

Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile D Vitamini ve Diğer Laboratuvar Değerlerin Karşılaştırılması

The Comparison of Bone Mineral Density, D Vitamin Levels and Other Laboratory Parameters in Postmenopausal Women

Siranoş Kokino*, Yeşim Pekindil*, Aral Hakgüder*, Mustafa Yıldız*

ÖZET

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran postmenopozal olgular arasında hiç tedavi görmemiş olan 48 kadın, KMY değerlerine göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların demografik özellikleri, menopoz süreleri ve laboratuvar parametreleri araştırıldı. Gruplarda, 25(OH) D vitamini ve PTH ($r = 0.80$, $p = 0.009$) 25(OH) D vitamini ve fosfor ($p = 0.03$, $r = -0.70$), 1,25(OH)₂ D₃ vitamini KALP ($p = 0.001$) arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptandı. Normal KMY gösteren olgularda 1,25(OH)₂ D₃ ile kemik formasyonu (KF) arasında pozitif doğrusal ($r = 0.30$, $p = 0.02$), 1,25(OH)₂ D₃ ile kemik rezorpsiyonu (KR) arasında negatif korelasyon ($r = -0.91$, $p = 0.01$) saptandı. Osteoporoz grubunda 25(OH) D vit ve KF ($r = -0.45$, $p = 0.04$) arasında ve aynı şekilde 1,25(OH)₂ D₃ ve KR arasında negatif korelasyon ($r = -0.48$, $p = 0.03$) gözlemlendi. Normal ve osteopenik olgularda KMY ve KF arasında zayıf doğrusal korelasyon gözlenirken serum 25(OH) D ve 1,25(OH)₂ D₃ ile KF, KR ve %KMY kayıpları arasında bir korelasyon saptanmadı.

Anahtar kelimeler: D vitaminleri, KALP, PTH, KMY.

SUMMARY

Forty-eight postmenopausal women, selected among the patients who applied to our outpatient physical medicine and rehabilitation department without previous osteoporosis medication, were separated into 3 groups according to bone mineral density (BMD) values as normal, osteopenic and osteoporotic. The correlations between demographic properties, menopause duration and laboratory parameters were investigated. Linear correlations were found respectively between 25(OH) D vitamin and PTH, 25(OH) D vitamin and phosphor ($p = 0.009$), 1,25(OH)₂ D₃ and bone formation (BF) was found ($r = 0.03$, $p = 0.02$) while there was negative correlation with bone resorption (BR) ($r = -0.31$, $p = 0.01$). In osteoporosis group, there was a negative correlation between 25(OH) D vitamin and BF ($r = -0.45$, $p = 0.04$). Additionally, there was a similar correlation between 1,25(OH)₂ D₃ vitamin and 1,25(OH)₂ D₃ to BF, BR and % loss of BMD in normal and osteopenic groups. A weak linear correlation was present between BF and BMD.

Key words: Vitamin D, BALP, PTH, BMD.

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP) kemik dokusu birim hacminde azalma, kemik mekanik gücünde zayıflama ve kırılabilirliğin artışıyla gelişen metabolik bir hastalıktır. Yaşam, beslenme, genetik ve yapısal nitelikler osteoporoz oluşum ve düzeyini etkiler. Postmenopozal osteoporozun patogenezinde östrojen yetersizliği primer nedendir. Bununla beraber D vitamini, paratiroid hormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), kalsitonin OP'un gelişmesin-

den sorumludurlar. Literatür verilerine göre menopoz başlangıcını izleyen ilk yıllarda kemik kütledeki yıkım hızı %15'e varan değerlere erişmektedir. Yıkım hızı yıllar sürecinde azalır. Fakat senil osteoporozun başlaması ile birlikte %40-50'lere ulaşmaktadır.

Kemik yapım (KF) ve yıkım hızı trabeküler kemikte, kortikal kemiğe göre yaklaşık 8 kat fazladır. Vertebral kolonda olduğu gibi trabeküler kemikten zengin olan bölgeler önemli oranlarda KMY kaybına uğrarlar. Kemik kütlelerinin korunması ise yapımla yıkım arasındaki dengeye bağlı-

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

dir. Kemik yapım ve yıkım hızının kontrolü özellikle senil dönemlerde PTH düzeyine bağlıdır (1,2,3,4,5,6).

Yarılma ömrü 48 saat olan ve yağ dokusunda depolanan D₃ vitaminin biyolojik formunun (1,25(OH)₂ D₃) fonksiyonu serum Ca ve P konsantrasyonlarını, kemik hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenlemektir. Yarılma ömrü 15-20 gün olan dolaşımdaki 25(OH) D₁, plazmada en fazla bulunan ve karaciğerde depo edilen D vitamini. 25(OH) D havuzu 1,25(OH)₂ D₃ oluşumunu düzenler ve intestinal epitelden Ca emilimini sağlar. Temelde 25(OH) D₁ ve 1,25(OH)₂ D₃ arasındaki denge değiştiğinde kemik rezorpsiyonu artar (1,2,3,4).

Serum 25(OH)D 50 nmol/L düzeyinde vücut gücünü korur. Seviyeleri 30 nmol/L nin altına indiğinde adalelerde güç kaybı, ağrı, yürüme, merdiven inip çıkmak da zorlanma gelişir. Metabolizma sürecinde 25(OH) D karaciğerde bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak böbreğe taşınmakta, a hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenerek 1,25(OH)₂ D₃ vitamini dönüşmektedir (7). Serum Ca ve P düzeylerini etkilediği bilinen bu form, hipokalsemi ve hipofosfotemi durumlarında PTH salınımının artmasına neden olur. Yaşlılarda daha sık gözlenen bu durumda, PTH artışına paralel olarak 1,25(OH)₂ D₃ de artmakta, osteoklastlar stimüle olmakta, kemik kollajen sentezi yavaşlamaktadır. Bu 2 yapının artışı birbirini kamçılıyarak yıkıma hız kazandırmaktadır (8,9).

Literatüre göre, yaşlanmakla intestinal sistemde D vitamini emilimi %40'a varan oranlarda azalır. Cilt epidermisinin 7-Dehidrokolesterol oranının %50'nin üzerinde azalması UV absorpsiyonu yolu ile D vit sentezini de azaltmaktadır (1,2,3,4,5). 25(OH) D vitamin etkinliğini 1,25 (OH)₂ D₃ yapımını feedback mekanizması ile inhibe ederek sağlar. Ayrıca osteoblastlara uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca interlökin 6 sekresyonuna baskılayıcı etki ile osteoklast aktivitesini yavaşlatır (3). Böylece iki yönlü aktivite gösteren D vitaminin postmenopozal olgulardaki değerlerini saptamak, KMY ile ilişkilerini araştırmak üzere çalışmamızı düzenledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz Polikliniklerine başvuran ve postmenopozal olan kadın hastalar alınmıştır. Ran-domize seçilen postmenopozal dönemde ortalama yaşı 53.3 ± 7.8 yıl olan 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sekonder osteoporozu neden olabilecek sistemik romatizmal, endokrin, metabolik, kardiyak, pulmoner hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. KMY ölçümleri 'Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri' (DEXA) ile yapıldı. KMY ölçümlerinde Norland cihazı kullanıldı. KMY ölçümleri L2, L3, L4, femur boynu, Wards üçgeni ve trokanterik bölgelerden yapıldı.

Hastaların KMY ölçümleri esas alınarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı. Kemik yoğunluğu normal (genç referans gruba göre standart sapması (SD) -1 den büyük) 15 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi. Genç referans değerlerine göre -1 ve -2.5 SD aralığında yer alan 14 hasta osteopenik (OPE), -2.5 den küçük olan 19 hasta osteoporotik (OPO) olarak kabul edildi. Hastaların gruplara göre dağılımı ve klinik özellikleri tablo 1'de gösterildi. Rutin laboratuvar taramalar yanı sıra alkalin fosfataz (ALP), kemik alkalin fosfataz (KALP), PTH, 1,25(OH)₂ D₃ ve 25(OH) D vitamini değerleri tespit edildi.

Çalışmada değerler ortalama +1 standart sapma olarak verilmiştir. Üç grubun değerlerinin kıyaslanması için Kruskal-Wallis ANOVA ve bağımlı olmayan değişkenlerin kıyaslamaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı p <0.05 kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler için Statistica 4.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Gruplarda demografik özellikler benzer dağılım göstermekteydi (tablo 1). Osteoporoz grubunda boy uzunluğunun daha kısa olduğu (p = 0.01, X²=9,56) görüldü. Menopoz süresinin osteoporoz grubunda daha uzun olduğu (p = 0.04, X² = 5.66) gözlemlendi. Hastaların yaşı ile menopoz yaşı (r = 0.41, p = 0.04) ve menopoz süresi arasında doğrusal bir ilişki saptandı (r = 0.81, p = 0.001).

Gruplarda 25(OH)D ve 1,25(OH)₂ D₃ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 2). ALP (p=0.01, X² = 5.10) ve KALP (p = 0.04, X² = 3.53) değerlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği anlaşıldı. ALP değeri osteoporoz grubunda osteopeni ve kontrol grubuna göre, KALP değeri yine osteoporoz grubunda osteopeni ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. 25(OH)D ile PTH (r = 0.80, p = 0.009) ve fosfor ((r = -0.70, p = 0.03) arasında olduğu gibi, 1,25(OH)₂ D₃ vitamini ile BALP arasında (r = 0.75, p = 0.01) da doğrusal bir ilişki saptandı. Kontrol grubunda 1,25 (OH)₂ D₃ vitamini serum konsantrasyonu ile KF arasında pozitif doğrusal (r = 0.30, p = 0.02), KR ile de negatif doğrusal ilişki (r = -0.31, p = 0.01) saptandı. Osteoporoz grubunda 25(OH) D vitamini konsantrasyonu ile KF arasında negatif (r = -0.45, p = 0.04) doğrusal bir ilişki, yine 1,25(OH)₂ D₃ vitamin konsantrasyonu ile KR arasında (r = -0.48, p = 0.03) negatif bir ilişki gözlemlendi. Kontrol ve osteopeni grubunda 25 (OH) D ve 1,25 (OH)₂ D₃ vitamin konsantrasyonları ile KR ve KF ve %KMY arasında bir ilişki saptanmadı. KR, KF ve %KMY kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında gözlenen rakamsal farklılıkların gruplar arasında istatistiksel farklılık taşımadığı anlaşıldı.

Bölgesel kemik mineral içerikleri trokanter bölgesi

dışında, üç grup arasında istatistiksel farklılık gösterdi (şekil 1).

KMY osteoporoz grubunda kontrol ve osteopeni gruplarına göre belirgin olarak düşüktü (şekil 2). Ayrıca KF ($r = 0.38$, $p = 0.05$), KMY ($r = -0.30$, $p = 0.02$) arasında zayıf doğrusal bir ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Klasik bilgilerimize göre $1,25(OH)_2 D_3$ vitamini Ca, P'un barsaktan absorpsiyonunu yönetmekte, kemik rezorpsiyonuna $1,25(OH)_2 D_3$ 'ün artışı PTH'ı arttırarak katılmaktadır. Başka bir deyimle $1,25(OH)_2 D_3$ vi-

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri.

	Kontrol (n=15)	Osteopenik (n=14)	Osteoporotik (n=19)	p değeri
Yaş (yıl)	54.8 ± 8.8	52.1 ± 6.9	57.6 ± 6.9	NS
Boy (cm)	162 ± 9	161 ± 5	157 ± 5	NS
Ağırlık (kg)	73.6 ± 12.8	69.3 ± 12.3	63.7 ± 10	NS
Menopoz yaşı (yıl)	45.7 ± 3.8	47 ± 4.8	44.6 ± 4.7	NS
Menopoz süresi (yıl)	8.6 ± 7.9	6.9 ± 6	13.1 ± 7	0.04

NS: istatistiksel anlamlılık yok

Tablo 2: Kan analiz değerleri ve grup dağılımı.

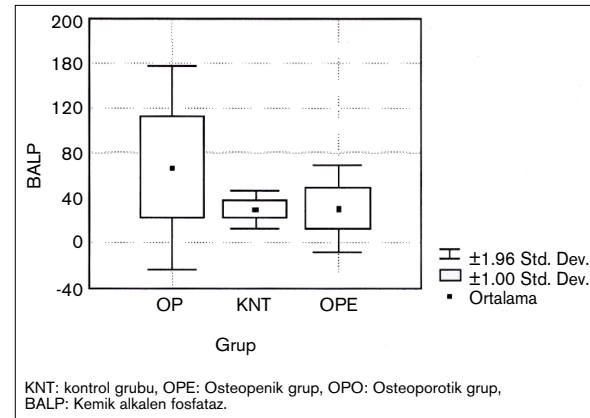
	Kontrol (n=15)	Osteopenik (n=14)	Osteoporotik (n=19)	p değeri
P (mg/dl)	3.39±0.84	3.33±0.84	3.66±0.68	NS
ALP (U/l)	169±66	171±54	149±53	0.01
BALP (U/l)	29.7±8.6	30.7±19.4	66.9±46.3	0.04
PTH (ng/ml)	0.53±0.04	0.54±0.02	0.51±0.06	NS
D1 (ng/ml)	33.81±6.92	34.29±1.99	34.39±2.19	NS
D2 (ng/ml)	14.02±5.03	13.18±4.05	13.58±2.55	NS

P. Fosfor, ALP: Alkalen Fosfataz, KALP: Kemik Alkalen Fosfataz, NS: istatistiksel anlamlılık yok

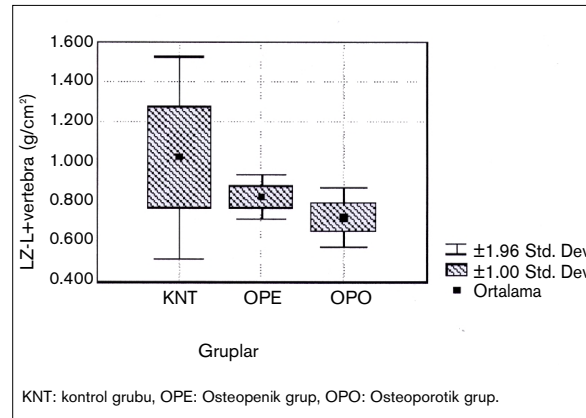
Tablo 3: Bölgesel kemik mineral içerikleri, KF, KR ve %KYA değerleri.

	Kontrol (n=15)	Osteopenik (n=14)	Osteoporotik (n=19)	p değeri
KF (Ü)	2.793 ± 0.036	2.80 ± 0.048	2.77 ± 0.76	NS
KR (Ü)	3.259 ± 0.92	3.22 ± 0.053	3.25 ± 0.10	NS
%KYA	14.1 ± 3.34	13.3 ± 3	14.42 ± 3.22	NS
L2-L4 vertebra (g/cm ²)	1.020 ± 0.250	0.825 ± 0.055	0.722 ± 0.076	0.003
Femur boynu (g/cm ²)	0.784 ± 0.176	0.782 ± 0.056	0.690 ± 0.071	0.03
Wards üçgeni (g/cm ²)	0.609 ± 0.205	0.619 ± 0.054	0.495 ± 0.103	0.04
Trokanter (g/cm ²)	0.652 ± 0.170	0.608 ± 0.056	0.540 ± 0.065	NS

KF: Kemik Formasyon, KR: Kemik Resorpsiyonu, %KYA: Kemik Yoğunluğunda Azalma, NS: istatistiksel anlamlılık yok



Şekil 1: BALP değerlerinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 2: L2-L4 vertebra kemik mineral içeriği.

tamini değerindeki yükselme kemik döngüsünü hızlandırır ve KMY'nu azaltır (3). 25 (OH) D'nin yükselmesi 1,25(OH)₂ D₃'ün yapımını artırır ve kemik döngüsünü yavaşlatır (2,3,4,7). Thomas'a göre 8 ng/ml düzeyi altındaki vitamin D₂ hipovitaminozu osteomalasi habercisidir (8).

Çalışmamızda 1,25(OH)₂ D₃ ile 25(OH) D vitamini yaş ortalamaları 52 ile 57 yıl arasında olan postmenopozal hasta gruplarında sınırdaki kabul edilebilir düzeylerdeydi. Gomez ve arkadaşları 54 yaş civarı kadınların %40'ında 25(OH) D sınırdaki (10-18 ng/mL), %33'ünde 8ng/mL ve altında düşük değerlerde bulmuşlardır (9). Thomas 70 yaş civarı kadınlarda D vitamini yetersizliğinin %57 oranlarında olduğunu saptamıştır. Diğer taraftan Delle ve arkadaşları 25(OH) D'nin 799 kişilik postmenopozal osteoporoz(PMO) çalışmasının %74'ünde 12ng/mL altında saptadıklarını bildirmişlerdir (10). Grados ve arkadaşları 68 yaş ve üzeri 360 PMO olgusunda %53,6 D vitamini yetmezliği saptamışlardır (7). Trivelle ve arkadaşları D vitamini yetmezliğinin beslenme ve ultraviyole(UV) faydalanabilenlerin çeşitli ülkelerde %9-%63 arasında değiştığını vurgulamışlardır. Ayrıca 65 yaş ve üzerindeki insan cildi epidermisinin 7-dehidrokolesterol oranının %50 kayba uğraması, UV absorpsiyonu ile sağlanan D vitamini sentez oranını azaltmakta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde PMO olgularında kırık insidansının artışından sorumlu tutulmaktadır. Özellikle kış ayları süresinde hatta yaşam boyu bu ülkelerde 600-800 İU/gün D vitamini ve 500 Ca mg/gün desteğinin gerektiğini vurgulamaktadırlar (11). Akyüz, Guillellement ve arkadaşları da D vitamini ve Ca supplemantasyonunun üzerinde ülke koşullarına göre durulması gerektiğini savunmaktadırlar (12-13). Ushiroyama ve arkadaşları OPE, OPO olgularına 24 ay süre ile 600 İU D vitamini kürünün L2-L4 kemik kütlelerinde %4.92 artış sağladığını göstermişlerdir (14).

Kontrol OP, OPO gruplarımızda D vitamini düzeylerinin normalin altında saptanmış olması, kadınlarımızın dünya kadınlarından çok farklı olmadığını, ancak bu tablonun iyileştirilmesinde, premenopozal dönemlerden itibaren D vitamini düzeyi tespit edilerek zamanında yapılacak D vitamini desteğinin yararlı olacağı düşünülmektedir (15). Araştırma gruplarımızda, D vitamini değerlerinin düşük olmasına rağmen PTH değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Grados ve arkadaşları ile Trivelle ve arkadaşlarının D vitamini değerlerinin normal değerin alt sınırından (8 ng/ml) düşük olan hastalarda PTH artışı ile kreatininin birlikte belirdiği, hatta yaşlı insanlarda bu durumu sıklıkla gözlediklerini belirtmektedirler. Nedenini PTH'nin osteoklastlar üzerindeki uyancı etkisi ile kemik rezorpsiyonunu aktive etmesine bağlamışlardır (7,10,11).

25 (OH)D ile PTH ve P arasında doğrusal bir ilişki saptadık. Grados ve arkadaşları ise serum D vitamin düzeyinin karans hali dışında, serum Ca ve P oranlarını etki-

lemediğini açıklamaktadırlar. Her üç grubumuzda da Ca, fosfor oranlarını normal olarak saptadık. Normalin alt sınırlarında saptadığımız D2 ile BALP arasında özellikle kontrol grubumuzda ve diğer 2 grupta literatüre uygun doğrusal değerler bulundu (3,10,14).

Sonuç olarak;

1. 25(OH) D in OPO ve OPE gruplarında normalin alt sınırında bulunuşu BALP yüksekliği ile ilgili,
2. PMO gruplarında PTH normal sınırlarda olduğu,
3. Kemik yapım (KF) ve yıkım (KR) oranlarının gruplara özel farklılıklar gösterdiği, bu durumu PMO'nun tedavi takiplerinde faydalı olacağı,
4. 25(OH) D normal kemik büyümesinde gerekli olduğu kadar osteoporoz tedavilerinde temel bir hormon olduğu,
5. D vitamininin menopoz öncesi dönemlerde de araştırılmasının, toplum sağlığı açısından gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Oral A: Osteoporozda yeni tedavi seçenekleri. Lokomotor 1997; 1(4): 43-8
2. Mathieu C, Adorini L: The coming on age of 1.25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents trend. Molecular Medicine. 2002; 8(4):174-8.
3. Alagöl F: D vitamini: 1.Ulusal Osteoporoz Kongresi, 7-11 Ekim Antalya 2002 (özet kitabı)
4. Ardıçoğlu Ö: D vitamini metabolizması. Osteoporozda Tanı ve Tedavi.Turgut Göksoy(Ed). İstanbul, 2000; 53-8.
5. Arasil T, Yavuzer G: Osteoporozda aktif D metabolitleri. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. Turgut Göksoy(Ed), 2000;319-324.
6. Heaney RP: Vit D. How much do we need and how much is too much?. Osteop Int. 2000; 11;553-55.
7. Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S. Effet sur la densite minerale osseuse d'une supplementation, vitamino calcique chez la femme agee presentant une insuffisance en vitamin D. Reuve du Rhumatisme 2003; 70:4008-415.
8. Thomas MK, Jones DM, Thadhani RI: Hipovitaminosis D in medikal in patients. N Engl J Med. 1998; 338(12):777-83.
9. Gomez C, Naves ML, Fernandes JL. Are the serum vitamin D cut off levels enough to avoid the development. 10th World Congress on Osteoporosis. Lisbon-Portugal,10-14 May 2002.
10. Delle SA, Mazantini M, Frigelli S, et all: 10th World Congress on Osteoporosis.Lisbon-Portugal,10-14 May 2002.
11. Trivelle, Sebog R, Guillellement S. Prevention et traitement d'insuffisance en vitamin D du sujet age: Reuve Med Intane 1999; 20:755-8.
12. Akyüz G: Kalsiyum ve D vitaminlerinin kemik kalitesine etkisi. Osteoporoz ve Kemik Kalitesi Semp., 25-29 Haz 2003; (özet kitabı).
13. Ushiroyama T, Ikeda A, Yeki M. Effect of continuous combined therapy with vit D2 and Vit D3 on bone mineral density in postmenopausal women. Matirutas 2002; 41(3):211-221.
14. Guillellement S, Hat YL, Maria A et al. Wintertime and vitamin D deficiency in male adolescents. Osteoporosis Int 2001; 12: 875-99.
15. Dinç A, Eryavuz M. Osteoporoz ve diyet. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8: 89-93.