

Sekonder Osteoporoz: Renal, Hematolojik, Gastrointestinal ve Endokrin Hastalıklara Eşlik Eden ve İlaç Kullanımı Sonrası Gelişen Osteoporoz

Secondary Osteoporosis: Osteoporosis Accompanying Renal, Hematological, Gastrointestinal and Endocrin Disorders and Developing After Drugs

Gürcan KISAKOL,^a
Gamze EMLEK^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 23.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gürcan KISAKOL
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
gurcank@hotmail.com

Bu çalışma daha önce
Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics
2017;10(2):117-24'de yayınlanmıştır.

ÖZET Tıpta çeşitli gelişmelere karşın osteoporoz halen büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Genellikle post menopozal kadınların sorunu olarak bilinmesine karşın başka birçok patolojilerde de osteoporoz gelişebilmektedir. Bunlardan bazıları sıkça karşılaşılabilmekte ama bazıları çok nadir rastlanan hastalıklardır. Gastrointestinal, renal, hematolojik, endokrin hastalıklar yanında ilaçlar da osteoporozu neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz; sekonder osteoporoz

ABSTRACT Despite several progresses, osteoporosis is a major health threat. Though it is generally evaluated as a problem of post menopausal women, several pathologies remain as causative factor in secondary osteoporosis. Some are common in general practice but some are scarce. Namely, gastrointestinal, renal, hematological, endocrine diseases and drugs as well play a major role in secondary osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis; secondary osteoporosis

Osteoporoz; düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozuklukla giden, kemik fragilitesinde artma ve sonuçta kırık riskinin artmasıyla karakterize bir hastalıktır.¹ Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana grupta incelenir. Sekonder osteoporoz, yaşlanma veya postmenopozal osteoporoz dışındaki etyolojik sebeplere bağlıdır. Özellikle premenopozal kadınlar veya genç erkeklerde ortaya çıkan, tedaviye rağmen kemik kaybı olan ve yeni kırık gelişen durumlarda sekonder osteoporozdan şüphelenilmelidir.² Sekonder osteoporozun başlıca nedenleri arasında renal, hematolojik, gastrointestinal ve endokrin hastalıklara eşlik eden ve ilaç kullanımı sonrasında gelişen osteoporoz bulunmaktadır. Bütün osteoporoz hastalarında sekonder sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Sekonder osteoporoz için spesifik bir tedavi yoktur ancak etyolojinin bilinmesi tedavi yaklaşımını değiştirebileceğinden önem-

lidir. Örneğin, diferansiye tiroid karsinomu sebebi ile TSH supresyonu sağlayacak dozda levotiroksin tedavisi alan postmenopozal kadınlarda alendronat etkinliği azalmıştır.³ Tüm hastalara yeterli kalsiyum ve vitamin D verilmelidir. Bifosfonatlar sekonder osteoporoz hastalarının çoğunda güvenle kullanılabilir ilk seçenek ilaçlardır. Ciddi osteoporozu olanlarda ise teriparatid denenebilir.²

RENAL HASTALIKLARA EŞLİK EDEN OSTEOPOROZ

İDİOPATİK HİPERKALSİÜRİ

İdiopatik hiperkalsiüri, kalsiyum atılımının absorpsiyonundan fazla olduğu, net kalsiyum kaybı ile sonuçlanan; düşük kemik mineral dansitesi ve artmış kırık prevalansı ile ilişkili bir durumdur. 24 saatlik üriner kalsiyum atılımı altta yatan neden olmadan kadınlarda 4 mg/kg, erkeklerde 4,5 mg/kg'dan fazladır. The third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), nefrolitiasis öyküsü olan erkeklerde femur boyun kemik mineral dansitesinin daha düşük, kemik turnover belirteçlerinin artmış, el bilek ve vertebra kırık riskinin artmış olduğunu göstermektedir.^{4,5} Artmış kemik turnover belirteçleri ile ilişkili olarak IL-1, IL-6, TNF- α artmıştır.⁶ İdiopatik hiperkalsiüride kemik kaybının sebebi bilinmemektedir; kemik yapım ve yıkımındaki primer bir bozukluk veya renal kalsiyum ve sodyum metabolizmasındaki bir bozukluğa sekonder olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu artmış, kemik rezorpsiyonu artmış ve renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu azalmıştır.⁷ Tedavide üriner kalsiyum atılımını azaltmak için tiazid grubu diüretikler ve osteoporoz varlığında kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu için bifosfonatlar kullanılır. Bifosfonatlar üriner kalsiyum atılımını da azaltmaktadır.

RENAL TÜBÜLER ASİDOZ

Renal tübüler asidoz proksimal tübülde bikarbonat emiliminin azaldığı veya distal tübülün idrarı asidifiye etme kapasitesinin azaldığı bir metabolik asidozdur.⁸ Artmış hidrojen iyonlarının kemik tarafından tamponlanması proksimal renal tübüler

asidozda osteomalazi, distal renal tübüler asidozda osteoporoz ve kırıklarla sonuçlanır. Kemikten net kalsiyum atılımı RANK-L, TNF- α ve prostaglandinlerle ilişkilidir. Renal tübüler asidozda antirezortif tedavinin rolü ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığında osteoporoz ve kırıkların etyolojisi multifaktöriyeldir. Kronik böbrek yetmezliğinde değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir. Kemikteki patolojik değişiklikler renal parankimdeki kayba bağlı olarak kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonuyla ilişkilidir. Renal osteodistrofi olarak tanımlanan bu bozuklukta yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteoskleroz ve osteoporoz klinik olarak karşımıza çıkar. Ayrıca bu hastalarda kas güçsüzlüğü, inaktivite, periferik nöropati gibi nedenlere bağlı olarak düşme ve kırık riski de artmıştır.⁹ Renal osteodistrofinin önlenmesi ve tedavisinde kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlarda tutulmalı, paratiroid hormonu baskılanarak paratiroid hiperplazisi önlenmelidir. Bu amaçla tedavide kalsiyum replasmanı, fosfor bağlayıcı ajanlar, kalsitriol ve bifosfonatlar kullanılmaktadır. Bu yöntemler paratiroid hormonun baskılanmasında yeterli olmaz ise paratiroidektomi önerilir.

HEMATOLOJİK HASTALIKLARA EŞLİK EDEN OSTEOPOROZ

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİ

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, 50 yaş üzeri populasyonun %3'ünden fazlasında bulunan ve her yıl için yaklaşık %1 oranında multipl miyeloma progresyon gösteren asemptomatik bir plazma hücre diskrazisidir. Kemik iliğinde plazma hücre içeriği %10'un altında, monoklonal protein piki 30 g/L ve altındadır ve iskeletal litik lezyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları bulunmaz.¹⁰ Monoklonal protein aşırı üretimi ile kemik döngüsünde oluşan dengesizlik diffüz kemik kaybına sebep olur. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati ve multipl myelom

frajilite kırıklarının yaygın sebepleridir. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati hastalarında osteoporoz, vertebra ve kalça kırık riski artmıştır ve 50 yaş üzeri kalça kırığı olan hastalarda önemi bilinmeyen monoklonal gammopati prevalansı daha yüksektir.^{11,12} Wnt antagonistleri, Dickkopf-1 (DKK-1), çözülebilir frizzled ilişkili proteinler 2 ve 3 (SFRP 2-3) ve sclerostin iskeletal hastalık ve kemik kaybıyla ilişkili bulunmuştur.^{13,14} Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati hastalarında bifosfonat tedavisi önerilmemektedir. Alendronat ve zolendronat kemik mineral dansitesini arttırdığı halde bu ajanların kullanımı ile kırık riskinin azaldığına dair veri bulunmamaktadır.^{15,16}

MULTİPL MYELOM

Multipl myelom klonal plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu, monoklonal immünglobulin üretimi ile karakterize; kemikte litik lezyonlar, hiperkalsemi, renal hasar, anemi ile seyreden plazma hücre diskrazisidir. Myelomlu olguların %80-90'ında iskeletle ilişkili komplikasyonlar görülmektedir. Otonomi kazanmış olan plazma hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi etkileşiminin gelişmesi ve çeşitli sitokinlerin salınımı ile osteoklastik aktivitenin artması ve osteoblastik aktivitenin azalması sonucunda myelom kemik hastalığı ortaya çıkmaktadır. IL-6 ve IL-7 gibi çeşitli sitokinlerin üretimi kemik iliği stromal hücrelerinde RANKL üretiminin artması ve OPG degradasyonunun artmasına yol açar. RANKL/OPG oranının artması ise osteoklast prekürsörleri diferansiyasyonu ve kemik yıkımı ile sonuçlanır.^{17,18} Wnt antagonistleri DKK-1 ve SFRP-2 ekspresyonunda artış, Wnt inhibisyonu üzerinden osteoblastogenezisin azalmasını açıklamaktadır.^{19,20} Bifosfonatlar ve myelom tedavisi osteolizis ve kırık riskini azaltmaktadır.²¹ Denosumab renal metabolizasyonu ve atılımı olmaması sebebi ile renal fonksiyon bozukluğu olan multipl myelom hastalarında kemik komplikasyonlarının önlenmesinde alternatif tedavi seçeneğidir.²²

SİSTEMİK MASTOSİTOZ

Sistemik mastositoz sıklıkla azalmış kemik kitlesi ve osteoporoz ile ilişkili hematolojik bir durumdur. İdiopatik osteoporozu olan erkeklerin kemik bi-

yopsilerinde yaklaşık %9 oranında görülür.²³ Genellikle vertebral kemik kayıpları kalçadan fazladır ve vertebra kompresyon kırıkları daha sık görülür. Hastaların serum triptaz seviyeleri ve 24 saatlik idrar N-metilhistamin ekskresyonu artmıştır ancak tanı c-KIT mutasyonu ve kemik iliğinde mast hücre infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur. Mast hücrelerinin kemik remodeling yüzeylerine yakınlığı ve histamin, prostoglandinler, lökotrienler, IL-1, IL-3, IL-6 gibi sitokinlerin üretimi iskeletal patolojiye katkıda bulunur.²⁴ Alendronat, pamidronat ve zolendronat mastositozlu hastalarda kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik mineral dansitesini artırır.²⁵

BETA TALASEMİ MAJOR

BGLOBİN genindeki mutasyon sonucu beta globin üretimindeki bozukluk ile karakterize genetik geçişli bir hemoglobin sentez bozukluğu olan beta talasemi major tedavisinin birer parçası olan kan transfüzyonları ve demir şelasyon tedavileri osteoporozla ilişkilidir. Artmış kemik rezorpsiyonu ve remodeling ve baskılanmış osteoblastik aktivite talasemi major hastalarında kırık riskini artırır. Bifosfonatlar kemik mineral dansitesini artırır, remodelingi azaltır ancak bifosfonat tedavisinin kırık riskini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.²⁶

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARA EŞLİK EDEN OSTEOPOROZ

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalarının üçte birinde osteoporoz görülür. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir ve çocuklarda gecikmiş kemik gelişimi ve puberte ile ilişkilidir. Hastalar ister semptomatik ister asemptomatik olsun çölyak hastalarında kemik mineral dansitesi azalmıştır ve doku transglutaminaz IgA seropozitifliği osteoporoz ve artmış kalça kırığı riski ile ilişkilidir.²⁷ Azalmış kalsiyum absorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm, TNF-, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin artması kemik rezorpsiyonunun artışından sorumlu olabilir.²⁸ Glutensiz diyet çocuklarda kemik mineral dansitesinin artmasını hatta bazı hastalarda normale gelmesini sağlayabilir. Çölyak hastalarında ne zaman kemik mineral

dansitesi ölçümü yapılması gerektiği ve bunun kırık riskini belirlemedeki değeri konusunda fikir birliği yoktur.²⁸ Glutensiz diyetle birlikte optimal kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Çölyak hastalarında kullanımı yaygın olsa da bifosfonatların etkinliği üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin her ikisi de osteoporoz ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda osteoporoz prevelansı hastalığın şiddetine ve komorbiditelere göre değişkenlik göstermektedir. Hastaların üçte birinden daha fazlasında osteoporoz vardır ve armış vertebra ve kalça kırık riski ile ilişkilidir.²⁹ İnflamatuar barsak hastalığı olan çocuklar doruk kemik kitlesine ulaşamazlar.³⁰ Kemik kaybından hastalık ilişkili inflammatuar aktivite ve tedavi ilişkili yan etkiler sorumludur. Kırık riski Crohn hastalığında ülseratif kolitte olduğundan daha fazladır.³¹ Proinflammatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 seviyeleri inflammatuar barsak hastalıklarında artmıştır.³² Artmış TNF- α seviyeleri kemik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bir anti-TNF- α antikoru olan infliksimabın vertebral kemik mineral dansitesini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.³³ Glukokortikoid tedavisi alanlarda kemik kaybı ve kırık riski artmıştır. Çocuk ve adölesanlarda hayat boyu alınan prednisolonun daha yüksek dozları hem hastalığın daha aktif olması hem de glukokortikoidin etkilerine bağlı olarak daha düşük lomber kemik mineral dansitesi ile ilişkilidir. Crohn hastalarında özellikle ileal rezeksiyonu olanlarda D vitamini eksikliği yaygındır. Düşük kalsiyum alımı ve absorpsiyonu yanı sıra K vitamininin nutrisyonel eksikliği de kemik kaybına katkı sağlar.³⁴ İnflamatuar barsak hastalığı olanlar osteoporoz açısından incelenmeli, yeterli kalsiyum ve D vitamini almaları sağlanmalı, glukokortikoidler mümkün olan en düşük dozda kullanılmalı ve osteoporozu ve kırığı olan hastalar antirezorptif tedavi almalıdır.

GASTRİK BYPASS CERRAHİSİ

Son yıllarda kemik kaybı ile ilişkili cerrahi bir prosedür olan gastrik bypass cerrahisi sayısı oldukça

artmıştır. Osteomalazi ve osteoporoz gastrektominin uzun dönem komplikasyonlarından. Cerrahi teknikler malabsorpsiyona bağlı malnütrisyon, kalsiyum ve D vitamini eksikliği ve buna sekonder hiperparatiroidizme sebep olarak kemik kaybını artırır. Hastalara D vitamini replasmanı yapılmıştır. Gastrik bypass cerrahisi yapılan hastalarda daha düşük kemik mineral dansitesi, artmış osteopeni prevelansı ve vertebral kırıklar vardır ancak osteoporoz ve kırıklar açısından risk tam olarak bilinmemektedir.³⁵ Gastrik bypass cerrahisi yapılan hastalarda, artmış kilo ile ilişkili olarak kemik mineral dansitesi ölçümünde teknik problemler olmaktadır ve bu hastalarda uzun dönem prospektif datalar eksiktir. Bu sebeple cerrahinin kemik mineral dansitesi üzerindeki etkisine karar vermek güçtür.

YEME BOZUKLUKLARI

Anoreksiya nervoza belirgin kilo kaybı, amenore ile birlikte olan hipogonadotropik hipogonadizm, düşük kemik mineral dansitesi ve artmış kırık riski ile ilişkilidir.³⁶ Kortikal ve trabeküler kemik etkilendirilmiş olup doruk kemik kitlesi düşüktür. Kilo alımı ve over fonksiyonlarının geri gelmesi sağlanmalıdır. Oral östrojen-progesteron kombinasyonları erişkin ve adölesanlarda kemik mineral dansitesini arttırmada efektif değildir. Transdermal östrojen ve siklik progesteron replasmanı adölesanlarda kemik yapımını artırarak kemik mineral dansitesini korur. Risedronat da vertebra ve kalça kemik mineral dansitesini artırır ancak üreme çağındaki kadınlarda teratojen etkilerinden dolayı bifosfonat kullanımı konusunda çok dikkatli olunmalıdır.³⁶

HEMOKROMATOZİS VE DİĞER KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Osteoporoz hemokromatozis hastalarının %25-30'unda görülür. Hemokromatoziste osteoporoz görülmesi sekonder hipogonadizm, karaciğer yetmezliği ve D vitamini eksikliği, demirin iskelet üzerine toksik etkisi gibi sebeplere bağlıdır. Hemokromatozis tedavisinin kemik mineral dansitesini iyileştirmedeki etkisi bilinmemektedir. Postmenopozal kadınlarda ve erkek hastalarda osteoporoz tedavisi önerilmektedir.

Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz malnütrisyon, glukokortikoid kullanımı, D vitamini eksikliği, hipogonadizm ve karaciğer transplantasyonunun komplikasyonları ile ilişkilidir.³⁷ Son dönem karaciğer hastalığı olanların %40-60'ında kemik mineral dansitesi osteoporoz veya osteopeni ile uyumludur ve hastaların %25'inde frajilite kırıkları görülür.³⁸

Bifosfonat tedavisi ile kemik mineral dansitesinde artış olduğuna yönelik kanıtlar olsa da kırıkların önlenmesindeki etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.³⁹

Hepatit C yaygın bir hepatit sebebidir ve hastaların %5-20'si siroza progrese olmaktadır. Kronik hepatit C hastalarında siroz yokluğunda bile osteopeni ve osteoporoz görülmektedir.⁴⁰ Mekanizmaları net değildir ancak kronik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Siroz olmayan hepatit C hastalarında kırık riskin arttığına dair kanıt yoktur hatta bazı çalışmalar iyi desteklenmiş hastalarda normal kemik mineral dansitesi olduğunu göstermiştir.⁴¹

ENDOKRİN HASTALIKLARA EŞLİK EDEN OSTEOPOROZ

GLUKOKORTİKÖİD İLE İLİŞKİLİ OSTEOPOROZ

Sekonder osteoporozun en sık görülen sebebi glukokortikoid ile ilişkili osteoporozdur. Endojen hiperkortizolizm de kemik kaybına sebep olmaktadır ancak çoğu glukokortikoid ile ilişkili osteoporoz hastası sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere çeşitli hastalıklar sebebi ile steroid tedavisi almaktadır, sıklıkla altta yatan hastalıkların kendisi de salgılanan inflamatuvar sitokinlerinin kemik remodelingine etkisi ile kemik kaybına ve osteoporozla sebep olmaktadır. Alınan glukokortikoid kümülatif dozu ve süresi kırık riskini belirler. 2,5 mg/gün gibi çok düşük dozda prednizolon alımı dahi vertebral ve kalça kırığı riskin arttırmaktadır ve daha yüksek prednizolon dozları daha yüksek kırık riski ile ilişkilidir.⁴² Premenopozal kadınlar bir dereceye kadar glukokortikoidlerin iskelet üzerine zararlı etkilerinden korunsa da postmenopo-

zal kadınlarda kırık riski daha fazladır. Premenopozal kadınlarda glukokortikoid ile ilişkili osteoporoz tedavisinde alendronat kullanılan bir çalışmada plasebo ve alendronat kullanılan grupların her ikisinde de kırık saptanmamıştır.⁴³ Bunun sebebi glukokortikoid tedavisine başlandığında premenopozal kadınların kemik yapılarının daha sağlıklı olması olabilir. Glukokortikoidlerin tekrarlayan kullanımlarında kırık riski artmakta ve glukokortikoid kesilmesinden sonra kırık riski azalmaktadır. Limitli emilimlerinden dolayı inhale glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri minimaldir. Glukokortikoidler D vitamini kalsiyum absorpsiyonu üzerindeki etkisini bloke eder, serum kalsiyumunu düşürür ve paratiroid hormon seviyesini artırır ancak bu artış hiperparatiroidi seviyesinde değildir ve kemik kaybını açıklamaz. Glukokortikoid tedavisinin başlangıcında artmış kemik yıkımı, kemik mineral dansitesindeki hızlı düşüş ve artmış kırık riskinden sorumludur. Glukokortikoidler, kemik rezorpsiyonunu inhibe eden osteoprotegerin sentezini azaltır, osteoklastogenez için gerekli olan RANKL ve makrofaj uyarıcı faktör reseptör aktivasyonlarını indükler, osteoblast prekürsör hücre replikasyon ve Wnt/ β -catenin üzerindeki etkisiyle diferansiyasyonunu inhibe eder, osteoblast apoptozisini artırır.^{44,45} Glukokortikoidler osteoblast sayısını azaltmakla birlikte, direkt ve iskelet hücrelerinden IGF-1 ekspresyonunu baskılayarak indirekt yoldan matur osteoblast fonksiyonlarını inhibe eder.⁴⁶ Glukokortikoidler ayrıca büyüme hormonu sekresyonunu azaltır, gonadotropin sekresyonlarını azaltır ve östrojen ve testosteron seviyelerinde düşüşle birlikte hipogonadizm ve kemik kaybına yol açar.⁴⁷ Osteositler kemik mikrodedenmelerinin tamirinde rol oynar ve glukokortikoidler osteosit apoptozunu indükler. Kemik mineral dansitesi ve glukokortikoid ile ilişkili osteoporozda kırık riski arasında direkt ilişki gösterilememiş olup bu hastalarda postmenopozal osteoporoz tanı kriterleri kullanılmamalıdır.

Hastaların kalsiyum ve D vitamini replasmanı sağlanmalı ayrıca altta yatan hastalık mümkün olan en düşük glukokortikoid dozu ile tedavi edilmelidir.⁴⁸ Bifosfonatlar glukokortikoid ile ilişkili

osteoporoz önlenmesi ve tedavisinde, teriparatid ise tedavide kullanılır. Alendronat, risedronat ve zoledronat kemik mineral dansitesindeki erken düşüşü önler ve kemik mineral dansitesini artırır.⁴⁹ Vertebral kırık riskini azalttığı gösterilen sadece risedronattır. Diğer bir tedavi seçeneği olan teriparatid lomber vertebra ve total kalça kemik mineral dansitesini arttırmada alendronattan daha etkilidir.

HİPERTİROİDİZM

Normal iskelet gelişimi ve erken yetişkinlik döneminde doruk kemik kitlesine ulaşmak için ötiroidizm önemlidir. Çocukluk dönemindeki tiroid hormon eksikliği bozulmuş kemik gelişimi ve kemik yaşında gerilik ile karşımıza çıkarken hipertiroidizm hızlanmış kemik gelişimi ve ileri kemik yaşı ile ilişkilidir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm osteoporoz ve artmış kırık riski ile sonuçlanır. Tirotoksikoz kemik turnoverını artırıp kemik döngüsünü hızlandırırken hipotiroidizm kemik döngüsünü uzatır. Baskılı serum TSH ve hipertiroidizm öyküsü artmış vertebra ve kalça kırık riski ile ilişkilidir. TSH, direk etkiyle kemik yıkımını inhibe eder, tiroid hormonları tarafından TSH baskılanması kemik kaybına sebep olmaktadır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, tiroksin tedavi süreleri göz önüne alındığında daha ileri yaşlı postmenopozal kadınlar kemik kaybı açısından daha büyük risk altındadır. Sekonder hipertiroidizme bağlı kemik kaybını önlemede net bir tedavi yaklaşımı belirlenememiş olsa da kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Artmış kırık riski olan postmenopozal kadınlarda antirezorptif ajanların kullanımı düşünülebilir.

HİPOGONADİZM

Hipogonadizm hem kadınlarda hem erkeklerde kemik kaybı sebebidir. Prematur menoz ve hipogonadizme sebep olan ilaçlar düşük kemi mineral dansitesi ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Hipogonadizm erkeklerde osteoporozun en yaygın sebebidir ve semptomatik vertebral kırığı olan hastaların %20 kadarında, kalça kırığı olan ileri yaş erkeklerin %50'sinde mevcuttur.⁵⁰ Hem primer

hipogonadizm hem de sekonder testosteron eksikliği osteoporoz ve kırık riskini artırır. Osteoporotik erkekler hipogonadizm açısından semptomatik veya azalmış serbest testosteron seviyeleri ile birlikte asemptomatik olabilir. Androjenler iskelet üzerinde androjen reseptör aktivasyonu üzerinden direkt etki ve östrojene aromatisasyonunu takiben östrojen reseptör- α aktivasyonu üzerinden indirekt etkiye sahiptir. Androjenler ve östrojenler kemik yıkımı üzerinde bağımsız etkilere sahiptir. Testosteron ve 5- α dihidrotestosteron osteoblast gen ekspresyonunu regüle eder ve osteoklastların rezorptif kapasitesini inhibe eder. Seks hormonları iskelet hücrelerinden MCSF, IL-1, IL-6, TNF- α , RANKL ve osteoprotegerin gibi birçok sitokin ve büyüme faktörünün salgılanmasını etkileyerek kemik remodelingine katkıda bulunur.⁵¹ Osteoporozu olan hipogonadal erkeklerde androjen replasman tedavisi ile hem hipogonadal semptomlar kontrol altına alınır hem de özellikle tedavinin ilk yılında daha fazla olmak üzere kemik mineral dansitesini artırır.⁵² Bifosfonatlar hipogonadizmi olsun veya olmasın osteoporotik erkeklerin tedavisinde etkilidir. Düşük testosteron düzeyleri yüksek RANKL düzeyleri ile ilişkili bulunduğu için denosumab da osteoporotik erkeklerin tedavisinde etkili bir ajandır.

HİPERPARATİROİDİZM

Primer hiperparatiroidizm RANKL ekspresyonu ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun artışı ile ilişkilidir. Osteoblast aktivitesinde de artış olabilece de kemik rezorpsiyonunun etkilerini karşılayabilecek yeterlilikte değildir. Primer hiperparatiroidizm kortikal ve trabeküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Paratiroidektomi serum kalsiyum seviyelerini normalize eder ve vertebral ve femoral kemik mineral dansitesini artırır. Bifosfonatlar kemik mineral dansitesini arttırsa da hiçbir ajan serum kalsiyum seviyeleri ile paratiroid hormon seviyelerini düşürmez ve kırıklara ilişkin data bulunmamaktadır. Denosumab primer hiperparatiroidi ilişkili hiperkalsemiyi düzeltir ve paratiroid karsinomu tedavisinde etkilidir.⁵³

DIABETES MELLİTUS

Diyabet ve bozulmuş glukoz metabolizması kemik metabolizması üzerinde zararlı etkilere sahiptir. Tip 1 diyabette kırık riski Tip 2 diyabete göre daha fazladır.⁵⁴ Kırık riski hastalığın süresi ve insülin kullanımı ile artar. Tip 2 diyabette artan IGF-1 ve insülin seviyeleri ile kemik mineral dansitesi artılsa da kırık riski de artar. Diyabetik hastalarda kemik mineral dansitesi kırık riskini öngörmede faydalı değildir ancak trabeküler kemik skorunun kırık riskini öngördüğü gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ile birlikte iyi bir glisemik kontrol sağlanmalıdır. Diyabet tedavisinde kullanılan tiazolidinedionlar adipogenezi artırır, osteoblastogenezi baskılar, osteoklast diferensiyasyonu ve kemik yıkımını artırarak hastalarda kemik kaybı ve düşük kemik mineral dansitesine sebep olur.⁵⁵

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ VE AKROMEGALİ

Büyüme hormonu direk osteoblastlardaki reseptörleri aracılığı ile ve IGF-1 üretimi ile çocuklarda ve adölesanlarda lineer kemik büyümesi ve kemik gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Erişkin dönemde ortaya çıkan büyüme hormon eksikliğinde artmış osteoporoz prevalansı ve vertebral kırıklar bildirilmiştir. Rekombinant insan büyüme hormonu kemik üzerinde bifazik etkiye sahiptir. Başlangıç fazı

artmış kemik rezorpsiyonu ve kemik mineral dansitesindeki azalma ile ilişkiliyken, genellikle tedavinin 6-12. ayından sonraki ikinci faz artmış kemik yapımı ve kemik mineral dansitesi artışı ile karakterizedir.⁵⁶

Akromegali, hastalığın süresi ve serum IGF-1 seviyeleri ile korele olarak artmış kemik remodelingi ve vertebral kırık prevalansı ile ilişkilidir.⁵⁶ Hastaların 3'te 1'inde kemik mineral dansitesi düşüşü olmadan radyolojik olarak vertebra fraktürleri görülür. Akromegali tedavisi ile kemik sağlığında iyileşme olsa da hipogonadizmi ve önceki kırık öyküsü olan hastalarda artmış kırık riski devam etmektedir.

İLAÇ KULLANIMI SONRASI GELİŞEN OSTEOPOROZ

Endokrin sistemi etkileyen ilaçlar ve hormonlar, santral sinir sistemini, immün sistemi, gastrointestinal sistemi etkileyen birçok ilaç, antikoagülanlar ve diüretikler osteoporoz gelişimine sebep olmaktadır. Bunların arasında glukokortikoidler, tiroid hormonları, tiazolidinedionlar, hipogonadizmi indükleyen aromataz inhibitörleri, medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri, antidepresanlar, antikonvülzanlar, kalsinörin inhibitörleri, antiretroviral ajanlar, heparin, loop diüretikleri, proton pompa inhibitörleri sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006;12(4):436-45.
2. Atmaca A. Sekonder osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(2): 47-53.
3. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Martinelli A, Assante R, et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid* 2009; 19(5):437-42.
4. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16(10):1893-8.
5. Urivetzky M, Anna PS, Smith AD. Plasma osteocalcin levels in stone disease. A potential aid in the differential diagnosis of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1988;139(1):12-4.
6. Weisinger JR, Alonzo E, Bellorin-Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz-Martinez V, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996;49(1):244-50.
7. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(4):394-402.
8. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(4): 423-36.
9. Sakhaee K, Gonzalez GB. Update on renal osteodystrophy: pathogenesis and clinical management. *Am J Med Sci* 1999;317(4):251-60.
10. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749-57.
11. Melton LJ 3rd, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004;19(1):25-30.

12. Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, Vicuna M, Favus M. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(7):991-9.
13. Kristensen IB, Christensen JH, Lyng MB, Moller MB, Pedersen L, Rasmussen LM, et al. Expression of osteoblast and osteoclast regulatory genes in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma: only up-regulation of Wnt inhibitors SFRP3 and DKK1 is associated with lytic bone disease. *Leuk Lymphoma* 2014 55(4):911-9.
14. Colucci S, Brunetti G, Oranger A, Mori G, Sardone F, Specchia G, et al. Myeloma cells suppress osteoblasts through sclerostin secretion. *Blood Cancer J* 2011;1(6):e27.
15. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML, Piemonte S, Fassino V, Romagnoli E, et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008;82(6):418-26.
16. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, Flam M, Wong SF, Batuman O, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6289-95.
17. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuhne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003;101(6):2094-8.
18. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003;102(3):1064-9.
19. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2483-94.
20. Roodman GD. Novel targets for myeloma bone disease. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(11):1377-87.
21. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003188.
22. Hageman K, Patel KC, Mace K, Cooper MR. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2013;47(7-8):1069-74.
23. Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EG, Kluijn PM, Hamdy NA. A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone* 2002;31(5):556-61.
24. Theoharides TC, Boucher W, Spear K. Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128(4):344-50.
25. Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Br J Rheumatol* 1997;36(3):393-6.
26. Giusti A. Bisphosphonates in the management of thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review of randomised controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2014;32(6):606-15.
27. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol* 2010;24(2):103-7.
28. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013;5(11):4786-99.
29. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124(3):795-841.
30. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Makitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease—a prospective study. *J Pediatr* 2014;164(6):1436-43.
31. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *J Bone Miner Res* 2013;28(5):1007-13.
32. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. *Gut* 1989;30(6):835-8.
33. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol* 2007;21(10):637-42.
34. Lim H, Kim HJ, Hong SJ, Kim S. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. *J Bone Metab* 2014;21(3):195-203.
35. Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Kaiser GW, Zwirner M, Liebich H, et al. High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg* 1997;174(4):431-8.
36. Faje AT, Karim L, Taylor A, Lee H, Miller KK, Mendes N, et al. Adolescent girls with anorexia nervosa have impaired cortical and trabecular microarchitecture and lower estimated bone strength at the distal radius. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):1923-9.
37. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(3):185-91.
38. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl* 2003;9(11):1166-73.
39. Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2268-74.
40. Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015;60(6):1813-9.
41. Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH, Silva AE, Szejnfeld VL. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013;8(11):e81652.
42. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000.
43. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(5):292-9.
44. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140(10):4382-9.
45. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(10):575-83.
46. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol. Endocrinol* 2001;15(10):1781-9.
47. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1996;81(10):3441-7.
48. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(11):1515-26.

49. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9671):1253-63.
50. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res* 2009;37:123-32.
51. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 1999;140(4):271-86.
52. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2386-90.
53. Camozzi V, Luisetto G, Basso SM, Cappelletti P, Tozzoli R, Lumachi F. Treatment of chronic hypercalcemia. *Med Chem* 2012;8(4):556-63.
54. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006 29(7);1573-8.
55. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J. Clin.Endocrinol. Metab* 2006;91(9):3349-54.
56. Mazziotti G, Chiavistelli S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):171-80.