

Postmenopozal Osteoporozda Kalsitonin ve Alendronat Tedavilerinin 2 Yıllık Sonuçları

Two Years of Alendronate and Calcitonin Treatments for Osteoporosis in Postmenopausal Women.

Gülcan Gürer, Ö. Faruk Şendur*, Gülnur Taşçı Bozbaş*, Engin Taştaban**

Özet

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kalsitonin ve alendronatin 2 yıl süreyle kullanımının etkisini araştırmak ve bu etkileri karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmaya 110 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta (kalsitonin grubu 55 hasta, alendronat grubu 55 hasta) dahil edildi. Hastalar, rastgele olarak 2 gruba ayrıldı ve bir gruba alendronat 70 mgr/hafta ve diğer gruba kalsitonin tedavisi 200 IU/gün 2 yıl süreyle verildi. Hastalara lomber ve femur bölgesinden kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü; tedavi öncesi, 1. ve 2. yıl tedavi sonrası olmak üzere 3 kez yaptırıldı. Grupların kendi içinde tedavi sonrası lomber ve femur KMY ölçüm sonuçları, tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı ($p<0.005$). Gruplar arasında iyileşme oranlarına bakıldığında 2. yılın sonunda lomber bölgede alendronat tedavisi alan gruba, kalsitonin grubuna göre istatistiksel olarak daha belirgin iyileşme gözlemlendi ($p=0.001$). Diğer kıyaslamalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak alendronat ve kalsitoninle 2 yıllık tedavi sonrası postmenopozal osteoporozlu hastaların lomber ve femur kemik mineral yoğunluğunda artış bulunmuştur. Ancak lomber kemikte alendronatın etkisi, kalsitonine göre daha belirgin olmuştur. (*Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (1): 5-8*)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, alendronat, kalsitonin

Summary

This study was to compare and research the effects of alendronate and calcitonin treatments with 2 years duration in women with postmenopausal osteoporosis. One hundred and ten women with postmenopausal osteoporosis (calcitonin group: 55 subjects, alendronate group: 55 subjects) were enrolled in this study. Patients were divided into two groups randomly. While alendronate at one dose of 70 mgr weekly was administered to one group, calcitonin at one dose of 200IU daily was given to another group. Bone mineral density (BMD) was measured at the proximal femur and lumbar spine three times as before treatment, first and second year. Significant improvement was found at the end of treatment in groups itself by lumbar spine and femur BMD. A significant more improvement was determined at the alendronate group than calcitonin group ($p=0.001$) in the lumbar spine. Statistically a difference was not found in other comparisons among these groups. In the conclusion, alendronate and calcitonin in the treatment of post menopausal osteoporosis by 2 years produced increasing in BMD of the lumbar spine and femur. However, alendronate treatment was found more effective than calcitonin treatment in the lumbar spine. (*Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (1): 5-8*)

Key words: Osteoporosis, alendronate, calcitonin

Giriş

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucunda kemiğin kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize ilerleyici bir iskelet sistemi

hastalığıdır (1). Osteoporoz tedavisinde, kemik rezorbsiyonunu engelleyen ilaçlar ve kemik formasyonunu artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, tek tek ya da kombine olarak kullanılabilir. Fakat günümüzde osteoporozun tedavisinde tamamen güvenilir olan, etkili ve genel olarak

kabul edilmiş bir tedavi henüz tanımlanamamıştır (2-3). Bifosfonatlar ve kalsitonin, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörleridir ve postmenopozal osteoporozun tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu medikasyonların kemik üzerine olan etkileri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak genel olarak kabul edilen görüş; matür osteoklastları direk olarak inhibe etmeleridir.

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalsitonin ve alendronatın 2 yıl süreyle kullanımının etkinliğini araştırmak ve iki farklı tedavinin sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Hastalar

Bu çalışma, Aralık 2003-Ağustos 2005 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı Osteoporoz İzlem Polikliniğine başvuran 110 postmenopozal kadın hasta üzerinde yapıldı.

Hastalardan kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü istemi, osteoporoz için risk faktörlerini içeren sorgulama formu doldurularak belirlendi. Risk faktörü taşıyan hastalara osteoporozun kesin tanısı için lomber (L1-4) ve femur proksimalinden KMY ölçümü yapıldı. Femur KMY ölçümü hastanın dominant tarafı öğrenilerek karşı taraftan yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 110 hasta, alendronat ve kalsitonin tedavi grupları olmak üzere rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Bir gruba kalsitonin 200 IU/gün, diğer gruba alendronat-sodyum 70 mgr/hafta ve bütün hastalara iyonize kalsiyum 600 mgr/gün 2 yıl süreyle verildi. Hasta-

lara KMY, tedavi öncesi, 1. yıl ve 2. yıl tedavi sonrası olmak üzere 3 kez yaptırıldı.

Sonuçlar, ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Grup içi tedavi sonuçlarını değerlendirmek için eşleştirilmiş t testi, gruplar arası karşılaştırma için ise bağımsız gruplar t testi kullanıldı.

Sonuçlar

Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (vki), günlük kalsiyum tüketimi ve menopoz yaşı açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Lomber KMY açısından: Kalsitonin grubunda tedavi öncesi ile 1 yıllık tedavi sonrası KMY ortalaması kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ($p<0.05$), 1. yıl, 2. yıl sonuçları ile karşılaştırıldığında ise ilk yıla göre daha hızlı bir iyileşme saptandı ($p=0.001$). Alendronat grubunda, tedavi öncesi ile 1. yıl sonuçları kıyaslandığında istatistiksel olarak belirgin iyileşme ($p<0.001$) bulunurken, 1. yıl ile 2. yıl sonuçları karşılaştırıldığında ise yine anlamlı gelişme gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2-3). Gruplar arasında iyileşme oranlarına bakıldığında 2. yılın sonunda lomber bölgede alendronat alan grupta kalsitonin grubuna göre istatistiksel olarak daha belirgin iyileşme gözlemlendi ($p=0.001$). Diğer kıyaslamalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da alendronat grubunda hep daha fazla düzelme gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Femur KMY açısından: Kalsitonin grubunda ilk yılda KMY'de belirgin iyileşme gözlenmezken, 2. yıl, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin düzelme saptandı ($p<0.05$). Alendronat grubunda ilk yılda istatistiksel olarak belirgin düzelme ($p<0.001$) olurken ikinci yılda iyileşmenin aynı şekilde sürmediği saptandı ($p>0.05$) (tablo 2-3). Gruplar arası iyileşme oranlarına bakıldığında ise tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tartışma

Menopoz sürecinde, östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisinin kaybına bağlı olarak pek çok kadında hızlı bir kemik kaybı gelişir ve sonuçta kemik rezorpsiyon oranı kemik formasyon oranını aşar. Bu artmış kemik döngüsü ke-

Tablo 1: Grupların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi(VKİ), günlük kalsiyum alımı (Ca) ve menapoz yaşı ortalaması, standart sapma (SS) değerleri

	Kalsitonin Ort±SS	Alendronat Ort±SS	p
Yaş	58.59 ± 8.92	55.98±8.94	>0.05
Boy	158.30 ± 6.63	157.69±6.29	>0.05
Kilo	66.749 ± 10.74	65.69±10.95	>0.05
VKİ	26.45 ± 3.82	26.43±4.25	>0.05
Ca	412.26 ± 230.99	422.95±195.56	>0.05
Menapoz yaşı	44.82 ± 5.13	43.94±5.27	>0.05

Tablo 1: Lomber bölgede grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Lomber 1-4 T skoru	Kalsitonin Ort±SS	Alendronat Ort±SS	p (gruplar arasında)
Tedavi öncesi	-2.79±0.83	-2.83±0.86	>0.05
1.yıl	-2.68±1.00	-2.51±1.02	>0.05
2.yıl	-2.49±0.86	-2.27±0.92	>0.05
p (grup içinde)	tedavi öncesi-1.yıl <0.05*	tedavi öncesi-1.yıl <0.001**	
	1.yıl-2.yıl =0.001**	1.yıl-2.yıl <0.05*	
	tedavi öncesi-2.yıl <0.001**	tedavi öncesi-2.yıl <0.001**	
*p<0.05, **p<0.001			

mik kaybının patogenezinde etkili bir faktördür (4-5). Postmenopozal kadınlarda görülen çoğu fraktür düşük kemik kitlesi üzerine binen hafif veya orta derecede travma ile ilişkilendirilir. Aynı zamanda kemik mikromimari ve kollajen liflerinin dizilimindeki değişiklikler (6) veya kollajenik ve nonkollajenik kemik matriksinin kimyasal kompozisyonunda değişiklikler olduğu ileri sürülmektedir (7-8). Postmenopozal osteoporoz olgularında trabeküler kemik yapısındaki vertebralarda kemik kaybı kortikal kemik kaybindan daha ön plandadır. Bu bölgelerde oluşan kemik kaybı sonucu vertebralarda kama veya balık şeklinde olduğu gibi vertebra yüksekliğinin azalması ya da değişik tipte vertebra kırıkları ile karakterizedir (9).

Yaşlı nüfusun giderek artması metabolik kemik hastalıklarına özellikle de osteoporozla yönelik medikal tedavileri ön plana çıkarmış ve kemik kaybını azaltan ya da hiç olmazsa durduran yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir (10).

Yapılan çalışmalarda postmenopozal osteoporozun tedavisinde alendronatın kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (11-12). En az bir vertebra fraktürü olan 2025 osteoporozlu kadında yapılan bir çalışmada alendronat tedavisi verilmiş ve iki yıl takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda vertebrada, el bilekte ve kalça fraktürlerinde plasebo ile kıyaslandığında %50'lik bir azalma sağladığı raporlanmıştır (13).

Yine yapılan başka bir çalışmada, düşük KMY'li vertebra fraktürsüz kadınlarda 4 yıl boyunca alendronat verilmiş, klinik fraktürlerin sıklığında belirgin olmayan bir azalma ($p=0.07$) saptanırken, yeni vertebral fraktür sıklığında belirgin düşüş olduğu raporlanmıştır (14).

Tiroid C hücrelerinden üretilen ve bir peptid olan kalsitonin osteoklast aktivitesinin direkt inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu azaltır. Çalışmalarda kalsitoninin postmenopozal kadınlarda kortikal kemik kaybının önlenmesinde trabeküler kemiğe göre daha az etkili olduğu gös-

terilmiştir (15-16). Overgaard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalsitoninle yeni fraktür oluşma hızında azalma sağlandığı bildirilmiştir (17). PROOF çalışmasında ise vertebral fraktür hızında kontrol grubuna göre %30'luk bir azalma saptandığı raporlanmıştır.

Hejdova ve arkadaşlarının 50 postmenopozal kadında yaptığı bir yıllık çalışmada 18 kadına kalsitonin, 32 kadına alendronat tedavisi verilmiştir. Alendronatla 1 yılın sonunda hem lomberde hem de femurda istatistiksel olarak KMY'de artış sağlanırken ($p<0.001$), kalsitonin grubunda lomber bölgede belirgin düzelleme ($p<0.05$) görülmüş ancak femurda iyileşme olmamıştır ($p>0.05$) (18).

Burada sunulan çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda alendronat ve kalsitoninin 2 yıllık tedavilerinin KMY üzerine olan etkilerini araştırmak ve bu etkileri karşılaştırmak amaçlandı. Sonuç olarak, alendronat tedavisi hem lomberde hem de femurda ilk yılda ikinci yıla göre daha fazla etkili olmuştur. İlk yılda lomberde istatistiksel olarak belirgin anlamlı düzelleme olurken ($p<0.001$), ikinci yılda da düzelleme oldu ancak bu iyileşme hızı ilk yıla göre daha az olarak saptandı ($p<0.05$). Alendronatla femurda yine ilk yılda belirgin gelişme olurken ikinci yılda bu düzelleme istatistiksel olarak belirgin değildi. Kalsitonin tedavisi ile ise ikinci yıldaki düzelleme birinci yıla göre daha belirgindi. Bu iki tedaviyi karşılaştırdığımızda alendronatın kalsitonine göre lomberde istatistiksel olarak daha belirgin iyileşmeyi sağladığını saptadık. Femurda bu iyileşme farklılığı istatistiksel olarak belirgin olmasa da daha fazla olduğunu gördük.

Sonuç olarak, burada sunulan çalışmanın sonuçları bu konuda yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur. Alendronat, kalsitonine göre KMY sonuçlarını özellikle lomberde daha fazla etkilemektedir. Sonuçta postmenopozal osteoporozda özellikle lomber vertebrada kemik kaybı olmaktadır.

Tablo 3: Femurda grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Femur total T skoru	Kalsitonin Ort±SS	Alendronat Ort±SS	p (gruplar arasında)
Tedavi öncesi	-1.74±0.73	-1.85±0.70	>0.05
1.yıl	-1.64±0.71	-1.66±0.70	>0.05
2.yıl	-1.61±0.68	-1.61±0.76	>0.05
p (grup içinde)	tedavi öncesi-1.yıl >0.05	tedavi öncesi-1.yıl <0.001**	
	1.yıl-2.yıl >0.05	1.yıl-2.yıl >0.05	
	tedavi öncesi-2.yıl <0.05*	tedavi öncesi-2.yıl <0.001**	

Tablo 4: İyileşme oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

	*LT3-T1 Ort±SS	*LT2-T1 Ort±SS	*LT3-T2 Ort±SS	*FT3-T1 Ort±SS	*FT2-T1 Ort±SS	*FT3-T2 Ort±SS
Kalsitonin	0.30±0.34	0.15±0.39	0.15±0.39	0.14±0.45	0.11±0.42	0.01±0.30
Alendronat	0.56±0.45	0.32±0.60	0.24±0.62	0.24±0.39	0.20±0.35	0.04±0.21
	=0.001	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

*LT1 ve FT1: Tedavi öncesi lomber ve femur T skoru, LT2 ve FT2: 1.yılın sonunda lomber ve femur T skoru, LT3 ve FT3:2.yılın sonunda lomber ve femur T skoru

Kaynaklar

1. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin. Biochem* 1997;30:573-593.
2. Harris ST, Gertsa BJ, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endoc Met* 1993;76: 1339-1406.
3. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Int Med* 1997;126: 458-462.
4. Chestnut CH. Drug therapy: calcitonin, bisphosphonates, and anabolic steroids. In: B.L Riggs and L.J Melton, III, ed. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1995;391-391.
5. Paschalis EP, Betts F, et al. FTIR microspectroscopic analysis of human iliac crest biopsies from untreated osteoporotic bone. *Calcif Tissue Int* 1997;61:487-492.
6. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801.
7. Knott L, Bailey AJ. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 1998;22:181-187.
8. Oxlund H, Mosekilde L, Ortoft G. Reduced concentration of collagen reducible cross links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis. *Bone* 1996;19:479-484.
9. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
10. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693-1700.
11. Hosking D, Chilvers CE, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-492.
12. McClung M, Clemmesen B, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:253-261.
13. Black DM, Cummings SR, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
14. Cummings SR, Black DM, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
15. Reginster JY, Deroisy R, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995;98:452-458.
16. Overgaard K, Riis BJ, et al. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989;299:477-479.
17. Overgaard K, Hansen MA, et al. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-561.
18. Hejdova M, Palicka V, et al. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharm World Sci.* 2005 Jun;27(3):149-53.