

Yaşlılarda Serum Homosistein Düzeyi ile Osteoporoz Arasında İlişki Var mı? Is There a Relationship Between Serum Homocysteine Level and Osteoporosis in Older Adults?

Mehmet Selman Öntan¹ , Özge Dokuzlar² 

¹Yusufeli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Artvin, Türkiye
²Geriatric Bilimler Derneği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Osteoporoz ilerleyen yaşla sıklığı artan, çok sayıda morbidite, mortalite ve artan sağlık harcamalarına yol açan bir sorundur. Homosistinüri hastalarında erken yaşta görülen osteoporoz serum homosistein düzeyi ile osteoporoz arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmanın amacı, yaşlı erişkinlerde serum homosistein düzeyi ile osteoporoz arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 65 yaş ve üzeri dosyalarında eş zamanlı dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ve serum homosistein seviyesi olan 168 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarında yer alan demografik veriler, DEXA ölçümleri, serum homosistein düzeyi ve laboratuvar analizleri kaydedildi. Retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 75,79±7,40 yıl ve %74,4'ü kadın idi. 67 hastada osteoporoz, 80 hastada osteopeni saptandı. Kontrol, osteopeni ve osteoporoz gruplarında serum homosistein düzeyleri sırası ile 15,01±5,84, 15,42±7,09 ve 15,61±7,88 mmol/L idi. Vitamin B12, Folat, Vitamin D ve TSH düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinin karıştırıcı etkileri ortadan kaldırıldıktan sonra artmış serum homosistein düzeyleri ile osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptandı (OR:1,114; p<0,05). Diğer sonuçlarda ise istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmadı.

Sonuç: Yüksek serum homosistein düzeylerinin yaşlı erişkinlerde sık ve önemli bir sorun olan osteoporoz riskini artırdığı saptanmıştır. Bu sonuçların desteklenmesi ve nedenlerinin aydınlatılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Homosistein, osteopeni, osteoporoz, yaşlı

ABSTRACT


Aim: Osteoporosis is an important clinical condition that is quite common in older adults and is related to many morbidities, mortality, and increased healthcare costs. Early osteoporosis in patients with homocystinuria suggests that there may be a relationship between serum homocysteine level and osteoporosis. The aim of this study is to investigate whether there is any relationship between serum homocysteine level and osteoporosis in older adults.

Material and Methods: The study included 168 patients aged 65 years and older who have simultaneous dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and serum homocysteine levels. Demographic data, DEXA measurements, serum homocysteine level, and laboratory analysis in the patients' files were recorded. The study was designed as a retrospective and cross-sectional study.

Results: The average age of the participants was 75.79 ± 7.40 years, and 74.4% of them were women. Osteoporosis and osteopenia were diagnosed in 67 and 80 patients, respectively. Serum homocysteine levels in the control, osteopenia, and osteoporosis groups were 15.01 ± 5.84, 15.42 ± 7.09, and 15.61 ± 7.88 mmol/L, respectively. There was no significant difference in Vitamin B12, Folate, Vitamin D, and TSH levels between the groups. After the confounding effects of age, gender, and body mass index were eliminated between the groups, a significant relationship was found between increased serum homocysteine levels and osteoporosis (OR:1.114; p <0.05). There was no statistically significant change in other results.

Conclusion: It has been determined that high serum homocysteine levels increase the risk of osteoporosis, which is a common and significant problem in older adults. Prospective studies are needed to support these results and clarify the reasons.

Keywords: Homocysteine, older adults, osteopenia, osteoporosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge Dokuzlar 

E-posta / E-mail: ozgedokuzlar@gmail.com

Adres / Address: Geriatric Bilimler Derneği, Kazım Dirik Mah. Sanayi Cad. No:33/508 Bornova, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone: +90 232 412 43 41

Geliş Tarihi / Received: 18.04.2021 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.04.2021

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (1). 2010 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre 65 yaş üzerinde osteoporoz prevalansı %33,7 olarak saptanmıştır (2). Osteoporozun en önemli sonuçlarından biri ise morbidite, mortalite, sağlık harcamalarında önemli artışa yol açması nedeni ile kalça kırıklarıdır (3,4). Diğer yandan, osteoporoz yaşlılarda sarkopeni, kırılabilirlik, polifarmasi, demans gibi pek çok geriatrik sendromla birlikteliği gösterilmiş önemli bir sağlık sorunudur (4-6). Tüm bu olumsuz sonuçlar osteoporozun nedenlerinin aydınlatılması, erken tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır (7). Osteoporoz gelişiminde seks steroidleri, tiroid fonksiyon bozuklukları, malnutrisyon, kronik hastalıklar, düşük D vitamini düzeyi gibi iyi bilinen pek çok faktör olsa da halen alitta yatan mekanizmalar araştırılmaktadır (8). Nadir görülen, serumda artan homosistein düzeyleri ile karakterize, otozomal resesif bir hastalık olan homosisteinüride de erken yaşta osteoporoz ve kemik kırıkları görülmesi, homosisteinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur (9).

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir (10). B12 vitamini, B6 vitamini ve folat gibi nutrisyonel faktörler homosistein metabolizmasında kofaktörlerdir ve vitamin alımları plazma homosistein düzeylerini ters yönde etkileyebilir (9). Nutrisyonel faktörler, genetik, yaş, cinsiyet serum homosistein düzeylerini etkileyebilen bazı faktörlerdendir (10). Günümüzde hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan hafif düzeyde artmış plazma homosistein düzeyleri sık görülen bir durumdur (11). Hiperhomosisteineminin, aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar, bilişsel bozukluklar gibi pek çok hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu kabul

edilmektedir (11). Son yıllarda özellikle ilerleyen yaşla sıklığı artan hiperhomosisteineminin osteoporoz ve kalça kırığı ile ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır. (12). Bu nedenle, bu çalışmada yaşlılarda serum homosistein düzeyi ile osteoporoz arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

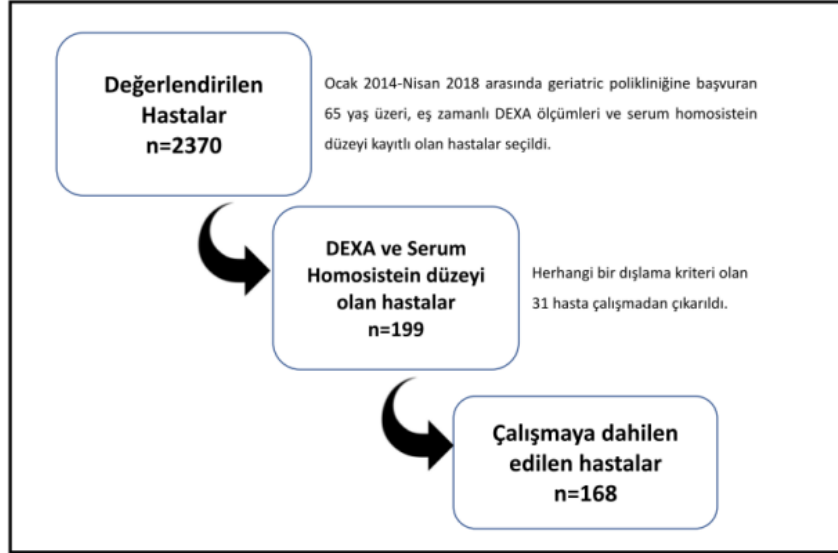
Çalışma için Ocak 2014-Nisan 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran, 65 yaş ve üstü, ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılmış 2370 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyasında eş zamanlı dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ve serum homosistein seviyesi olan 199 hasta belirlendi. Dışlama kriterleri olan 31 hasta dışlandıktan sonra toplam 168 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri

- 65 yaşın altında olmak,
- Çalışmaya katılmayı reddetmek,
- Kemik metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olmak (ör: Hiperparatiroidizm, osteomalazi, Paget hastalığı, hipertiroidizm, vb.),
- Akut serebrovasküler olay, gastrointestinal kanama, sepsis, akut böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, akut karaciğer yetmezliği ve akut solunum yetmezliği gibi genel sağlık durumlarını bozabilecek ciddi hastalık geçmişi olmak.

Hasta özellikleri

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), kronik hastalık öyküsü (hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, tiroid hastalığı, osteoporoz, demans), Charlson komorbidite indeksi ve kullanılan ilaç sayısı hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların aynı cihaz kullanılarak



Şekil 1. Çalışmaya hasta seçimi akış şeması

belirlenen kilo (kg), boy (cm), Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümleri kaydedildi.

Laboratuvar Bulguları

Tiroid uyarıcı hormon (TSH), vitamin B12 ve folik asit dahil olmak üzere laboratuvar testleri Diagnostic Modular Systems Autoanalyzer (Roche E170 ve P-800, İsviçre) kullanılarak analiz edildi. Serum 25-OH D vitamini, Cobas e601 otoanalizöründe (Mannheim, Almanya) radyoimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Plazma homosistein düzeyleri ise solid faz yarışmalı kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemiyle Immulite 2500 cihazında (Siemens Diagnostics, A.B.D.) ölçüldü.

Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı için lomber omurga ve femur boynu DEXA ölçümünde elde edilen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) kullanılarak tarandı ve bu alanlardaki T skorları hesaplandı. DEXA'dan elde edilen sonuçlara göre femur boynu veya lomber omurgada T skoru -1,0 ile -2,5 arasında olan hastalara osteopeni, T skoru -2,5 ve altında olan hastalara ise osteoporoz tanısı konuldu. Diğer hastalar ise kontrol grubu olarak tanımlandı (13).

Çalışmanın Etik Boyutu

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun

13.07.2017 tarih 3451-GOA protokol nolu kararı ile uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Windows 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) paket programı ile yapıldı. Tablo I'de yapılan tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma veya yüzde olarak verildi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler tek yönlü ANOVA ve ardından post-hoc testler ile analiz edilmiş ve normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi (Tablo II). Tablo III'de osteopeni ve osteoporoz gruplarını kontrol grup ile karşılaştırmak ve olasılık oranlarını (OR) hesaplamak için multinominal lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tablo III'de verilen tüm sonuçlarda yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapıldı. $p < 0.05$ sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 168 hastanın yaş ortalaması $75,79 \pm 7,40$ yıl idi. Hastaların %74,4'ü kadın ve %25,6'sı erkekti. Katılımcıların 21'inde osteopeni ya da

osteoporoz saptanmazken, 80 hastada osteopeni, 67 hastada osteoporoz saptandı. Hastaların eğitim durumları, ilaç sayısı, komorbid hastalıkları, Charlson komorbidite indeksi ve vücut kitle indeksi ortalamaları Tablo I'de özetlendi.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	75,79±7,404
Cinsiyet % (kadın/erkek)	74,4/25,6
Eğitim durumu (yıl)	6,68±4,507
İlaç sayısı	6,20±3,663
Diyabet	%34,6
Hipertansiyon	%66,0
Kalp yetersizliği	%7,7
Demans	%28,3
Charlson Komorbidite İndeksi	1,37±1,337
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,53±6,308

Kontrol, osteopeni ve osteoporoz grupları arasında homosistein düzeyleri sırasıyla 15,01±5,84, 15,42±7,09 ve 15,61±7,88 mmol/L saptandı. Homosistein, Vitamin B12, Folat, Vitamin D ve TSH düzeyleri gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo II). Ancak gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinin karıştırıcı etkileri ortadan kaldırıldıktan sonra artmış serum homosistein düzeyleri ile osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptandı (OR:1,114; p<0,05). Diğer sonuçlarda ise istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo III).

TARTIŞMA

Bu retrospektif kesitsel çalışmada artan serum homosistein düzeylerinin yaşlı erişkinlerde sık

ve önemli bir sorun olan osteoporoz riskini artırdığı saptanmıştır. Serum homosistein düzeyi ile osteopeni arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Osteoporoz, yaş ile sıklığı artan morbidite ve mortaliteye yol açabilen önemli bir sağlık sorunudur (3,4). Çalışmamızda 65 yaş üzerinde osteoporoz prevalansı %39,9 olarak saptandı. Bu sonuç ülkemizde 2010 yılında yapılan ve 65 yaş üzeri osteoporoz prevalansı %33,7 olarak saptanan FRAKTÜRK çalışması sonuçlarına yakındır (2). Çalışmamızda osteoporoz prevalansının daha yüksek olması katılımcıların herhangi bir nedenle geriatri poliklinik başvurusu olan yaşlı bireyler arasından seçilmesi olabilir.

Osteoporoz ve serum homosistein düzeyleri arasında negatif bir ilişki olabileceği ilk olarak homosistinüri hastalarında erken yaşta görülen osteoporoz ve kemik fraktürleri nedeni ile düşünülmüştür (11). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır. Zhou ve arkadaşları 70-85 yaş arası toplumda yaşayan 1213 yaşlı erişkini kapsayan 5 yıllık çalışma sonucunda yüksek serum homosistein düzeylerinin düşük KMY ile ilişkili olduğunu bildirdiler (14). Ayrıca homosistein düzeyi en yüksek grupta bu ilişki en belirgin idi (14). Yine Kim ve arkadaşlarının 30 yaş üzeri 460 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları 3 yıllık takip çalışmasında serum homosistein düzeyleri ile KMY ilişkili idi ve en yüksek kemik doku kaybı serum homosistein düzeyi en yüksek olan grupta görüldü (15). Diğer yandan van Meurs ve arkadaşları 2,7 yıllık bir takip çalışmasında homosistein düzeyi ile kırık riski arasında ilişki saptamadılar (11). Bu çalışmada

Tablo II. Laboratuvar verilerinin osteopeni ve osteoporoz ile ilişkileri

Parametreler	Kontrol (n:21)	Osteopeni (n:80)	Osteoporoz (n:67)	p
Homosistein (mmol/L)	15,01±5,84	15,42±7,09	15,61±7,88	0,633
Vitamin D (ng/mL)	17,38±8,14	19,32±14,78	19,26±15,67	0,957
Vitamin B12 (pg/mL)	378,72±282,43	385,75±314,63	498,21±423,30	0,492
Folat (ng/mL)	8,05±4,60	9,09±4,92	8,00±4,50	0,380
TSH (µIU/mL)	1,73±1,19	2,36±6,27	1,70±1,41	0,635

Tablo III. Laboratuvar verilerinin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapıldıktan sonra osteopeni ve osteoporoz ile ilişkileri

Parametreler	Osteopeni			Osteoporoz		
	OR	p	95% CI	OR	p	95% CI
Homosistein (mmol/L)	1,093	0,079	0,990-1,208	1,114	0,044	1,003-1,236
Vitamin D (ng/mL)	1.019	0,541	0,960-1,082	0,996	0,905	0,937-1,082
Vitamin B12 (pg/mL)	1,000	0,863	0,998 -1,003	0,985	0,786	0,987-1,002
Folat (ng/mL)	1,133	0,168	0,949-1,353	1,066	0,465	0,888-1,279
TSH (µIU/mL)	0,998	0,970	0,876-1,136	0,940	0,540	0,773-1,145

TSH: Tiroid stimulan hormon, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

ise serum homosistein seviyelerinin her 1 mmol/L artışında osteoporoz riskinin 1,114 kat arttığı saptandı. Her ne kadar homosistein düzeyleri ile osteoporoz ve osteoporotik kırık riski arasındaki nedensellik halen çok açık değilse de homosisteinin kemik dokusunda kollajen çapraz bağlarının ve fibrillerin oluşumu ve formasyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ek olarak, homosistinüri hastalarının serumlarında normal kontrollere göre daha düşük miktarlarda kollajen çapraz bağları bulunmuştur (11). Yine yüksek serum homosistein düzeyleri ve oksidatif stresin osteoklast oluşumunu artırdığı düşünülmektedir (10). Ayrıca homosistein metabolizmasında önemli rol oynayan B12 vitamini ve folik asidin serum seviyelerinin de osteoporoz ile ilişkili olduğu konusunda çelişkili yayınlar olsa da çalışmamızda herhangi bir ilişki saptanmamıştır (16). Diğer yandan, osteoporozu önlemek için optimal D vitamini seviyeleri gerekli olmasına rağmen, bu çalışmada serum D vitamini düzeyi ile osteopeni ve osteoporoz arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, kliniğimizde hastaların periyodik olarak serum D vitamini düzeyi için taranmaları ve uygun şekilde tedavi almaları ya da D vitamini yeterli seviyeye yükseltile bile azalmış D vitamini reseptör yanıtı ile ilgili olabilir (17).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi çalışmanın kesitsel ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bunun yanı sıra hastaların osteoporoz için tedavi alıp almadıklarına dair verimiz yoktu. Ayrıca

osteoporoz her iki cinsiyet için önemli bir sorun olsa da kadınlarda osteoporoz taramaları daha erken yaşta başladığı için kadın hasta sayımız daha yüksek idi. Ancak bu kısıtlılığı tüm analizlerde cinsiyete göre düzeltme yaparak ekarte ettik.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları yüksek serum homosistein düzeyinin osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu işaret etmektedir. Bu durum, serum homosistein seviyelerini düşürmek için ek müdahalelerin faydalı olup olmayacağı konusunda yeni çalışmalara ufuk açabilir.

Çıkar Çatışması ve Fonlama

Yazı için finansal destek alınmamıştır.

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2017 tarih 3451-GOA protokol nolu kararı ile uygun bulunmuştur.

Yazarların Makaleye Katkıları

Çalışma konsepti ve tasarımı: MSÖ, ÖD; Veri toplama: MSÖ; Veri analizi ve yorumlama: MSÖ, ÖD; Yazı taslağı: MSÖ, ÖD; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖD; Son onay ve sorumluluk: MSÖ, ÖD.

KAYNAKLAR

1. Cosman F, Beur SJ de, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;5(10):2359–81.
2. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarimak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK Study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949–55.
3. Christensen L, Iqbal S, Macarios D, et al. Cost of fractures commonly associated with osteoporosis in a managed-care population. *J Med Econ.* 2010;13(2):302–13.
4. Bliuc D, Niguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301(5):513–21.
5. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, et al. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: A population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1689–96.
6. Öntan MS, Dokuzlar O, Ates Bulut E, et al. The relationship between osteoporosis and sarcopenia, according to EWGSOP-2 criteria, in outpatient elderly. *J Bone Miner Metab.* 2021. doi: 10.1007/s00774-021-01213-6.
7. Zhou Q, Zhu L, Zhang D, et al. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Dis Markers.* 2016;2016:7067984.
8. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2781–90.
9. Leboff MS, Narweker R, LaCroix A, et al. Homocysteine Levels and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1207–13.
10. Salari P, Larijani B, Abdollahi M. Association of hyperhomocysteinemia with osteoporosis: a systematic review. *Therapy.* 2008;5(2):215–222.
11. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2033–41.
12. Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(4):355–62.
13. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis At Primary Health. 2004;(May 2004):5-7. <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>, Erişim Tarihi: 10.04.2021
14. Zhu K, Beilby J, Dick IM, et al. The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women. *Osteoporos Int.* 2009;20(7):1183–91.
15. Kim B-J, Koh J-M, Ahn SH, et al. High serum total homocysteine levels accelerate hip bone loss in healthy premenopausal women and men. *Bone.* 2013;52(1):56–62.
16. Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women. *Acta Reumatol Port.* 2015;40:355–62.
17. Alak ZS, Bulut EA, Dokuzlar O, et al. Long-term effects of vitamin D deficiency on gait and balance in the older adults. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3756–62.