

Osteoporoz tedavisinde yenilikler erkek osteoporozu

Dr. Sevinç Biberoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

Postmenopozal kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak osteoporotik kırıklarla sıkça karşılaşıldığı halde erkeklerde osteoporoz çeşitli nedenlerden dolayı (pubertede daha yüksek doruk kemik kütlesi, daha büyük kemik çapı, menopoz eşdeğeri bir dönem yokluğu, daha kısa yaşam süresi gibi) daha nadir rastlanmaktadır. Ancak yine de Amerika Birleşik Devletleri ve kuzey Avrupa'daki tüm kalça kırıklarının %20-25'i erkeklerde gelişmektedir. Son yıllardaki çalışma verileri kadınlardaki kadar olmasa da erkek osteoporozunun epidemiyolojik açıdan önemli boyutta olduğunu ve tüm osteoporotik kırıkların üçte birinin erkeklerde geliştiğini göstermiştir. Osteoporoz ve osteoporotik kırıkların sosyoekonomik boyutu göz önüne alındığında ülkelerin sağlık ekonomileri yönünden de erkek osteoporozunun gerektiği kadar önemsenmesi ve etkin önlem ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Günümüzde hemen her toplumda erkek osteoporozunda tanı yetersizliği yanında tedavide de yetersizlikler vardır. Testosteron replasmanı hipogonadizmi olan olgularda gereklidir. Bifosfonatların çoğunun erkeklerde de etkin ve emin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Son yıllarda kullanıma giren PTH tedavisi ise ileri evre erkek osteoporoz olgularında gelecekte önemli bir seçenek olacaktır. Kemik metabolizmasında son yıllarda estrogen etkisinin erkeklerde de çok önemli olduğunun anlaşılması ve selektif estrogen reseptör modülatörleri (SERM) ile sağlıklı erkeklerde yürütülen çalışmaların sonuçları da erkek osteoporoz tedavisi için SERM'lerin önemli olabileceği yönündedir. Ayrıca ibandronat, neridronat, zoledronik asid ve strontium ranelate gibi osteoporoz olgularında önemli etkiler beklenen yeni pek çok ilaç da erkek osteoporozunun gelecekteki tedavisinde önemli yer tutacak gibi görünmektedir. Erkek osteoporozunda halen çalışmaların sürdüğü ancak klinik uygulamada olan tedaviler aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Androjen tedavisi: Hipogonadizmi olan erkeklerin yaş uyumlu kontrol olgulara oranla kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kas kütlesi düşük, yağ kütlesi ise yüksektir. Androjen ve estrogen eksikliği sonucu kemik yapımı azalmış, yıkım artmıştır. Ayrıca plazma 1, 25 (OH)₂ vit D, kalsitonin düzeyi düşük, kalsiyum emilimi azalmıştır. Tüm bu değişiklikler testosteron replas-

man tedavisi ile düzelmekte özellikle epifizlerin henüz açık olduğu olgularda KMY'ü artmaktadır. Uzun süreli testosteron tedavisi vertebra KMY'da bazal testosteron düzeyine bağlı olarak %25'e kadar artışa yol açmaktadır. Genel olarak sağlıklı 108 erkek olguda (serum testosteronu < 16.5 nmol/L) yapılan 36 ay süreli plasebo kontrollu randomize bir başka çalışmada KMY artışı testosteron grubunda %4.2, kontrol olgularda %2.5 (fark önemsiz) saptanmıştır. Ancak post-hoc analizde bazal testosteron düzeyi ile KMY artışı arasında anlamlı bir ters ilişki gözlenmiştir. Uzun süredir glukokortikoid kullanan olgularda testosteron tedavisinin etkisi (250 mg testosteron ester i.m ayda bir kez) ise randomize bir çalışmada değerlendirilmiş (testosteron düzeyi normal değer alt sınırının hemen altında olan 15 erkek olgu, 12 aylık tedavi) ve tedavi süresinin sonunda vertebra KMY'un %5 arttığı, kontrol grubunda fark olmadığı ve proksimal femurdaki artışın önemli olmadığı gözlenmiştir. Vertebra kırığı olup gonad işlevleri normal olan 21 olguda testosteron etkisini değerlendiren (testosteron ester i.m. iki hafta bir kez, 6 ay süre ile) küçük, gözlemsel bir çalışmada da tedavi sonunda serum testosteron ve estrogen düzeyinde artma, seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) azalma ve serbest seks steroid düzeyinde belirgin artma olmuştur. Tedavi ile vertebra KMY'ü %5 artmış, femur boynunda değişiklik olmamış, biyokimyasal markerlar ise azalmıştır. KMY'ü artışı ile seks hormonları arasındaki ilişki testostere oranla serum estrogen düzeyi ile daha anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç testosteron etkisinin kısmen de olsa estrojene aromatisasyon üzerinden olduğunu desteklemektedir. İdyopatik osteoporozu olan ögonadal erkeklerde testosteron etkisini değerlendiren kontrollu, randomize bir geniş çalışma ise İngiltere'de halen sürmektedir. Osteoporotik erkeklerde diğer androjenlerin etkisine ait veriler ise daha kısıtlıdır. Üç ay süreli kontrollu randomize bir çalışmada 21 olguya 50 mg nandrolon dekanat i.m uygulandığında KMY'un arttığı ancak bir yıl süren tedavinin sonunda KMY'un bazal değere indiği (olasılıkla endojen testosteron yapımının baskılanması ve androjenin estrojene aromatize olamaması sonucu) saptanmıştır.

Bifosfonatlar: İdyopatik erkek osteoporozunda yıllardır kullanılmakla birlikte bifosfonatların etkinliklerini kanıtlayan kontrollu randomize çalışma postmenopo-

zal dönemdeki çalışmaların aksine sayıca kısıtlıdır. Erkeklerdeki glukokortikoid osteoporozunda bifosfonatların (alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat) önlem ve tedavi etkinliklerine ait kontrollü randomize çalışma verileri ise oldukça yeterlidir. Bu çalışmaların hepsinde plasebo ile kıyaslandığında bifosfonata KMY yanıtı önemli düzeyde ve kadınlardaki etkiye benzer düzeydedir. Ayrıca vertebra kırık sıklığında da azalma vardır.

İdyopatik erkek osteoporozunda bifosfonatlardan alendronat ile yapılan iki çalışma önemlidir. Birincisinde 241 osteoporotik erkek olguya 2 yıl süre ile randomizasyon ile 10 mg/gün alendronat veya plasebo verilmiş ve tedavi sonunda kemik döngü hızı azalmış, KMY'ü artmış (vertebrada %7.1 artış), boyda kısalma hızı yavaşlamış ve morfometrik olarak değerlendirilen vertebra kırık oranı azalmıştır. KMY'ü artışı bazal serbest testosteron, yaş, bazal KMY'ü T skoru ve vertebra kırık varlığı veya yokluğu gibi faktörlerden bağımsızdır. İkinci çalışmada ise idyopatik osteoporozlu 134 erkek olguya 3 yıl süre ile randomizasyon ile 10mg/gün alendronat veya alfabalsidol 1 mikrog/gün uygulanmış ve alfabalsidole oranla alendronat kullanan olgularda vertebra KMY artışının daha önemli olduğu (%11.5 ve %3.5) ve yeni vertebra kırık oranının daha az olduğu (%10.3 ve %24.2) saptanmıştır.

Erkek osteoporozunda bifosfonatın kırık insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmeyi temel amaç olarak planlanmış hiçbir randomize kontrollü çalışma henüz olmasa da mevcut veriler özellikle alendronat ile yapılanlar, bifosfonatların erkek osteoporozunda bu açıdan en az postmenopozal osteoporozda olduğu kadar etkin olduğu yönündedir.

Paratiroid hormon (PTH): PTH'ın tedavi etkinliği postmenopozal kadınlarda önemli ölçüde denenmiştir. Erkek osteoporozundaki veriler ise daha kısıtlı olmakla birlikte kadınlardaki sonuçlar gibi ümit vericidir. Histomorfometrik olarak kemik döngüsünün yavaş olduğu idyopatik osteoporozlu 23 erkekte (30-68 yaş, erkek referans değerine göre Z skoru < -2.0 veya T skoru < -2.5 olan) randomizasyon ile 18 ay boyunca 400 IU PTH(1-34) veya plasebo enjeksiyonunun uygulandığı bir çalışmada lomber vertebra KMY'ü %13.5, femur boynu KMY'ü %2.9 artmış, distal 1/3 ön kolda değişim olmamıştır. 12. Ayda biyokimyasal markerlar, yapım marker artışı yıkım marker artışından önce olmak üzere, 2-4 kat yükselmiştir. 8 olguda tedavi öncesi ve 18. Ayda yapılan kemik biyopsisinde histomorfometrik olarak da anabolik etki gösterilmiştir. Diğer bazı çalışmalarla da PTH'ın olumlu etkisi

kuvvet kazanmıştır. Kırık etkinliği ile ilgili bir çalışma ise henüz yoktur. Ancak erkek osteoporoz olgularında elde edilen tüm sonuçlar postmenopozal osteoporoz sonuçları ile uyumlu olduğundan ve kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırık insidansında PTH ile azalma olduğu için erkeklerdeki çalışma sonuçları alınana kadar benzer etkinin olduğunu varsaymak yanlış olmayacaktır.

Kalsiyum ve Vit D: Kalsiyum - vit D tüketimi ve kemik kaybı arasındaki ilişki kadınlarda yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Bu konuda erkeklere ait veri az olsa da kalsiyum ve kemik metabolizmasının pek çok yönü her iki cinsten de benzerdir. Randomize kontrollü çalışma sonuçları günde 1200 mg kalsiyum tüketiminin erişkin ve yaşlı erkeklerde kemik kaybını önlemek veya en aza indirmek için gerekli ve yeterli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle yaşlı erkeklerde de yaşlı kadınlarda olduğu gibi kalsiyum ve vit D tüketiminin önerilen düzeye çıkarılmasının kırık riskini azaltabileceği varsayılabilir. Özetle erkek osteoporoz tedavisindeki ilk basamak kalsiyum ve vit D eksikliğinin giderilmesi olmalıdır.

Diğer tedaviler: Kemik metabolizmasında erkekte de estrogenin önemi anlaşıldıkça erkek osteoporoz tedavisinde gelecekte bir seçenek olması ve estrogenin kalsiyum-fosfor metabolizması ve yeniden yapılanma üzerindeki etkilerini incelemek için feminizan yan etkiler oluşturmada SERM'lerle ilgili araştırmalar gündeme gelmiştir. Bu nedenle öncelikle sağlıklı erkeklerde (ögonadal 48 olgu) bir SERM olan raloksifenin etkisi randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 6 haftalık tedavinin sonunda incelenmiş ve özellikle bazal estrogeni daha düşük olgularda kalsiyum-fosfor metabolizmasına ve kemiğin yeniden yapılanmasına raloksifenin önemli düzeyde olumlu etkileri saptanmıştır. Ayrıca ibandronat, neridronat, zoledronik asid, strontium ranelat gibi osteoporoz tedavisi için gelecek vadeden ve çalışmaları öncelikle postmenopozal kadınlarda süren güçlü ilaçlar erkek osteoporozu için de gelecekte olasılıkla birer seçenek olacaktır.

Kaynaklar

1. The First International Conference on Osteoporosis in Men Calcif Tissue Int 69 : 177- 257, 2001
2. Second International Conference on Osteoporosis in Men Osteoporos Int 14(Suppl 1) : S1- S22, 2003
3. Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardi A: Treatment of Male Osteoporosis : Recent Advances with Alendronate. Osteoporos Int 13:195-199, 2002
4. Seeman E: Unresolved Issues in Osteoporosis in Men. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2:45-64, 2001