

Postmenopozal Kadınlarda Tibolonun Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkisi

The Effect of Tibolon on Bone Mineral Density and Calcium Metabolism in Postmenopausal Women

Ahmet C.Çalışkan*, H.Levent Keskin*, Alptekin Alagöz*
Ertan Akpınar*, Sami Gürbüz*, Serdar Oğuz*

ÖZET

Amaç: Tibolonun postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve serum ve idrar kalsiyum metabolizması üzerine etkisinin araştırılması.

Materyal- metod: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne 1999- 2000 yıllarında başvuran 241 postmenopozal kadın, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir. 16 olgu yan etkiler, 14 olgu ise takipten çıkması nedeniyle toplam 30 olgu çalışmayı tamamlayamamış; 109'u tedavi (Tibolon + kalsiyum) grubunda, 102'si ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 211 olgunun sonuçları değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna sadece kalsiyum desteği (1000 mg/gün) verilmiştir. L1-4 lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunlukları Dual Enerji X-ışın Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ilk başvuruda ve 12 ile 24. aylarda ölçülmüştür. Aynı dönemlerde idrar ve serum kalsiyum metabolizma ürünleri de ölçülmüştür.

Bulgular: Tibolon kullanılan grupta kemik yoğunluğu artarken, kontrol grubunda yoğunlukta azalma görülmüştür ($P<0.01$). 12.aydaki ölçümde femur boynundaki yoğunluk artışı lomber vertebralardan daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). 2.yıl sonunda biyokimyasal incelemelerden üriner kalsiyum/kreatinin oranı tibolon kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Vajinal kanama tibolon kullanılan grupta %27, kontrol grubunda ise %15 oranında görülmüşken bu fark istatistiki anlam taşımamaktadır ($p>0.05$).

Sonuç: Postmenopozal dönemde osteoporozun önlenmesinde tibolon, kadınlardaki osteoporotik değişimlere engel olan, etkili, iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Tibolon, kemik mineral yoğunluğu, kalsiyum metabolizması, biyokimyasal belirleyiciler

SUMMARY

Objective: To investigate the effects of tibolone on bone mineral density and serum and urinary calcium metabolism in postmenopausal women.

Material- methods: This randomized, placebo controlled study was conducted in Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital in the Menopause Department on 241 postmenopausal women between 1999 and 2000. 30 women were excluded from the study because of the adverse effects ($n=16$) and loss to follow-up ($n=14$). Totally 211 patients results were evaluated; 109 in the treatment group (tibolone +calcium) and 102 in control group. The control group received only calcium (1000 mg/day). The bone mineral density of L1-4 lumbar vertebra and femur neck were calculated by Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) at first visit and 12th and 24th months. At the same time serum and urinary calcium metabolism products were also calculated.

Results: Bone mineral density showed significant increase in tibolone group while a decrease was detected in the control group ($p<0.01$). The increase in femur neck density was greater than lumbar vertebra at the end of 12th month ($p<0.05$). At the end of second year urinary calcium/ creatinin ratio was reduced significantly in tibolone group ($p<0.05$). Vaginal bleeding was 27% in tibolone group, 15% in control group and this result was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Tibolone is an effective, well-tolerable treatment option which is effective in women for the prevention of osteoporosis in postmenopausal period.

Key words: Tibolon, bone mineral density, calcium metabolism, biochemical marker

(*) Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Bu çalışma 1. Ulusal Osteoporoz Kongresi'nde (7-11 Ekim 2002 Antalya-Belek) poster sunumu olarak kabul edilmiştir.

GİRİŞ

Menopozda ovaryan fonksiyonların kaybı dolaşımdaki östrojende azalma ile sonuçlanır. Östrojen reseptörlerinin vücutta yaygın olarak bulunmasından dolayı östrojen kaybı sonucunda belirgin vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, osteoporoz ve kardiyovasküler değişiklikler ortaya çıkar. Kayıp östrojenin replasmanı postmenopozal kadınlarda morbidite ve mortalitenin major sebeplerinin azalmasına neden olmaktadır.

Elli yaşına ulaşmış kadınlarda geri kalan yaşam süresinde pelvis fraktürü riski beşte birdir (1). İskemik kalp hastalıkları postmenopozal kadınlarda major mortalite nedenidir. Östrojenler aterosklerozise karşı koruma ve kemik kaybını da önleyerek kırık riskinde azalma sağlarlar. Kombine Hormon Replasman Tedavisi (CEE 0.625 mg + MPA 2.5mg) uygulanan hastalarda meme kanserinde 10000'de 8, koroner arter hastalığında 10000'de 7, felçte 10000'de 8, venöz trombotik olaylarda 10000'de 18 artış saptanmıştır (2).

İdeal tedavi şekli, semptomları ortadan kaldıran, kemik dansitesini artıran, kardiyovasküler koruma sağlayan ve libidoyu devam ettiren yaralı etkiler sağlarken endometrium ve meme Ca gelişim riskinde artış oluşturmamalıdır. Tibolon doku spesifik östrojenik progestojenik ve androjenik özellikleri olan hormon replasman tedavisinde kullanılan bir ajandır. Steroidlerin birçoğunda olduğu gibi tibolon da metabolitlerine (4 isomer, 3 α -OH ve 3 β -OH metabolitleri) ayrılarak metabolize olur. Bu metabolitler yüksek veya düşük oranda değişik steroid reseptörlerine bağlanabilir ve bu, tibolona kendine özgü özelliğini verir (3) (Tablo 1).

Tibolonun östrojenik etkisi klimakterik semptomlar ve kemik üzerinde baskınken progestojenik etkisi endometrium üzerine ve androjenik özelliği de libido üzerine baskın etki göstermektedir. Buna rağmen kemik üzerine etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Metakarpallerin ve önkolun Single Photon Absorptiometri yöntemi (4) ve vertebraların Kantitatif Komputorize Tomografi kullanılarak değerlendirildiği (5) birkaç çalışmaya rağmen Dual Energy X-Ray Absorptiometri (DEXA) ile lumbar vertebra ve üst femurda kemik mineral yoğunluk ölçüm verileri yetersizdir (6).

Tablo 1: Tibolon ve metabolitlerinin steroid reseptörlerine bağlanma afiniteleri (3).

Steroid	Steroid reseptörü		
	Östrojen	Progesteron	Androjen
Tibolon	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Δ 4 isomer	Afinite yok	Orta	Orta
3 α -OH	Zayıf	Afinite yok	Afinite yok
3 α -OH	Zayıf	Afinite yok	Afinite yok

Bu çalışmanın amacı tibolonun trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğu ve kalsiyum metabolizması üzerine etkilerini değerlendirerek postmenopozal kemik kaybını önlemedeki etkinliğini incelemektir.

MATERYAL- METOD

Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne Ocak 1999-Mayıs 2000 tarihleri arasında ilk kez başvuran ve osteoporoz saptanan 312 kadından çalışma kriterlerine uygun 241'i dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Daha önceden hormon replasman tedavisi veya kalsiyum tedavisi almış olmak,
- ilaç ve alkol bağımlılığı,
- 5 adet /gün sigara kullanımı,
- Nedeni belli olmayan kanama,
- Kalsiyum metabolizmasını etkileyen metabolik bozukluklar,
- Aynı zamanda gonadal steroid, kalsitonin, bifosfanat, vit D kullanan kadınlar.

Vakaların boy, kilo, vücut kitle indeksleri gibi genel fizik muayeneleri ile birlikte jinekolojik muayeneleri yapılmış ve kardiyopulmoner, vasküler, hepatik, renal, nörolojik ve jinekolojik patolojisi olan kadınlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu 241 olgudan, çalışma grubunu oluşturan 109'una tibolon (2.5 mg/gün)+kalsiyum (1000 mg /gün), herhangi bir başka replasman tedavisi istemeyen ve kontrol grubunu oluşturan 102'sine ise plasebo+kalsiyum (1000 mg /gün) uygulamasına başlandı. 2 yıllık uygulama sonucunda çalışmayı 211 olgu tamamlamış ve bu olguların sonuçları trabeküler ve kortikal kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum metabolizma indexleri kullanılarak incelenmiştir.

Olguların lumbar vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri kullanılarak (DEXA) ilk muayenede, 12 ve 24.aylarda ölçülmüştür. Aynı dönemlerde serum osteokalsin konsantrasyonu, alkalin fosfataz, total kalsiyum, inorganik fosfat ve albumin ölçümü yapılmıştır. Ayrıca idrar hidroksiprolin, kreatinin, ve kalsiyum ölçümleri yapılmıştır. Kalsiyum/ Kreatinin ve Hidroksiprolin/ kreatinin kemik resorpsiyon indeksi olarak kullanılmıştır.

Çalışma süresince yan etkiler, vajinal kanama varlığı ve kullanım şekli sorgulanmıştır. Primer etkinlik parametreleri, lumbar vertebra ve femur boynu mineral yoğunluğu, sekonder etkinlik parametreleri ise kemik biyokimyasal değerleriydi.

Gruplar arasında değişiklikler Mann-Whitney U ve Ki-kare testi uygulanarak analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Tibolon ve kontrol grubunu demografik özellikleri belirgin farklılık göstermemektedir (Tablo 2). Her iki grupta da başlangıç kemik mineral yoğunluğu benzerdi. Tibolon kullanan grupta tedavi süresince kemik yoğunluğu artarken kontrol grubunda azalma görülmektedir ($p<0.01$).

Tibolon kullanan grupta 2 yılın sonunda femur boynu ve vertebralarda başlangıca göre belirgin artış saptanmıştır ($p<0.01$).

12. aydaki ölçümde kontrol grubuna göre femur boynundaki yoğunluk artışı lomber vertebralardan daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Kontrol grubunda kemik yoğunluğunda belirgin azalma görülmüştür. 2 yılın sonunda bu azalma lomber vertebralarda femur boynuna göre daha belirgindi ($p<0.001$) (Tablo3).

Tablo 2: Çalışma popülasyonu demografik özellikleri

	Tibolon (n=109)	Kontrol (n=102)
Tedavi başlama yaşı±SD	54,6 ± 3,2	53,8 ± 2,7
Menopoz yaşı±SD	49,7 ± 4,1	47,1 ± 2,2
Kilo (kg)±SD	73 ± 9,6	72,2 ± 10,3
Boy (cm)±SD	161 ± 5,8	159,6 ± 6,2

Tablo 3: Tibolon kullanımıyla kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler

		Tibolon+ kalsiyum		Plasebo+kalsiyum		p
		%	T skor	%	T skor	
Başlangıç	Vertebra	78	-2.35	71	-2.20	-
	Femur boynu	71	-2.08	65	-2.28	-
12. ay	Vertebra	81	-2.18	68	-2.33	<0.05
	Femur boynu	74	-1.67	62	-2.35	<0.05
24.ay	Vertebra	88	-1.40	57	-2.53	<0.001
	Femur boynu	79	-1.22	60	-2.42	<0.001

Tablo 4: Tibolon kullanımıyla biyokimyasal belirleyiciler ve kalsiyum metabolizma göstergelerindeki değişiklikler

		Serum					İdrar		Hidroksiprolin nm.DPD/mu
		Ca mg/dl	P mg/dol	ALP U/lt	Osteokalsin ng/ml	Alb g/dl	Ca mg/dl	Cr mg/gün	
Başlangıç	Tibolon +Ca	8.6	3.5	25	6.3	3.9	126	17	4.9
12.ay	Plasebo+Ca	9.1	3.8	28	4.7	4.0	117	19	5.3
	Tibolon +Ca	8.3	3.3	27	6.0	4.3	114	16	4.1
24.ay	Plasebo+Ca	9.0	4.0	30	4.7	4.7	123	14	5.1
	Tibolon +Ca	7.7	2.7	20	4.4	4.1	109	18	3.1
	Plasebo+Ca	9.5	4.2	34	5.2	4.3	142	20	4.7

(Kisaltmalar: Ca: kalsiyum; P: fosfor; ALP: alkalen fosfat; Cr: kreatinin; Alb: albumin)

Tibolon grubunda iki yılın sonunda biyokimyasal belirleyicilerden üriner kalsiyum/ kreatinin oranı azalırken kontrol grubunda bu oran artmakta idi. Bu değişiklik istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hidroksiprolin/ kreatinin oranında da benzer sonuçlar bulundu. Serum fosfat ve alkalen fosfat değerleri de azalmıştır (Tablo4).

Çalışma grubunda 241 olgunun 30'u çalışmaya devam etmedi. Bunlardan 16'sı meme hassasiyeti, kilo alımı, flushing, bulantı ve düzensiz vajinal kanama gibi yan etkilerden dolayı çalışmayı bırakmıştır. Her iki grup arasında çalışmayı bırakma sebepleri de farklılık yoktur. Vajinal lekelenme ve kanama kontrol grubunda %15, tibolon grubunda %27 olarak bulundu. Bu oran Tibolon kullanan grupta daha fazla olmasına rağmen fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer olgular arasında tolere edilebilir olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada günlük 2.5 mg tibolonun kalsiyumla birlikte kullanıldığında kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Tibolonun kemik metabolizması üzerine etkisi ilk olarak 1980 de Lindsay ve ark. tarafından tanımlanmıştır (4). Postmenopozal dönemde gonadal hormonlardaki azalma kemik rezorbsiyonunda artışa ve negatif kalsiyum dengesine yol açarak kemik kitlesinde azalma ve kemik kırık riskinde artmaya neden olmakta-

dır. Hayvan deneyleri tibolonun östrojen reseptörlerini artırarak kemik kitlesini koruduğunu göstermiştir (7).

50 yaşındaki kadınlarda hayatlarının geri kalan dönemlerindeki herhangi bir kırık riski %40 iken pelvis fraktür riski %18 bulunmuştur (1). Risk temel olarak yaş ve kemik mineral yoğunluğuna bağlanmıştır.

Tibolonun kemik koruyucu etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6-10). Bu çalışmaların çoğu tibolonla geleneksel hormon replasman tedavisini karşılaştırmaktadır. Bu raporlar östrodiol ile kemik mineral yoğunluğunun arttığını bildirmektedir. Danimarka'lı kadınlarda yapılan bir çalışmada en az 6 yıl östrojen tedavisinin kemik mineral yoğunluğunda östrojen kullanmayan kadınlara göre %12 artış olduğu ve kırık sayısında da %13 bir azalma olduğu tespit edilmiştir (11). Fransa'da yapılan randomize bir çalışmada kalsiyum ve Vit D tedavisinin kemik mineral dansitesinde % 3 artış yaparken plasebo grubunda kemik yoğunluğunda % 5 azalma bulunmuştur (12).

Tibolonun 6 ay ile 3 yıl arasında kullanımının kemik mineral yoğunluğunu bazal değerler veya plaseboya göre artırdığı gösterilmiştir (6-10).

En az 10 yıldır postmenopozal dönemde olan kadınlarda tibolonun etkinliğini gösteren bir çalışmada vertebralarda %5.1 lik bir kazanç tespit edilirken kontrol grubunda değişiklik gösterilememiştir (13). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir. Berning ve ark. 2 yıl sonunda trabeküler kemik yoğunluğunda %15.5 artış bulmuşlardır (5). Bizim çalışmamızda kemik mineral yoğunluğunda lomber vertebralarda %6, femur boynunda % 8 oranında artış bulunmuştur. Lippuner ve ark. (6) ve Rymer ve ark. (9) tedavi grubunda lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğunda %2 ve %2.5 artış kontrol grubunda ise %2.9 kayıp bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğunda % 3 azalma bulunmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu ile kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri arasında bir ilişki vardır. Berning ve ark. çalışmalarında tibolon tedavisi ile serum alkalen fosfataz ve fosfat düzeylerinde belirgin azalma ve idrar Ca ve hidroksiprolin atılımında da azalma bildirmişlerdir (5). Lippuner ve ark. ve Bjarnason ve ark. 2 ayrı çift kör randomize çalışmada kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerin kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri ile korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir (6,8). Bu çalışmada 2 yıllık tibolon kullanımı ile serum kalsiyum, fosfat, ALP, ve osteokalsinin belirgin oranda düştüğü ve idrar kalsiyum ve hidroksiprolin atılımında da azalma olduğu görülmüştür. Yine idrar Ca/ Cr ve hidroksiprolin/ Cr oranları düşmüş ve bu bize tibolon tedavisi ile kemik rezorbsiyon inhibisyonunun olduğunu

göstermiştir. ALP ve osteokalsindeki azalma da kemik formasyonunu göstermektedir. Sonuç olarak 2 yılın sonunda tibolonun istatistiki anlamlı bir tedavi edici etkisi olduğunu gözlemledik. Tedavi grubunda kontrol grubuna oranla yan etki oranlarında bir farklılık yoktu. Önceki otörler gibi biz de tibolonun kemik kaybına karşı korumada ve tedavide iyi tolere edilebilir ve etkili olduğu görüşündeyiz. Tibolon postmenopozal kadınlarda osteoporotik değişikliklere karşı koruma sağlarken kırık riskini de azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Melton LJ, Atkinson EJ, et al. Long term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *J Bone Min Res* 1991; 6(Suppl 1): 136.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
3. R.A.Moore. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (Supp 19): 1-21.
4. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 1980; 185: 1207-1209.
5. Berning B, Kuijk CV, et al. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395-399.
6. Lippuner K, Haenggi W, et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-oestradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-812.
7. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. The protective effect of tibolone on ovariectomy induced bone loss is blocked by an anti-oestrogen. *Proceedings of The First Amsterdam Menopause Symposium, 1998; April 1-3.*
8. Bjarnason NH, Bjarnason K, et al. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20: 151-5.
9. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 314-319.
10. Prelevic GM, Bartram C, et al. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/ progesterone therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 413-420.
11. Jensen GF, Christiansen C, Transbol IB. Fracture frequency and bone preservation in postmenopausal women treated with estrogen. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 493-496.
12. Chapuy MC, Arlot ME, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2.
13. Bjarnason NH, Bjarnason K, et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.