

Kronik Karaciğer Hastalığında Osteoporoz

Dr.H.Önder ERSÖZ, Dr.A.Nurdan TÖZÜN

Kronik karaciğer hastalığında.özellikle primer ve sekonder bilier sirozlarda ve hemokromatozis hastalığında belirgin kemik patolojileri, hepatoselüler hastalıklara oranla daha fazla gözlenmektedir (1-8).

Karaciğer hastalarında osteoporoz, osteomalazi veya her iki patoloji birden görülebilir. Önceleri osteomalazinin daha sık görüldüğü ileri sürülmüşse de asıl belirgin olan patoloji osteoporozdur. Osteomalazi genellikle kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında tabloya eşlik eder. Kolestatik sarılıklarda bir yıldan fazla süren kolestaz osteomalazi görülmektedir (9).

Kronik karaciğer hastalıklarında, osteoporoz gelişiminin nedenleri tam manası ile anlaşılabilmiş değildir. Ancak bu hastalarda karaciğer D vitamini metabolizmasında bir bozukluk olmadığı, osteoporoz gelişimi ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmadığı ve D vitamini tedavisi ile osteoporoz gelişiminin durmadığı bilinmektedir (10-14).

1984 ve 1985 yıllarında.iki temel histomorfometrik ve biyokimyasal çalışmada, hepatik osteopati gelişiminde iki farklı mekanizma ortaya atılmıştır.

Cuthbert grubunun PBC hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada, histomorfometrik olarak osteomalazi veya osteoporoz gelişmemiş bir grup hastada kemik rezorpsiyon alanında ve irdarda hidroksipirolin itrahında belirgin artış saptanmış ve hepatik osteopati gelişiminde, erken dönemde artan kemik dönüşümünün sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (15).

Hodgsonve arkadaşlarının yine PBC hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada ise belirgin osteoporoz bulunan hasta grubunda idrar hidroksipirolin itrahi ve histomorfometrik olarak kemik rezorpsiyonu normal bulunurken, kemik formasyonunu gösteren kan osteokalsin düzeyleri ve histomorfometrik çalışmalarda osteoblast fonksiyonlarının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (1).

Bugün kabul edilen genel görüş, karaciğer sirozu hastalarında osteoporoz gelişiminde esas bozukluğun osteoblastik aktivitenin supresyonu olduğudur. Osteoblast fonksiyonlarının bozulması sonucunda kemikte mineral apozisyon hızı azalmakta, oluşan osteoidin olgunlaşma süresi uzamakta ve matriks sentezi azalmaktadır. Matriks sentezinin azalmasına paralel olarak osteoid alanı ve genişliği azalmaktadır. Bütün bu bozukluk sonucu hücre ve doku düzeyinde kemik oluşumu yavaşlamaktadır. Sonuç olarak trabeküler plak kalınlığında bir azalma ve trabeküler osteoporoz ortaya

çıkılmaktadır. Bu süreçte kemik rezorpsiyonunda.PBC hastalarda ise alkolün renal etkileri ile idrarda magnezyum,kalsiyum ve çinko kaybı suçlanmaktadır (2,16-18).

Literatürdeki geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, hem PBC hastalarında, hem de alkolik karaciğer hastalarında.kronik karaciğer hastalığı süreci içerisinde,karaciğer sirozu gelişiminin osteoporoz açısından en belirgin risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4,5,19).

Karaciğer pek çok yönden kemik metabolizması ile doğrudan ilişkilidir. D vitamini metabolizması ve depolanması; safra tuzları sentezi ve sekresyonu yoluyla, vitamin D.vitamin K ve kalsiyum absorpsiyonunun düzenlenmesi; çeşitli kalsitropik hormonlar ve kemiği etkileyen diğer hormonların metabolizasyonu ve kemik matriks sentesinde yer alan albumin ve alfa-HS-protein gibi proteinlerin sentezi karaciğer fonksiyon bütünlüğü ile ilişkilidir (16,17,20). Yapılan çalışmalarda, karaciğerde D vitamini hidroksilasyonunun bozulmadığı ancak hastalarda yetersiz beslenme ve güneş ışığı alımına bağlı nisbi bir D vitamini yetersizliği olabileceği gösterilmiştir (21). Kalsiyum alımı ve emilimi için de aynı sonuçlar geçerlidir. Karaciğer hastalarında kemik metabolizmasından sorumlu pek çok hormon etkilenmektedir. Özellikle hipogonadizm osteoporoz açısından belirgin bir risk oluşturmaktadır (4,5). insulin benzeri büyüme faktörleri de karaciğerden sentezlenmekte ve kemik kütlelerinin korunmasında belirgin etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer sirozu hastalarında bu faktörlerin sentezinde belirgin bir bozulma olduğu gösterilmiştir (22,23). Ayrıca karaciğer sirozu hastalarında parathormon metabolizmasının da bozulduğu ve hiperparatiroidizm geliştiğini gösteren yayınlar vardır (24,25).

Ersöz ve arkadaşlarının, bu sayımızda yayın'anan, child A ve B evresinde, posthepatitik karaciğer sirozu hastalarının osteoporoz insidansı ve kemik metabolizması göstergelerinin karşılaştırılması yoluyla, vaka kontrollü olarak yapılan çalışmaları, araya giren hiçbir faktör olmadan, kolestaz veya alkol gibi, karaciğer hücre hasarı ve kemik metabolizması arasındaki direkt ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir. Erken evrede karaciğer hasarı olan bu hasta grubunda, DEXA ile yapılan tüm beden ve lomber kemik minerali ölçümlerinde, kontrol grubuna göre belirgin bir değişik yani kemik kütle kaybı olmamasına rağmen kemik metabolizma göstergelerinde belirgin değişiklikler bulunmuştur.

Özellikle kemik formasyonunun ve osteoblastik aktivitenin, karaciğer hastalarında dahi, çok güvenilir bir göstergesi olan serum osteokalsin düzeylerinin yüksek bulunması, bu hastalarda beklenen osteoblastik aktivite supresyonunun olmadığını, tam tersine osteoblastik aktivitede bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastalarda D vitamini düzeylerinin yüksek bulunduğu ve osteokalsin düzeyi ve D vitamini düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir. Daha önce bu konuda yayınlanan çalışmalarda D vitamini düzeylerinin kemik oluşumu ve onun göstergesi olan kan osteokalsin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. İdrarda hidroksi pirolin itrahi, her ne kadar idrarda piridinyum çapraz bağları (pyridinium cross-links) kadar güvenilir bir gösterge olmasa da çalışma grubunda yüksek bulunması, artan kemik dönüşümü ile uyumlu olabilir. Hasta grubunda parathormon düzeylerinin belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta grubundaki geniş dağılım aralığına bağlı görülmektedir. Parathormon düzeylerindeki bu yüksekliğin istatistiksel anlama ulaşmaması çalışmanın yorumlanmasını güçleştirmektedir (26).

Literatürde kronik karaciğer hastalığı süreci içerisinde artmış kemik dönüşümü olduğunu gösteren yayınlar vardır. Özellikle Cuthbert grubunun PBC hastalarında ve Feitelberg grubunun alkolik karaciğer sirozu hastalarında yaptığı çalışmalarda, bu sayımızda yayınlanan çalışma ile benzer sonuçlar gösterilmiştir (15,27). Ancak hepatik osteodistrofi gelişiminde erken dönemde artmış kemik dönüşümü, ileri dönemde de osteoblastik aktivite supresyonu ve kemik dönüşümü azalması ile seyreden iki ayrı mekanizma olması literatürde de kabul edilmekte olmasına rağmen, daha açık olarak ortaya konabilmesi için geniş hasta gruplu ve uzun dönem takipli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Hodgson SF, Dickson ER, Wanner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985; 103:855-60.
- Stellon AJ, Webb A, Compston J, et al. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:137-42.
- Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, et al. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96:213-21.
- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96:213-21.
- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31:82-7.
- Conte D, Caraceni MP, Duriez J, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1231-34.
- Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scan J Gastroenterol* 1990; 25:412-6.
- Bikle DD; Genant HK, Cann C, et al. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Int Med* 1985; 103:42-8.
- Dibble JB, Sheridar. P, Hampshire R, et al. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *QJ Med* 1982; 201:89-103.
- Long RG, Wills MR- Skinner RK; et al. Serum 25 hydroxy vitamin D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease. *Lancet* 1976;ii:650-2.
- Compston JE, Thompson RPH. Intestinal absorption of 25 hydroxy vitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977; i:721-4.
- Editorial. Hepaticosteodystroph. *Lancet* 1977;ii:988-9
- Matloff D.Kaplan M.Neer R,et al.Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Effects of 25hydroxy vitamin D treatment. *Gastroenterology* 1982; 83:97-102.
- Herlong HF, Recker R, Maddrey W. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Histologic features and response to 25 hydroxy vitamin D. *Gastroenterolgy* 1982; 83:103-8.
- Cuthbert JA, Pak CYC, Zerwekh JE, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology* 1984; 4:1-8.
- Compston JE. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27:1073-90.
- Maddrey WC. Bone disease in patients with primary biliary cirrhosis: In: *Progress in liver disease*, Eds: Popper H, Schaffner F, WB Saunders Company 1990:537-54.
- Editorial. Calcium and chronic liver disease. *Lancet* 1987; ii:1065-66.
- Sezai S, Hirano M, Iwase T. Osteodystrophy in liver cirrhosis: Detection and treatment evaluation using ⁹⁹Tc methylene diphosphonate bone scintigraphy. *Clinical Radiology* 1991;43:32-5.
- Iber F. Bone disease in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1229-30.
- Lore F, Di Cairano G, Nobili M, et al. Conversion of 1 α -OHD3 into 1.25 (OH) $_2$ D3 in normal subjects, cirrhotic patients and postmenopausal osteoporotic women. In: *Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology*, Ed. Norman AW, De Gruyter Company, Berlin 1988:989-90.
- Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, et al. Insulin like growth factors I and II: Aging and bone density in women. *J Clin Endocrin Metabol* 1984; 59:701-4.
- Wu A, Grant DB, Hambley J, et al. Reduced somatomedin activity in patients with chronic liver disease. *Clin Sci* 1974; 47:359-66.
- Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Cliri Endocrin Metabol* 1987; 64:873-7.
- Rose JDR, Crawley EO, Evans WD, et al. Osteoporosis in chronic liver disease. *Bone* 1987; 8:53.
- Ersöz HÖ, Sungur M, Tözün AN, Avşar E, Kalaycı C. Post-hepatitik karaciğer sirozu hastalarında hepatik osteodistrofi. *Türk J Gastroenterohepatol* 1994; 5:
- Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, et al. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987; 36:322-6.