24 (OH) ase) transcription by glucocorticoids: Cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBPβ, and the Vitamin D receptor in 24 (OH) ase transcription. *Journal of cellular biochemistry*, 2010. 110(6): 1314-1323. doi: 10.1002/jcb.22645.
- 52 Kinoshita, Y., et al., Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone*, 2008. 42(1): 226-228. doi: 10.1016/j.bone.2007.09.042.
- 53 Liamis, G., H.J. Milionis, and M. Elisaf, A review of drug-induced hypocalcemia. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2009. 27: 635-642. doi: 10.1007/s00774-009-0119-x. PMID: 19730969.
- 54 Shevchuk S, Marynych L, Malovana T, Denyshchych L. Vitamin D level in patients with systemic lupus erythematosus: its relationship to disease course and bone mineral density. *Lupus Sci Med*. 2023 Aug;10(2):e000968. doi: 10.1136/lupus-2023-000968. PMID: 37558268; PMCID: PMC10414063.