

Ankilozan Spondilitli Erkek Osteoporozlu Hastalarda Nazal Kalsitonin Tedavisinin Etkisi: Ön Çalışma

The Efficacy of Nasal Calcitonin on The Treatment of Osteoporosis in Male Patients with Ankylosing Spondylitis: A Preliminary Study

Pınar Borman, Hatice Bodur*, Filiz Eser*, Sezin Bingöl**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1., *2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği ve **Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Osteoporoz, ilerlemiş Ankilozan Spondilit (AS)'in belirgin bir özelliği olup kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nun azalmasına, kemik yapım ve yıkımının bozulmasına ve vertebra kırık insidansında artmaya neden olur. AS'li hastalarda vertebral kırık riskindeki artışın, sekonder yaygın osteoporozla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı osteoporozlu erkek AS hastalarında nazal kalsitoninin etkinliğini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza AS tanılı 32 erkek hasta alındı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre osteoporozlu olan AS'li 11 hastaya 1 yıl boyunca günde 200 IU nazal kalsitonin verildi. Sonuç ölçütü lateral lomber KMY'deki değişiklik yüzdesi olarak belirlendi.

Bulgular: İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, osteoporotik hastaların 12 aylık kalsitonin tedavisi sonrası ortalama lomber KMY değerlerinde artış gözlemlendi. Bir yıl içinde yeni vertebral kırık gözlemlenmedi. Kalsitonin iyi tolere edildi ve yan etki bildirilmedi.

Sonuç: Çalışma grubumuz bu öncül bulguları kanıtlamak üzere küçük olduğundan, bu kronik hastalıkta uygun osteoporoz tedavisinin belirlenmesi için değişik antirezorptif ilaçların etkilerini inceleyen büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. (*Osteoporoz Dünyasından 2007;13:67-9*)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, ankilozan spondilit, kalsitonin

Summary

Aim: Osteoporosis is a prominent feature of advanced ankylosing spondylitis and causes decrease in bone mineral density (BMD), disturbance of bone formation and resorption and increase in incidence of vertebral fractures. It is believed that patients with AS have an increased susceptibility to vertebral fractures due to secondary diffuse osteoporosis. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of nasal calcitonin in male AS patients with osteoporosis.

Patients and Methods: Thirty-two patients with AS were enrolled to our study. Nasal calcitonin 200 IU daily was given for one year to eleven patients with AS who had osteoporosis according to the The World Health Organization (WHO) criteria. The primary outcome measure was determined as the percentage of change in BMD of lateral lumbar spine.

Results: Although not statistically significant, at the end of calcitonin therapy for twelve months, increase in the mean lumbar spine BMD values of osteoporotic patients was observed. No new vertebral fracture was observed in one year. Calcitonin was well tolerated and no adverse event was reported.

Conclusion: As our study group was small to confirm these preliminary findings, larger studies examining the effects of different antiresorptive agents are required for determination of the appropriate treatment of osteoporosis in this chronic condition. (*From the World of Osteoporosis 2007;13:67-9*)

Key words: Osteoporosis, ankylosing spondylitis, calcitonin

Giriş

Ankilozan Spondilit (AS); daha çok aksiyal iskeleti ve periferik eklemleri etkileyen, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Osteoporoz, ilerlemiş AS'in belirgin bir özelliği olup kemik mineral yoğunluğu

(KMY)'nin azalmasına, kemik yapım ve yıkımının bozulmasına ve vertebra kırık insidansında artmaya neden olur (2,3). AS'li hastalarda vertebral kırık riskindeki artışın, sekonder yaygın osteoporozla bağlı olduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda AS'li hastalarda vertebral kırık oranı % 0,5 ile % 20 arasında bildirilmiştir. AS'de oste-

oporozun mekanizması henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır. Önceleri kemik yapımının yıkımından az olması sorumlu tutulurken (4,5), son çalışmalarda AS'de kemik yapım-yıkım döngüsünün arttığı gösterilmiştir (6,7). Kemik yapım-yıkım dengesinin bozulması, kemik döngüsü belirleyicilerinde değişikliğe neden olan yapım veya yıkım oranında farklılıklara yol açmaktadır (8). Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitten oluşan ve polipeptid bir hormon olan kalsitonin, kalsiyum hemostazının kemiğe etki eden endojen düzenleyicisidir. Kalsitonin, osteoklastların aktivite ve motilitelerini, sayılarını ve yenilerinin oluşum hızlarını yavaşlatır. Böylece kemiğin hem matriksinin hem de inorganik bileşiminin rezorpsiyonu önlenir (9). Bu çalışmanın amacı; lateral lomber spinal KMY ölçümü ile saptanan osteoporozlu erkek AS hastalarında nazal kalsitoninin etkinliğini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya yatırılarak ve ayaktan takip edilen 32 AS tanılı hasta alındı. Tüm hastalar erkekti ve AS için modifiye New York kriterlerini doldurmaktaydı (10). Dışlama kriterleri; kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar ve ilaç kullanımı (karaciğer, böbrek hastalıkları, böbrek taşı, diabetes mellitus, alkolizm, paratiroid ve tiroid hastalıkları, antikonvülzan tedavi alınması) olarak belirlendi. Demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), ilaç kullanımı, hastalık süresi hastaların öykülerinden ve dosyalarından elde edildi. AS'li tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene ve klinik değerlendirme yapıldı. Lateral lomber KMY ölçümü DXA (Hologic QDR 1000, Waltham, MA, ABD) ile yapıldı. Sonuçlar gr/cm² ve peak kemik kütlesi ile karşılaştırılarak hesaplanan standard deviasyon (T skoru) değeri şeklinde belirlendi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamalarına göre T skoru -1 SD ve -2,5 SD arası osteopeni, <-2,5 SD ise osteoporoz olarak kabul edildi. Lomber omurga için duyarlık oranı 2,7 idi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna torakolomber 2 yönlü grafi çekildi. Vertebra korpus deformiteleri 2 gruba ayrıldı: kama ve ezilme kırıkları. Vertebra ön yüksekliğinde %25 ve daha fazla azalma olması kama kırığı, arka yüksekliğin komşu vertebra'nın arka yüksekliğinin %25'inden az olması ezilme kırığı olarak tanımlandı (11). Vertebral grafiler ve KMY ölçümleri tüm AS'li hastalara birbiri ardına 1 ay içinde çekildi.

DSÖ kriterlerine göre osteoporotik olarak saptanan hastalara 1 yıl süreyle 200 IU/gün nazal kalsitonin tedavisi verildi. Sonuç ölçütü lateral lomber KMY'deki değişiklik yüzdesi olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz: Demografik verilerin analizi tanımlayıcı istatistik kullanılarak incelendi. Sonuçlar ortalama + SD (aralık) olarak açıklandı. Kalsitonin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası KMY düzeyleri arası farkın analizi için student t test kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 11,0 versiyonu kullanıldı.

Bulgular

Hasta grubu için seçilmiş demografik ve klinik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. AS için ortalama hastalık süresi 14,8 (1-34) yıl idi. AS'li hastaların hali hazırda kullandıkları ilaçlar; steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (SOAİİ) (n=18), ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar (metotreksat: 3, sülfasalazin:14) ve diğerleri (n=2) şeklindeydi. Bir hasta hiçbir tedavi almıyordu. 19 hasta (%55,9) sigara içiyordu, 13'ü (%38,2) içmiyordu. KMY değerlerine bakıldığında sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hastaların KMY değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. DSÖ kriterlerine göre, lomber omurgada osteopeni 10 (%31,2) AS'li hastada saptandı. Osteoporoz 11 (%34,3) hastada saptandı. Vakaların 10 (%31,2)'unda vertebral kırık tespit edildi. AS'li hastalarda KMY değerleri ile vertebral kırıklar arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Onbir hastaya 1 yıl boyunca günde 200 IU nazal kalsitonin verildi. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, osteoporotik hastaların 12 aylık kalsitonin tedavisi sonrası ortalama lomber KMY değerlerinde artış görüldü. Bir yıl içinde yeni vertebral kırık gözlenmedi. Kalsitonin iyi tolere edildi ve yan etki bildirilmedi.

Tablo 1. AS'li hastaların seçilmiş demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n= 32
Yaş (ortalama±SD)	39.1±11.4 (19- 59)
VKİ (kg/m ²) (ortalama±SD)	23.3±3.1 (20.6- 27.8)
AS süresi (yıl) (ortalama±SD)	14.8±8.9 (1- 34)
Periferik artrit (n) (%)	15 (%46.8)

Tablo 2. KMY değerleri ve hastalarda kırık prevalansı

	Hastalar n= 32
KMY L1-4 (g/cm ²)	0.81±0.47
L1	0.87±0.26
L2	0.91±0.26
L3	0.93±0.28
L4	0.96±0.27
T skoru L1-4	-43±2.42
L1	0.97±2.5
L2	-44±2.59
L3	-42±2.72
L4	-43±2.56
Kırık (%)	10 (31.2)

Tablo 3. Osteoporotik hastaların günlük 200 IU nazal kalsitonin tedavisi öncesi ve sonrası lomber KMY ve T skoru değerleri

	Tedavi öncesi n=11	Tedavi sonrası n= 11	p
L1-4 BMD	0.82 ± 0.67	0.85 ± 0.34	>0.05
T skoru L1-4	- 2.33 ± 1.12	-2.28 ± 1.08	>0.05

Tartışma

Osteoporoz AS'nin sık görülen bir komplikasyonudur. İnsidansı %18,7-62 arasında değişmektedir. Osteoporoz prevelansı erkeklerde daha fazladır ve hasta yaşı ve hastalık süresi arttıkça artar (12). Çalışmamızda AS'li hastaların %34'ünde osteoporoz saptandı ve çalışma grubumuzda vertebral kırık insidansı yüksekti. Kırık gelişiminin altında klinik olarak anlamlı osteoporoz yatar. Önceki çalışmalarda da AS'li hastalarda kontrol grubuna göre vertebral kırık insidansı yüksek bulunmuştu (4,13,14). Mitra ve ark. (13) hafif AS'li hastaların %16,7'sinde vertebral kırık rapor etmişlerdir. Meirrelles ve ark nın yaptığı çalışmada (14); AS'li hastaların %50'sinde osteoporoz ve %86'sında osteopeni saptanmış ve hastalarda lomber omurgada anlamlı KMY azalması görülmüştür. Donnaly ve ark. (3) AS'li hastalarda KMY ve vertebral kompresyon kırıklarını incelemişler ve %10,3 oranında kırık bulmuşlardır. Kırık olan hastalar anlamlı olarak daha yaşlı, erkek, daha uzun hastalık süresi olan ve daha az mobilitesi olan hastalardır. Türk AS'li hastalarda yapılan önceki çalışmalarda 9 (%40,9) vakada kompresyon ve bikonkav kırık saptanmış ancak kırıklar ile klinik veya radyolojik parametreler arasında korelasyon bulunmamıştır (15).

AS ve diğer inflamatuvar hastalıklarda osteoporoz patogenezini henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır, ama son çalışmalarda artmış nitrik oksit üretimi ve uyarılabilir nitrik oksit yolağı aktivasyonunun inflamasyonun indüklediği osteoporoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16). Ayrıca AS'te osteoblastik hücre fonksiyonu da insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ile ilişkili olarak bozulmuştur (17). Yüksek TNF · ve düşük IGF-1 düzeyleri sonucu oluşan katabolik süreç AS'de oluşan osteoporozun patogenezinde önemli bir rol oynar (23). AS'de osteoporoz klinik önemi ve patogenezini halen açıklığa kavuşmasa da anlamlı sayıda hastada azalmış kemik kütlesi bulunabilir (18).

Osteoporoz AS'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olsa da uygun tedavi için kesin bir kılavuz yoktur. Birçok uzman osteoporotik AS'li hastalarını postmenapozal osteoporozla benzer şekilde tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir. AS'de osteoporoz tedavisi primer osteoporoz tedavisine benzerdir, ancak hastaların çoğunluğunun erkek ve görece olarak genç olması nedeniyle hormon replasman tedavisinin yeri sınırlıdır (19). Tedavi seçenekleri inflamatuvar olayların modifikasyonu ve bifosfonatlar ve anti- TNF· ile kemik yeniden şekillendiriminin değiştirilmesine dayanır. Bu hasta grubunda egzersiz rejimleri ve bifosfonatlar yaygın olarak önerilmiştir (20). Biz çalışmamızda osteoporozu olan AS'li hastalara 200 IU/gün nazal kalsitonin önerdik ve sonuçta kanıtlanmış osteoporozu bulunan erkek AS'li hastalarda 200 IU/gün nazal kalsitonin kullanımının yararlı olabileceğini gösterdik. Bir yıl boyunca bu hastalarda yeni kırık oluşumu gözlenmedi. Ama, çalışma grubumuz bu öncül bulguları kanıtlamak üzere küçük olduğundan, bu kronik hastalıkta uygun osteoporoz tedavisinin bulunması için değişik bifosfonatların etkilerini inceleyen büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Van der Linden S, Ankylosing spondylitis, In: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors, Textbook of Rheumatology, 5th edition, Philadelphia: WB Saunders Company 1997: 969-82.
2. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD, Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondyloarthropathy: relationship to disease activity, Br J Rheumatol 1997; 36: 50-3.
3. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, Mc Closkey EV, Spector TD, Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis, Ann Rheum Dis 1994; 53: 117-21.
4. Maghraoui AE, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C, Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis, J Rheumatol 1999; 26: 2205-9.
5. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ, Biochemical markers of one metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures, J Rheumatol 1999; 26: 2201-4.
6. Marhoffer W, Stracke H, Masoud H, et al, Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis, Ann Rheum Dis 1995; 54: 556-9.
7. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH, Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis, J Rheumatol 1998; 25: 929-35.
8. Toussiot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D, Relationship between urinary pyridinium cross links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis, Rheumatology 1999; 38: 21-7.
9. Akıncı O, Kömürçü M, Sarısaltık H, Kocaoğlu S, Kuyurtar F, Postmenapozal Osteoporoz Tedavisinde Kalsitonin Kullanımı, Fiziksel Tıp 2000; 3: 41-6.
10. Van der Linden S, Volkenburg HA, Cats A, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis, A proposal for modification of the New York Criteria, Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8.
11. Jensen K, K, and Tougaard L, A simple x-ray method for monitoring progress of osteoporosis, Lancet 4: 19-20; 1981.
12. Bessant R, Harris C, Keat A, Audit of the diagnosis, assessment and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis, J Rheumatol 2003; 30: 779-82.
13. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ, The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density, Rheumatology 2000; 39: 85-89.
14. Meirrelles ES, Borelli A, Camargo OP, Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss, Clin Rheumatol 1999; 18: 364-8.
15. Sivri A, Kılınc S, Gökçe-Kutsal Y, Ariyürek M, Bone mineral density in ankylosing spondylitis, Clin Rheumatol 1996;15: 51-4.
16. Armour KE, Van'T Hof RJ, Grabowski PS, Reid DM, Ralston SH, Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation induced osteoporosis, J Bone Miner Res 1999; 14: 2137-42.
17. Toussiot E, Wendling D, Osteoporosis in ankylosing spondylitis, Presse Med 1996; 27: 20-4
18. Gran JT, Husby G, Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis, Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 292-8.
19. Ardizzone M, Javier RM, Kuntz JL, Ankylosing spondylitis and osteoporosis, Rev Med Interne 2006; 27: 392-9,
20. Bessant R, Keat A, How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis, J Rheumatol 2002; 29: 1511-9.