

Postmenopozal Osteoporozda Risedronatın Kalsiyum ve D Vitamini ile Beraber Kullanımının Kemik Döngüsünün Biokimyasal Belirteçleri ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi

The Effects of Risedronate Therapy Combined With Vitamin D and Calcium on Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis

Hüsnüye Koç*, Hilal Sekban**, Cengiz Bahadır*, Nuriye Gürer*,
Sacide Atalay**, Can Bora Önder*

ÖZET

Çalışmamızın amacı primer postmenopozal osteoporozlu hastalarda risedronatın kalsiyum ve D vitamini ile kombine kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamıza postmenopozal osteoporotik 50 hasta dahil edildi. Tüm hastalara 1 yıllık çalışma süresi boyunca 5mg/gün risedronat, 1000mg/gün elementer kalsiyum ve 500IU D vitamini verildi. Çalışma öncesi ve sonrası omurga ve proksimal femurdan kemik yoğunluğu ölçümü için Dual Enerji X-Ray absorpsometri kullanıldı. Ayrıca kanda kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALP, tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP), osteokalsin ve idrar örneklerinde C-telopeptid yıkım ürünleri düzeyleri ölçüldü. Bir yıllık tedavi sonunda magnezyum, fosfor ve TRAP seviyelerinde anlamlı değişiklik yoktu. Kalsiyum ve alkali fosfataz seviyesi başlangıç seviyesinden düşüktü. Osteokalsin ve C-telopeptid yıkım ürünleri seviyesinde anlamlı düşüş tespit edildi. Bir yıl sonunda lomber ve proksimal femur kemik mineral yoğunluklarının anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi.

Sonuçlarımız primer postmenopozal osteoporotik hastalarda risedronatla kalsiyum ve D vitamininin kombine kullanımının spinal ve femur KMY 'nda anlamlı artış yaptığını göstermiştir. Bu sonuç kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri seviyesindeki değişikliklerle desteklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, risedronat, kemik döngüsü

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the effects of risedronate therapy combined with vitamin D and calcium on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover in patients with primary postmenopausal osteoporosis. Fifty osteoporotic postmenopausal women were included in our study. All patients were given daily doses of 5 mg risedronate, 1000 mg elementary calcium and 500 IU vitamin D during 1 year study period. Dual Energy X-ray Absorbsimetry was used for the measurement of BMD's of the lumbar spine and proximal femur. In addition calcium, magnesium, phosphorus, ALP, tartarat resistant acid phosphatase (TRAP), osteocalcine levels were measured in blood and C-telopeptides (CTX1) in the urine samples. There were no significant changes in serum levels of magnesium, phosphorus and TRAP after one year of therapy. Calcium and ALP levels were lower than baseline. Osteocalcine and CTX levels were found to be decreased significantly. Lomber and proximal femur BMD's were found to be significantly increased at the end of one year.

Our results demonstrated that risedronate therapy combined with calcium and vitamin D for postmenopausal primary osteoporosis results in significant increases in spinal and femur BMD's. This result was supported by changes in biochemical marker levels of bone turnover as well.

Key words: Osteoporosis, risedronate, bone turnover

(*) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

(**) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği

GİRİŞ

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Bugün kabul gören tanımı ile osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik kırılabilirliği, düşük kemik kütlesi ve kırık riskini ifade etmekte olup, osteoporozun klinik sonuçları içinde en önemlisidir (1). Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık riskini azaltmadaki etkinliği çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (2). Son dönemlerde bu ilaçların kemik metabolizması ve mikromimarisi üzerine etkisi üzerinde durulmaktadır. Kemik dokunun canlılığını sağlayan, "turnover" adı verilen ve birbirini takip eden; formasyon, rezorbsiyon ve mineralizasyon döngüsüdür. Bu kemik döngünün değerlendirilmesi için bir takım biyokimyasal belirteçler kullanılmıştır. Kemik döngüsündeki bozuklukları tespit etmek için kemik kökenli moleküllerin serum veya idrardaki kantifikasyonu çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir. Çalışmamızda, kemik döngüsünün risedronat kullanımından ne derece etkilendiği ve bu etkilenmenin kemik yoğunluğu değişimi ile paralel olup olmadığını araştırdık. Buna göre tedavide kullanılan anti-resorptif ilaçların biyokimyasal belirteçler üzerinde yaptığı değişiminin gelecekteki kemik kaybını değerlendirmede ve öngörmede yararlı olabileceğini düşündük.

MATERYAL VE METOD

Çalışma; Aralık 2002- Ocak 2004 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği osteoporoz polikliniğinde takip edilen 50 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya primer osteoporozu olan postmenopozal kadınlar alındı. Osteoporoz grubu olarak KMY ölçümünde vertebra L2-4 ve/veya femur neck T skoru $-2,5$ SD'dan düşük olan olgular kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar yaş, boy, kilo, menopoz yaşı ve osteoporoz risk faktörleri açısından sorgulandı. Detaylı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda sekonder osteoporozu olabileceği düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı. Sistemik hastalıkları olanlar, aktif peptik ülseri olanlar, akalazya yada özefajial darlık gibi hastalıkları olanlar, daha önce yarılanma ömrü uzun bifosfanat grubu ilaçla osteoporoz tedavisi alanlar, ilaç aldıktan sonra 30 dk. dik durması mümkün olmayanlar çalışmaya alınmadı. Her hasta bilgilendirilerek onayı alındı.

Hastalara bir yıl süreyle 5 mg/gün risedronat sodyum ile birlikte 1000mg/gün elementer kalsiyum ve 500 IU kadar D vitamini tedavisi uygulandı. Hastaların tedaviye başlamadan önce ve bir yıllık tedaviden sonra lomber vertebrada L1-L4 ve proksimal femurda boyun, wards, trokanter bölgesi KMY ölçüldü. Ölçümler Dual Energy X-ray Absorbsiyometri(DEXA) ile Lunar DPX cihazı (USA,CV:0.1-0.05) ile yapıldı. Her hastanın KMY, T ve Z skorları belirlendi. Hastaların tamamında serum kalsiyum,magnezyum, fosfor, ALP, Tartarat rezistans asit fosfataz (TRAP) ve osteokalsin ile idrarda CTX1 (C teloptid yıkım ürünü) değerleri ölçüldü. Serum ve idrar örnekleri gece boyu açlık sonrasında sabah 09.00-11.00 saatleri arasında toplandı. Osteokalsin için serum örnekleri saklanarak toplu halde çalışılırken diğerleri aynı gün içinde çalışıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için iki eş örneklem t testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların yaşları 44 ile 87 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması $65,20 \pm 8,04$ olarak tespit edildi. En erken menopoza girme yaşı 39, en geç menopoza yaşı 60, ortalama menopoza yaşı ise $48,52 \pm 4,62$ 'ydi. Olguların menopoza süresi 2 ile 35 yıl arasında değişiyor olup ortalama menopoza süresi $16,68 \pm 8,13$ olarak tespit edildi.

Bir yıllık tedavi sonrası ölçümlerde başlangıca göre magnezyum %1,9; fosfor %3,2; kalsiyum %5,4 ; ALP %23; osteokalsin %22,7; CTX %65 oranında düşük olarak tespit edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında fosfor, magnezyum ve TRAP değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası kalsiyum ve ALP değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$). Benzer şekilde CTX ve osteokalsin seviyelerinde de tedavi sonunda anlamlı düşüş tespit edildi ($p < 0,01$) (Tablo 1).

Lomber vertebradan (L2-L4) ölçülen KMY tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmişti ($p < 0,01$) (Tablo 2). Ortalama KMY artışı %6,07 idi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası femur boynu T skorunda ortalama %2,34 artış görüldü. Bu artışta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$) (Tablo 2). Benzer şekilde femur Wards KMY'nde %4,09 'luk artış tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

İlerlemiş osteoporozun tedavisi zor ve tatmin edici değildir. Bu nedenle kırık oluşmadan önce KMY azalmış olan bireyleri tesbit etmek esastır. Kemik döngüsü kemik kırığı riskini belirleyen bir parametredir ve yüksek kemik döngüsü yüksek kemik yıkım hızıyla bağlantılıdır. Diğer yandan kemik kaybı oranını indirekt olarak ölçen biyokimyasal belirteçlerde tanı ve tedaviye yardımcıdır. Menopozda, özellikle ilerleyen yaşlarda hızlı kemik döngüsünün düşük kemik yoğunluğunu belirleyen temel faktör olduğu gösterilmiştir (3).

Osteoklast kaynaklı kemik rezorbsiyonunu inhibe eden risedronatın etkisi kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerine de yansımaktadır. Kemik döngüsü belirteçleri olarak sıklıkla osteokalsin, alkali fosfataz, CTx, NTx kullanılmaktadır (4,5). Raisz ve arkadaşlarının çalışmasında ise rezorbsiyon belirteci olarak üriner serbest deoksipridinolin (D-Pyr) çapraz bağlar, N-terminal telopeptid (NTx) ve C-terminal telopeptid (CTx) tip I kollajen çapraz bağları ölçülmüştür. Her üç rezorbsiyon belirteci de 2 hafta süreyle yüksek doz(günde 30 mg) risedronat uygulamasını takiben başlangıca göre hızlı, anlamlı azalmalar göstermiştir (5). CTx için iki haftada tespit ettikleri % 73'lük azalma bizim tespit ettiğimiz 1 yıllık azalmaya yakın bir değerdir (5). Bu muhtemelen te-

ropötik dozun çok üzerinde doz kullanılmasına bağlıdır. Normal optimum dozu belirlemeye yönelik Shiraki ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2.5 mg'a kadar risedronat tedavisinin kemik döngüsü belirteçlerinde anlamlı bir azalmaya sebep olduğunu gösterilmiştir (6). Kemik döngüsü belirteçleri için risedronat ve alendronatın karşılaştırıldığı çalışmada alendronatın NTx ve kemiğe spesifik ALP seviyelerinde risedronata göre daha anlamlı düşüş yaptığı tespit edilmiştir (7).

Kemik rezorbsiyon belirteçlerindeki düşüş ne kadar belirginse kırık riskinin o kadar azalacağı kuvvetle olasıdır. Nitekim Eastell ve arkadaşları risedronatla yaptıkları araştırmalarında; CTX ve NTX düzeylerinde bir yıl sonunda yaklaşık yarı yarıya azalmanın, 3 yıl sonunda yaklaşık üçte iki azalmanın vertebral kırık riskinde anlamlı bir azalma sağladığını tespit etmişlerdir (4). Ravn ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada ise yüksek kemik döngüsü ile düşük kemik yoğunluğunun vertebral kırık riskinde anlamlı artışla beraber olduğunu tespit etmişlerdir (8).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerindeki bu değişikliklere ek olarak risedronat esas olarak kemik yoğunluğunu artıran bir ilaçtır. Tespit ettiğimiz %6,07'lik vertebra KMY artışı literatürle kıyaslandığında biraz daha fazla olmuştur. Risedronat tedavisi ile 1-2 yıl sonunda % 4,9-5,47'ye varan oranlar

Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin t testi ile karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Kalsiyum	9,91	0,46	9,37	0,38	0,001**
ALP	218,60	65,02	178,38	52,22	0,001**
Fosfor	3,66	0,50	3,54	0,56	0,147
Magnezyum	2,03	0,17	1,99	0,18	0,154
TRAP	3,19	0,82	3,02	0,61	0,105
Osteokalsin	28,82	8,41	22,26	8,17	0,001**
CTX	2,49	0,99	0,87	1,26	0,001**

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası lomber, femur boynu ve wards KMY değerlerinin karşılaştırılması.

		n	KMY		p
			Ort.	S.D.	
Lomber (L2-4)	Tedavi öncesi	50	0,823	0,107	0,001**
	Tedavi sonrası	50	0,873	0,104	
Femur Boynu	Tedavi öncesi	50	0,726	0,106	0,001**
	Tedavi sonrası	50	0,743	0,116	
Wards	Tedavi öncesi	50	0,562	0,118	0,001**
	Tedavi sonrası	50	0,585	0,122	

bildirilmektedir(9,10,11,12). Çalışmamızda tespit ettiğimiz femur boynu ortalama KMY artışı (%2,34) literatürde verilen oranlara benzer olmuştur (12,13). Yerleşmiş osteoporozda risedronat tedavisi ile elde edilen KMY artışı ise daha sınırlı olmaktadır (14).

Her ne kadar bizim çalışmamızda kırık oluşumu araştırılmamış olsa da KMY ile kırık riski arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışmada KMY artışı ile kırık oluşumunun azaldığı gösterilmiştir. Risedronatın KMY'nu artırdığı ve omurga kırıklarını azalttığını gösteren bir çok araştırma yapılmış olmakla beraber kalça kırıklarına engel olup olmadığı konusunda yapılan çalışma sayısı çok azdır. Mc Clung ve arkadaşları 5445 osteoporoz hastasında yaptıkları çalışmada düşük kemik yoğunluklu ve kırık riski yüksek hastaları randomize olarak oral 2,5 veya 5 mg risedronat ve plasebo olarak 3 gruba ayırarak değerlendirmişlerdir. Risedronat alan tüm olgularda kalça kırığı gelişme oranı %2,8 iken plasebo grubunda %3,9 olarak belirlenmiştir. 70-79 yaş arası osteoporozlu kadınlarda risedronat kullanan grupta kalça kırığı insidansı %1,9, plasebo grubunda ise %3,2 olarak tespit edilmiştir. Seksen yaşında ve kırık için iskeletal olmayan risk faktörü olan grupta kalça kırığı görülme insidansı %4,2 iken plasebo grubunda bu risk %5,1 olarak bulunmuştur (15).

Son yıllarda kemik kalitesi kavramı ortaya atılmış olup kemiğin mikromimarisinin kırık riskinde rol aldığı tespit edilmiştir. Borah ve arkadaşlarının 3 boyutlu mikrokompüterize tomografi ile yaptıkları çalışmada risedronat tedavisinin kemiğin trabeküler mikromimarisini 3 yıllık tedavi süresi boyunca koruduğu gösterilmiştir (16). Risedronat tedavisi ile sağlanan antirezorptif etkiyle biyokimyasal göstergelerle de saptanan kemik döngüsündeki bu azalma, mineralizasyondaki gelişme ile birlikte, osteoklast aktivasyon sıklığını ve trabeküler erezyon derinliğini azaltmakta, böylece trabeküler perforasyonu, mikrofraktürleri ve dolayısıyla makrofraktürleri azaltmada rol oynamaktadır. Bu da kemik kalitesi ve kırık riski açısından oldukça önemli bir noktadır.

Kemik kütlelerinin ölçümüne ek olarak kemik döngüsünü belirlemeye yönelik biyokimyasal yöntemler risk tayininde, tedavi seçiminde, kemik kaybının ve tedavinin etkinliğinin takibinde faydalı olmaktadır.

Sonuç olarak risedronat, kalsiyum ve D vitamini tedavisi ile elde ettiğimiz veriler istenen doğrultuda kemikdöngüsünün azaldığı ve kemik kütlelerinde artış sağlandığını göstermekle birlikte ilacın tedavideki etkisini tam olarak belirleyebilmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cooper C. *Epidemiology of osteoporosis. Osteoporos Int* 1999;9(2):2-8.
2. Hauselmann HJ, Rizzoli R. *A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int* 2003; 14(1):2-12.
3. Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M, Christiansen C, et al. *Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res* 1996; 11(3):337-49.
4. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A et al. *Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. Bone Miner Res* 2003;18(6):1051-56.
5. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P et al. *Short-term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. Osteoporos Int* 2000;11(7):615-20.
6. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H et al. *A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). Osteoporos Int* 2003;14(3):225-34.
7. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC et al. *Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin* 2003;19(5):383-94.
8. Ravn P, Rix M, Andreassen H, Clemmesen B et al. *High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. Calcif Tissue Int* 1997;60(3):255-60.
9. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA et al. *Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin* 2004; 20(5):757-64.
10. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J et al. *Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83(2): 396-402.
11. Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M et al. *Risedronate Phase III Research Group. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int* 2002;13(12):971-9.
12. Gordon MS, Gordon MB. *Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. Endocr Pract* 2002; 8(3): 202-7.
13. Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, LeBoff MS. *Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women. J Clin Densitom* 2003;6(1):45-50.
14. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN et al. *A 2 year phase II study with 1 year follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int* 1997;7(5):488-95.
15. Mc Clung MR, Geusen SP, Miller PD, Zippel H et al. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
16. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD et al. *Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Bone* 2004; 34 (4):736-46.