

Erkek Osteoporozunda Alendronatın Etkinliği

The Effect of Alendronate in Male Osteoporosis

Özlem El*, Çiğdem Bircan*, Ebru Şahin*, Burcu Adalmaz*, Elif Keskin Pehlivan*
Ramazan Kızıl*, Özlem Şenocak*, Özlen Peker*, Sema Öncel*

ÖZET

Erkek osteoporozu neden olduğu morbidite ve disabilite nedeni ile günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Tüm kalça kırıklarının yaklaşık % 25-30'u erkeklerde görülmektedir ve bir kalça kırığı sonrasında ölüm oranı erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazladır. Günümüzde erkeklerde de osteoporoz tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı idiopatik osteoporozu olan erkek hastalarda alendronat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya idiopatik osteoporoz tanısı konan 31 erkek hasta alındı. Olguların yaş ortalaması $63,32 \pm 10,26$ yıl idi. Tüm hastalar günlük 10 mgr Alendronat ve 500 mgr elementer kalsiyum ile tedavi edildi. Kemik mineral yoğunluğu Dual Energy X Ray absorpsiometri yöntemi kullanılarak başlangıçta, 1.yılda ve 2. yılda lomber bölge (L1-L4) ve proksimal femurdan ölçüldü.

Lomber omurga ve femurda başlangıca göre 1. ve 2. yılda kemik mineral yoğunluğu değerlerinde istatistiksel anlamlı artış elde edildi ($p < 0,01$). Kemik mineral yoğunluğu lomber bölgede 1. yılın sonunda %6 ve 2. yılın sonunda %11 oranında arttı. Total femurdaki artış 1. yılın sonunda %2.9 ve 2. yılın sonunda ise %5.1 oranında idi. Hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışmada Alendronat lomber bölge ve femurda kemik mineral yoğunluğunda artış sağlamış ve idiopatik erkek osteoporozu olan erkek hastaların tedavisinde etkin ve tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, erkek, alendronat

SUMMARY

Osteoporosis in men is increasingly recognized as an important public health issue because of mortality and disability. Approximately 25-30% of all hip fractures occur in men and men are over 3 times more likely to die following a hip fracture than women. Nowadays, the importance of treatment in male osteoporosis is increasing. The aim of this study was to evaluate the effect of alendronate treatment on idiopathic male osteoporosis.

Thirty-one male patients with idiopathic osteoporosis were enrolled in the study. The mean age was $63,32 \pm 10,26$. All patients were treated with Alendronate 10 mgr/daily and calcium 500 mgr/daily. Bone mineral density (BMD) was measured at baseline and at 1 and 2 years by using Dual Energy X Ray Absorptiometry at the lumbar spine (L1-4) and proximal femur. There was a significant increase from baseline at lumbar spine and femoral BMD after 1 year and 2 years ($p < 0,01$). Lumbar spine BMD increased by 6% and 11% after 1 and 2 years respectively. Total femur BMD increased by 2.9% after 1 year and 5.1% after 2 years. No significant side effects occurred during the study.

In summary, alendronate increased lumbar spine and femoral bone mineral density, and was found to be an effective and well-tolerated drug in men with idiopathic osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, male, alendronate

(*) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Not: Bu çalışma Çeşme'de 24-27 Haziran 2004 tarihleri arasında yapılan "Erkek Osteoporozu ve Osteoporoz Tedavisinde Son Gelişmeler" sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Osteoporoz yol açtığı morbidite ve dizabilite nedeni ile günümüzde giderek daha önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Özellikle kadınları etkileyen bir durum olduğu bilinmekle birlikte günümüzde erkek osteoporozunun prevalansı, sosyoekonomik etkisi ve tedavisi konusundaki çalışmalar giderek artmaktadır.

Erkeklerde doruk kemik kütlelerinin kadınlardan daha fazla olması, menopoz eşdeğeri bir süreç yaşanmaması ve daha büyük kemiklere sahip olmaları nedeni ile osteoporoz sıklığı kadınlardan daha azdır (1). Ancak yaşlanma ile ortaya çıkan kemik kaybı omurga ve proksimal femurda ileri yaşlarda her iki cinsten de benzer olmaktadır. Her iki cinsten de görülen bu yaşa bağlı kemik mineral yoğunluğunda azalma kırık prevalansında artma ile ilişkilidir. Tüm kalça kırıklarının %25-30'unun erkeklerde görüldüğü bilinmektedir (2,3). Çok önemli bir noktada da erkeklerde kalça kırığı mortalite oranının kadınlardan 2-3 kat daha fazla olmasıdır(4,5). Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte bu konu toplum sağlığı açısından daha da önem kazanmaktadır.

Bifosfonatlar postmenopozal osteoporozda etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış antirezorptif ilaçlardır. Son yıllarda erkeklerde de primer ve sekonder osteoporozda alendronat kullanımı üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı idiopatik osteoporozu olan erkek hastalarda alendronat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya idiopatik osteoporoz tanısı konan 31 erkek hasta alındı. Osteoporoz tanısı sorgulama, klinik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak kondu. Sekonder osteoporozu neden olabilecek patolojileri dışlamak amacıyla başlangıçta serum parathormon, total ve serbest testosteron, tiroid stimulan hormon, serbest T3 ve T4 , hemogram , sedimentasyon, kan kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, total protein, albumin, 24 saatlik idrarda kalsiyum değerlerine bakıldı. Osteoporozu neden olan ilaç kullanımı ve diğer hastalıklar açısından hastalar ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastaların başlangıçta, 1.yılda ve 2. yılda Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile lomber bölge (L1-L4) ve proksimal femurdan (femur boynu,

Ward's üçgeni, trokanter, intertrokanterik bölge) kemik mineral yoğunluk ölçümleri yapıldı. T skoru en az bir bölgede $-2,5$ standart sapmanın altında olan olgular çalışmaya alındı. Tüm hastalara günlük 10 mgr Alendronat ve 500 mgr kalsiyum tedavisi başlandı. 3 ayda bir biyokimya ve 24 saatlik idrar incelemeleri yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 63.32 ± 10.26 yıl ve ortalama izlem süresi 23.9 ± 5.65 ay olarak bulundu. Hastaların demografik verileri tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların başlangıç ve 1. yıl ortalama kemik mineral yoğunluk değerleri tablo 2'de yer almaktadır. Tedavinin 1. yılında lomber bölge ve proksimal femurda tüm bölgelerde kemik mineral yoğunluğu değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p < 0,001$).

İkinci yılda izlemi yapılan 19 hastanın 2. yıl sonuçları değerlendirildiğinde yine 1. yıla göre ortalama kemik mineral yoğunluğunda lomber bölge ve femurda tüm bölgelerde artış oldu ve bu artış tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Kemik mineral yoğunluğunda gözlenen artış birinci yılda lomber bölgede %6, femur boynunda % 2 ve total femurda % 2,9 oranında saptandı. İkinci yılın sonunda ise bu artışlar başlangıç ile karşılaştırıldığında lomber bölgede % 11, femur boynunda % 3 ve total femurda ise %5.1 oranında oldu.

TARTIŞMA

Erkeklerde ve kadınlarda osteoporozun etiolojisi farklı olmasına karşın altta yatan patofizyolojik mekanizma aynıdır. Osteoklastların neden olduğu kemik yıkımında artma progresif kemik kaybına yol açar. Menopoz döneminde kemik kaybının hızlanması nedeni ile kadınlarda osteoporoz prevalansı daha yüksektir. Erkeklerde de kemik kaybı yaşlanma ile ortaya çıkar ve yaşlı erkek ve kadınlarda kemik kayıp hızı benzerdir (6).

Son yıllara kadar erkeklerde osteoporoz tanısı ve tedavisi göz ardı edilen bir konu olmuştur. Ancak erkeklerde de ilerleyen yaşla birlikte kadınlardakine benzer oranlara yaklaşan kırık riski ve ileri yaşta eşlik eden diğer hastalıkların fazlalığı nedeni ile erkeklerde mortalite riskinin daha fazla olması tedavinin önemini ortaya koymaktadır (5). Düşük ke-

mik mineral yoğunluğunun osteoporotik kırıklar için bir risk faktörü olduğu çok iyi bilinmektedir. Bu ilişki postmenopozal kadınlarda belirlenmiştir (7,8) ve erkeklerde de bu ilişkinin benzer olduğu konusundaki veriler giderek artmaktadır (9,10).

Bu çalışmada idiopatik osteoporozu olan erkek hastalarda 10 mgr/gün alendronat tedavisi ile lomber bölgede iki yıl sonunda lomber bölge ve proksimal femur ölçümlerinde kemik mineral yoğunluk düzeylerinde artış elde edilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda gözlenen bu artış birinci yılda lomber bölgede %6, femur boynunda % 2 ve total kalçada %2.9 oranında olmuştur. İkinci yılın sonunda ise bu artışlar başlangıç ile karşılaştırıldığında lomber bölgede % 11, femur boynunda % 3 ve total kalçada ise %5.1 oranında olmuştur. Kırık verilerinin olmaması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Alendronat tedavisinin idiopatik erkek osteoporozundaki etkisi ile ilgili geniş hasta sayısına sahip ilk çalışma Orwoll ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu iki yıllık randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışmada 10 mgr/gün alendronat kullanımı ile lomber bölgede %7.1±0.3, femur boynunda %2.5±0.4 ve total vücut kemik mineral yoğunluğunda %2.0±0.2'lik ortalama artışlar elde edilmiş ve bu artış plasebo grubundan anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur. Bu çalışmada alendronat tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az kırık görülmüştür. Kantitatif morfometrik teknikle yapılan değerlendirilmede plasebo grubunda % 7.1 oranında

kırık görülürken bu oran alendronat grubunda % 0.8 olmuştur (11). Ho ve arkadaşları daha az sayıda erkek hastada yaptıkları çalışmada primer ve sekonder osteoporozda alendronat tedavisi lomber ve trokanter kemik mineral yoğunluğunu arttırmış, femoral boyun ve Ward's üçgeninde ise istatistiksel olarak anlamlı artış olmamıştır (12).

Erkeklerde primer ve sekonder osteoporozda alendronatın etkinliğinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar bildirilmiştir. Weber ve arkadaşları bir retrospektif çalışmada 10 mgr/gün alendronat tedavisi ile birlikte kalsiyum ve D vitamini verilen hastalarda yalnızca kalsiyum ve D vitamini alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı kemik mineral yoğunluk artışı bildirmişlerdir. Kemik mineral yoğunluk artışı ortalama 1.7 yıl sonunda lomber bölgede %4.6 ve total kalçada %4.7 oranında olmuştur (13). Bir başka tek merkezli, açık, randomize, prospektif çalışmada primer osteoporoz olan erkek hastalarda alendronat tedavisi ile alfakalsidiol kullanan gruba göre lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel anlamlı artış elde edilmiştir. Alendronat alan grupta iki yılın sonunda sağlanan KMY artışı lomber omurgada %10.1 ve femur boynunda % 5.2 oranında olmuştur. Bu çalışmada da vertebral kırık oranı alendronat ile tedavi edilen grupta alfakalsidiol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur(14). Gonnelli ve arkadaşları tarafından yapılan üç yıllık prospektif bir çalışmada alendronat ile tedavi edilen grupta 3. yılın sonunda lomber kemik mineral yoğunluğunda % 8.8, femur boynunda %4.2 ve total kalçada %3.9 artış elde edilmiştir. Bu artışlar yalnızca kalsiyum tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede yüksek olmuştur. Bu çalışmada DEXA ile kemik mineral yoğunluk ölçümünün yanı sıra kalkaneustan yapılan kantitatif ultrasonografi ile kemiğin mikromimarisi ve elastisitesi de değerlendirilmiştir. Kantitatif ultrasonografik parametrelerden sertlik ve "broad-

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	63.32±10.26
Kilo(kg)	71.16±10.83
Boy(cm)	169.25±5.65
İzlem süresi (ay)	23.9±5.65

Tablo 2: Hastaların başlangıç, 1. yıl ve 2. yıl ortalama kemik mineral yoğunluk değerleri.

	Başlangıç KMY	1.yıl KMY	2. yıl KMY
Lomber 1-4	0.766	0.812*	0.851*
Femur boynu	0.654	0.668*	0.671**
Trokanter	0.573	0.594*	0.607**
Ward's üçgeni	0.437	0.455*	0.487**
İntertrokanterik bölge	0.985	1.011*	1.037*
Total femur	0.809	0.833*	0.851*

* p<0.01, **p<0.05 KMY:Kemik mineral yoğunluğu

band ultrason attenuation" değerlerinde üç yılın sonunda anlamlı artış elde edilmiştir (15).

Osteoporoz tedavisinde en önemli hedef kemik mineral yoğunluğunda artış sağlamanın yanında kırık riskini azaltmaktır. Alendronat tedavisi ile postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda artış, kemik döngüsünde azalma, vertebral ve kalça kırık riskinde azalma gösterilmiştir (16-19). Erkeklerde ise vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (11,14). Ancak kalça kırığı ile ilgili kanıta dayalı veri henüz yoktur.

Bu çalışmada da alendronat tedavisi idiopatik erkek osteoporozu olan erkek hastalarda kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel anlamlı artış sağlanmış, etkin ve tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporos Int(Suppl)* 1999;2:97-110.
2. Melton III LJ. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int* 2001;69:179-181.
3. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Osteoporos Int* 1998;27:349-367.
4. Center JR, Nyugen TU, Schneider D, Sambrook PN, et al. Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-882.
5. Orwoll ES. *Clinician's Manual on Male Osteoporosis*. Science Press, London, 2001.
6. Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardini A. Treatment of male osteoporosis: Recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* 2002;13:195-199.
7. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-75.
8. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* 1994; 4:325-331.
9. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-1923.
10. De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Weel AE-AM, et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587-1593.
11. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, et al. Alendronate for treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-610.
12. Ho YV, Frauman AG, Thompson W, Seeman E. Effects of Alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:98-101.
13. Weber TJ, Drezner MK. Effect of alendronate treatment on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis. *Metabolism* 2001;50:912-915.
14. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252-5255.
15. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: A three year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003;73:133-139.
16. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Mine HW, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.
17. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
18. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud K, et al. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate: a meta analysis. *JAMA* 1997;277: 1159-1164.
19. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.