

Erkek osteoporozu ve tedavisinde teriparatid kullanımı: Literatürün gözden geçirilmesi

Male osteoporosis and the use of teriparatide in the treatment: a review of the literature

Hüsniye Başer¹, Reyhan Ersoy², Bekir Çakır²

¹S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bilkent, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Bilkent, Ankara

Özet

Osteoporoz genellikle kadınları etkileyen bir problem olarak düşünülür ve erkeklerde bu hastalığın sonuçları iyi tanınmamaktadır. Osteoporoz ile ilgili fraktür sıklığı erkeklerde daha azdır, ancak daha fazla mortalite ve morbiditeye neden olur. Osteoporozlu erkeklerin yarısından fazlasında hastalık, sekonder bir sebebe bağlı olarak ortaya çıkar. Erkeklerde sekonder osteoporozun en yaygın sebepleri aşırı alkol tüketimi, hipogonadizm ve aşırı glukokortikoid kullanımınıdır. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans popülasyonunun pik kemik kütlelerinin -2.5 standart deviasyon altında olması olarak tanımlanır. Bu değer erkek osteoporozunun tanısında da kullanılır. Ancak erkeklerde pik kemik yoğunluğu kadınlardan daha yüksektir ve kadın referans değerlerinin kullanılması erkeklerde osteoporoz tanısının atlanmasına neden olabilir. Osteoporotik erkek hastaların tedavisinde kullanılacak ilaçlar oldukça sınırlıdır. Antiresorptif tedavi (bifosfonatlar, kalsiyum, vitamin D) ile osteoklastik aktivite inhibe olur ve böylece kemik döngüsü azalır, kemik mineral yoğunluğu artar, vertebral ve/veya periferik kırık riski azalır. Antiresorptif tedavi kemik kaybını durdurabilir fakat ne yeni kemik oluşumunda ne de mikroyapıda düzelmede etkili değildir. Anabolik tedavi ise kemik formasyonunun stimülasyonu esasına dayanır. Teriparatid (paratiroid hormon 1-34) günümüzde erkek os-

Abstract

Osteoporosis is considered a challenge affecting women more than men, and the outcomes of the condition are not well-known. The prevalence of osteoporosis-linked fractures is less in men, but osteoporosis leads to higher rate of mortality and morbidity in men. In more than half of the patients with osteoporosis, the disorder arises from a secondary result. Among the most frequent reasons of secondary osteoporosis in men are over-consumption of alcohol, hypogonadism and over-use of glucocorticoids. In post-menopausal women, osteoporosis is described as bone mineral density lower than -2.5 standard deviation of peak bone density of young adult reference population. The same criterion is also used for men; however, peak bone density is higher in men, compared to women, and the fact that the same diagnostic reference values for women are used may cause healthcare providers to ignore the diagnosis of osteoporosis in men. The number of drugs to be used in the treatment of osteoporotic men is too limited. Osteoclastic activity is inhibited by antiresorptive treatment (biphosphonates, calcium, vitamin D); thus, bone turnover decreases, bone mineral density increases, and risk of vertebral and/or peripheric fractures diminishes. Antiresorptive treatment may cease the loss of bones, but is effective neither in the formation of new bones nor in the amelioration of microstructure. Anabolic treatment, however, is based on the stimulation of bone formation. Teriparatide (parathyroid hormone 1-34) is

Yazışma Adresi | Correspondence: Dr. Reyhan Ersoy,
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
Eskişehir Yolu, Lodumlu Mevkii, No:2, Bilkent/Ankara
reyhanersoy@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi | Submitted on: 08.12.2013

Kabul tarihi | Accepted on: 19.03.2014

teoporozu tedavisinde onaylanmış anabolik bir ajandır. Bu makalede erkek osteoporozundan ve erkek osteoporozunda paratiroid hormon tedavisinin etkinliğinden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Erkek osteoporozu, paratiroid hormon, teriparatid

now an approved anabolic agent in the treatment of osteoporosis in men. In this article, osteoporosis in men and the effectiveness of parathyroid hormone treatment will be discussed in light of literature.

Key words: Male osteoporosis, parathyroid hormone, teriparatide

Giriş

Osteoporoz, kırık riski ve kemik fragilitesinde artışa neden olan, kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve düşük kemik kitlesi ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Erkek osteoporozu, kadınlara göre daha az sıklıkta olmakla birlikte ekonomik maliyet, morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir yük oluşturmaktadır.

Erkeklerde osteoporozun önemi, osteoporotik fraktürlerin insidansını ve düşük kemik mineral yoğunluğunun (KMY) prevalansını değerlendirmek ile ölçülebilir. Erkeklerde fraktür insidansı bimodal dağılım göstermektedir. İlk pik 15-45 yaş arasında, sıklıkla uzun kemiklerde, çalışırken, trafikte veya sporda yüksek enerjili travma maruziyetinin sonucu olarak gelişir. İlerlemiş yaş ile birlikte osteoporotik fraktür insidansında artış görülür. Yaşa bağımlı artış kadınlardakine benzerdir ancak daha geç yaşlarda başlar (kadınlarda yaş sınırı ≥ 55 yaş iken erkeklerde $\geq 70-75$ yaş)^{1,2}.

Erkeklerdeki bu gecikme ve daha kısa yaşam süresi, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlardaki artmış kırık riskini açıklamaktadır. Ne var ki erkeklerdeki kırık riski önemlidir ve 50 yaş üzerinde 3 osteoporotik kırıktan biri erkeklerde görülmektedir. Erkeklerin tüm yaşamı boyunca osteoporoz ile ilişkili fraktür riski %15'e yaklaşmaktadır, kadınlarda ise bu oran %40'dır^{3,4}. Ayrıca, yaşlı erkeklerde fraktür ile ilişkili morbidite ve mortalite kadınlardan daha fazladır ve bu durum fraktür sırasında erkeklerde daha çok eşlik eden hastalığın olması sonucunda olabilir. Kalça kırığı olan erkek hastalarda mortalite, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol gruplarına göre 3 kat daha yüksek iken kadınlar ile karşılaştırıldığında 2-4 kat daha fazladır^{5,6}.

Patofizyoloji

Kemik büyümesi çocukluk çağında yavaş iken, pubertede hızlanır. Erkeklerde bu hızlı artış geç başlar ancak kadınlardan daha uzun süreli ve daha fazla olur. Sonuçta erkekler daha büyük pik kemik kitlesine ulaşır. Erkeklerdeki daha büyük pik kemik kitlesi, daha büyük periostal kemik ekspansiyonunun sonucu olarak daha geniş kemiklerin gelişmesine bağlıdır. Daha geniş kemik

boyutu biyomekanik olarak daha güçlü kemiklere ve fraktür riskinde azalmaya sebep olur. İlerleyen yaş ile kemik kalitesindeki azalma trabeküler kemik kaybı ile başlar. Trabeküler kemik kaybı kadınlarda yalnızca trabeküllerin kaybını içerir, erkeklerde ise testosteronun biyoyararlanımının azalması ile trabeküler incelmeyi içerir. Trabeküler incelme kemik gücü üzerinde trabekül kaybına göre daha az etkilidir, bu da erkeklerdeki daha düşük fraktür riskini kısmen açıklamaktadır⁷. Her iki cinsiyette kortikal kemik kaybı orta yaştan sonra başlar. Erkeklerde kortikal KMY'nin azalma eğilimi kadınlardan daha azdır. Bu durum kadınlarda menopozla birlikte seks steroidlerinin birden bire azalması yerine yaşlı erkeklerde seks steroidlerinin progresif olarak azalmasına bağlıdır.

Genelde erkek ve kadınlar arasındaki kemik fragilitesi ve osteoporotik fraktürler açısından farklılıklar kemik geometrisindeki (kadınlarda kemikler daha küçüktür) ve kemik kaybındaki farklılıklar (kadınlarda yaşa bağlı olarak trabeküler ve kortikal KMY'nin daha fazla azalması ve daha az kompensatuar periostal ekspansiyon) ile açıklanmaktadır. Menopozda östrojendeki ani azalma kemik rezorbsiyonunda ve trabekül kaybında artışa neden olmakta ve böylece dramatik olarak fraktür riski artmaktadır. Aksine yaşlı erkeklerde testosteron seviyesi yavaş yavaş düşmekte, orta yaşta hızlı kemik kaybı olmamakta ancak yavaş trabeküler incelme görülmektedir. Androjenler erkeklerde kemik turnover düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte östrojen reseptörü olmayan bir erkeğe ait olgu sunumunda ve aromataz enzim eksikliği olan erkeklerde östrojen tedavisinin kemik turnoverını azalttığı ve kemik yoğunluğunu artırdığının tespit edilmesi ile birlikte östrojenin erkek iskelet bütünlüğünün sağlanmasında androjenlerden daha önemli olduğu öne sürülmüştür⁸⁻¹⁰. Testosteron ile karşılaştırıldığında östradiolün KMY ile daha güçlü ilişkili olduğu, kemik kaybı ve fraktür insidansı için daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmektedir¹¹. 3141 erkek ile yapılan Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışmasında (EMAS) daha yüksek serbest ve total östradiol, dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DXA) ya da kalkaneal kantitatif ultrasonografi ile değerlendirildiğinde kemik sağlığı ile bağımsız olarak ilişkili tespit edil-

miştir¹². Östradiol için potansiyel bir eşik değer erkeklerde kemik kaybını önlemekte ve fraktür riskini azaltmaktadır. Yaşlanma ile birlikte erkeklerin büyük bir kısmında östradiol seviyeleri bu eşik değerinin altında kalmakta ve buna bağlı olarak kemik kaybı ve fraktür riski artmaktadır¹¹. Bu bulgular yaşlanan erkeklerde östrojenin kemik rezorbsiyonunun düzenlenmesinde baskın bir rol oynayabileceğini düşündürmesine rağmen, androjenler hala erkek iskelet homeostazında önemlidir. Yaşla birlikte konsantrasyonu artan seks hormonu bağlayıcı globulinlerin de (SHBG) KMY ile ters ilişkili olduğu bildirilmektedir¹³. Genel olarak kabul edilen; yaşlı erkeklerde SHBG'nin artan seviyeleri seks steroidlerinin aktif fraksiyonlarının biyolojik kullanımlarını sınırlandırarak kemik kaybına neden olmaktadır.

Etyoloji

Osteoporozlu erkeklerin %50'sinden fazlasında hastalık, saptanabilir bir sebebin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Altta yatan sebep bulunmadığında erkek osteoporozu, 70 yaşından yaşlı erkeklerde "yaşa bağlı osteoporoz" olarak adlandırılır iken 70 yaştan önce "idyopatik osteoporoz" olarak adlandırılır. Erkeklerde sekonder osteoporozun en yaygın sebebi aşırı glukokortikoid kullanımı, hipogonadizm ve aşırı alkol tüketimidir. Malabsorbsiyon sendromları, renal yetmezlik, kronik solunum yolu hastalıkları, romatoid artrit, maligniteler, anemi, hipertiroidizm ya da aşırı tiroksin kullanımı, hiperparatiroidizm, antikonvülzanlar, sigara kullanımı ve immobilizasyon diğer osteoporoz nedenlerindedir.

Yaşlı erkeklerde azalmış aktivitenin, düşük kas kitlesinin ve yaşa bağlı değişen çeşitli endokrin olayların etkileri osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Yaşla ilişkili endokrin değişiklikler seks steroidlerinin azalması, büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aksındaki değişiklikler ve vitamin D-paratiroid hormon (PTH) sistemindeki değişiklikleri kapsar. Yaşlı erkeklerde pituitar glandın azalmış sekretuar kapasitesi sebebi ile BH'nun pulsatil salınımı zayıflamıştır. Ayrıca IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'ün hepatik üretimi de azalır ve bunun sonucu olarak SHBG sekresyonu artar, bu durumda seks steroidlerinin SHBG'ne bağlanması artar ve seks steroidlerinin biyolojik aktif kısmı azalır. Buna ilaveten, diyet ile düşük kalsiyum (Ca) alımı, bozulmuş renal fonksiyon ve azalmış vitamin D sentezi negatif Ca dengesine neden olur. Bu durum yaşa bağlı sekonder hiperparatiroidizmi indükler. Ayrıca vitamin D kas gücü ve düşmeler ile ilişkilidir. Vitamin D reseptörleri insan iskelet kasında eksprese olur ve yaşla birlikte bu reseptörlerin ekspresyonu anlamlı derecede azalır¹⁴. Bu durum yaşlı hastalarda kas gücünün kaybı ile sonuçlanır ve böylece düşme riski artar.

İdyopatik osteoporoz ise genellikle genç erkeklerde (30-70 yaş) bir ya da daha fazla semptomatik vertebral fraktür ile kendini gösterir. İdyopatik osteoporoz osteoblast disfonksiyonuna bağlı olabilir. Osteoporozu ait genetik çalışmaların büyük kısmı kadınlarda gerçekleştirilmiş olmakla birlikte erkek osteoporozunda da önemli genetik belirteçlere ait güçlü deliller mevcuttur. Düşük pik kemik kitlesi olan erkeklerde Tip 1 kollajen geninde Sp 1 başlayıcı alanı etkileyen tek bir nükleotid polimorfizmin (SNP) ve vitamin D reseptöründe, aromataz veya IGF-1 geninde polimorfizmin düşük kemik kitlesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür¹⁵.

Tanısal değerlendirme

Osteoporoz açısından değerlendirilen hastada aile öyküsü, fraktür hikayesi, mobilite, Ca ve vitamin D alımı, medikasyon, alkol ve sigara kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede boy, dorsal kifoz, vücut kitle indeksi (VKİ), hipogonadizm bulguları, sekonder osteoporoz sebepleri varlığı, alkol ve glukokortikoid kullanımına ait bulgular değerlendirilmelidir. Düşme öyküsü varsa yürüme ve denge muayenesi yapılmalıdır.

Erkek osteoporozunun sekonder nedenlerini aydınlatmak önemlidir. İlk biyokimyasal değerlendirme, tam kan sayımı, serum Ca, fosfor, kreatinin, karaciğer transaminazları, tirotropin, 25 OH vitamin D, total ve serbest testosteronu içermelidir. Estradiol ölçümünün klinik önemi henüz net değildir. Klinik duruma göre idyopatik hiperkalsüriyi dışlamak için 24 saatlik idrarda Ca ve kreatinin, multipl myelom şüphesi var ise serum ve idrar elektroforezi, prostat spesifik antijen, serum PTH ve çölyak antikoları, Cushing hastalığı şüphesinde 24 saatlik idrarda kortizol ve/veya düşük doz deksametazon supresyon testi gibi ilave laboratuvar testlerine bakılabilir. Kemik turnoverı gösteren daha spesifik laboratuvar çalışmaları; serum osteokalsin, serum tip 1 kollojen C telopeptit (CTX) gibi incelemeler gerekebilir. Artmış kemik turnoverı, artmış kemik kaybı ve KMY'den bağımsız olarak artmış fraktür riski ile ilişkili olabilir, ancak bu testlerin hastayı değerlendirmeye olacak katkısı henüz net değildir ve rutin incelemede bakılması önerilmez.

KMY ölçümü: 70 yaş ve üzerindeki erkekler ile 50-69 yaş aralığında olup ilave risk faktörü (50 yaştan sonra fraktür öyküsü olanlar, gecikmiş puberte, hipogonadizm, hiperparatiroidi, hipertiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, glukokortikoid ya da GnRH analogu gibi ilaç kullanımı olanlar, alkol ve sigara kullananlar ile diğer sekonder osteoporoz sebepleri) olanlara KMY ölçümü önerilmektedir¹⁶. Erkeklerde de osteoporoz değerlendirilmesi için omurga ve kalça DXA ölçümü önerilmektedir. Omurga ve kalça KMY'si değerlendirilemiyorsa, hastanın hiperparatiroidisi varsa ya

da prostat kanser için antiandrojen tedavi alıyor ise önkol DXA ölçümü yapılabilir¹⁶.

Erkeklerde osteoporoz demek için pik kemik yoğunluğunun -2.5 standart deviasyon (SD) altında kemik yoğunluğu mu tespit edilmektedir? Bazı verilere göre benzer mutlak kemik yoğunluğuna sahip kadın ve erkeklerde benzer fraktür riski tespit edilmiştir. Bu nedenle pek çok uzman kadınlara ait normal değerlerin kullanılmasını önermektedir. Bu fikre karşı gelen uzmanlara göre erkeklerde kemik boyutu kadınlardan daha büyüktür, erkeklerde pik kemik yoğunluğu daha yüksektir ve bu sebeple kadın referans değerlerinin kullanılması erkeklerde osteoporoz tanısının atlanmasına neden olabilir¹⁷. Uluslararası Kemik Dansitometre Topluluğu (ISCD), 50 yaş ve daha yaşlı erkeklerde osteoporoz tanısı koymak için genç erkeklerin referans aralığını kullanmayı önermiştir^{17,18}. Elli yaştan genç erkeklerde Z skoru KMY sonuçları raporlanırken kullanılmalıdır^{18,19}.

Erkeklerde DXA kadınlarda olduğu gibi fraktür açısından düşük sensitiviteye sahiptir ve erkeklerde fraktürlerin çoğu KMY -2.5 SD'nin üstünde iken görülür. KMY'den başka faktörler de fraktür riskine katkıda bulunabilir. Özellikle mevcut osteoporotik fraktür gelecek fraktür riskinin en önemli prediktörüdür ve daha önce fraktürü olmayanlar ile karşılaştırıldığında bu kişilerde fraktür riski 2 kat daha fazladır^{20,21}. WHO, Sheffield'de metabolik kemik hastalıkları işbirliği merkezi tarafından geliştirilen FRAX® algoritması femur boyunda KMY değeri olsun ya da olmasın fraktür riski için çeşitli risk faktörlerinin önemini belirtmiştir. FRAX® algoritması yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, önceki fragilite fraktürü, ebeveyn kalça fraktür hikayesi, sekonder osteoporoz, romatoid artrit, glukokortikoid kullanımı, günde 3 ya da daha fazla sigara ve alkol kullanımını baz alarak 10 yıllık kalça fraktürü ve majör osteoporotik fraktür olasılığını tahmin eder.

Tedavi

Osteoporoz tedavisinde amaç kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de fraktür riskini azaltmaktır. Fraktür riskini azaltmak yalnızca kemik kalitesini iyileştiren terapilerle sağlanmaz. Sigara içme, aşırı alkol tüketimi gibi sekonder sebeplerin de önlenmesi gerekir. Hastalara fiziksel aktivite önerilmelidir. Yaşlı erkeklerde, negatif Ca dengesine bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm geliştiği için Ca ve vitamin D desteği önemlidir. Günlük Ca alımı 1500 mg, günlük vitamin D alımı 800 IU olmalıdır.

Farmakolojik tedavi: 1) major travma olmaksızın kalça ya da omurga fraktürü olanlara, 2) kalça veya omurga fraktürü olmayan fakat omurga, femur boynu ve/veya total kalça KMY'si normal genç beyaz erkek ortalamasının 2.5 SD ve daha altında olanlara, 3) Amerikada, vertebra, femur boynu, total kalça T skoru -1 ile

-2.5 arasında olup, FRAX® ile 10 yıllık herhangi bir kırık riski $\geq 20\%$ ya da 10 yıllık kalça fraktürü için riski $\geq 3\%$ olanlara (Amerika dışındakiler için bölgeye spesifik değerlere göre karar verilmeli), Amerikan Romatoloji Derneği 2010 klavuzuna göre farmakolojik dozda uzun süre glukokortikoid tedavi alanlara (prednisolon ya da eşdeğeri $>7,5$ mg/g) önerilmektedir¹⁶.

Tedavide kullanılacak ajan seçiminde kişinin fraktür öyküsü, osteoporozun ciddiyeti (T skor), kalça fraktür riski, eşlik eden hastalıklar (peptik ülser, gastroözofajial reflü, malabsorbsiyon, malignite v.b.) ve maliyet göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Bu amaçla hormon tedavisi (testosteron, teriparatid, kalsitonin), selektif östrojen reseptör modülatörleri (raloksifen), bifosfonatlar (alendronat, risedronat, zoledronik asit), prostat kanseri için antiandrojen tedavi alan erkeklerde denosumab osteoporoz tedavisinde kullanılabilir ajanlardandır.

Paratiroid hormon

PTH, 84 aminoasitten oluşan bir peptittir. PTH kemik üzerinde hem katabolik hem de anabolik etki gösterebilmektedir. Primer hiperparatiroidide olduğu gibi sürekli aşırı PTH salınımı kemik yıkımına neden olur. PTH'nin anabolik özellikleri düşük doz ve aralıklı verildiği zaman ortaya çıkar²². PTH analogları etkilerini osteoblast ve renal tübüler hücrelerdeki spesifik G protein bağımlı yüksek afiniteli membran yüzey reseptörü aracılığıyla gösterirler. Bu reseptöre bağlanınca protein kinaz C ve fosfolipaz C aktive olur. Bu yolun aktivasyonu aktif osteoblastların sayısında artış, osteoblast apoptosisinde azalma, kemik çizgi hücrelerinin osteoblastlara dönüşmesi, böylece kemik gücünde, kitlesinde, yapısal bütünlüğünde artışla sonuçlanır²².

PTH başlangıçta kemik yapımını uyarırken daha sonra kemik yıkımını uyarır. Kemik yıkımından önce kemik yapımının uyarılması arasındaki dönem anabolik pencere olarak adlandırılır ve bu period boyunca PTH anabolik iskelet ajanı olarak etki eder^{22,23}. PTH osteoprogenitör farklılaşmasını artırarak ve osteoblast apoptozusunu önleyerek osteoblast sayısında artışa neden olur ve böylece kemik formasyonunu artırır. Ayrıca osteoblast üzerinde IGF-1 sentezini artırıp, sklerostin gibi büyüme faktör antagonistlerinde azalma yaparak indirek olarak etki eder²⁴.

PTH karaciğerde N terminal ve C terminal fragmanlarına metabolize olur. C terminalin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar en sık kullanılan paratiroid peptit PTH'nin N terminalindeki 1-34 fragmanını içermekte ve teriparatid olarak isimlendirilmektedir. Teriparatid yüksek kırık riski taşıyan postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda, yüksek kırık riski taşıyan erkek osteoporozunda ve yüksek kırık riski

taşıyan glukokortikoide bağlı osteoporozda kullanılır. Tavsiye edilen doz 20 mcg/g olup subcutan uygulanır. Teriparatid tedavisi sırasında görülen yan etkiler genellikle hafiftir. Baş dönmesi ve bacak krampları en sık görülen yan etkilerdir ve bunlar vakaların %10'undan daha azında görülür²⁵. Baş ağrısı, bulantı, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, serum ürik asit düzeyinde artış, serum magnezyum düzeyinde azalma ise diğer sık görülen yan etkilerdir. 20 mcg/g dozunda hafif hiperkalsemi hastaların %11'de saptanmıştır. Yüksek doz teriparatid tedavisinde hiperkalsemi sıklığı daha fazladır²⁶. Teriparatid alan hastalar hiperkalsemi açısından dikkatlice takip edilmelidir. İnsanlarda teriparatide bağlı osteosarkom sadece bir vakada bildirilmiştir²⁷. Teriparatid alan hastalardaki osteosarkom prevalansı 60 yaş üzerindeki genel popülasyonla benzerdir. Buna rağmen osteosarkom için risk taşıyan (Paget's hastalığı, açıklanamayan yüksek ALP düzeyleri, iskelete radyoterapi) hastalara teriparatid tedavisi önerilmez. Ayrıca herhangi bir hiperkalsemik hastalık, metastatik kemik hastalığı, gebelik, ciddi renal ve hepatik bozukluğu olanlarda teriparatid kontrendikedir^{22,26}. Güvenilirliği ve etkinliği uzun süreli çalışmalarda değerlendirilmediği için teriparatid tedavisi 2 yıldan daha uzun süreli önerilmez²⁸.

Erkek osteoporozunda paratiroid hormon tedavisi

İdyopatik osteoporozlu erkeklerde ilk randomize kontrollü PTH çalışması Kurland ve ark. tarafından yapılmıştır²⁹. İdyopatik osteoporozu olan 23 erkek hasta çalışmaya alınmış ve 10 hasta PTH (400 IU=25 mcg/g sc.) grubuna, 13 hasta plasebo grubuna randomize edilmiştir. On sekizinci ayda PTH ile tedavi edilen erkeklerin lomber vertebra KMY'lerinde %13.5±3, femur boynunda %2.9±1.5 artış, 1/3 distal radiusda ise küçük ve anlamlı olmayan azalma (%1.2±0.6) gözlenmiştir. Kemik yapım belirteçlerinden tip 1 prokollojen C-terminal propeptid bazale göre %67±22, kemik spesifik ALP %168±272 ve osteokalsin %230±48 artmıştır. Bütün formasyon belirteçleri tedavi sonrası 12. ayda azalmaya başlamış fakat osteokalsin düzeyleri tedavinin 18. ayında hala bazale göre %150±24 daha yüksek saptanmıştır. Üriner pridinolin atılımı 9. ayda bazale göre %131±37 artmış ve tedavi sonunda hala bazalin %64 üzerinde kalmıştır. Üriner N-telopeptid atılımı 12. ayda bazalin %375±97'ine ulaşmış ve tedavinin 18. ayında bazalin %261±56 üzerinde saptanmıştır.

Orwoll ve ark. lomber vertebra veya kalça KMY'leri < -2 SD olan 437 erkek hastayı plasebo, 20 mcg teriparatid veya 40 mcg teriparatid tedavilerine randomize etmişler (ortalama tedavi süresi 11 ay) ve tedavi periyodu sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında lomber vertebra KMY'lerinde %5.9 (20 mcg, p<0.001) ve %9 (40 mcg, p<0.001), femur boynu KMY'lerinde %1.5 (20 mcg,

p=0.029) ve %2.9 (40 mcg, p<0.001) artış olduğunu, radial KMY'de ise anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yan etkilerin 20 mcg teriparatid ve plasebo gruplarında benzer iken, 40 mcg teriparatid grubunda daha sık olduğunu gözlemişlerdir³⁰. Miyauchi ve ark. yüksek kırık riski olan osteoporotik kadın ve erkeklerde yaptıkları çalışmalarında, teriparatid alan hastaların 18. ve 24. aylarda bazale göre lomber vertebra (sırasıyla, %11.93±5.79 ve %13.42±6.12), femur boynu (sırasıyla, %2.68±4.45 ve %3.26±4.25) ve total kalça (sırasıyla, %3.02±3.79 ve %3.67±3.98) KMY'lerinde artış olduğunu gözlemişlerdir³¹.

Teriparatid hem kemik formasyonunu hemde rezorpsiyonunu artırdığı için teorik olarak antirezorptif tedavi ile kombinasyonun KMY üzerinde sinerjistik etki göstereceği düşünülebilir. Buna karşılık bifosfonatların, teriparatidin'in KMY'de yaptığı artışı azalttığı ve teriparatidin kemik turnover markırlarını artırıcı etkisini bozduğu bildirilmiştir³²⁻³⁴. Alendronat tedavisi teriparatid başlandığı zaman kesilmelidir^{32,33}. Ancak bifosfonat, teriparatid tedavisi tamamlandıktan sonra verilebilir ve ek KMY artışı sağlayabilir³⁵.

Finkelstein ve ark. 83 osteoporozlu erkek hastada yaptıkları çalışmada, alendronat ve teriparatid kombine tedavisinin etkinliğini değerlendirmişler ve bu amaçla hastaları alendronat (Grup 1, 10 mg/g, n=28), teriparatid (Grup 2, 40 mcg sc, n=27) veya alendronat + teriparatid (Grup 3, n=28) gruplarına randomize etmişlerdir (Faz-1). Alendronat tedavisi 30 ay boyunca verilmiş ve PTH tedavisi bu tedaviye 6. ayda eklenmiştir. Sadece teriparatid alan grupta lomber vertebra KMY'si diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yükselmiştir (p<0.001). Femur boynu KMY'sinin de teriparatid alan grupta alendronat grubundan (p<0.001) ve kombinasyon tedavisi alan gruptan (p=0.01) daha yüksek olduğu gözlenmiştir³². Bu çalışmanın devamında dizayn edilen farklı bir çalışmada ilaçsız bir periyot sonrasında tekrar başlanan teriparatid tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Faz 2 olarak belirtilen periyod boyunca (30-42. aylar arası) Grup 2 ve Grup 3'deki hastalarda teriparatid tedavisi sonlandırılmıştır. Daha sonra teriparatid tedavisine tekrar başlanmıştır (42-54. aylar arasında) (Faz 3). Faz 1 ve Faz 3'de tek başına teriparatid alan hastaların KMY ve kemik turnover belirteçleri (serum osteokalsin (OC), prokollojen tip 1 N-terminal propeptid (PINP) ve N-telopeptid) karşılaştırılmıştır. Posterior-anterior ve lateral vertebra KMY'si ilk 12 aylık teriparatid tedavisi boyunca sırasıyla %12.5±1.5 ve %16.9±1.7, tekrar tedavi ile %5.2±0.8 ve %6.2±1.8 artmıştır (p <0.001 ve p=0.001). OC, PINP ve N-telopeptid artışının ilk periyotta daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p <0.001). Sonuçta 12 aylık periyod sonrasında teriparatid tedavisinin tekrar verilmesinin teriparatide yanıtı zayıflattığı bildirilmiştir³⁶.

Erkeklerde PTH tedavisinin fraktür insidansına etkisi tam olarak bilinmemektedir. Teriparatide yanıt olarak KMY artışı erkeklerde kadınlarda görülen cevaba oldukça benzerdir. PTH'ın antifraktür etkinliğinin de kadın ve erkeklerde benzer olabileceği bildirilmektedir³⁷. Ayrıca teriparatid alan hastalarda fraktür riskinin azaldığına dair literatürde veriler bulunmaktadır^{30,38}.

Postmenopozal kadınlarda KMY teriparatid kesildikten sonra azalmaktadır. Bu azalma erkeklerde net değildir. Leder ve ark. 14 postmenopozal kadın ve 17 ögonad erkek hastada teriparatid tedavisi sonrasındaki kemik kaybını karşılaştırmışlardır. Hastalara teriparatid 37 mcg/g sc. 24 ay boyunca verilmiş ve sonrasında 12 ay takip edilmiştir. Teriparatid kesildikten sonra vertebra KMY'leri kadınlarda %7.1±3.8, erkeklerde %4.1±3.5 azalmıştır (p 0.036). Total kalça ve femur boynu KMY'leri kadınlarda sırasıyla %3.8±3.9 ve %3.1±4.3 azalırken erkeklerde stabil kalmıştır (p<0.05). Yine distal radius KMY'si erkeklerde değişmezken kadınlarda %1.6±3.1 artmıştır (p=0.069). Bu çalışmada teriparatid kesildikten sonra kadınlarda daha fazla KMY azalması gözlenmiş ve erkeklerdeki teriparatid tedavisi sonrasındaki antirezorptif tedavi ihtiyacının kadınlardaki kadar acil olmadığı ifade edilmiştir³⁹.

Erkeklerde glukokortikoidin neden olduğu osteoporozun tedavisi konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Glüer ve ark. ≥3 ay glukokortikoid tedavisi alan, T skor ≤-1.5 SD 92 erkek hastaya 18 ay, 20 mcg/g teriparatid (n=45) veya 35 mg/hafta risedronate (n=47) vermişler ve 18. ayda tabeküler KMY'de her iki grupta artış olmakla birlikte teriparatid grubunda daha fazla artış olduğunu gözlemişlerdir (%16.3 karşı %3.8; p=0.004). Ayrıca teriparatid alan hiçbir hastada yeni klinik fraktür görülmez iken risedronat alan 5 hastada (%10.6) yeni fraktür geliştiğini bildirmişler ve teriparatidin spinal KMY'de ve mikroyapıda risedronatdan daha fazla düzeltme yaptığını ifade etmişlerdir⁴⁰. Yine Eastell ve ark. glukokortikoide bağlı osteoporoz gelişmiş 159 kadın ve 38 erkek hastada yaptıkları çalışmada hastaları 20 mcg/g teriparatid ve 10 mg/g alendronat grubuna randomize etmişler ve teriparatid alanlarda OC ve PINP düzeylerinde artış (sırasıyla, %92 ve %108) olurken alendronat alanlarda azalma (sırasıyla, %40 ve %53) olduğunu gözlenmişlerdir⁴¹. Glukokortikoide bağlı osteoporozu olan hastalarda bildirilen diğer çalışmalarda da alendronat tedavisine kıyasla teriparatid tedavisi alanlarda KMY'de daha fazla artış olduğu belirtilmektedir^{42,43}.

Sonuç

Osteoporotik erkek hastalardaki veriler postmenopozal osteoporozu olan kadınlara göre oldukça azdır. Antirezorptif tedavilerin mi yoksa anabolik tedavilerin mi

daha etkili olduğu tartışma konusudur. Kalsiyum ve vitamin D tedavinin temelini oluşturur. Bifosfonatlar günümüzde en sık kullanılan tedavi ajanlarından. Teriparatid, çok düşük KMY'si olan veya bifosfonat tedavisini tolere edemeyen hastalara önerilebilir. Teriparatid tedavisinin erkeklerdeki fraktür riskine etkisi netlik kazanmamıştır. Erkek osteoporozunda teriparatid tedavisinin etkinliği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29(6):517-522.
2. Donaldson LJ, Reckless IP, Scholes S, Mindell JS, Shelton NJ. The epidemiology of fractures in England. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(2):174-180.
3. Johell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17(12):1726-1733.
4. Melton 3rd LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1005-1010.
5. Huuskonen J, Kröger H, Arnala I, Alhava E. Characteristics of male hip fracture patients. *Ann Chir Gynaecol* 1999;88(1):48-53.
6. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997;167(8):412-415.
7. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* 1997;21(2):191-199.
8. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331(16):1056-1061.
9. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3689-3698.
10. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;339(9):599-603.
11. Vandenput L, Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(8):437-443.
12. Vanderschueren D, Pye SR, Venken K, et al. Gonadal sex steroid status and bone health in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int* 2010;21(8):1331-1339.
13. Legrand E, Hedde C, Gallois Y, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globuline. *Bone* 2001;29(1):90-95.
14. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):265-269.
15. Patsch J, Muschitz C, Resch H, Pietschmann P. Of mice and men: pathophysiology of male osteoporosis. *Journal of Men's Health* 2007;4(1):87-93.
16. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1802-1822.
17. Kamel HK. Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging* 2005;22(9):741-748.
18. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference.

- J Clin Densitom 2008;11(1):75–91.
19. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004;7 (1):17–26.
 20. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003;14(1):61–68.
 21. Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10(3):214–221.
 22. Pleiner-Duxneuner J, Zwetter E, Paschalis E, Roschger P, Nell Duxneuner V, Kaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int* 2009;84(3):159-170.
 23. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(4):433-440.
 24. Bellido T. Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: a novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6(4):358–359.
 25. Gagnon C, Li V, Ebeling PR. Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. *Clin Interv Aging* 2008;3(4) :635-645.
 26. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
 27. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Comments on initial experience with teriparatide in the United States. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1927.
 28. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(6):532–539.
 29. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Therapy of idiopathic osteoporosis in men with parathyroid hormone: effect on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3069-3076.
 30. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):9-17
 31. Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 2010;47(3):493-502.
 32. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effect of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Eng J Med* 2003;349(13):1216-1226.
 33. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effect of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2003;349(13):1207-1215.
 34. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2882-2887.
 35. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MR, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2129-2134.
 36. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2495-2501.
 37. Neer RM, Arnould CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344 (19):1434-1441.
 38. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16(5):510-516.
 39. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Bunett-Bowie SA, Finkelstein JS. Effect of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2915-2921.
 40. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013;28(6):1355-1368.
 41. Eastell R, Chen P, Saag KG, et al. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010;46(4):929-934.
 42. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20(12):2095-2104.
 43. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028-2039.