

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS ESTEROIDEA

B. ESPINA RIERA Y J. GONZÁLEZ-MACÍAS

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO
MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER. CANTABRIA.
ESPAÑA.

La osteoporosis esteroidea es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. La exposición a altas dosis de glucocorticoides produce una disminución en la densidad mineral ósea que conlleva un mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Sin embargo, los mecanismos de acción de los glucocorticoides sobre el tejido óseo no se conocen con detalle. Los glucocorticoides en dosis supra-fisiológicas actúan fundamentalmente sobre el hueso, disminuyendo el número de osteoblastos, y por ende, la formación ósea. Estudios recientes han demostrado que los glucocorticoides también afectan directamente al osteocito y al osteoclasto.

Glucocorticoid-induced osteoporosis is the leading cause of secondary osteoporosis. Patients exposed to high doses of glucocorticoids have decreased bone mineral density, this entailing greater risk of vertebral and hip fractures. Nevertheless, the molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis on bone tissue are not well known. Supra-physiological doses of glucocorticoids mainly act on the bone, decreasing osteoblast number and therefore bone formation. Recent studies have also shown that glucocorticoids also have direct effects on osteocytes and osteoclasts.

PALABRAS CLAVE: glucocorticoides, osteoporosis esteroidea.

KEY WORDS: glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son fármacos ampliamente utilizados como antiinflamatorios o inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades reumáticas, autoinmunes, cutáneas y respiratorias, además de en procesos tumorales y en el trasplante de órganos.

Los efectos beneficiosos de los corticoides administrados por vía general se acompañan frecuentemente de efectos secundarios sobre el hueso cuando se administran de forma prolongada o a dosis elevadas¹, o cuando hay sobreproducción endógena. Hace ya más de 70 años que Cushing describió por primera vez la alta incidencia de fracturas óseas en pacientes con hiper-cortisolismo de origen endógeno². En la actualidad, y dada la amplia utilización de estos fármacos, la osteoporosis esteroidea constituye la principal causa de osteoporosis secundaria³⁻⁵.

Los efectos devastadores sobre el hueso que se observan en la osteoporosis esteroidea

resultan de una alteración en el remodelado óseo, predominando una disminución en la formación ósea, aunque inicialmente también se produzca un aumento de la resorción de hueso. Sin embargo, los mecanismos de la acción de los glucocorticoides sobre el tejido óseo no se conocen con detalle. En los últimos años diversos estudios han contribuido a aumentar nuestros conocimientos sobre la patogenia de la osteoporosis esteroidea.

Se estima que el 1% de la población adulta en el Reino Unido está en tratamiento con glucocorticoides orales, y esta cifra se eleva al 2,4% en la población entre 70-79 años de edad⁵. En nuestro país las cifras de consumo de corticoides orales en la población general son muy similares⁶.

El tratamiento crónico con glucocorticoides provoca una disminución de la masa ósea, fundamentalmente a expensas del hueso trabecular, más marcado en localizaciones como la vertebral^{5,7}. En pacientes en tratamiento con glucocorticoides de forma prolongada la pérdida de masa ósea puede ser de hasta el 6% por año de promedio según algunos estudios¹. Un 30-50% de estos pacientes desarrollan fracturas óseas, fundamentalmente en columna, aunque también en otras localizaciones como la costal, pubiana y cadera³. El riesgo de sufrir una fractura vertebral se multiplica por 5 y el de padecer una fractura de cadera se duplica en pacientes en tratamiento con dosis mayores de 7,5 mg al día de prednisona oral⁵.

La pérdida de masa ósea parece ser más rápida durante los primeros 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento con corticoides. Posteriormente este proceso es más lento y gradual, aunque manteniéndose en niveles superiores a la media de pérdida de masa ósea en la población normal. Tras la suspensión del tratamiento corticoideo la masa ósea se recupera parcialmente^{8,9}. El riesgo de fractura también aumenta de forma significativa durante los primeros meses de tratamiento con glucocorticoides, y este incremento de riesgo ya se observa para dosis de glucocorticoides de entre 2,5-7,5 mg de prednisona diarios⁹. El hecho de que estos efectos nocivos de los corticoides sistémicos sobre el hueso sean a tan corto plazo y de tal magnitud, determina que en los pacientes que los reciben se deban adoptar medidas de prevención y tratamiento desde el inicio de la terapia corticoidea.

A continuación revisaremos los mecanismos moleculares que median en la acción de los glucocorticoides sobre las células esqueléticas, fundamentalmente sobre el osteoblasto.

REMODELACIÓN

El hueso adulto está continuamente sometido a un proceso de renovación, en virtud del cual mantiene sus propiedades. Este proceso se denomina remodelación ósea, y se lleva a cabo en las llamadas uni-

Fuentes de financiación
La Dra. Belén Espina Riera es becaria Wenceslao López Albo, de la Fundación Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander.

Correspondencia: B. Espina Riera.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Marqués de Valdecilla s/n.
39008 Santander. Cantabria. España.
Correo electrónico: b_espina@yahoo.es

dades de remodelación (*bone remodelling units* [BRU]) constituidas esencialmente por dos tipos celulares: osteoclastos y osteoblastos^{10,11}. Los osteoclastos proceden de precursores de estirpe hematopoyética, y los osteoblastos se originan de células madre mesenquimales pluripotentes. En un momento determinado y en un punto dado del esqueleto, un grupo de osteoclastos inicia la resorción ósea. Posteriormente los osteoblastos vendrán a formar nuevo hueso, y como consecuencia de la acción coordinada de ambos tipos celulares se renovará esa porción de hueso. Hay un tercer y un cuarto tipos celulares implicados: los osteocitos y las células de recubrimiento o *bone lining cells*. Ambos proceden de las células osteoblásticas formadoras de hueso, y también participan en la remodelación ósea, aunque sus funciones no están aún bien aclaradas. Durante la remodelación la cantidad de hueso que se reabsorbe y la que se forma deben ser iguales para que la masa ósea no varíe. En la osteoporosis se produce un desequilibrio entre la resorción y la fase posterior de formación ósea a favor de aquella («balance negativo») con lo que la masa ósea disminuye. Por otra parte, un aumento del número de unidades de remodelación, conocido como «aumento del recambio», si éstas se encuentran en balance negativo, supone una multiplicación en la pérdida de masa ósea esquelética. La mayoría de las células osteoblásticas mueren durante el remodelado óseo, de tal manera que menos del 50% del total de las células que son reclutadas para la síntesis de nuevo hueso sobreviven. Las células que lo hacen bien se transforman en células de recubrimiento, bien se localizan sobre el hueso nuevo, o bien quedan embebidas en la matriz mineral, transformándose en osteocitos. Los osteocitos tienen una media de vida larga y finalmente sufren apoptosis^{10,12}. El tratamiento con altas dosis de corticoides induce de forma rápida la pérdida de masa ósea, por una parte aumentando el balance negativo (por reducir el número de osteoblastos) y por otra aumentando el número de unidades de remodelación. Este último fenómeno es debido a que además los corticoides estimulan los osteoclastos iniciadores de la actividad de dichas unidades.

Estudios mediante histomorfometría han demostrado en el hombre¹³ y en el ratón¹⁴ una disminución en el grosor de la pared trabecular, lo cual sugiere una reducción en la aposición de nuevo hueso en cada ciclo de remodelado. El efecto principal de los glucocorticoides es la disminución de la formación ósea, y esto es debido a razones múltiples. Parte de ellas son indirectas, aunque las más importantes están mediadas por una acción directa sobre el tejido óseo en general y sobre la célula osteoblástica en particular.

ACCIONES INDIRECTAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Entre estas acciones indirectas cabe destacar que los glucocorticoides producen una reducción de la absorción intestinal de calcio; este efecto parece mediado por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y no por un efecto directo de los glucocorticoides sobre la mucosa intestinal¹⁵. Sin embargo, no se han encontrado alteraciones en la síntesis o eliminación de la vitamina D en muchos de estos pacientes, por lo que cabe la posibilidad de que el efecto anti-vitamina D de los glucocorticoides se ejerza a otro nivel, por ejemplo modificando el número o afinidad de los receptores de calcitriol en las células diana¹⁶. Además, los glucocorticoides producen un aumento de la excreción urinaria de calcio, contribuyendo a crear un balance negativo del mismo¹⁷. La alteración en el balance del calcio supone un aumento en los niveles de hormona paratiroidea (PTH)¹⁸. Sin embargo, la inducción de un hiperparatiroidismo secundario por los glucocorticoides es muy discutida, ya que diversos estudios han encontrado niveles de PTH normales en estos pacientes utilizando ensayos de PTH intacta¹⁹⁻²¹. También se ha considerado la existencia de un aumento de la sensibilidad a la PTH como consecuencia de una mayor expresión y afinidad de los receptores de PTH en las células osteoblásticas²². El tratamiento crónico con glucocorticoides también podría alterar el patrón de secreción de PTH reduciendo la cantidad de PTH tónica y aumentando la cantidad de PTH liberada de forma pulsátil²³.

Si la elevación de PTH tuviera un papel en la patogenia de la osteoporosis esteroidea cabría esperar unos hallazgos densitométricos compatibles con hiperparatiroidismo, destacando una disminución de la densidad ósea en las localizaciones óseas con predominio de hueso cortical. Sin embargo, en la osteoporosis esteroidea típicamente se observa una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) fundamentalmente a expensas del hueso trabecular²⁴. Los hallazgos histomorfométricos de una y otra entidad tampoco se asemejan. Por otra parte, el efecto negativo de los glucocorticoides sobre el tejido óseo puede guardar relación con su efecto inhibitorio sobre la producción de las hormonas sexuales. Los glucocorticoides disminuyen la producción de estrógenos en mujeres y de testosterona en varones²⁵, reduciendo la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y alterando directamente la función ovárica y testicular. Estos efectos podrían contribuir al aumento de la resorción ósea²⁶. Además, los glucocorticoides tienen efectos catabólicos sobre el músculo, que se manifiestan como debilidad y atrofia muscular, incrementando el riesgo de caídas. Estas acciones podrían por tanto contribuir al aumento de fracturas óseas en estos pacientes²⁷. Finalmente los glucocorticoides modifican la síntesis y la liberación de algunos factores de crecimiento local, que son estimuladores de los osteoblastos. Así reducen la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el TGF- β ²⁸. Debe recordarse que, junto a ello, disminuye la secreción de la hormona de crecimiento.

ACCIONES DIRECTAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Las acciones directas se refieren fundamentalmente a los efectos de los glucocorticoides sobre la célula osteoblástica, disminuyendo la osteoblastogénesis y alterando la proliferación y funcionalidad de estas células. Estas diversas acciones sobre el osteoblasto dan lugar a la supresión de la formación ósea que caracteriza a esta enfermedad. También se sabe que el exceso de glucocorticoides afecta el osteocito

y el osteoclasto. Discutiremos los aspectos más relevantes de estas acciones a continuación.

EFFECTOS SOBRE LOS PRECURSORES OSTEOBLÁSTICOS. PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN

Los osteoblastos se diferencian a partir de células madre derivadas del mesénquima, denominadas células madre mesenquimales. Estas células tienen gran capacidad proliferativa y también la facultad de formar hueso, cartílago, adipocitos, tejido fibroso y músculo si están presentes los factores de transcripción adecuados²⁹. El desarrollo y diferenciación de los osteoblastos a partir de células madre mesenquimales hasta la formación del osteoblasto maduro requiere la activación secuencial de genes. Merece ser señalado el factor de transcripción *cbfa1* (también denominado *Runx2*)³⁰, *osterix* (*OSX*) que actúa distalmente al primero o factores de crecimiento como las proteínas morfogenéticas óseas (*bone morphogenetic proteins* [BMP]). Recientemente se ha reconocido el papel de la vía de señalización *Wnt* en el control del desarrollo óseo, la osteoblastogénesis, y por ende, en la formación ósea^{31,32}. En primer lugar los glucocorticoides producen una disminución del número de precursores osteoblásticos, ya que reducen la replicación de las células osteoprogenitoras, lo cual se ha observado en trabajos realizados con cultivos celulares primarios *in vitro*^{33,34}. Estudios más recientes han demostrado que estas acciones están mediadas, al menos en parte, por una inhibición de la vía *Wnt*³⁵⁻³⁷. Dosis farmacológicas de dexametasona aumentan la expresión por mecanismos transcripcionales de ciertos antagonistas de *Wnt*, como *DKK1*³⁶ y *SFRP-1*³⁷. Esta acción inhibitoria sobre la vía *Wnt* además se ha correlacionado con una disminución en la formación ósea tanto *in vivo* como *in vitro*³⁷, lo cual podría implicar esta vía en la patogenia de la osteoporosis esteroidea. Por otra parte, se conoce que los glucocorticoides inhiben la otra vía central en el control de la osteoblastogénesis y la diferenciación osteoblástica, la vía de las BMP. La dexametasona inhibe la expresión génica de BMP-2

in vitro, aunque los efectos de la dexametasona no son totalmente dependientes de esta inhibición³⁸.

Por otra parte, los glucocorticoides disminuyen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos maduros. Se ha demostrado que el tratamiento con dexametasona inhibe la respuesta de la vía de supervivencia ERK a los factores de crecimiento en líneas celulares osteoblásticas, alterando consecuentemente la proliferación de estas células³⁹. Esta alteración en la vía de ERK puede a su vez inhibir al factor de transcripción osteoblástico *cbfa1*, lo cual da lugar a una disminución de la diferenciación osteoblástica y en definitiva la formación ósea^{39,40}.

Por último cabe mencionar la acción de los glucocorticoides sobre la función osteoblástica. Se ha observado que los glucocorticoides reducen los niveles de ARN mensajero (mARN) del colágeno tipo I⁴¹ y de la principal proteína no colágena del hueso, la osteocalcina⁴². Además modulan los niveles de mARN de la osteopontina, fibronectina y la sialoproteína ósea.

EFFECTOS SOBRE LA APOPTOSIS DE OSTEOBLASTOS Y OSTEOCITOS

Otro mecanismo por el que los glucocorticoides pueden afectar la proliferación y función celular de los osteoblastos es a través del control de la muerte celular programada o apoptosis. Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los glucocorticoides producen una disminución del número de osteoblastos maduros y de osteocitos mediante apoptosis. En pacientes tratados con prednisona de forma crónica se han identificado un 30% de osteoblastos apoptóticos y un 5% de osteocitos apoptóticos mediante TUNEL (Tdt-mediated dUTP end Labelling). Sin embargo, en los pacientes control no se observó ninguna célula apoptótica¹³. Resultados similares se han obtenido en estudios utilizando conejos, ratones o ratas^{13,43,44}.

De acuerdo con ello la disminución de la formación ósea secundaria a la exposición a dosis suprafisiológicas de glucocorticoides puede ser debida, al menos en parte, al aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos.

Los osteocitos desempeñan un papel esencial en la respuesta a la carga mecánica y en el inicio del remodelado en lugares concretos dentro del hueso¹¹. Se postula que el aumento de la apoptosis de los osteocitos podría alterar la calidad del hueso y reducir la resistencia ósea, independientemente de la DMO⁴⁵. Así, la acción de los glucocorticoides sobre el osteocito podría explicar la pérdida desproporcionada de resistencia ósea (y el aumento de fracturas) en relación con la DMO.

EFFECTOS SOBRE LA ADIPOGÉNESIS

Como se ha señalado previamente las denominadas células madre mesenquimales generan osteoblastos. Estas células son multipotentes, y por ello capaces de diferenciarse a otros tipos celulares de la estirpe mesodérmica. En los pacientes expuestos a dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (tanto de origen exógeno como endógeno, en el caso de la enfermedad de Cushing) se ha observado un aumento del contenido graso de la médula ósea. Por ello, otro posible mecanismo que explicaría la disminución en el *pool* total de células osteoblásticas que se observa en la osteoporosis esteroidea es la diferenciación de las células madre mesenquimales a células grasas, como resultado del aumento de la actividad del factor de transcripción PPAR γ -2^{46,47}. Este factor de transcripción no sólo induce la diferenciación a adipocitos, sino que también frena la diferenciación a células osteoblásticas de las células madre mesenquimales. En la actualidad se discute si de hecho existe una relación inversa entre la cantidad de adipocitos y la de osteoblastos en la médula ósea, lo que permitiría explicar el aumento de tejido adiposo en la médula ósea en otras entidades como la osteoporosis senil^{48,49}.

EFFECTOS SOBRE LOS OSTEOCLASTOS

Los efectos de los glucocorticoides sobre la célula osteoclástica, y por ende sobre la resorción ósea, no están muy bien aclarados. Se ha observado que los glucocor-

ticoides pueden inhibir la osteoprotegerina (OPG) y aumentar los niveles del ligando del *Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B* (RANK)⁵⁰, estimulando así la formación y la diferenciación de los osteoclastos. Estos efectos estarían mediados por los osteoblastos. Algunos autores han sugerido recientemente que los glucocorticoides podrían actuar directamente sobre el osteoclasto^{51,52}, aunque los mecanismos de esta acción no están aún aclarados.

En general, la administración de glucocorticoides podría aumentar de forma temporal la actividad del osteoclasto maduro, hecho que podría explicar, en parte, la pérdida de masa ósea inicial observada en la osteoporosis esteroidea. Sin embargo, este aumento de la resorción ósea es transitorio. A largo plazo los glucocorticoides reducen el número de osteoclastos debido a una disminución en la actividad proliferativa de sus precursores⁵³.

BASES MOLECULARES DE LA DISTINTA SUSCEPTIBILIDAD A LOS EFECTOS DE LOS ESTEROIDES

La susceptibilidad individual a los efectos de los glucocorticoides varía de forma considerable. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que los glucocorticoides se regulan por enzimas locales, lo cual determina la cantidad de esteroide que interacciona con el receptor⁵⁴. Este tipo de regulación pre-receptor no es exclusiva de los glucocorticoides; los andrógenos y los estrógenos también se metabolizan localmente por enzimas como la aromatasas o la 5 α reductasa.

La disponibilidad local de glucocorticoides es regulada por la enzima 11 β hidroxisteroide dehidrogenasa (11 β -HSD). Sus dos isoenzimas, 11 β -HSD1 y 11 β -HSD2, catalizan la interconversión del glucocorticoide entre su forma activa (cortisol) y su forma inactiva (cortisona). El cortisol, la principal hormona glucocorticoide, tiene la misma afinidad por el receptor de mineralocorticoides que la aldosterona, principal hormona mineralocorticoide, pero la concentración tisular de cortisol es mucho mayor que la de aldosterona. Para que el

cortisol no actúe como mineralocorticoide es inactivado localmente por la enzima 11 β -HSD2, siendo ésta su función principal en todos los tejidos diana de los mineralocorticoides⁵⁵.

En el hueso el receptor de glucocorticoides es el receptor de esteroides preponderante^{56,57}. La isoenzima 11 β -HSD1 es la forma que predomina en el hueso (osteoblastos y osteoclastos) y cataliza la generación de glucocorticoides en su forma activa⁵⁸. Como consecuencia de ello se podría ver afectada la proliferación y diferenciación osteoblástica⁵⁸. Variaciones en la expresión y la actividad de esta enzima podrían explicar la distinta susceptibilidad individual en la osteoporosis esteroidea. Estudios en personas sanas han demostrado que la actividad endógena de la enzima 11 β -HSD1 se correlaciona con los marcadores de formación ósea en respuesta al tratamiento con prednisona⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sambrook P, Birmingham J, Kempler S, Kelly P, Eberl S, Pocock N, et al. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res.* 1990;5:1211-6.
2. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-95.
3. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5681-5.
4. Lukert BP. Glucocorticoid-Induced osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer of metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Chicago: American Society of Bone and Mineral Research; 2003. p. 364-70.
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
6. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years. *Med Clin (Barc).* 2004;123:85-9.
7. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9.
8. Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J.* 1992;85:2S48-51.
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
10. González Macías J, Olmos Martínez J. Fisiopatología de la osteoporosis. *Medicine.* 2006;9 Extr:1-7.
11. Russell RG, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18 Suppl 1:S3-10.
12. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-37.
13. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
14. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1983;35:410-7.
15. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Peluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolemia. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest.* 1977;60:253-9.
16. Seeman E, Kumar R, Hunder GG, Scott M, Heath H, 3rd, Riggs BL. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest.* 1980;66:664-9.
17. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004;34:593-8.
18. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest.* 1979;64:655-65.
19. Luengo M, Picado C, Píera C, Guanabens N, Montserrat JM, Rivera J, et al. Intestinal calcium absorption and parathyroid hormone secretion in asthmatic patients on prolonged oral or inhaled steroid treatment. *Eur Respir J.* 1991;4:441-4.
20. Paz-Pacheco E, Fuleihan GE, LeBoff MS. Intact parathyroid hormone levels are not elevated in glucocorticoid-treated subjects. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1713-8.
21. Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, Lowell FC, Clark MB, Segre GV, et al. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12:243-8.
22. Ureña P, Iida-Klein A, Kong XF, Juppner H, Kronenberg HM, Abou-Samra AB, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells. *Endocrinology.* 1994;134:451-6.
23. Bonadonna S, Burattin A, Unzo M, Bugari G, Rosei EA, et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:199-205.
24. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the patho-

- genesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4033-41.
25. Montecucco C, Caporali R, Caprotti P, Caprotti M, Notario A. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatol.* 1992;19:1895-900.
 26. Michael AE, Pester LA, Curtis P, Shaw RW, Edwards CR, Cooke BA. Direct inhibition of ovarian steroidogenesis by cortisol and the modulatory role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38:641-4.
 27. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:129-37.
 28. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:144-9.
 29. Lian JB, Stein GS, Aubin JE. Formación ósea: maduración y actividades funcionales de las células de estirpe osteoblástica. En: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Chicago: American Society of Bone and Mineral Research; 2005. p. 15-30.
 30. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997;89:747-54.
 31. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002;346:1513-21.
 32. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001;107:513-23.
 33. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology.* 1983;112:931-9.
 34. Chen TL, Aronow L, Feldman D. Glucocorticoid receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. *Endocrinology.* 1977;100:619-28.
 35. Hurson CJ, Butler JS, Keating DT, Murray DW, Sadlier DM, O'Byrne JM, et al. Gene expression analysis in human osteoblasts exposed to dexamethasone identifies altered developmental pathways as putative drivers of osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:12.
 36. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid enhances the expression of *dickkopf-1* in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:259-64.
 37. Wang FS, Lin CL, Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, Huang YT, et al. Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology.* 2005;146:2415-23.
 38. Luppen CA, Smith E, Spevak L, Boskey AL, Frenkel B. Bone morphogenetic protein-2 restores mineralization in glucocorticoid-inhibited MC3T3-E1 osteoblast cultures. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1186-97.
 39. Hulley PA, Gordon F, Hough FS. Inhibition of mitogen-activated protein kinase activity and proliferation of an early osteoblast cell line (MBA 15.4) by dexamethasone: role of protein phosphatases. *Endocrinology.* 1998;139:2423-31.
 40. Xiao G, Jiang D, Thomas P, Benson MD, Guan K, Karsenty T, et al. MAPK pathways activate and phosphorylate the osteoblast-specific transcription factor, *Cbfa1*. *J Biol Chem.* 2000;275:4453-9.
 41. Lukert B, Mador A, Raisz LG, Kream BE. The role of DNA synthesis in the responses of fetal rat calvariae to cortisol. *J Bone Miner Res.* 1991;6:453-60.
 42. Morrison NA, Shine J, Fragonas JC, Verkest V, McMenemy ML, Eisman JA. 1,25-dihydroxyvitamin D-responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene. *Science.* 1989;246:1158-61.
 43. Eberhardt AW, Yeager-Jones A, Blair HC. Regional trabecular bone matrix degeneration and osteocyte death in femora of glucocorticoid-treated rabbits. *Endocrinology.* 2001;142:1333-40.
 44. Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 1999;140:5339-47.
 45. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145:1835-41.
 46. Ito S, Suzuki N, Kato S, Takahashi T, Takagi M. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone.* 2007;40:84-92.
 47. Shi X, Chang Z, Blair HC. Glucocorticoids induce adipogenesis of stromal cells by transcriptionally activating PPAR gamma-2. *J Bone Miner Res.* 1998;12:S454.
 48. Gimble JM, Zvonics S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem.* 2006;98:251-66.
 49. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:35-43.
 50. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140:4382-9.
 51. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology.* 2006;147:5592-9.
 52. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ, et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest.* 2006;116:2152-60.
 53. Patschan D, Lodenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2001;29:498-505.
 54. Canalis E, Delany AM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, an amplifier of glucocorticoid action in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2002;17:987-90.
 55. Stewart PM. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: implications for clinical medicine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:493-9.
 56. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE. The localization of the functional glucocorticoid receptor alpha in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:883-9.
 57. Beavan S, Horner A, Bord S, Ireland D, Compston J. Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1496-504.
 58. Bland R, Worker CA, Noble GS, Eyre LJ, Bujalska IJ, Shepard MC, et al. Characterization of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines. *J Endocrinol.* 1999;161:455-64.
 59. Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE, Bartlett WA, Shackleton CH, Eastell R, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3874-7.