



HEPATİT B VİRÜSÜNE BAĞLI (HBV) KRONİK AKTİF HEPATİT VE SİROZ SÜRECİNDEKİ HASTALARDA KEMİK METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

CHANGE OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS INDUCED CHRONIC ACTIVE HEPATITIS AND CIRRHOSIS

Filiz VURAL¹

Miyase BAYRAKTAR²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji Bilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Anahtar sözcükler: kronik aktif hepatit, siroz, kemik mineral dansitesi, osteoporoz, osteomalazi

Key words : chronic active hepatitis, cirrhosis, bone mineral density, osteoporosis, osteomalasia

ÖZET

Bu çalışmada, HBV'ne bağlı kronik aktif hepatit (KAH) ve sirozlu hastalarda kemik metabolizmasındaki değişiklikleri göstermek amacıyla, HBV'ne bağlı gelişmiş 14 KAH ve 15 siroz hastasında kemik mineralizasyonu belirleyicisi olarak plazma iyonize kalsiyum (Ca), 25 hidroksi vitamin D (25(OH)vitD), paratiroid hormon (PTH) seviyeleri; kemik yapımı belirleyicileri olarak, kemik spesifik alkelen fosfataz (KAP), osteokalsin (OK), tip-1 kolajen propeptid (T-1KP) ve yıkım parametreleri olarak idrarda Ca ve deoksipridinolin (DP) atılımı ile X-ray emisyon absorptiometre (DEXA) yöntemiyle lomber vertebra ve femur proksimalinin kemik mineral dansiteleri (KMD) çalışıldı. Benzer yaş ve cinsten 20 sağlıklı gönüllü kiş kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. KAH, siroz ve kontrol grubunda plazma iyonize Ca, 25(OH)vitD ve PTH düzeyleri anlamlı bir farklılık göstermedi. L1-L4 vertebra ve femurun değerlendirilen 5 bölgesinde (boyun, trokanter, intertrokanter, Ward's üçgeni, total) her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre kemik kitlesinde belirgin kayıp olduğu gösterildi. Plazma OK düzeyinde her iki hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Buna karşılık KAP ve T-1KP düzeyleri sadece sirotik evredeki hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu. Sonuç olarak, beklenenin aksine HBV'ne bağlı gelişen KAH ve siroz hastalarının hiçbirinde osteomalazik bir tablo saptanmazken, her iki hasta grubunda yüksek dönüşüm hızlı osteopeni ve osteoporoz varlığı belirlendi.

SUMMARY

In this study, we evaluated 15 pts with cirrhosis and 14 pts with CAH due to HBV etiology. 20 healthy volunteers with similar age and sex were admitted to study as control. We measured the plasma ionised Ca, 25(OH)Vit D, PTH levels as a marker of bone mineralization; bone specific alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin and type-1 collagen propeptide as the marker of bone formation; and urinary calcium and deoxyypyridinoline excretion for determination of bone resorption. Bone mineral density of the lumbar spine and proximal part of femur was assessed by dual emission X-ray absorptiometry (DEXA) method. There was no statistically significant difference between cirrhosis, CAH and control groups for plasma ionised Ca, 25(OH)Vit D and PTH levels. Both in CAH and cirrhosis groups significantly increased bone loss were found by measurements of BMD of L1-L4 lumbar spine and 5 different areas of femur (neck, trochanter, intertrochanter, Ward's triangle and total). Plasma osteocalcin level was found significantly higher in both pts groups than controls ($p<0.05$). On the other hand, BAP and type 1 collagen propeptide levels were high only in cirrhosis group.

Yazışma adresi: Filiz VURAL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

Makalenin teslim tarihi:24.07.2003 ; kabul tarihi : 22.12.2003

In conclusion, contrary to expectation we didn't found the presence of osteomalasia, but high turnover bone loss was displayed in both CAH and cirrhosis group.

GİRİŞ

Metabolik kemik hastalığı, kolestatik karaciğer hastaları nda sık bildirilen komplikasyondur (1-5). Kronik karaciğer hastaları nda, D vitamini sentez ve metabolizma bozukluğu, kalsiyum ve yağda çözünen vitaminlerin intestinal emiliminin azalması, diyetle yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı buna bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişimi, osteoblast fonksiyon bozukluğu, immobilizasyon ve kas kitlesinin azalması kemik matriks ve mineralizasyon bozukluğuna neden olduğu düşünülen faktörlerdir (6-15). Geçmiş yıllarda primer biliyer sirozlu (PBS) hastalarda, osteomalazinin en sık karşılaşılan metabolik kemik hastalığı olduğu bildirilirken (16-20) son yıllarda, yeni teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda osteoporozun, KKH' da daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (1-4,21). KKH' da osteoporoz prevalansı yaş, kilo, cins karşılaştırmalı kontrollere göre iki kat fazla bulunmuştur (4,22). Bu hastalarda kemikte inceleme ve buna bağlı kırılma yaygın görülen bir komplikasyondur. Kemik biyopsisi ile yapılan histomorfometrik çalışmalarda osteomalazi, osteoporoz veya her ikisinin birden ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (11,16). Bu güne kadar, metabolik kemik hastalıkları sıklıkla kronik kolestatik karaciğer hastalarını özellikle PBS' un bir komplikasyonu olarak araştırmıştı. Toplumda sık görülen viral etyolojiye sekonder gelişen KKH' da ise kemik metabolizması bozukluğu konusunda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle, bu çalışmada, hepatit B virüsüne (HBV) bağlı gelişen kronik aktif hepatit ve siroz sürecindeki hastalarda kemik metabolizması değişikliklerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları bölümüne başvuran, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik inceleme ile tanı almış hepatit B virüsüne (HBV) bağlı gelişen 14 kronik aktif hepatit (6 kadın, 8 erkek), 15 siroz (4 kadın, 11 erkek) hastalığı olan toplam 29 hasta ile kontrol grubu olarak, sağlıklı 10 kadın ve 10 erkek çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki bireylerde akut ve kronik viral hepatit veya hepatit taşıyıcılığı bulgusunun olmadığı biyokimyasal ve serolojik yöntemlerle belirlendi. Kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, böbrek yetmezliği, DM, hipertiroidi, kollajen doku hastalığı, malignansi vb. kronik hastalığı olan, ileri derecede asidi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Osteoporozda yaş ve menapoz etkenini ortadan kaldırmak amacıyla 50 yaş altı erkek ve menapoz girmemiş kadın hastalar çalışmaya alındı. Tüm gruplardaki bireylerden gece açlığıni takiben, sabah saat

08³⁰ ve 09⁰⁰ arası nda kan örnekleri alındı, plazma iyonize Ca düzeyi, iyon selektif elektrot (İSE) yöntemi ile "AVL 985-S Analyzer" cihazı nda, serum 25(OH)D3 düzeyi, Radio İmmün Assay (RIA) yöntemi ile " -master" cihazı nda, 25(OH)D3 -instar (Inc) ticari kiti ile, plazma intakt PTH düzeyi, İmmünoradiometric Assay (IRMA) yöntemi ile ticari olarak bulunan "Nichols Institute diagnostics" kiti ve 125I PTH solüsyonu kullanılarak, serum osteokalsini, Tip 1 prokolajen peptid, kemik spesifik alkalen fosfataz sırasıyla nova-calcin, provogen-C ve alphase-B kitleri (Metra Biosystem, Inc.) kullanılarak, ELİSA yöntemi ile ELX 800 (Biotec Int. Inc.) aletinde ölçüldü. Deoksipridinolin, çalışmaya alınan tüm bireylerin diyet ve aktivitelerinde modifikasyon yapılmaksızın toplanan 24 saatlik idrarları nda, Pürilinks-D (Metra Biosystem, Inc.) ticari kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile ELX 800 (Biotec Int. Inc.) aletinde çalışıldı. Deoksipridinolinin gerçek değeri aşağıdaki formüle Pürilinks-D (Dpd.) sonucunun idrar kreatinine bölünmesi ile hesaplandı: Deoksipridinolin (nM/mM)= Dpd. (nM)/ [kreatinin(mg/dl) x 0.08(mM)] Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü: Femur boynu, intertrokanterik bölge, ward' s üçgeni, trokanterik bölge ve L1-L4 vertebralarını n kemik mineral dansitesi, (BMD) Dual Enerji X-ray Absorptometre (DEXA) yöntemi ile Hologic Q-DR 2000 (S/N 2461) Fan Beam X-Ray Bone Densitometer (Hologic Inc.) makinası nda, gr/cm² cinsinden ölçüldü. Sonuçları n, genç erişkin (30 yaş) değerlerine göre artı -eksi standart sapmaları (SD) alındı. İncelenen bölgelerin total BMD değeri (gr/cm²) ve genç erişkinine göre ayarlanmış kemik kitlesi (T değeri) ayrı ayrı BMD ve T değerleri istatistiksel incelemeye alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak belirtildi. Gruplar tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA; Tukey' s B), ki-kare ve student-t testi istatistik yöntem olarak kullanıldı. KAH, siroz ve kontrol grupları ndaki bireylerin median yaşı sırasıyla 39,5 (25-50), 40 (20-50), 33 (22-48) olarak belirlendi. Gruplar arası nda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaya alınan bireylerin laboratuvar değerleri tablo 1' de verilmiştir.

Gruplardaki bireylerin kemik mineral dansiteleri T değerlerine göre kitle kaybı % olarak değerlendirilerek normal ve kemik kitle kaybı olanlar olarak iki grup oluşturuldu (tablo 2).

Tablo 1. Kontrol ve hasta grupları nda kemik metabolizması nı n serum ve idrar biyokimyasal belirleyicileri (ortalama±standart hata)

	Albumin (g/dl)	İyonize Ca (mmol/L)	D Vit (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Tip 1 KP (ng/ml)	OK (ng/ml)	KAP (U/L)	Ca Atılı mı (g/gün)	Fosfor Atılı mı (g/gün)	DP (nM/mM Kreatinin)
Kontrol	4,52±0,06	1,16±0,26	23,35±5,2	26,9±6,02	80±17,9	5,59±1,2	17,2±3,8	1,19±0,9	7,16±0,4	3,78±0,2
KAH	3,95±0,22	1,08±0,03	17,99±2,1	27,1±2,25	85±8,0	9,21±0,7*	21,8±1,7	1,55±0,1	6,59±0,6	6,65±0,9*
Siroz	3,2±0,19*¶	1,11±0,02	17,90±1,5	27,5±2,51	137±11,2*¶	11,1±0,9*	26,7±2,3*	1,27±0,1	6,11±0,5	5,96±0,4*

* p<0.05 kontrol grubuna göre,

¶ p<0,05 kronik aktif hepatit grubuna göre

Tablo 2. Kontrol ve hasta grupları nda KMD de kemik kaybı yüzdeleri.

	Kontrol (%) Kemik Kaybı	Kronik Aktif Hepatit (%) Kemik Kaybı	Siroz (%) Kemik Kaybı
L ₁ -L ₄ Total	25	64**	47*
Femur Boynu	35	71**	53
Femur Trokanter	25	79**	53*
Femur İntertrokanter	35	71**	53
Femur Total	25	79**	60**
Femur Ward' s Üçgeni	15	64***	47**

* p<0,05

**

p<0,01

p<0,001

Kontrol grubuna göre

TARTIŞMA

PTH, D vitamini ve dolayısıyla kalsiyum metabolizması nda önemli bir rol oynayan karaciğerin, kronik parankimal hastalıkları nda kemik metabolizması nda önemli bozuklukları ortaya çıkması kaçınılmazdır. KKH' de kemik matriksin mi yoksa mineralizasyonun mu daha çok etkilendiği konusu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda her iki hasta grubunda serum Ca ve albumin düzeyinin düşük, iyonize Ca düzeyinin normal sınırlar içinde olması total vücut Ca' da eksiklik olmadığını gösterir. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarda uyumludur (4,7,9,22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PBS' lu hastalarda Ca, fosfor, D vitamini metabolizması nda beklenenin tersine bir anormallik olmadığını bildirilmiştir (4,9,23,24). Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, hastaların, serum kemik spesifik alkalen fosfatları nı, fosfor ve vitamin D seviyelerinin sağlıklı gruptan farklı olmaması, kemik mineralizasyonunda bir bozukluk olmadığını düşündürmektedir. KKH' da KMD ile yapılan çok az sayıda çalışma vardır (1,25,26). Bu çalışmada, L1-L4 totali ve femur proksimalinin KMD ölçümü KAH ve siroz grupları, kontrol grubuna kıyasla KMD'nin genç erişkin ortalamasına göre değeri anlamlı olarak düşük bulundu. KAH ve siroz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Diamond ve ark.(22) ve Stellan ve ark.(27) çalışmaları nda olduğu gibi, bu çalışmada da vertebra ve femur proksimalinin her ikisinde de osteoporoz bulunması KAH' de hem trabeküler hem de kortikal kemikte kitle kaybı

olduğunu göstermektedir. Siroz hastaları nda L1-L4 totalinde osteopeni olması na rağmen osteoporoz saptanmaması, sirozda kortikal kemik kaybı nı n trabeküler kemik kaybı na göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızın aksine, PBS' lu hastalarda yapılan çalışmalarda trabeküler kemiğin çoğunlukta olduğu vertebra kemik kaybı nı n kortikal kemiğin çoğunlukta olduğu radius distalindeki kemik kaybı ndan daha fazla olduğu bildirilmiştir (11,22,27). KKH' da trabeküler kemik kaybı nı n, özellikle vertebra tutulumunun daha fazla olduğu kemik dansitometre ve kemik histomorfometresi ile de gösterilmiştir (22,28,29). Her iki tip kemikte de kitle kaybı nı n ve kırık riskinin arttığı nı bildiren çalışmalar da vardır (24,30). KKH' da kemik kitle kaybı nı n gerçekte kemik yapımı nı n azalması na mı yoksa kemik yıkımı nı n artması na mı bağlı olduğu tartışma konusudur. Çalışmamızda, osteoblastlarca sentezlenen ve serumda kemik yapımı nı n hassas bir belirleyicisi olan OK düzeyi, KAH ve sirozlu hasta grupları nda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). KKH' da K vitamini malabsorpsiyonu olduğu ve buna bağlı olarak da OK sentezinin azaldığı nı ileri sürülmektedir (14). Bu çalışmada OK' nin yüksek olması, K vitamininden bağımsız bir mekanizma ile osteoblast fonksiyonunun ve OK sentezinin arttığı ve kemik yapımı nı n hızla olduğu düşündürmektedir. Benzer şekilde, bir diğer kemik yapımı belirleyicisi olarak kabul edilen KAP, KAH ve siroz hastaları nı n serum düzeylerinde yüksek bulunması da bu

hastalarda kemik yapısını artmış olduğunu desteklemektedir. Tip 1 kollajen propeptid, kemik mineralizasyonu sırası nda prokollajenden koparak dolaşıma salınır ve serumdaki değeri kemik yapısını biyolojik belirleyicisi olarak kullanılır (31). Bu çalışmada, Tip 1 kollajen propeptidin siroz grubunda KAH ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunması ($p<0.05$) siroz grubundaki hastalarda kemik yapısını diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tüm bu veriler özellikle sirozlu hastalarda daha belirgin olmak üzere hasta grupları nda kemik yapısında bir artışın varlığını desteklemektedir. Kemik metabolizması nda yer alan DP, kemik rezorpsiyonu sırası nda mineralize kollajen liflerinin parçalanması sonucu dolaşıma salınır ve idrarla atılır. Kemik rezorpsiyonunun idrardaki biyokimyasal belirleyicileri değerlendirildiğinde gruplar arası nda günlük Cavefosfor atılımı nda anlamlı fark olmadığı, DP atılımı ise siroz ve KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p<0.05$) ki, bu da çalışmaya dahil edilen hastalarda kemik yıkımının da artmış olduğunu göstermektedir. Paratiroid bezinden salgılanan intakt PTH, karaciğerde parçalanarak aktif form olan c-PTH'na dönüşür (31,32). KKH' da kolestaza bağlı D vitamini ve Ca emiliminin azalmasına bağlı sekonder hiperparatroidizmin gelişmesi, kemik kaybı için suçlanan mekanizmalar arasındadır (5,13). Bir çok araştırmada kronik karaciğer parankim hastalıkları nda 25(OH)VitD3 seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (5,8,18,32). Bizim çalışmamız bu sonuçları desteklemektedir; hastalarda ne vitamin D seviyesinde azalma ne de intakt PTH seviyelerinde artma saptanmamıştır. Diamond ve ark. (7) serum D vitamini konsantrasyonunun D vitamini bağlayıcı protein denilen karaciğerde sentezlenen taşıyıcı protein tarafından belirlendiğini, karaciğer fonksiyonundan

fazla etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir. Karaciğer parankim hasarında D vitamini bağlayıcı protein seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir (7,8). KKH' da 25 hidroksilasyonun devam ettiği, kemik metabolizması bozukluğunun D vitamini bağlayıcı protein ile ilgili olabileceğini ileri süren çalışmalar (8,33) bizim çalışmamızın sonucumuzu da desteklemektedir.

Elimizdeki verilerle, literatürdeki bir çok çalışmayla uyumlu olarak; HBV' ne bağlı gelişen KAH ve sirozda kemik mineralizasyon bozukluğu olmadığı, buna karşılık kemik kitlesinde belirgin kayıpların olduğu, kemik kaybının sebebinin kemiğin hem yapım hem de yıkım hızının artmasıyla gelişen yüksek dönüşümlü osteoporoz olduğunu söyleyebiliriz (4,6,18,30). PBS' lu hastaların kemik histolojisi ile yapılan çalışmalar kemik rezorpsiyon ve formasyonunun yüksek olduğu yüksek turnoverlı osteoporozu tanımlarken (4,6,18), bazı çalışmalar da kemik formasyonunun azaldığı düşük turnoverlı osteoporozu tanımlamışlardır (19,22,24). Eastell ve ark (30); biyolojik kemik belirleyicileri ve kemik mineral dansitometresi ile terminal dönem PBS hastalarında kemik yapısını normal, yıkımın artmış olduğunu savunmuşlardır. Camisasca ve ark (34); osteoporozu olan PBS' lu hastalarda kalsitonin tedavisinin kemik kaybını önlemediğini göstererek bu hastalarda yüksek turnoverlı osteoporoz olmadığını ileri sürmüştür. Sonuç olarak, HBV' ne bağlı gelişen kronik parankim hastalıkları nda yüksek dönüşüm hızlı osteopeni ve sonrasında gelişen osteoporoz, karşılaşılan önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda osteoporoz gelişmeden hastalığın başından itibaren gerekli önlemler alınmalı ve tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Solorio E, Isaia G, Innarella R et al. Osteoporosis, still a typical complication of primary biliary cirrhosis? Dig Liver Dis 2003; 35(5);339-46.
2. Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. Curr Gastroenterol Rep 2003; 5;71-7.
3. Newton J, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Panminerva Med 2002; 44;335-41.
4. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R et al. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. Bone 1993;14;819-27.
5. Guanabens N, Pares A, Marinosa L, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1990; 85:1356-62.
6. Rosen H. Primary biliary cirrhosis and bone disease. Hepatol 1995; 21;253-5.
7. Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. J Clin. Endocrinol Met 1987; 69: 1234-9.
8. Imawari M, Akanuma Y, Itakura H, et al. The effects of disease of the liver on serum 25-hydroxyvitamin D and on the serum binding protein for vitamin D and its metabolites. J Lab Clin Med 1979; 93:171-80.
9. Bouillon R, Auwerx JA, Fevery J et al. Serum vitamin D metabolites and their binding proteins in patients with liver cirrhosis. J Clin Endocrinol Met 1984; 59:86-90.
10. Compston C. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. Gut 1986; 27:1073-9

11. Van Berkum FNR, Beukers R, et al. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. *Gastroenterol* 1990; 99:1134-9.
12. Lopes MB, Pinto G, Hawkins F, et al. Effect of liver transplantation and immunosuppressive treatment on bone mineral density. *Trans. Proceed* 1992; 24: 3044-6.
13. Fonceca V, Epstein O, Gill S, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin, vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Met* 1987; 64: 873-7.
14. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterol* 1995; 108:276-83.
15. McCarrroll, NA. Bone disorders (osteoporosis). *Clin Chem* 1993; 65:388-94.
16. Long RG, Meinhard E, Skinner RK, et al. Clinical biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978; 19:85-9.
17. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodystrophy. *Gastroenterol* 1989; 96:213-21.
18. Cuthbert JA, Pak C, Zerwekh JE, Combes B. Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology* 1984; 4:1-8.
19. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:137-42.
20. Kehayoglou AK, Holdsworth CD, et al. Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1968; 1:715-9.
21. Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine* 2002; 69:373-8.
22. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31:82-7.
23. Hay EJ, Lindor KD, Wiesner RH, et al. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 1991; 14:257-61.
24. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985; 103; 855-60.
25. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, et al. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function. *J Intern Med* 2002; 252:537-42.
26. Le Gars L, Grandpierre C, Chazouilleres O, et al. Bone loss in primary biliary cirrhosis; absence of association with severity of liver disease. *Joint Bone spine* 2002; 69:195-200.
27. Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance of corticosteroid therapy. *Gastroenterol* 1985; 89:1078-83.
28. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:148-54.
29. Clembents D, Rhodes J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis; a case report. *Gut* 1993;4:1639-40.
30. Eastell R, Rolland E, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:296-300.
31. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999; 45:8(B);1359-68.
32. Hofeldt FD. Vitamin D deficiency: A culprit in metabolic bone disease. *Prog Food Nutr Sci* 1993; 17;377-99.
33. Crippin J, Jorgensen RA, Rolland E, et al. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:47-50.
34. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:633-37.