

Postmenopozal Sağlıklı ve Osteoporotik Kadınlarda Serum Parathormon Düzeyleri

SERUM PARATHORMONE LEVELS IN POSTMENOPAUSAL HEALTHY AND OSTEOPOROTIC WOMEN

Alev AY*, Merih YURTKURAN**

* Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Atatürk Rehabilitasyon Merkezi Kükürtlü Kaplıcaları,

** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Atatürk Rehabilitasyon Merkezi Kükürtlü Kaplıcaları, BURSA

Özet

Amaç: Atatürk Rehabilitasyon Merkezi Kükürtlü Kaplıcaları'nda (ARMKK) yapılan çalışmada 72 postmenopozal kadın, serum parathormon (PTH) düzeyleri açısından araştırıldı.

Materyal-metod: ARMKK de yapılan prospektif kontrollü çalışmada en az bir vertebra çökme kırığı olan 42 postmenopozal kadın, 30 sağlıklı postmenopozal kadın ile karşılaştırıldı. Yaşları 56-80 arasında değişen (ort=69±6) kadın deneklerde serum PTH, osteokalsin, kalsiyum ve üriner kalsiyum değerlerine bakıldı.

Bulgular: İki grup arasında osteokalsin hariç, diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Serum osteokalsin değerleri osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre düşük idi. Osteoporozu olan grupta, serum PTH ve üriner kalsiyum arasında negatif, yaş ile PTH arasında pozitif ilişki saptandı. 55-60 yaş grubu osteoporozu olanlarda PTH, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük seviyelerde bulundu.

Sonuç: Serum PTH düzeylerinin osteokalsin düzeyleri ve postmenopozal süreç ile korele olmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, Parathormon

T Klin FTR 2003, 3:15-18

Summary

Objective: In the present study made in Atatürk Balneotherapy and Rehabilitation Center (ARMKK), 72 postmenopausal women were investigated for serum parathormone (PTH) levels.

Materials and Methods: 42 postmenopausal women with at least one vertebral crush fracture were compared to 30 postmenopausal non-osteoporotic women of equivalent age. Serum levels of PTH, calcium, osteocalcin and urinary levels of calcium were analysed in the subjects aged between 56-80 (mean 69±6).

Results: There was no significant correlation between the groups for the parameters except osteocalcin. Osteocalcin levels were lower in the osteoporosis group. For the osteoporotic women, there was an inverse correlation between PTH and fasting urinary calcium and a positive relationship between age and PTH. The women aged 55-60, close to menopause, those with osteoporosis had significantly lower values for PTH than controls.

Conclusion: It was concluded that serum PTH levels were not correlated to serum osteocalcin levels and to the postmenopausal period.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, Parathormone

T Klin J PM&R 2003, 3:15-18

Parathormon (PTH) salgısının regülasyonunun veya PTH'a duyarlılığın bozulmasının postmenopozal osteoporoz gelişiminde önemli rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. PTH salgısı, osteoporozlu hastalarda aynı yaş grubuna ait sağlıklı deneklere göre normal, düşük veya yüksek seviyelerde seyredebilir. PTH, fizyolojik olarak veya ileri yaşla birlikte artabilir (1). PTH düzeyleri ile ilgili olarak farklı ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2-5). Bu çelişkili sonuçlar PTH molekülü-

nün inaktif fragmanlarını da içeren yetersiz ölçüm teknikleri nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Bu nedenle, biz çalışmamızda aktif PTH'ı ölçmede geçerli ve doğru bir yöntem kullanarak postmenopozdaki düzeylerini diğer turnover markerleri ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel ve Metod

Atatürk Rehabilitasyon Merkezi Kükürtlü Kaplıcalarında yapılan prospektif kontrollü çalış-

mada, polikliniğe başvuran hastalar içinden yaşları 56-80 arasında değişen (ortalama 69 ± 6) ve en az bir vertebral çökme kırığı olan 42 postmenopozal kadın, aynı yaş grubu sağlıklı 30 postmenopozal kadınla karşılaştırıldı. Tüm olguların serum PTH konsantrasyonları Sandwich Immunoradiometric Assay (DPC kit, referans sınırları 12-72 pg/ml) ile ölçüldü. Plazma ve üriner kalsiyum seviyeleri ise referans sınırları 9-10.4 mg/dL veya 2.25-2.60 mmol/L olan AerosetTM sistem üstü Calcium assay (Arsenazo III) yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Kan ve idrar örnekleri gece boyunca aç kaldıktan sonra sabah 8-10 arası alındı. Kemik turnover biyokimyasal markeri olan osteokalsin, konvansiyonel metotla değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede, Student t-testi, Mann Whitney-U testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

Bulgular

Kontrol grubuna kıyasla, osteoporozlu hastaların osteokalsin seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 1). Ancak PTH, serum kalsiyum veya açlık üriner kalsiyum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Menopoza en yakın yaş grubu olan 55-60 yaş grubuna bakıldığında, osteoporozlu olanlarda ($n=11$) PTH'nin kontrol grubundan ($n=9$) daha düşük seviyelerde olduğu görüldü (sırasıyla 24.0 ± 4.0 ng/L ve 33.1 ± 5.5 ng/L, $p<0.05$) (Tablo 2). Tüm yaş gruplarındaki osteoporozlu kadınlarda

PTH ve açlık üriner kalsiyum arasında negatif ($r=0.41$, $p<0.05$), yaş ile PTH arasında ise pozitif ilişki saptandı ($r=0.32$, $p<0.05$) (Şekil 1). PTH seviyeleri ile serum kalsiyum ve osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma

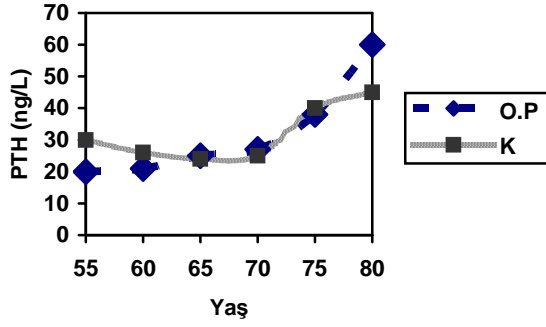
Osteoporoz çeşitli nedenleri ve klinik formları olan bir sendromdur. Primer osteoporozun alt grubu olan involüsyonel osteoporozun patogenezi tüm yönleriyle bilinmemektedir. İki nedeni menopoza ve yaşlanma olmakla birlikte postmenopozal dönemde neden tüm kadınlarda değil de yalnızca bir kısmında (%20) geliştiği ve oluş mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu oluş mekanizmaları içinde PTH'nin yeri, senil osteoporozda yaşa bağlı bir artış göstererek kemik turnoverini ve dolayısıyla kemik yıkımını artırmasıdır (6). Postmenopozal dönemdeki rolü kısmen belirsizliğini korumaktadır. Khosla ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, östrojen eksikliğinin, erken (<20 yıl) postmenopozal dönemde artmış kemik turnoverinden ve geç (>20 yıl) postmenopozal dönemde artmış kemik turnoverine ek olarak ortaya çıkan sekonder hiperparatiroididen sorumlu olduğu bildirilmiştir (7). Hafif hiperparatiroidili hastalar, daha düşük kemik mineral içeriğine sahiptirler (1,7,8). Dolayısıyla postmenopozal dönemdeki rezidüel serum östrojen seviyelerinin kemik yıkımının önemli göstergesi olduğu ve östrojen

Tablo 1. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun PTH ve diğer turnover markerleri açısından karşılaştırılması

	Osteoporoz grubu (n=42)	Kontrol grubu (n=30)	p
Serum kalsiyum (mmol/L)	2.39 ± 0.10	2.39 ± 0.09	$p>0.05$
Serum PTH (ng/L)	34.1 ± 14.7	34.6 ± 10.8	$p>0.05$
Osteokalsin ($\mu\text{g/L}$)	9.8 ± 3.0	13.3 ± 3.6	$p<0.001$
Açlık üriner kalsiyum (mmol/creat)	0.41 ± 0.23	0.37 ± 0.27	$p>0.05$

Tablo 2. 55-60 yaş grubu osteoporozlu ve sağlıklı hastaların PTH parametresi açısından karşılaştırılması

	Osteoporoz grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=9)	p
Serum PTH (ng/L)	24.0 ± 4.0	33.1 ± 5.5	$P<0.05$



Şekil 1. Osteoporoz (O.P) ve kontrol (K) grubunda yaş ile PTH seviyeleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi

östrojen yetersizliğinde osteoblast ve osteoklastlardaki östrojen reseptörleri aracılığıyla dolaylı veya dolaysız yollarla kemik döngüsü ve sonuçta osteoklast aracılıklı kemik yıkımının arttığı belirtilmiştir (7). Postmenopozal dönemde kemik hücreleri üzerindeki direkt etkinin azalmasının yanısıra kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olmaktadır. Bunlar; iskelet dışı indirekt etkiyle idrarla kalsiyum kaybı ve barsaklarda $1,25(OH)_2 D_3$ vitamini etkinliğinin zayıflamasıyla kalsiyum emilimindeki azalmadır. Postmenopozal osteoporozda, kemik hücrelerinde PTH'ya duyarlılık artışı olurken, böbrek hücrelerinde PTH'ya duyarlılık azalması olduğu varsayılmaktadır (2,5).

Osteoporotik süreçte PTH seviyeleri beklenenden yüksek seyreder ve iskeletten artmış kalsiyum mobilizasyonuna sebep olur (8). Bu görüş, postmenopozal serum PTH konsantrasyonunda yükselme şeklinde benzer sonuçlar içeren birkaç farklı çalışmayla da desteklenmektedir (1,2,6,9). Mevcut çalışmada elde ettiğimiz veriler, erken postmenopozal dönemde azalmış PTH konsantrasyonunu ortaya koymanın yanısıra, yukarıda bahsedilen çalışmalarla çelişmektedir. Bu çalışmada, menopoz sonrası osteoporoz gelişen kadınlarda serum PTH seviyeleri hafif düşük seyretmekteydi. Ancak, menopoza yakın 55-60 yaş grubundakiler hariç osteoporozlu hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Menopoza yakın 55-60 yaş osteoporoz grubundaki

düşük değerlerin, östrojenin çekilmesiyle ilgili olarak, iskeletten artmış kalsiyum mobilizasyonuna verilen fizyolojik bir cevap niteliğinde olabileceği düşünüldü. Serum kalsiyum değerlerinin normal sınırlar içinde olması, bu farklılığı yaratan sebebin, çalışmamızda bakılmamış olan plazma iyonize kalsiyum düzeyleri olabileceğini düşündürdü. Açlık üriner kalsiyumu ile PTH seviyeleri arasındaki ters ilişkinin de postmenopozal dönemdeki PTH cevabının bir sonucu olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca, serum osteokalsin düzeylerindeki anlamlı düşüklüğün PTH ile korele olmadığı gözlemlendi. Riggs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 47 postmenopozal osteoporozlu kadının kemik yıkım ürünlerinde yükseklik, serum PTH düzeylerinde ise düşüklük olduğu görülmüştür. Bu kadınlardan kısa süreli östrojen replasman tedavisi alanlarda kemik yıkım hızının normale döndüğü ve PTH düzeylerinde artış olduğu, uzun dönem tedavi alanlarda ise kemik formasyonunun baskılandığı saptanmıştır. Sonuç olarak, postmenopozal osteoporozda kemik hücre fonksiyonlarında intrinsek anomali, PTH ve seks hormonlarının kemik turnover regülasyonunda bozukluk olduğu düşünülerek, her iki faktörün de osteoporoz patogenezinde rol oynadığı kanısına varılmıştır (3).

Serum PTH düzeylerinin baskılanmasına sebep olan plazma iyonize kalsiyumunun artmış olması iki sebepten kaynaklanabilir. Birincisi; paratiroid bezinin azalmış baskılanabilirliği, ikincisi kemik dokusunun PTH'ya sensitivitesinin artmış olmasıdır (2,10). Kemik dokusunun PTH'ya sensitivitesinin artmış olması, erken postmenopozal dönemde daha olası bir sebep gibi görünmektedir. Bu görüşün aksine, Ebeling ve arkadaşlarının postmenopozal dönemdeki 17 sağlıklı, 18 osteoporotik kadında yaptığı kontrollü çalışmada, kalsiyum bağlayıcı bir ajan verdikten sonra serum iyonize kalsiyum, PTH, osteoklasin ve idrarda deoksipiridinolin/kreatinin düzeylerine bakılmıştır. Postmenopozal osteoporozlu kadınların kemiklerinde PTH'ya karşı artmış bir duyarlılık olmadığı, artmış kemik döngüsünün henüz tanımlanamayan başka faktörlere bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (4). Her ne kadar bu konuda farklı

görüşler olsa da genel bir bakış açısıyla, PTH salgılanması ve regülasyonundaki bozuklukların tip I (postmenopozal) den ziyade tip II (senil) osteoporoz gelişiminde daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (1,6).

Sonuç olarak, tüm veriler dikkatle incelendiğinde, serum PTH seviyelerindeki değişikliklerin tip I (postmenopozal) osteoporozun patogenezinde spesifik bir rolü olmadığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 2000;14(2):181-93.
2. Kalu DN. Evolution of the pathogenesis of postmenopausal bone loss, Review. *Bone* 1995;17(4):135-44.
3. Riggs BL, Jowsey J, Kelly PJ, Arnaud CD. Role of hormonal factors in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Isr J Med Sci* 1976;12(7):615-9.
4. Ebeling PR, Jones JD, Burritt MF, Puerson CR, Lane AW, Riggs BL. Skeletal responsiveness to endogenous parathyroid hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1033-8.
5. Joborn C, Ljunghall S, Larsson K, Lindh E, Naessen T, Rastad J. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in healthy females: relationship to menopause and estrogen replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(5):335-9.
6. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis, Medical Progress series. *N Engl J Med* 1986; 314(26):1676-86.
7. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1522-7.
8. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone. Does it have a role in the pathogenesis of osteoporosis? *Clin Lab Med* 2000; 20(3):559-67.
9. Hossain M, Smith DA, Nordin BE. Parathyroid activity and postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1970; 1(7651): 809-11.
10. Grand FD, Conlin PR, Brown EM. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):370-8.

Geliş Tarihi: 01.11.2002

Yazışma Adresi: Dr. Alev AY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Rehabilitasyon Merkezi
Kükürtlü Kaplıcaları,
PK:16080, BURSA
ay_alev@hotmail.com