

괴사성 간경변증에서의 골이영양증*

계명대학교 의과대학 내과학교실

조성래 · 박경아 · 여준기 · 박정모 · 박근용
이인규 · 허정숙 · 안성훈 · 박승국

서 론

원발성 담즙성 간경변증을 비롯한 만성 간담도 질환에서 골다공증, 골연화증 등의 골대사 이상이 많이 관찰된다¹⁾. 이중 간내 담즙저류가 장기간 지속된 원발성 담즙성 간경변증에서의 골대사 이상에는 비타민 D의 대사장애가 가장 중요한 원인으로 지적되고 있으며^{2~5)}, 담즙저류가 없는 만성 세포성 간질환에서의 골대사 이상의 원인으로는 골생성의 감소, 비타민 D 대사장애, 영양 결핍 및 흡수불량 등을 들고 있다⁶⁾. 최근 Pietschmann 등⁷⁾은 만성적인 음주와 만성 간담도 질환에서 골형성 세포인 골아세포(osteoblast)에 의한 오스테오칼신(osteocalcin)의 생성이 감소되어 있어 골형성 자체의 감소가 골대사 이상의 중요한 원인으로 보고하고 있다.

국내에서 B형 간염으로 인한 괴사성 간경변증 환자가 많으나 이들에게서 골이영양증의 정도와 원인에 대한 연구는 미미하다. 이에 저자들은 괴사성 간경변증으로 진단된 환자들을 대상으로 이중 에너지 X-선 흡수법을 이용하여 요추부의 골밀도를 측정하고 25(OH) 비타민 D와 오스테오칼신을 비롯한 각종 골대사 지표를 측정하여 이들에게서 골대사 이상의 빈도와 그 기전을 알아 보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 2월부터 1993년 6월까지 계명대학교 동산의료원에 입원한 B형 간염 표면 항원 양성인 괴사성 간경변증 환자 34명(남자 : 25명, 여자 : 9명)을 대상으로 하였고, 이들의 평균연령은 50세(48~52)였으며, 괴사성 간경변증의 진단은 병력, 임상 및 이학적소견, 방사선학적 검사소견으로 괴사성 간경변증의 의심의 여지가 없는 환자만 선택하였다.

정상대조군은 일반 정기 건강검진상 골대사에 영향을 미칠만한 만성질환이 없는 30명(남자 : 20명, 여자 10명)을 대상으로 하였고 이들의 평균 연령은 47세(45~49)였다.

상기 대상자들 중에서 골대사에 영향을 미칠 수 있는 경우 즉 만성췌장염, 소화흡수장애, 장기간의 거동불편자, 스테로이드나 에스트로겐, 플루오라이드제재복용자, 폐경기 여성, 혈청 빌리루빈치가 2.0 gm% 이상인 경우는 제외하였고, 만성음주자도 제외하였다.

2. 방법

1) 혈액 생화학적 검사

모든 대상자에서 내원 2일째 공복시 정맥혈 20cc를 채혈하였고 이중 10cc는 혈청 칼슘, 인 및 간기능 검사에 이용하였으며, 나머지 10cc는 25(OH) 비타민 D와 오스테오칼신 측정에 이용하였다. 혈청 25(OH) 비타민 D는 Incstar사의 방사면역 측정 Kit를 이용하여 측정하였고 오스테오칼신은 Nichols사의 방사면역 측정 Kit를 이용하였다. 그리고 모든 대상자의 아침 첫 소변을 받아서 Metra Biosystem사의 ELISA Kit를 이용하여 높은 Pyridinoline과 크레아티닌을 측정

접수 : 1994년 3월 19일

통과 : 1994년 4월 26일

*이 논문은 동산의료원 특수과제비로 이루어졌음.

본 논문의 요지는 제45차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

하였으며 Pyridinoline crosslinks치는 Pyridinoline (nM)/Creatinine (mM)으로 계산하였다.

혈청 칼슘치를 일부민치로 교정한 Corrected plasma calcium concentration(이하 CoCA로 약함)은 아래의 식으로 구하였다⁹⁾.

CoCA=Measured plasma calcium conc. (mmol/L)+0.025×[40-albumin (g/L)]

2) 골밀도측정

골밀도의 측정은 Lunar사(Madison USA)의 이중 에너지 X-선 흡수법 및 DPXL version 1.2 K의 software를 이용하여 요추부의 골밀도를 측정하였다.

3) 통계분석

SPSS/PC+통계 프로그램을 이용하여 student t-test로 검증하였고, 모든 자료는 평균±표준오차로 표시하였으며, P값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 각군에서의 임상양상 및 생화학적 검사

대상자들 중 각군간의 연령별 및 성별차이는 없었으며, 혈청 총단백량은 괴사성 간경변증군에서 69.4 ± 2 gm/L, 대조군이 80.3 ± 3 g/L로서, 간경변증군에서 유의하게 저하되어 있었고($p < 0.05$), 혈청 일부민치도 괴사성 간경변증군에서 30.2 ± 1.3 g/L, 대조군에서 50.1 ± 1.5 g/L로서 간경변증군에서 유의하게 저하되어 있었다.

AST 및 ALT치는 괴사성 간경변증군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었으며 프로트롬빈 시간(prothrombin time)도 괴사성 간경변증군에서 1.52 ± 0.4 초로 대조군의 1.26 ± 0.1 초보다 증가되어 있었다($p < 0.05$). 혈청 Alkaline phosphatase도 간경변증군에서 대조군보다 증가되어 있었다(Table 1).

2. 각군에서의 요추부 골밀도 측정

요추부 골밀도 측정에서는 괴사성 간경변증군에서 1.03 ± 0.03 gm/cm²로 대조군의 1.15 ± 0.02 gm/cm²에 비해 유의하게 저하되어 있었다($p < 0.01$) (Fig. 1). 이 중에서 심한 골소실을 보인 경우는 괴사성 간질환군에서는 대상환자 34명 중 17명이었고 정상 대조군에서는 30명 중 4명에 불과하여 각군에서 유의한 차이를

Table 1. Biochemical Indices in Each Group

	Liver cirrhosis	Controls
Total protein (g/L)	$69.4 \pm 2^*$	$80.3 \pm 2^*$
Albumin (g/L)	$30.2 \pm 1.3^*$	$50.1 \pm 1.5^*$
Alkaline phosphatase (IU/L)	$158.9 \pm 13.9^*$	$65.5 \pm 4.1^*$
AST (IU/L)	$154.6 \pm 22.7^*$	$29.2 \pm 2.1^*$
ALT (IU/L)	$108.2 \pm 20.8^*$	$19.0 \pm 3.1^*$
Prothrombin time (sec)	$15.2 \pm 0.4^*$	$12.6 \pm 0.1^*$

Mean±SE * $p < 0.05$

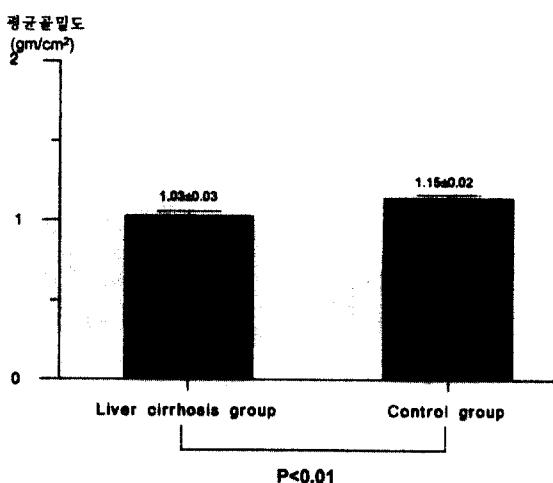


Fig. 1. Average bone mineral density of lumbar spines in each group.

보였다.

3. 골대사 지표 및 호르몬

혈청 총 칼슘치는 괴사성 간경변증군에서 2.12 ± 0.04 mmol/L로 대조군의 2.54 ± 0.05 mmol/L보다 유의하게 저하되어 있었다($p < 0.01$). 그러나 교정된 칼슘치는 괴사성 간경변증군에서 2.37 ± 0.04 mmol/L와 대조군에서 2.29 ± 0.03 mmol/L으로 두 군에서 유의한 차이는 없었다(Table 2). 또한 혈청 오스테오칼신도 괴사성 간경변증군에서 1.92 ± 0.18 ng/ml로 정상 대조군의 3.31 ± 0.31 ng/ml보다 유의하게 감소되어 있었다(Fig. 2). 25(OH) 비타민 D치도 대조군에서는 21.68 ± 1.90 ng/ml인데 비하여 괴사성 간경변증군에서는 7.38 ± 1.00 ng/ml로 유의하게 저하되어 있었다(Fig. 3). 한편 노중 Pyridinoline crosslinks치

Table 2. Bone Metabolic Indices in Each Group

	Liver cirrhosis	Controls
Calcium (mmol/L)	2.12±0.04*	2.54±0.05*
CoCa ⁺	2.37±0.04	2.29±0.03
Phosphorous (mmol/L)	1.21±0.05	1.28±0.04
25 (OH) Vit D (ng/ml)	7.38±1.00*	21.68±1.90*
Osteocalcin (ng/ml)	1.92±0.18*	3.31±0.31*
Pyridinoline crosslinks (nM/mM)	82.87±7.50*	43.48±3.52*

Mean±SE p<0.01* *Corrected plasma calcium concentration

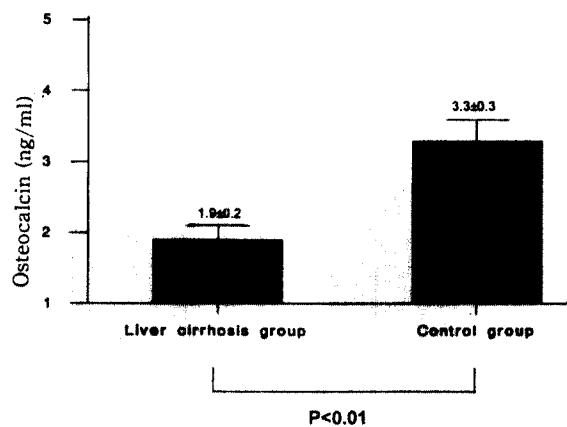


Fig. 2. Osteocalcin levels in each group.

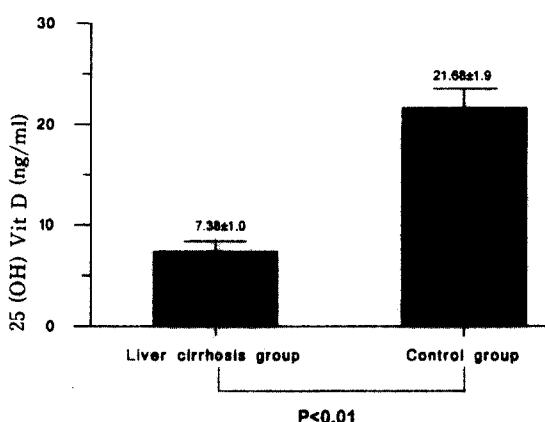


Fig. 3. 25 (OH) Vit D levels in each group.

는 과사성 간경변증군에서 82.87 ± 7.50 nM/mM로 대조군의 43.48 ± 3.52 nM/mM보다 유의하게 증가되어 있었다($p<0.01$) (Table 2, Fig. 4).

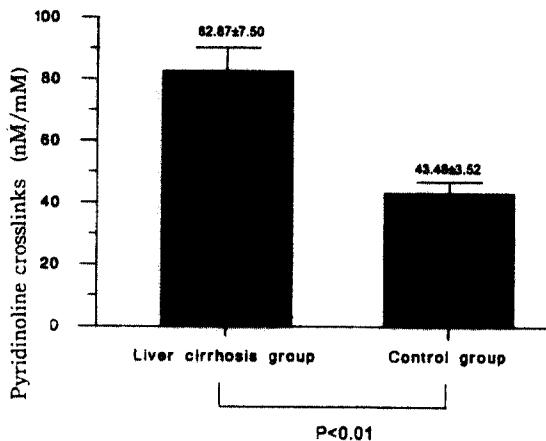


Fig. 4. Pyridinoline crosslinks levels in each group.

고 안

만성 간질환은 골대사에 영향을 주어 대사성 골질환을 유발하며^{9,10)}, 골대사 이상을 유발하는 인자로는 비타민 D 결핍, 지방변, 칼슘 흡수장애 등이 관여하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 또한 Diamond 등¹²⁾은 간경변증 환자에서 대조군보다 평균 해면골질량의 현저한 감소와 골절이 많음을 보고하면서 성선기능저하증이 동반된 경우 더욱 심한 골량의 감소를 보인다고 하였다.

만성 간질환을 포함한 각종 대사성 골대사의 생화학적 지표로 혈청 alkaline phosphatase와 노중 hydroxypyroline이 널리 사용되고 있고¹³⁾ 이외에도 혈청 부갑상선 호르몬과 비타민 D¹³⁾, 혈청 오스테오칼신 등¹²⁾이 이용되고 있다. 최근에는 골흡수의 지표로서 특이성을 지닌 노중 pyridinoline과 deoxypyridinoline이 많이 이용되고 있으며^{14~16)} 대사성 골질환의 골밀도를 측정하기 위하여 양광자 흡수법, 이중 에너지 X-선 흡수법, 정량적 전산화 단층촬영법 등이 널리 이용되고 있다^{17,18)}.

Diamond 등¹²⁾은 115명의 만성 간질환 환자를 대상으로 요추부와 전박부에서 골밀도를 측정한 결과 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하게 골밀도 감소를 보였다고 하였다. 또한 이들은 만성 간질환에서 척추 및 말단골절의 빈도가 정상인보다 높고, 척추 및 요골에서의 골다공증의 빈도는 정상인보다 2배 정도 높다고 하였다. Resch 등¹⁹⁾은 23명의 간경변증 환자

와 18명의 지방간 환자를 대상으로 말단 골 무기물 함량(bone mineral content)을 측정하여 대조군과 비교한 결과 간경변증 환자에서 지방간 환자 및 대조군보다 현저하게 골 무기를 함량이 감소되어 있다고 보고하였으며, 이는 간조직의 형태학적 변화의 정도와 유의한 상관 관계를 보였다고 하였다. 저자들의 연구에서도 간경변증 환자군과 성별 나이가 비슷한 대조군에서 이중 에너지 X-선 흡수법을 이용하여 요추부의 골 밀도를 측정한 결과 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의한 골밀도 감소를 보여 Diamond 등¹²⁾과 Resch 등¹⁹⁾의 연구 결과와 유사하였고, 특히 저자들의 연구에서 심한 골소실을 보인 경우는 대상 환자 34명 중 17명으로 50%였다.

Bouillon 등²⁰⁾은 간경변증군에서 혈청 총 칼슘치가 $8.8 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ 로 대조군의 $9.7 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ 보다 통계학적으로 의미있게 낮았다고 보고하였다.

저자들의 연구에서도 혈청 총칼슘치는 괴사성 간경변증군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하게 저하되어 Bouillon 등²⁰⁾의 연구결과와 유사하였다. 그러나 교정된 칼슘치는 각각 $2.4 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$, $2.3 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$ 으로 두 군 사이에 차이가 없었다. 그러므로 두 군 사이에 혈청 총칼슘치의 차이는 두 군 사이의 혈청 알부민치 차이에 의할 것으로 생각된다. 하지만 간경변증 환자에서는 간기능 저하에 따른 식욕부진, 오심, 구토 등의 증상으로 인한 칼슘 섭취의 저하, 25-hydroxylase 활성화 감소에 의한 혈청 비타민 D 결핍으로 인한 칼슘 흡수의 저하 등으로 인해 체내 칼슘치 저하가 있을 수 있다고 생각되므로 이에 관한 추시가 요할 것으로 사료된다^{20,21)}.

Diamond 등⁶⁾은 39명의 간경변증 환자를 대상으로 혈청 25(OH) 비타민 D치를 측정한 결과 대조군보다 통계학적으로 유의한 감소를 보고하였고, Pietschmann 등⁷⁾도 49명의 간경변증 환자를 대상으로 혈청 25(OH) 비타민 D치를 측정한 결과 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의한 감소를 보였다고 보고하였다. 또한 Franklin 등⁴⁾도 15명의 원발성 담즙성 간경변증 환자를 대상으로 혈청 25(OH) 비타민 D치를 측정한 결과 11명의 환자에서 감소되어 있었고, 이들은 경구 비타민 D제제 투여로 교정됨을 보고하였다. 저자들의 연구에서도 혈청 25(OH) 비타민 D치는 괴사성 간경변증군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하-

게 감소되어 Dimond 등⁶⁾과 Pietschmann 등⁷⁾의 연구결과와 유사하였다. 그러나 Bouillon 등²⁰⁾은 32명의 간경변증 환자를 대상으로 혈청 25(OH) 비타민 D치를 측정한 결과 간기능 손상이 심한 소수 예를 제외하고는 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 감소가 없었다고 보고하여 저자들의 연구와 상반된 결과를 보였다. 일반적으로 혈청 비타민 D치의 감소 원인은 비타민 D 함유 음식물 섭취의 저하, 옥외 활동 감소로 인한 피부에서의 비타민 D 합성의 감소, 비타민 D의뇨증 및 대변으로의 배설증가, 간에서 비타민 D의 25-hydroxylation의 장애 등이 알려져 있다^{2,20,21)}. 만성 간질환 환자에서 혈청 비타민 D치의 감소는 간에서 비타민 D의 25-hydroxylation 장애와 간에서 25(OH) 비타민 D의 혈액내로의 배출 장애가 주된 원인으로 생각된다³⁾.

Pietschmann 등⁷⁾은 49명의 간경변증 환자를 대상으로 혈청 오스테오칼신치를 측정한 결과 환자군에서 $4.6 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ 로 대조군의 $7.0 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ 보다 통계학적으로 유의하게 감소되었다고 보고하였고 Diamond 등¹²⁾도 만성 간질환 환자를 대상으로 혈청 오스테오칼신치를 측정한 결과 대조군보다 통계학적으로 유의하게 감소되었다고 하였으며, 이중 18명의 환자에서는 혈청 오스테오칼신치가 2.1 ng/ml 이하였다고 보고하였다. 저자들의 연구에서도 혈청 오스테오칼신치는 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하게 감소되어 Pietschmann 등⁷⁾과 Diamond 등¹²⁾의 결과와 유사하였다. 혈청 오스테오칼신은 골아세포의 오스테오칼신 생합성을 반영하여 골생성의 지표로 널리 사용되고 있으며²²⁾ 간경변증 환자에서 혈청 오스테오칼신치의 감소는 적어도 골아세포 활성 감소에 의한 골 합성의 저하를 시사하며 간경변증 환자에서 간기능의 손상 정도는 골아세포 활성과 밀접한 상관관계를 가지며, 특히 간경변증 환자에서 골아세포 활성의 감소에는 앞서 언급한 비타민 D 결핍이 부분적으로 관여할 것으로 생각된다^{7,12)}.

Pyridinoline과 Deoxypyridinoline은 3-hydroxy-pyridinium의 유도체로서 콜라겐의 성숙(maturation) 시 증가되는 중요한 물질이다²³⁾. Pyridinoline은 연골내 콜라겐에 주로 존재하지만 골실질 내에도 존재하며, 적은 양이지만 피부를 제외한 많은 결체조직에 도 존재한다. 그러나 Deoxypyridinoline은 골조직에

서만 상당한 양이 존재한다고 알려져 있다^{14,24,25)}. 그러나 연골에 비해 골실질의 양이 상대적으로 많고 골실질의 콜라겐 대사율이 높으므로¹⁴⁾ 노중 pyridinoline 치 검사는 골실질 내 콜라겐 대사의 정도 즉 골흡수의 정도를 반영한다고 한다²⁶⁾.

본 연구에서는 기존의 HPLC측정법과 일치되는 것으로 알려진 Metra Biosystem사의 pyridinoline 항체를 이용한 효소면역측정 Kit를 이용하여 환자의 기상후 첫 소변에서 노중 pyridinoline을 측정하였다. Pyridinoline 항체를 이용한 노중 pyridinoline 측정에서는 항체의 유리형 pyridinoline에 대한 선택적이고 강한 친화력 때문에 총 pyridinoline의 약 80%를 측정할 수 있다고 하며, deoxypyridinoline과도 100% 교차 반응이 있는 것으로 알려져 있다. 아울러 최근에는 Deoxypyridinoline만 측정할 수 있는 Kit도 개발되어 실험적으로 사용되고 있다.

상기의 방법으로 저자들이 노중 pyridinoline cross-links치를 측정하여 환자군과 대조군을 비교한 결과, 환자군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다. 그러므로 간경변증 환자에서는 골 흡수가 증가되어 있다고 생각되며, 이는 골 손실의 다른 중요한 한 원인 인자로 생각된다.

이상의 결과를 볼 때 우리나라의 괴사성 간경변증 환자에서 요추부 골 손실이 심한 환자의 빈도는 50% 정도로 정상대조군보다 현저히 높게 나타났으며 이러한 골손실은 칼슘 흡수의 장애 및 간에서 25-hydroxylation 저하에 의한 비타민 D 결핍이 가장 중요한 인자로 간주된다. 또 다른 골손실의 원인으로는 혈청 오스테오칼신치의 감소와 노중 pyridinoline crosslinks 치의 증가로 보아서 골아세포의 활성 감소 및 파골세포에 의한 골 흡수 증가를 들 수 있으나 이와 같은 현상이 나타나는 정확한 원인에 대하여서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러므로 향후 이를 규명하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 골대사에 관여하는 여러가지 호르몬, 즉 부갑상선 호르몬, 성선자극 호르몬, 여성 호르몬 및 남성 호르몬 등의 이상유무, 간세포의 조직학적 형태와 이들의 상관관계 및 골손실의 조직학적 분류에 대한 추시가 있어야 할 것으로 사료된다.

요약

목적: 만성 간질환을 가진 경우 골대사질환의 빈도가 높다고 알려져 있다. 그 가운데 간내 담즙 저류가 장기간 지속된 원발성 담즙성 간경변증의 경우에는 현재까지 확실히 밝혀지진 않았지만 비타민 D의 대사장애, 칼슘의 흡수 불량 등이 가능한 원인으로 알려져 있다. 또한 담즙 저류가 없는 만성 세포성 간질환에서도 골대사 이상이 보고되고 있다. 국내에서는 B형 간염으로 인한 괴사성 간경변증 환자가 많은데 이들의 골대사 이상의 정도와 병태생리를 알아 보고자 이 연구를 시행하였다.

방법: 괴사성 간경변증 환자 34명과 정상 대조군 30명에서 이중 애너지 X선 흡수법을 이용하여 요추부의 골밀도를 측정한 후 혈청 칼슘과 혈청 오스테오칼신, 25(OH) 비타민 D를 측정하여 비교하였고 각 군에서의 골흡수의 정도를 알아 보기 위해 아침 첫 소변에서 Pyridinoline과 Creatinine을 측정하여 Pyridinoline crosslinks치를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1) 요추부의 평균 골밀도 수치는 괴사성 간경변증군에서 $1.03 \pm 0.03 \text{ gm/cm}^2$ 으로 정상대조군의 $1.15 \pm 0.05 \text{ gm/cm}^2$ 에 비하여 유의한 감소를 보였다($p < 0.01$).

2) 골대사 지표 중 혈청 총 칼슘치는 괴사성 간경변증군에서 $2.12 \pm 0.04 \text{ mmol/L}$ 로 정상대조군의 $2.54 \pm 0.05 \text{ mmol/L}$ 보다 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.01$). 25(OH) 비타민 D치도 괴사성 간경변증군에서는 $7.38 \pm 1.00 \text{ ng/ml}$ 로 정상 대조군의 $21.68 \pm 1.90 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의하게 저하되어 있었고, 혈청 오스테오칼신치는 괴사성 간경변증군에서는 $1.92 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$ 로 정상 대조군의 $3.31 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$ 보다 유의하게 저하되었다($p < 0.05$).

4) 노중 Pyridinoline crosslinks치는 괴사성 간경변증군에서 $82.87 \pm 7.5 \text{ nM/mM}$ 로 정상 대조군의 $43.48 \pm 3.52 \text{ nM/mM}$ 보다 유의하게 증가되었다($p < 0.05$).

결 론

이상의 결과로 볼 때 우리나라의 고사성 간경변증 환자들에서 골 소실의 빈도는 요추부에서 약 50% 정도였으며, 정상대조군보다 현저히 높게 나타났다.

이 골소실의 병리기전으로는 칼슘의 흡수 감소, 25 Hydroxylation의 저하로 인한 비타민 D치의 결핍 및 오сте오칼신치의 저하, 그리고 골 흡수의 증가 등이 관여할 것으로 사료된다. 향후 간성 골이영양증의 병태 생리의 더 명확한 규명을 위해서는 보다 많은 수의 환자를 대상으로 골 대사에 관여하는 골 대사 수치 및 부갑상선 호르몬을 비롯한 여러가지 호르몬, 골 소실의 조직학적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

= Abstract =

Hepatic Osteodystrophy in Patients with Postnecrotic Liver Cirrhosis

Sung Rae Cho, M.D., Kyung Ah Park, M.D.
Joon Kee Yoe, M.D., Chung Mo Park, M.D.
Geun Young Park, M.D., In Gyu Lee, M.D.
Jeong Wook Hur, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D.
and Soong Kook Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine
Keimyung University, Taegu, Korea

Objectives: Patients with chronic liver disease are at increased risk to develop metabolic bone disease. Although the etiology of the osteopathy in patients with primary biliary cirrhosis has not been defined, vitamin D deficiency and calcium malabsorption have been suggested as possible pathogenetic factors. In Korea, Patients with postnecrotic liver cirrhosis due to chronic hepatitis B are numerous, however, data on the prevalence and severity of osteopenia in these patient are rare. This study was performed to elucidate the mechanism of osteopenia and to examine its severity in postnecrotic liver cirrhosis.

Methods: Thirty four patients with postnecrotic liver cirrhosis and thirty controls matched in age and sex were included in this study group. To obtain bone mineral density of lumbar spines in postnecrotic liver cirrhosis and control groups, measurements and compari-

sions of following tests were performed: Dual energy x-ray absorptiometry, serum calcium, serum osteocalcin, and serum 25 (OH) vitamin D. In addition, initial morning urine sample was collected to measure pyridinoline crosslinks.

Results:

- 1) The average bone density of lumbar spines was $1.03 \pm 0.03 \text{ gm/cm}^2$ in postnecrotic liver cirrhosis group and $1.15 \pm 0.02 \text{ gm/cm}^2$ in normal controls ($p < 0.01$).
- 2) The prevalence of osteopenia in the lumbar spine was 50% in postnecrotic cirrhotics compared to 13% in controls.
- 3) The levels of serum calcium, 25 (OH) vitamin D and serum osteocalcin were $2.12 \pm 0.04 \text{ mmol/L}$, $7.38 \pm 1.00 \text{ ng/ml}$ and $1.92 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$ in postnecrotic liver cirrhosis, $2.54 \pm 0.05 \text{ mmol/L}$ and $21.68 \pm 1.90 \text{ ng/ml}$ and $3.31 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$ in control group ($p < 0.05$).
- 4) The levels of urinary pyridinoline crosslinks in postnecrotic liver cirrhosis and control were $82.87 \pm 7.50 \text{ nM/mM}$ and $43.48 \pm 3.52 \text{ nM/mM}$, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion: This study suggests that the incidence of lumbar osteopenia is more common in postnecrotic liver cirrhosis patients. In addition, its pathogenesis is related to vitamin D deficiency, decreased osteoblastic activity, and increased osteoclastic activity. Further studies including several hormones and histopathology of bones are needed to clearly define the mechanisms of osteopenia in postnecrotic liver cirrhosis.

Key Words: Osteopenia. Postnecrotic cirrhosis

REFERENCES

- 1) Paterson CR, Losowske MS: *The bone in chronic liver disease*, Scand J Gastroenterol 2:293, 1967
- 2) Bouillon R, Auwerx J, Dekeyser L, Fevery J, Lissen W, Demoor P: *Serum vitamin D metabolites and their binding protein in patients with liver cirrhosis*. J Clin Endocrinol Metab 59:86, 1984
- 3) RK Skinner, Long RG, Sheila Sherlock, Wills MR: *25 Hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis*. Lancet 2:720, 1977
- 4) F Franklin Herlong, Robert R Recker, Willis C Maddrey: *Bone disease in primary biliary cirrhosis: Histologic features and response to 25 hydroxyvitamin D*. Gastroenterology 83:103, 1982
- 5) Daniel S Matloff, Marshall M Kaplan, Robert M Neer, Michael J Goldberg, William Bitman, Hubert J Wolfe: *Osteoporosis in primary biliary cirrhosis*:

- Effect of 25 hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 83:97, 1982
- 6) Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowell D, Eckstein RP, Posen S: *Hepatic Osteodystrophy: Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease.* *Gastroenterology* 96:213, 1989
- 7) P Pietschmann, H Resch, CH Muller, W Woloszczuk, R Willvonseder: *Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis.* *Bone and Mineral* 8:103, 1990
- 8) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: *Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum protein.* *Br Med J* 4:643, 1973
- 9) Summerskill WHJ, Kelly PJ: *Osteoporosis with fractures in anicteric cirrhosis: Observations supplemented by microradiographic evaluation of bone.* *Proc Mayo Clin* 38:162, 1963
- 10) Paterson CR, Losowske MS: *The bones in chronic liver disease.* *Scand J Gastroenterol* 2:293, 1967
- 11) Calcium and chronic liver disease. *Lancet* 2:1065, 1987
- 12) T Diamond, D Stiel, M Lunzer, M Wilkinoson, J Roche, S Posen: *Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease.* *Gut* 31:82, 1990
- 13) Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA: *The biosynthesis of collagen and its disorders.* *N Engl J Med* 301:13, 1979
- 14) Markus J Seibel, Simon P Robins, John P Bilezikian: *Urinary pyridinium crosslinks of collagen. Specific markers of bone resorption in metabolic bone disease.* *Trends Endocrinol Metab* 3:263, 1992
- 15) Price PA, Parthermore JG, Deftos LJ: *New biochemical marker for bone metabolism.* *J clin Invest* 66:878, 1980
- 16) Daniel Uebelhart, Annetts Schlemmer, Julia S Hohansen, et al: *Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72:367, 1991
- 17) Mazess R, Collick R, Trempe J, Barden H, Hansson J: *Performance evaluation of a dual energy x-ray bone densitometer.* *Calcif Tissue Int* 44:28, 1989
- 18) Cann CE: *Bu quantitative CT for determination of bone mineral density: A review.* *Radiology* 166:509, 1978
- 19) H Resch, P Pietschmann, E Krexner, W Woloszczuk, R Willvonseder: *Peripheral bone mineral content in patient with fatty liver and hepatic cirrhosis.* *Scand J Gastroenterol* 25:412, 1990
- 20) Wagonfield J, Bolt M, Boyer J, Nemchansky B, Vander HJ, Rosenberg I: *Comparison of vitamin D and 25-hydroxy vitamin-D in the therapy of primary biliary cirrhosis.* *Lancet* II:391, 1976
- 21) Krawitt E, Grundman M, Mawer B: *Absorption, hydroxylation and excretion of vitamin D3 in primary biliary cirrhosis.* *Lancet* 11:1246, 1977
- 22) Charhon SA, Delmas PD, Malaval L: *Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy.* *J Clin Endocrinol Metab* 63:892, 1986
- 23) Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP: *Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72:1189, 1991
- 24) Uebelhart D, Gineyte E, Chapny MC, Delmas PD: *Urinary excretion of pyridinium Crosslinks: A new marker of bone resorption in metabolic bone disease.* *Bone and Mineral* 8:87, 1990
- 25) JJ Body, PD Delmas: *Urinary pyridinium crosslinks as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 74:471, 1992
- 26) Annette Schlemmer, Christian Hassager, Signe B Jensen: *Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 74: 476, 1992