

## OSTEOPOROZA UZROKOVANA GLUKOKORTIKOIDIMA

Božidar ĆURKOVIĆ

*Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Primljeno u prosincu 2006.

Prihvaćeno u siječnju 2007.

Glukokortikoidi su lijekovi koji najčešće uzrokuju osteoporozu, a učinci tih lijekova pobuđuju sve veću pozornost zbog njihove raširene primjene u autoimunim, plućnim, gastrointestinalnim bolestima ili nakon transplantacije organa. Glukokortikoidna osteoporozu nastaje brzo, unutar nekoliko prvih mjeseci primjene glukokortikoida, više zahvaća spužvastu nego kortikalnu kost i brzo povećava rizik nastanka prijeloma, poglavito kralježaka i kuka. Učinci glukokortikoida na skelet ovisni su i o dozi i o trajanju terapije. Mehanizmi kojima glukokortikoidi dovode do osteoporoze su mnogobrojni i nisu još potpuno jasni. Usprkos postojanju više preporuka za otkrivanje i liječenje glukokortikoidne osteoporoze i lijekova koji mogu smanjiti rizik prijeloma kralježnice, još uvijek se razmjerno mali postotak bolesnika zadovoljavajuće dijagnosticira i liječi.

**KLJUČNE RIJEČI:** *liječenje osteoporoze, koštana resorpcija, mehanizmi nastanka osteoporoze, osteoklastogeneza, patofiziologija, rizik prijeloma*

Kronična terapija glukokortikoidima (GK) najčešći je uzrok lijekovima uzrokovane osteoporoze (1). Učinci endogeno povišenih glukokortikoida na skelet davno su uočeni, ali je danas pozornost na njih bitno više usmjerena s obzirom na raširenu primjenu sintetskih glukokortikoida u liječenju autoimunih, plućnih i gastrointestinalnih bolesti, neoplazmi ili nakon transplantacijskih postupaka (2). Glukokortikoidi povećavaju koštanu resorpciju i smanjuju stvaranje kosti, pa tako, smanjuju koštanu masu i povećavaju rizik nastanka prijeloma (3). Taj učinak je uočen i pri primjeni malih doza glukokortikoida, iako je intenzitet skeletnih učinaka ovisan o dozi i trajanju primjene. Prijelomi nastaju u 30 % do 50 % bolesnika na terapiji glukokortikoidima (3-5).

### PATOFIZIOLOGIJA

Mehanizmi kojima glukokortikoidi utječu na koštani metabolizam višestruki su i nisu u potpunosti poznati.

Glukokortikoidi inhibiraju intestinalnu resorpciju kalcija i povećavaju renalnu ekskreciju, što može voditi sekundarnom hiperparatireoidizmu i koštanoj resorpciji. Ipak, većina studija nije pokazala povećane vrijednosti parathormona u bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji (6), a i histomorfometrijska analiza koštane biopsije u bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji upućuje na povećanu koštanu resorpciju i smanjenu koštanu formaciju, što sugerira drugačiju patologiju (7). Glukokortikoidi smanjuju pitutarnu sekreciju luteinizirajućeg hormona i direktno gonadalno oslobađanje estrogena i testosterona, čiji manjak može dijelom utjecati na gubitak kosti. Glukokortikoidna osteoporozu nastaje u dvije faze: brza, početna faza s gubitkom koštane mase zbog povećane resorpcije i spora, progresivna faza pri čemu je koštani gubitak vezan uz smanjeno stvaranje kosti. Glukokortikoidi reguliraju apoptozu osteoklasta. Inhibicija apoptoze može objasniti rane učinke glukokortikoida na koštanu resorpciju, a stimulacija apoptoze smanjenje koštane pregradnje. Glukokortikoidi produžuju

život osteoklasta sugerirajući da preegzistirajući osteoklasti mogu inducirati gubitak kosti u početnoj fazi primjene glukokortikoida. Glukokortikoidi inhibiraju proliferaciju, replikaciju, diferencijaciju i povećavaju apoptozu osteoblasta i osteocita i smanjuju stvaranje kosti. Apoptoza osteocita je značajan mehanizam u osteoporozi induciranoj glukokortikoidima. Osteociti su najbrojnije stanice u kosti i oni daju signal za remodeliranje ali i sudjeluju, neovisno o koštanoj gustoći, u očuvanju čvrstoće kosti jer su kao mehanosenzori odgovorni za sanaciju mikroostećenja. Glukokortikoidi inhibiraju sintezu kolagena tipa I, glavne komponente ekstracelularnog matriksa raspoloživog za mineralizaciju (8-10).

Znatna katabolički učinak glukokortikoida vjerojatno je posredovan aktivatorom receptora nuklearnog faktora  $\kappa$ B liganda (RANK-L) i osteoprotegerinom (OPG). RANK-L je osteoplastički signal koji se veže na receptor osteoklasta i inducira osteoklastogenezu, a osteoprotegerin je receptor koji kao mamac veže RANK-L sprječavajući tako njegovo vezanje na receptore osteoklasta i posljedično osteoklastogenezu. Glukokortikoidi povećavaju ekspresiju RANK-L-a i smanjuju ekspresiju OPG-a, što rezultira povećanom osteoklastogenezom i koštanom resorpcijom. Niz drugih mehanizama u osteoplastičnoj aktivnosti može biti modulirano glukokortikoidima [CAAT (enhancer-binding protein family) koji indirektno inhibira proliferaciju osteoblasta; Wnt- $\beta$ -katenin koji promovira osteoplastogenezu] (2). Individualna osjetljivost prema učincima glukokortikoida znatno varira dijelom zbog razlika u apsorpciji, distribuciji i metabolizmu steroidne molekule, dijelom zbog razlike u broju i afinitetu glukokortikoidnih-receptora ili njihovih nuklearnih kofaktora, dijelom zbog razlika u perifernom enzimatском sustavu konvertiranja aktivne i inaktivne molekule glukokortikoida (2, 11).

Ipak, treba uzeti u obzir da bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji imaju u podlozi upalnu bolest, na primjer, koja sama po sebi može voditi razvoju osteoporoze. Reumatoidni artritis (RA) je paradigma upalnih reumatskih bolesti. Bolesnici s reumatoidnim artritismom imaju povećani rizik nastanka prijeloma neovisno o tome uzimaju li ili ne glukokortikoide. Bolesnici s reumatoidnim artritismom dva puta češće razvijaju osteoporozu u odnosu na zdravu populaciju (12). U RA brzo nastaje osteoporoza i erozije i povećan je rizik nastanka vertebralnih i nevertebralnih fraktura (13, 14). Upala u reumatskim bolestima ima važnu ulogu u koštanom metabolizmu kroz proinflatorne citokine i sudjeluje u lokalnom i

sistemnom gubitku kosti i povećanom riziku nastanka prijeloma. S druge pak strane, glukokortikoidi smanjuju upalu, ali ipak podatci govore o povećanom riziku povezanom s njihovom primjenom. TNF $\alpha$  i IL-1 imaju glavnu ulogu u patogenezi sinovitisa u RA, a jednako su regulatori osteoplastične koštane resorpcije posredovane ligandima osteoprotegerina NF  $\kappa$ B (RANK-L). U RA generalizirana osteoporoza je uz inflamaciju udružena s istodobno prisutnim rizičnim čimbenicima, inaktivnošću i terapijom lijekovima koji modificiraju bolest i kortikosteroidima. Mišićna slabost i atrofija posljedica su primjene glukokortikoida, a one utječu na smanjenu mobilnost i funkcionalni status te povećan rizik za pad i nastanak prijeloma.

## EPIDEMIOLOGIJA

Uzimanje glukokortikoida povećava rizik nastanka vertebralnih i nevertebralnih fraktura. U velikoj retrospektivnoj studiji u Velikoj Britaniji nađeno je da 0,9 % odrasle populacije uzima u neko doba glukokortikoide oralno, a oko 25 % njih u dozi od 7,5 mg prednisolona ili više duže od 6 mjeseci (15). Glukokortikoidi su etablirana terapija u ranom i kasnom RA. Od 197 naših bolesnika s dijagnozom RA njih 81 % bilo je na oralnoj terapiji glukokortikoidima (16). Oralna primjena, doima se, ima veći učinak na trabekularnu nego na kortikalnu kost pa je rizik nastanka prijeloma kralježnice i kuka znatno povećan u bolesnika na terapiji glukokortikoidima, ali ne i prijeloma podlaktice, gdje ima više kortikalne kosti. Oko 47 % svih prijeloma kuka i 72 % prijeloma kralježaka može se pripisati oralno primijenjenim glukokortikoidima (17). U različitim studijama povećani rizik za bilo koji prijelom iznosi 1,33-1,90, za prijelom kuka 1,61-2,25 a za prijelom kralježnice 2,60-4,16 (11). Rizik je ovisan o dnevnoj i kumulativnoj dozi glukokortikoida, s većim učinkom dnevne doze. Rizik nastanka prijeloma sličan je među bolesnicima koji su otpočeli uzimanje glukokortikoida i u onih koji uzimaju duže od 6 mjeseci (18). Koštana gustoća (BMD – bone mineral density) vjerojatno nema toliko značenje za nastanak prijeloma jer je BMD sličan u onih koji primjenjuju i u onih koji ne primjenjuju glukokortikoide. *Metaanaliza Kanisa i sur.* (19) ne nalaze bitnu promjenu relativnog rizika za prijelome kad se učini korekcija u odnosu na BMD. U metaanalizi 66 studija o denzitometriji i 23 studije o prijelomima koje su procjenjivale učinak oralno primijenjenih kortikosteroida na koštanu gustoću i

rizik nastanka prijeloma, nađena je čvrsta povezanost između kumulativne doze i gubitka koštane mase i između dnevne doze i rizika nastanka prijeloma. Rizik nastanka prijeloma raste ubrzano unutar 3 do 6 mjeseci od početka terapije i smanjuje se po prekidu liječenja neovisno o osnovnoj bolesti dobi ili spolu. Autori zaključuju da primjena prednizolona više od 5 mg na dan vodi redukciji koštane mase i povećanju rizika nastanka prijeloma tijekom tretmana i preporučuju rane preventivne postupke (20). Iako nema čvrste potkrijepe da je prag za prijelom manji u bolesnika koji se liječi primjenom glukokortikoida, ipak se doima da rizik nastanka prijeloma raste u bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji i BMD-u manjem od -1,5. Studije pokazuju da je dijagnostika i terapija osteoporoze u bolesnika s RA još uvijek nezadovoljavajuća, posebno ako se prihvati prag za liječenje Američkog koledža za reumatologiju (ACR – American College of Rheumatology) s T-score  $\leq -1$  SD (21, 22). U ljudi koji započinju s primjenom glukokortikoida očekuje se smanjenje BMD-a za 10 % ili 1 standardnu devijaciju u prvoj godini, pa je logično da bi terapijska intervencija trebala početi i čim je BMD veći od uobičajenog -2,5 (23). Upalne reumatske bolesti, međutim, *per se* vode osteoporozi. U 142 naše bolesnice s etabliranim RA i aktivnom bolesti, od kojih je polovina liječena glukokortikoidima (5 mg do 15 mg prednizolona) 6 mjeseci ili duže, nađena je osteoporoza u 56,3 % bolesnica na terapiji glukokortikoidima i 52,1 % bez glukokortikoida, što nije bilo statistički značajno, iako je BMD na kralježnici bio bitno lošiji u bolesnica na terapiji glukokortikoidima (24).

## LIJEČENJE

Kao i u postmenopauzalnoj osteoporozi, i u osteoporozi uzrokovanj glukokortikoidima kombiniraju se nefarmakološki i farmakološki postupci.

## NEFARMAKOLOŠKI POSTUPCI

Općenito se preporučuje promjena načina života, primjerena prehrana i očuvanje tjelesne težine. Iako su mišićna atrofija i slabost prepoznate nuspojave primjene glukokortikoida, učinak vježbanja koje se preporučuje nije sustavno razmatran (11).

## FARMAKOTERAPIJA

Svim bolesnicima koji počinju terapiju primjenom glukokortikoida i koji će glukokortikoide uzimati duže od tri mjeseca treba propisati terapiju. Kako bi se spriječio razvoj osteoporoze, treba propisivati najmanju potrebnu dozu kortikosteroida jer je rizik nastanka prijeloma ovisan o dozi, te uključiti primjenu lijekova koji sprječavaju gubitak kosti. Kalcij i vitamin D pružaju neku dobrobit, ali ne mogu spriječiti glukokortikoidnu osteoporozu. U starijih bolesnika i u onih s prethodnim prijelomom terapiju treba otpočeti i bez nalaza denzitometrije, a u mlađih ljudi treba učiniti denzitometriju i liječiti one u kojih je T-score = -1,5 (25).

Pri izboru lijeka prednost imaju bisfosfonati jer, zasad, prospektivne studije dostatne veličine i duljine upućuju jedino na njihovu učinkovitost. Bisfosfonati smanjuju rizik vertebralnih fraktura i u ljudi koji počinju i u onih koji su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima, stabiliziraju ili povećavaju koštanu masu u kralježnici i kuku i u jednih i u drugih, učinkoviti su u ljudi koji primjenjuju i velike i male doze kortikosteroida, u muškaraca i premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena (6). Mehanizam kojim to bisfosfonati rade nije sasvim razumljiv budući da oni smanjuju koštanu resorpciju a učinak glukokortikoida se odnosi većma na koštanu formaciju i apoptozu osteocita, a manje na koštanu resorpciju. Čini se da bisfosfonati inhibiraju apoptozu osteoblasta i osteocita uzrokovanu glukokortikoidima pa prolongiranje života osteoblasta i osteocita možda više sudjeluje u pozitivnim učincima bisfosfonata od njihova antiresorptivnog učinka. Nakon 12 mjeseci primjene alendronata (10 mg na dan) BMD lumbalne kralježnice porastao je za 3,0 % u bolesnika koji su uzimali glukokortikoide manje od 4 mjeseca, a smanjio se za 1,0 % u bolesnika na placebo. U onih koji su uzimali glukokortikoide duže od 12 mjeseci BMD je porastao za 2,8 % a za 0,2 % u kontrolnoj skupini (26). U ekstenziji studije za još 1 godinu BMD lumbalne kralježnice je porastao za 3,85 % u bolesnika koji su uzimali 10 mg alendronata, a u onih na placebo se smanjio za 0,77 %. Na kuku je zabilježen porast BMD-a u bolesnika na alendronatu za 2,69 %, a smanjenje za 1,57 % u onih na placebo. Nove vertebralne frakture zabilježene su u 0,7 % bolesnika na alendronatu i u 6,8 % bolesnika na placebo (27). Risedronat, 5 mg na dan, sprječava koštani gubitak na kralježnici (+0,6 %) u usporedbi s Ca, 500 mg na dan (-2,8 %) preko 12 mjeseci u bolesnika koji su otpočeli liječenje primjenom glukokortikoida. U onih

koi su kronično uzimali glukokortikoide primjena Ca i vitamina D očuvala je BMD tijekom 12 mjeseci, a primjena risedronata značajno je povisila BMD (2,9 %) na kralježnici, a na vratu femura 1,8 %. Redukcija novih vertebralnih fraktura bila je veća od 50 % (28).

Zasad nema konzistentnih rezultata za ibandronat i stroncijev ranelat, hormonsko nadomjesno liječenje i liječenje selektivnim modulatorima estrogenih receptora. Primjena parathormona i hormonalne terapije tijekom 12 mjeseci povisila je BMD za 11 % na kralježnici, ali studija nije determinirala redukciju vertebralnih fraktura (29). Iako nema direktnih podataka o učinku bisfosfonata na smanjenje broja prijeloma kuka i drugih nevertebralnih prijeloma, pretpostavlja se da bisfosfonat povoljno djeluje kao u postmenopauzalnoj osteoporozu. Ipak, s obzirom na razlike u patofiziologiji, takvi bi podatci bili dobrodošli (11).

Glukokortikoidna osteoporoza prepoznata je kao problem, ali i dalje je nedostavno dijagnosticirana i tretirana. U 176 naših bolesnika (87 % žena) s upalnim reumatskim bolestima (49 % RA) od kojih je 53 % bilo na oralnoj terapiji glukokortikoidima, denzitometrija je bila učinjena u samo 39 % bolesnika iako su radiološke kvalitativne promjene zabilježene u njih 74 %, u 2 % bolesnika vertebralna fraktura i u 14 % bilo koja nevertebralna fraktura (30). Zajedničko propisivanje aktivnih lijekova u kliničkoj praksi zabilježena je u 4 % do 48 % slučajeva, a bisfosfonata u 0,5 % do 9 %. Reumatolozi znatno odskaču u propisivanju aktivnih lijekova čineći to u 58 % do 61 % slučajeva (31). Glukokortikoidna osteoporoza je znatan medicinski problem, različit u dijagnostičkom i terapijskom smislu od postmenopauzalne osteoporoze, pa je potrebno i u nas dogovoriti preporuke za dijagnostiku, prevenciju i liječenje.

## LITERATURA

- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
- Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:341-56.
- Reid IR, Grey AB. Corticosteroid osteoporosis. *Bailliere Clin Rheumatol* 1993;7:573-87.
- Adachi J, Ionnidis G. Primer on corticosteroid-induced osteoporosis. Philadelphia (PA): Lippincott Williams&Wilkins; 2000.
- Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:97-103.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999;20:345-57.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3441-7.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
- Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, Dijkmans BA, Woolf AD. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:422-530.
- Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1993;306:558.
- Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001;60:521-2.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105-11.
- Filipčić A, Fotez I, Varnai VM, Babić-Naglić D, Ćurković B. Primjena lijekova u bolesnika s reumatoidnim artritismom u realnom životu. *Reumatizam* 2004;51:68.
- Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:601-7.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton I, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Predictors and bone density threshold for vertebral fracture in patients using oral glucocorticosteroids. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002;13:777-87.



21. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
22. Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:469-75.
23. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:176-8.
24. Laktašić-Žerjavić N, Ćurković B, Crnčić N, Babić-Naglić Đ. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: a comparison between corticosteroid treated and non treated patients. *Joint Bone Spine* 2006;73:225-6.
25. Royal College of Physicians, National osteoporosis Society, Bone and Tooth Society of Great Britain. Glucocorticoid-induced osteoporosis - guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians; 2002.
26. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
27. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
28. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Inter* 2000;87:277-85.
29. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
30. Mužić V, Babić-Naglić Đ, Potočki K, Ćurković B. Osteoporotic vertebral fractures in inflammatory rheumatic patients. *Zdravniški vestnik* 2006;7(suppl. I):40-1.
31. Zochling J, Nash P, Riordan J, Sambrook N. Use of corticosteroids and bone-active medications in clinical practice. *APLAR J Rheumatol* 2006;9:37-42.

### **Summary**

#### GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Glucocorticoids are the most common cause of drug-induced osteoporosis. Given the widespread use of oral glucocorticoids in the treatment of autoimmune, pulmonary, gastrointestinal disorders and organ transplantation, attention to glucocorticoid-induced osteoporosis has substantially increased. Bone loss occurs rapidly in the first few months of glucocorticoid therapy. Trabecular bone is affected more than cortical bone. Glucocorticoid treatment is associated with a substantially increased risk of fractures, particularly hip and vertebral fractures. The skeletal effects of glucocorticoids are both dose- and duration-dependent. The pathophysiology of glucocorticoid-induced osteoporosis is a complex process, several mechanisms are proposed but not yet fully highlighted. Despite several evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis and the availability of effective therapeutic options, the proportion of individuals with appropriate evaluation and treatment remains relatively low.

**KEY WORDS:** *drug-induced osteoporosis, osteoclastogenesis, osteoporosis management, pathophysiology, risk of fractures*

#### CORRESPONDING AUTHOR:

Prof. dr. sc. Božidar Ćurković  
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12, HR-10000 Zagreb  
E-mail: [bozidar.curkovic@mef.hr](mailto:bozidar.curkovic@mef.hr)