

ÖSTROJEN EKSİKLİĞİ : ÜREMİK KEMİK HASTALIĞINDA ETKİLİ Mİ?

OESTROGEN DEFICIENCY: DOES IT HAVE A ROLE IN UREMIC BONE DISEASE?

Kuddusi Cengiz

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü- SAMSUN

ÖZET

Hormonal değişikliklerin üremik kemik hastalığına etkisini araştırmak amacıyla; ortalama yaşları 38.4 2.9 yıl ve 4.6 0.6 yıldan beri düzenli hemodiyalizde olan 30 bayan hasta ve 18 sağlıklı kişide, serum estradiol (E2), Prolaktin (PRL), LH, FSH, beta 2-Mikroglobulin (B2-M), PTH, Ca, P düzeyleri ve tiroid fonksiyonları (TT3, TT4, fT3, fT4 ve TSH) çalışıldı. Hormonal değişikliklerin, kemik metabolik parametrelere etkisi araştırıldı.

Hasta grubunda, serum E2, FSH, TT4, fT4 ve Ca düzeyleri kontrol grubuna oranla önemli derecede düşük, serum PRL, B2-M, PTH ve P değerleri önemli derecede yüksekti ($P < 0.01$). Serum LH, TT3, fT3 ve TSH düzeyleri bakımından gruplar arası fark yoktu ($P > 0.05$). Hasta grubunda serum E2 düzeyinin azalması ile serum B2-M ve PTH artışı arasında yakın bir ilişki mevcuttu ($r = -0.5, p < 0.01$; $r = -0.6 p < 0.001$). Hemodiyalizdeki hipöstrojenemik kadınlar, katabolik kemik parametrelerine sahiptirler. E2 eksikliği, hemodiyaliz hastalarında görülen kemik hastalığının oluşumunda ve/veya ilerlemesinde etkili olabilir. Hipöstrojenemik bayan hastalara, klasik tedaviye ilave olarak siklik östrojen tedavisi önerilebilir. Kapsamlı ve kontrollü çalışmalar, sonuçlarımızı destekleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Östrojen eksikliği, Üremik kemik hastalığı

GİRİŞ

Hemodiyalizdeki kadın hastalar, üremik kemik hastalığına yakalanmaları yanısıra, postmenapozal osteoporoz riski altındadırlar. Üremik kemik hastalığı, postmenapozal osteoporosis ile daha komplike hale gelebilir. Çoğu diyaliz hastası, oligomenoreik ve hipöstrojenemiktir (1). Kemik remodeling, hormonal ve lokal faktörlerle düzenlenen karışık bir işlem olup, B2-M bu sistemde mediatördür (2). Üremik hastada hipotalamik-hipofiz-tiroid ve gonadal aksda bozukluk olup, çoğu hormonların metabolizmaları bozulmuştur

ABSTRACT

Serum estradiol (E2), prolactin (PRL), LH, FSH, B2-M, PTH, Ca phosphorus (P) levels and thyroid function tests (TT3, TT4, fT3, fT4 and TSH) were studied. The relationships between hormonal changes and bone metabolic parameters were investigated. Thirty women patients with uremia on maintenance hemodialysis and eighteen healthy subjects as controls were studied. The patients mean age was 39.4 2.9 years. Average time on dialysis was 4.6 0.6 years.

In the patients serum E2, FSH, TT4, fT4 and Ca levels were significantly lower, serum PRL, B2-M, PTH and P levels were significantly higher than in the controls ($p < 0.001$). Serum LH, TT3, fT3 and TSH levels were not different between the patient and the control groups ($p > 0.05$). There was a close relationship between decreasing serum E2 and increasing serum B2-M, and PTH levels in the patients ($r = -0.5, p < 0.01$; $r = -0.6 p < 0.01$). Hypoestrogenemic women on hemodialysis had high values of bone catabolic parameters. Hypoestrogenemia might contribute to increase of bone metabolic changes which were already very accelerated due to secondary hyperparathyroidism. Cyclic estrogen therapy might be necessary for uremic bone disease. Further controlled studies will clarify this study.

Key Words: Oestrogen deficiency, Uremic bone disease

(3). Hormonal değişikliklerin üremik kemik hastalığına etkisini araştırmak amacı ile bu çalışma planlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, ortalama yaşları 39.4 2.9 yıl (15-65) olan ve 4.6 0.6 yıldan beri düzenli hemodiyalizde olan 30 bayan hasta ve ortalama yaşları 45.8 2.9 yıl (24-61) olan 18 sağlıklı bayanda serum östradiol (E2), prolaktin (PRL), LH, FSH, B2-M, PTH, Ca, P düzeyleri ve tiroid fonksiyonları (TT3, TT4, fT3, fT4 ve TSH) çalışıldı. Yaş bakımından hasta ve kontrol gru-

bu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalar ortalama 5.9 1.1 yıldan beri adet görmüyorlardı. Tüm hastalar haftada üç kez ve ihtiyaçlarına göre 4-6 saatlik diyaliz tedavisi görüyorlardı. Tüm hastalar alimünyum hidroksit, B ve C vitaminleri almaktaydılar. Çalışmaya diabetik hasta alınmadı. Tek bir hasta hipertansifti ve kalsiyum kanal blokeri ile tedavi edilmekteydi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda hormon düzeylerini etkilediğini bildiğimiz hiç bir ilaç kullanılmadı. Tüm analizler tek merkezde ve her birisi için uygun kitler kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Hasta grubunda serum E2, FSH, TT4, (T4 ve Ca düzeyleri kontrol grubuna oranla oldukça düşük, serum PRL, B2-M, PTH ve P seviyeleri ise önemli derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$, **Tablo 1**). Serum LH,

Tablo1: Hasta ve Kontrol grubuna ait Laboratuvar Değerleri

Groups	E2 pg/ml	PRL ng/ml	FSH mIU/ml	LH mIU/ml	B2-M ng/ml	PTH pg/ml	Ca mg/dl	P mg/dl	TT3 ng/dl	TT4 g/dl	m PG/ml	IT4 ng/dl	TSH IU/ml
Patient n=30	35.3 3.8	47.7 7.2	6.5 1.2	14.7 3.4	19.842.5 560.2	790.2 127.7	9.1 0.3	5.5 0.3	92.1 6.1	6.5 0.3	2.1 0.1	0 9 0 1	19 0 2
Control n=18	178.0 5.8	10.2 0.6	12.5 0.7	120	190.3 88.9	34.9 33	9.6 1.1	3.4 0.1	103.2 2.2	85 0.4	2.8 0.2	8.5 0.4	1.8 1.1
P value	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	0.001	<0.05	<0.00!	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05

TT3, FT3 ve TSH düzeyleri bakımından gruplar arası fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda serum E2 düzeyinde azalma ile serum B2-M ve PTH düzeylerinde artış arasında bir ilişki mevcut iken, serum PRL düzeylerindeki artış ile serum B2-M ve PTH düzeyleri arasında bir ilişki yoktu (Sırayla $p < 0.001$, $p > 0.05$, **Tablo 2**).

Tablo 2. PTH ile E₂ ve β_2 -M arası ilişki

	mean	Korelasyon katsayısı	p-değeri
E2	35.3 3.7		
P2-m	19842.5 560.2	-0.5	$p < 0.01$
PTH	790.2 127.7	$r = -0.6$	$p < 0.001$

TARTIŞMA

Hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek hastalarında hipo-talamik-hipofiz-tiroid ve gonadal aksda bozukluk olup, çoğu hormonların metabolizmaları bozulmuştur (3). Hemodiyaliz tedavisi gören üremik kadın hastaların çoğu erken yaşlarda oligomenoreik ve

hipoöstrojenemiktirler (1). Bu yüzden, hemodiyaliz tedavisi gören üremik kadın hastalar yalnızca üremik kemik hastalığına değil aynı zamanda postmenapozal osteoporoz riskindedirler. Postmenapozal osteoporoz, üremik kemik hastalığına katkıda bulunarak onu daha komplike hale getirebilir.

Postmenapozal kadınlarda primer hiperparatiroidi nadir değildir (4). Gallagher ve Nordin, hiperparatiroidi post menapozal kadınlara östrojen vermekle serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin azaldığını gözlemiş, PTH inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunun azaldığını göstermiş ve yaşlı postmenapozal kadınlarda hiperparatiroidinin medikal tedavisinde östrojen tedavisini önermişlerdir (5).

Östrojen eksikliğinde matür osteoklast prekürsörlerinin rezorptif aktiviteleri artarak kemik kaybı artar. Yine, östrojen eksikliği interleukin-1 (İL-1), IL-6, IL-11 ve tümör nekrosis faktör (TNF) sekresyonu ve osteoklast prekürsörler artar (1, 6). Postmenapozal osteo-

porozda, östrojen replasman tedavisi, kemik kitlesinin stabilizasyonunu sağlar ve ileride kemik kaybını önler. Seks steroidleri direk olarak paratiroid gland'a etki ederek PTH' yi artırır. Siklik PTH kemiğe anabolik etki yaparken devamlı PTH kemiğe katabolik etki yapar.

Siklik östrojen tedavisi, bir yandan direk olarak kemik hücrelerine etki ederek bir yandan da siklik olarak PTH konsantrasyonunu artırarak kemiğe anabolik etki yapar (6).

Literatürde, hormonal değişikliklerin üremik kemik hastalığına etkisini gösterir tek bir yayın olup, bunda: hiperprolaktineminin kemik metabolik değişikliklerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir (7).

Çalışmamızda, hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek hastalarında, serum E2 seviyesinin azalması ile serum B2-M ve PTH seviyelerinin artışı arasında yakın bir ilişki mevcuttu. Hemodiyaliz tedavisi gören hipoöstrojenemik bayan hastalar, yüksek değerlerde kemik katabolik parametrelerine sahiptirler. Östrojen eksikliği, hemodiyaliz tedavisi gören kadın hastalarda mevcut olan üremik kemik hastalığını artırarak, kemik metabolik değişikliklerini hızlandırabilir, he-

modiyaliz tedavisi gören hipoöstrojenemik, üremik bayan hastalara klasik tedavilerine ek olarak siklik östrojen tedavisi önerilebilir. Yapılacak kontrollü çalışmalar bu çalışmayı doğrulayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Silver J, Epstein E, Naveh-many T. Oestrogen deficiency-does it have a role in the genesis of skeletal problems in dialysed women? *Nephro! Dial Transplant* 11: 565-574, 1966.
2. Sprague MS, Popovtzer MM: Is B2-microglobulin a mediator of bone disease. *Kidney Int.* 7: 1-6, 1995.
3. Ramirez G, Bittle AP, Sanders H: Hypothalamo-Hypophyseal Thyroid and Gonadal Function before and after Erythropoietin Therapy in Dialysis Patients. *J. Clin Endocrinol Metab.* 3: 517-524, 1992.
4. Heath H. III, Hodgson SF, Kennedy MA: Primary hyperparathyroidism: incidence, Morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193.
5. Gallagher JC, Nordin BEC: treatment with Oestrogens of primary Hyperparathroidism in Post-menopausal women. *The Lancet* 1: 503-507, 1972.
6. Horowitz M: Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 260: 626-627, 1993.
7. Petrovic MS, Prelevic CM, Balint-Peric LJA, Radmilovic AV: The effect of hyperprolactinemia on biohumoral parameters of bone metabolism in women of reproductive age chronic hemodialysis. *Srp Arh Celak lek.* 120(1-2): 1-18, 1992.