

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Alendronat, Kalsitonin ve Raloksifenin Serum No Seviyelerine Etkisi

Effects of Alendronate, Calcitonin and Raloxifene Used in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis On Serum NO Levels

Saliha Karatay* Ahmet Kızıltunç**, Meltem Alkan Melikoğlu*, Gürhan Güreşer*,
Berna Demircan**, Kazım Şenel*

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan kalsitonin, alendronat ve raloksifenin serum nitrik oksit (NO) seviyelerine etkisini değerlendirmektir. Yüz postmenopozal osteoporozlu kadın bu çalışmaya dahil edildi ve 6 ay süresince tedavi edildi. Hastalar kalsitonin, alendronat, raloksifen ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba eşit olarak ayrıldı. Kontrol grubu ve diğer 3 gruptaki hastalara günlük 500 mg kalsiyum verildi. Serum NO seviyeleri başlangıçta ve 6. ayda ölçüldü. Kalsitonin, alendronat, raloksifen ve kalsiyum tedavilerinden sonra serum NO düzeylerinde anlamlı değişiklikler kaydedilmedi. Gruplar arası karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak, kalsitonin, alendronat ve raloksifen tedavileri serum NO seviyelerinde anlamlı değişikliklere neden olmayabilir.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, alendronat, kalsitonin, raloksifen, postmenopozal osteoporoz

SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate the effects of alendronate, calcitonin and raloxifene used in the treatment of postmenopausal osteoporosis on serum nitric oxide (NO) levels. One hundred women with postmenopausal osteoporosis were enrolled and treated during the 6 months in this study. Patients were equally randomized into four groups: calcitonin, alendronate, raloxifene and control groups. All patients in these three groups and in the control group were supplemented with calcium 500 mg/day elemental calcium. Serum NO levels were determined at baseline and at 6 months. There were not significant changes on serum NO levels after the calcitonin, alendronate, raloxifene and calcium treatment. Also, no significant difference was found among any group comparisons in terms NO levels ($p > 0.05$). In conclusion, alendronate, calcitonin and raloxifene treatments may not cause to significant changes on serum NO levels.

Key words: Nitric oxide, alendronate, calcitonin, raloxifene, postmenopausal osteoporosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Nitrik oksit (NO), vazodilatasyon, nörotransmisyon, trombosit agregasyonu, inflamasyon gibi birçok fizyolojik sürecin yürütülmesinde rol alan önemli bir moleküldür (1). Ayrıca östrojen ve çeşitli proinflamatuar sitokinlerin kemik metabolizmasındaki etkilerini de düzenlediği tespit edilmiştir (2). NO osteoklastik kemik resorpsiyonunda bifazik etkilere sahiptir. İn vitro çalışmalar, düşük konsantrasyonlardaki NO'nin ke-

mik resorpsiyonunu arttırdığını göstermiştir (1,3). NO metabolitlerinin postmenopozal kadınlarda ve amenoreik atletlerde azaldığı da rapor edilmiştir (2,4). NO'nin yüksek düzeyleri osteoklast formasyon ve aktivitesini inhibe etmektedir (5). Bu bulgular, NO donörlerinin osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kullanışlı olabileceğini düşündürmüştür. NO verilmesinin ratlarda ovariektomi sonrası ve kortikosteroid kullanımı sonrasında gelişen kemik kayıplarını önlediği rapor edilmiştir (6,7). Wimalawansa (8) bir

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

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

NO donörü olan nitrogliserinin cerrahiye bağlı menopoza girmiş kadınlardaki kemik kaybını önlemede östrojen kadar etkili olduğunu göstermiştir. Bifosfonatlar (alendronat ve risedronat), kalsitonin, östrojenler ve raloksifen kemik döngüsünün resorpsiyon kısmını etkileyen anti-resorptif ilaçlardır. Başlıca osteoklast aktivitesini hedef alan bu ilaçlar, yeni kemik matriksinin mineralizasyonunu da etkileyerek kemik mineral yoğunluğunu artırırlar (9). Anti-resorptif ilaçların osteoporoz tedavisindeki faydalı etkileri bilinmesine rağmen, moleküler düzeydeki etki mekanizmaları hala yeterince anlaşılabilmiş değildir. Bu ilaçlar tarafından NO seviyelerinin artırılması, anti-resorptiflerin osteoklast ilişkili kemik resorpsiyonundaki etkilerini açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Yapılan çeşitli in vitro çalışmalara rağmen, bu tedavilerin NO düzeyindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma postmenopozal osteoporozlu kadınlarda alendronat, kalsitonin ve raloksifenin serum NO seviyelerine etkisini incelemek amacıyla düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 100 postmenopozal osteoporozlu kadın hasta katıldı ve 6 ay süresince tedavi edildi. Cerrahiye bağlı menopoza giren, vertebral kırığı olan, kemik metabolizmasını ve NO düzeylerini etkilediği bilinen romatolojik ya da endokrin hastalığa sahip olan ya da bu türde ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar kalsitonin, alendronat, raloksifen ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba eşit olarak ayrıldı. Kalsitonin grubu kalsitonin nazal spreyle tedavi edildi (Miacalcic®, Novartis Pharma, 200 IU/gün). Alendronat grubundaki hastalara alendronat sodiyum verildi (Fosamax®, Merck Sharp & Dohme, 10 mg/gün). Raloksifen grubu raloksifen hidroklorid ile tedavi edildi (Evista®, Lilly, 60 mg/gün). Bu 3 gruptaki hastalara ve kontrol grubuna günlük 500 mg elementer kalsiyuma eşdeğer kalsiyum karbonat verildi. Kan örnekleri çalışma başlangıcında ve 6. ayda toplandı. Serum NO (nitrit + nitrat) seviyeleri Griess belirteci (sulphanilamide and N-(l-naphthyl) ethylenediamine) kullanılarak belirlendi (10). İstatistiksel analiz SPSS 10.0 paket programı kulla-

ılarak düzenlendi. Grup içinde tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması için paired samples t testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Post-hoc değerlendirmeler için LSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

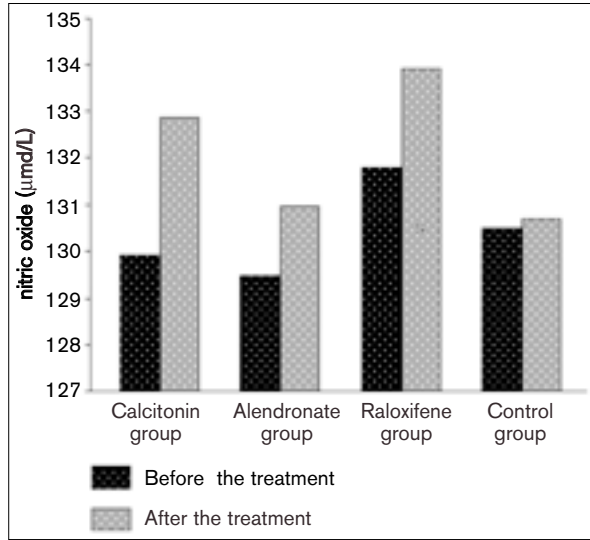
BULGULAR

Raloksifen grubundan 1 hasta, kontrol grubundan da 2 hasta düşük hasta uyumu nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Başlangıçta, gruplar arasında demografik veriler ve NO değerleri açısından bir farklılık kaydedilmedi (Tablo 1).

Kalsitonin, alendronat, raloksifen ve kalsiyum tedavileri sonrasında serum NO seviyelerinde anlamlı değişiklikler bulunmadı. Tedavi sonrasında NO düzeyleri açısından gruplar arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

NO, nitrik oksit sentaz enziminin (NOS) üç izoformu tarafından sentezlenir. Endotelial form (eNOS) ke-



Şekil 1: Çalışma süresince dört grupta nitrik oksit seviyeleri.

Tablo 1: Çalışma başlangıcındaki demografik özellikler ve NO seviyeleri (mean ± SD).

	Kalsitonin grubu	Alendronat grubu	Raloksifen grubu	Kontrol grubu	p
n	25	25	24	23	AD
Yaş (yıl)	57.2 ± 5.3	58.2 ± 6.9	55.6 ± 5.5	56.1 ± 7	AD
Menopoz süresi (yıl)	6.4 ± 4.3	7.5 ± 5.6	6 ± 4.5	6.2 ± 5.6	AD
NO (µmol/L)	129.9 ± 26.6	129.5 ± 27.7	131.8 ± 17.6	130.5 ± 29.6	AD
AD: anlamlı değil					

mik dokuda yaygın olarak ifade edilmesine rağmen, indüklenilebilir form (iNOS) başlıca proinflamatuar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak salgılanır (1). iNOS kaynaklı NO, romatoid artrit gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda görülen kemik kaybında önemli bir rol oynamaktadır (11). İn vitro ve in vivo çalışmalar eNOS'a bağlı olarak sentezlenen NO'nin östrojenin kemik metabolizması üzerindeki etkilerine öncülük ettiğini göstermiştir (2,4). Ancak, alendronat, kalsitonin ve raloksifen gibi diğer antiresorptif ajanların NO düzeylerindeki etkisi tam olarak araştırılmamıştır.

Raloksifen, postmenopozal osteoporoz tedavisinde etkili olan bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme ve uterus üzerinde östrojen antagonisti etkilere, lipitler ve kemik dokusunda ise östrojen agonisti etkilere sahiptir (12). Nitekim, Simoncini ve ark. (13) raloksifenin insan endotel hücre kültürlerinde eNOS aktivasyonu yoluyla NO salınımını stimüle ettiğini göstermiştir. Serum NO seviyelerinde raloksifen tedavisinin etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Saitta ve ark. (14) raloksifen ve hormon replasman tedavilerinin postmenopozal kadınlarda plazma NO konsantrasyonlarını artırdığını rapor etmişlerdir.

Alendronat ve kalsitonin, Paget hastalığının ve osteoporozun tedavisinde efektif olan güçlü kemik resorpsiyon inhibitörleridir. Bu ilaçların antiresorptif hareket mekanizmaları, osteoklast öncül hücrelerinin gelişimini, osteoklast göçünü ve apoptozisini önleme esasına dayanmaktadır (9). Bu ajanlarla NO arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Taş ve ark. (15) 30 postmenopozal osteoporozlu kadında kalsiyuma karşı kalsitonin tedavisinin plazma NO seviyelerindeki etkisini araştırmıştır. Günlük 100 IU kalsitoninin NO düzeylerinde anlamlı değişikliklere neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 200 IU kalsitonin nazal sprey kullanıldı ve kalsitonin tedavisiyle NO düzeylerinde bir değişiklik bulunamadı. Bu çelişkili sonuçlar kullanılan kalsitoninin farklı dozlarına bağlı olabilir. Son çalışmalarda 200 IU/gün kalsitoninin osteoporoz tedavisinde 100 IU/gün dozundan daha etkili olduğunu göstermiştir (16,17). Ancak, günlük 100 IU kalsitonin NO seviyelerinde 200 IU'den daha etkili olabilir.

Bizim bilgimize göre bu çalışma, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan çeşitli antiresorptif ajanların NO düzeylerine etkisini araştırması bakımından orijinaldir. Elde edilen sonuçlara göre, alendronat, kalsitonin ve raloksifen tedavileri serum NO seviyelerinde anlamlı değişikliklere neden olmayabilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001; 103: 255-261.
2. Hukkanen M, Platts LA, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone* 2003; 32: 142-149.
3. Ralston SH, Ho LP, et al. Nitric oxide: a cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1040-1049.
4. Stacey E, Korkia P, et al. Decreased nitric oxide levels and bone turnover in amenorrheic athletes with spinal osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3056-3061.
5. van't Hof RJ, Ralston SH. Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1797-1804.
6. Wimalawansa SJ, De Marco G, et al. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss. *Bone* 1996; 18: 301-304.
7. Wimalawansa S, Chapa T, et al. Frequency-dependent effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1119-1125.
8. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2240-2244.
9. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 115-137.
10. Moshage H, Kok B, et al. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 892-896.
11. Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 300-305.
12. Saitta A, Morabito N, et al. Cardiovascular effects of raloxifene hydrochloride. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19: 57-74.
13. Simoncini T, Genazzani AR. Raloxifene acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via an activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2966-2969.
14. Saitta A, Altavilla D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1512-1519.
15. Tas N, Aricioglu A, ve ark. The effect of calcitonin treatment on plasma nitric oxide levels in post-menopausal osteoporotic patients. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 103-105.
16. Chesnut CH, Silverman S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med* 2000; 109: 267-276.
17. Thamsborg G, Storm TL, et al. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 302-307.