

Hiperlipidemi Osteoporoz İlişkisi

The Relationship of Osteoporosis and Hyperlipidemia

İsmail Hakkı Kalkan*, Murat Suher*, Eyüp Koç*

Özet

Amaç: Hiperlipidemi ile osteoporoz arasındaki ilişki yeterince aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda osteoporoz ile hiperlipidemi arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Femoral ve lomber bölgeye yönelik dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi uygulanarak kemik mineral dansitometri skoru belirlenen 100 olgu çalışmaya dahil edildi. KMD ölçümü sonucunda herhangi bir bölgeye ait T skoru <-2.5 olanlar osteoporozlu, (-1.0) - (-2.5) arasında olanlar osteopenik ve >-1.0 olanlar normal kabul edildi. Öncesinde lipit düşürücü veya osteoporozu yönelik tedavi alan hastalar ve sekonder bir nedene bağlı osteoporozu bulunan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların DEXA yöntemi ile ölçülen femoral ve lomber bölge T skorları, lipit düzeyleri (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 61.2 (SD: ± 8.9) olan 90 kadın olgu ile yaş ortalaması 63.4 (SD: ± 15.7) olan 10 erkek olgu dahil edildi. 48 olguda (%48) osteoporoz, 36 olguda osteopeni (%36) saptanırken, 16 (%16) olgu ise normal olarak değerlendirildi. Osteoporozu olanlarda total kolesterol ve LDL düzeyleri sırasıyla 216 mg/dl ve 128 mg/dl, osteopeniklerde 194 mg/dl ve 111 mg/dl ve KMD değerleri normal olan olgularda 180 mg/dl ve 100 mg/dl olarak saptandı ve osteoporozu olanlarla KMD'si normal olanlar arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.01$). Hiperkolesterolemisi olanlarda femoral bölge toplam T skoru ve lomber bölge toplam T skoru sırasıyla -0.92 ve -1.89 olarak belirlendi. Kolesterol düzeyleri normal olanlarda ise sırasıyla -0.26 ve -0.92 idi. Kolesterol düzeyi normal olanlarla hiperkolesterolemisi olanlar arasında femoral bölge toplam T skoru ve lomber bölge toplam T skorunun karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$ ve $p=0.001$). Osteoporozu olanlarda trigliserit ve HDL değerleri sırasıyla 185 mg/dl ve 45 mg/dl, osteopenisi olanlarda 171 mg/dl ve 42 mg/dl ve KMD değerleri normal olanlarda ise 158 mg/dl ve 43 mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında trigliserit ve HDL açısından fark yoktu.

Sonuç: Total kolesterol ve LDL düzeyleri ile osteoporoz gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Hiperlipidemi saptanmış hastalarda osteoporoz açısından da inceleme yapılması uygun olur. (Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (1): 1-4)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kolesterol, LDL

Summary

Objective: The relation between osteoporosis (OP) and hyperlipidemia (HL) has not been fully clarified. We aimed to determine if there is a relation in between osteoporosis and hyperlipidemia.

Material and Methods: Patients of whom bone mineral density (BMD) scores that have been defined by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) belonging to femoral and lumbar region, have been included in the study. As a result of BMD measurement patients who had T score <-2.5 was accepted as osteoporotic, second group who had T score between -1.0 and -2.5 was accepted as osteopenic, third group who had T score >-1 was accepted as normal. Patients who have been under the treatment of OP and who had used lipid reducers were eliminated from the study. In addition to this, patients who have OP secondary to another reason were eliminated, too. Lipid (total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride) levels were also recorded.

Results: Average total cholesterol and LDL levels were respectively 216 mg/dl and 128 mg/dl in patients with OP, 194 mg/dl and 111 mg/dl in patients with osteopenia and 180 mg/dl and 100 mg/dl in normal people and statistically significant difference has been found regarding total cholesterol levels and LDL levels in between patients with OP and patients with normal BMD (respectively $p=0.03$ and $p=0.01$). Femoral region total T scores (FTT) of patients with hypercholesterolemia was -0.92 and lum-

bar region total T scores(LTT) of patients with hypercholesterolemia was -1.89. T scores of patients with normal cholesterol levels were respectively -0.26 and -0.92. As a result when FTT and LTT were compared, in patients with normal level of cholesterol and with hypercholesterolemia, statistically significant difference has been found (respectively $p=0.01$ and $p=0.001$).

Conclusion: There is a significant relation in between total cholesterol and LDL levels, and osteoporosis development. It can be useful to do research about osteoporosis on patients with hyperlipidemia. (*Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (1): 1-4*)

Key words: Osteoporosis, cholesterol, LDL

Giriş

Osteoporoz (OP); kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunda mikromimari özelliklerinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin arttığı ve kırık riskinin yükseldiği ilerleyici, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Primer OP; postmenopozal kadınlarda (postmenopozal OP) veya yaşlı erkek ve kadınlarda (senil OP) kemik kitlesi kaybını tanımlamaktadır. Kronik glukokortikoid kullanımı, hipertiroidi, immobilizasyon, uzun süreli heparin tedavisi, antikonvülanlar, A hipervitaminozu, mastositoz gibi durumların sekonder OP gelişimine neden olduğu bilinmektedir (1-3).

OP'in hiperlipidemi (HL) ile ilişkisine yönelik farklı epidemiyolojik çalışmalar bulunmasına rağmen; HL ile OP arasındaki ilişki yeterince aydınlatılmamıştır ve HL sekonder OP nedenleri arasında sayılmamaktadır. Çalışmamızda lipit komponentleri ile OP arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde takip edilen ve primer OP şüphesi bulunan 100 olgunun, Hologic marka dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) cihazının QDR 4500 (010-0575) modeli ile femoral ve lomber bölgeye ait kemik mineral dansitometri (KMD) skorları belirlendi. Ayrıca, lipit düzeyleri (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit) kaydedildi.

Olgular DEXA yöntemi ile belirlenen kemik mineral dansitometri (KMD) skorlarına göre; herhangi bir bölgedeki T skoru <-2.5 olanlar osteoporozlu, (-1.0) - (-2.5) arasında olanlar osteopenik ve >-1.0 olanlar normal kabul edilmek üzere 3 gruba ayrıldı. Kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyi yükseklikleri için NCEP ATP III kriterleri göz önünde bulundurulurak; sırasıyla 200 mg/dl, 150 mg/dl ve 130 mg/dl sınır kabul edildi. Bu değerlerin üstü HL olarak değerlendirildi. Öncesinde HL veya OP'a yönelik tedavi alan hastalar ve sekonder bir nedene bağlı OP'si bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS paket programında (Ver 11.5) Ki-kare, One-way Anova ve Student T testi uygulanarak yapıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 90 kadın olgunun yaş ortalaması 61.2 ± 8.9 iken, 10 erkek olgunun yaş ortalaması ise 63.4 ± 15.7 idi. 48 olguda (%48) OP, 36 olguda osteopeni (%36) saptanırken, 16 (%16) olgu ise normal olarak de-

ğerlendirildi. Kadın olguların 44'ünde OP (%43,2) saptanırken, erkek olguların ise 4'ünde (%40) OP belirlendi. Cinsiyete göre OP dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,6$).

Yaş dağılımına bakıldığında; OP'si olanların yaş ortalaması $65,7 \pm 8,8$, osteopenisi olanların $58,8 \pm 9,0$, normal olguların ise $54,6 \pm 7,9$ idi. Yaş dağılımı açısından OP'si olanlarla osteopenisi olan ve normal olan olgular arasında fark vardı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,001$). Hiperkolesterolemisi olanların ve LDL'si artmış olanların yaş ortalamaları sırasıyla $62,1 \pm 8,5$ ve $62,6 \pm 8,0$ idi. Total kolesterol düzeyi ile LDL düzeyi normal olanların ise yaş ortalamaları sırasıyla $60,7 \pm 10,7$ ve $60,7 \pm 10,4$ idi (sırasıyla total kolesterol için $p= 0,4$ ve LDL düzeyi için $p= 0,3$).

OP'si olanlarda ortalama total kolesterol ve LDL düzeyleri sırasıyla 216 mg/dl ve 128 mg/dl, osteopeniklerde 194 mg/dl ve 111 mg/dl ve normal olan olgularda 180 mg/dl ve 100 mg/dl olarak saptandı ve OP'si olanlarla KMD'si normal olanlar arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.01$). Osteopenik olgularla KMD'si normal ve OP'si saptanan olguların total kolesterol ve LDL düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda ise fark elde edilemedi.

Hiperkolesterolemisi olanlarda femoral bölge toplam T skoru ve lomber bölge toplam T skoru ortalamaları sırasıyla -0.92 ve -1.89 olarak belirlendi. Kolesterol düzeyleri normal olanlarda ise bu değerler sırasıyla -0.26 ve -0.92 idi. Kolesterol düzeyi normal olanlarla hiperkolesterolemisi olanlar arasında femoral bölge toplam T skoru ve lomber bölge toplam T skorunun karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$ ve $p=0.001$). LDL düzeyi artmış olanların ortalama total femoral ve lomber bölge T skorları sırasıyla -0,9 ve -1,7 iken LDL düzeyi normal olanlarda ise -0,3 ve -1,3 değerleri elde edildi. İstatistiksel olarak total femoral T skoru, LDL düzeyi artmış olanlarda anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p=0,02$). Hiperkolesterolemisi olanlarda ve LDL'si yüksek saptanmasına rağmen; bu değer normal sınırlarda idi.

Osteoporozu olanlarda trigliserit ve HDL değerleri sırasıyla 185 mg/dl ve 45mg/dl, osteopenisi olanlarda 171 mg/dl ve 42 mg/dl ve KMD değerleri normal olanlarda ise 158 mg/dl ve 43 mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında trigliserit ve HDL açısından fark yoktu.

Tartışma

Çalışmamız sonucunda OP'si olanlarda total kolesterol ve LDL düzeylerinde artışla birlikte, aynı zamanda total ko-

lesterol ve LDL düzeyi artmış olanlarda daha düşük KMD sonuçlarına ulaştık. OP'un ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve düşük KMD skoru olan olgularda HL ve daha ciddi koroner ateroskleroz riski ile birlikte inmeye bağlı ölüm riskinde artış belirtilmektedir. Ancak bu ilişkiye hem OP hem de HL'in yaş ile paralellik göstermesi nedeniyle şüphe ile yaklaşılmaktadır (4-7). Yaş ile OP sıklığında artışın gösterildiği çalışmamızda yaş ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında ilişki saptanmaması, bu değişkenlerin yaştan bağımsız olarak OP gelişimi için birer risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda; okside olmuş lipitlerin, vasküler hücrelerin mineralizasyonunu arttırmakla kalmayıp, kemik hücrelerinin mineralizasyonunu da engellediği gösterilmiştir (8). LDL'in koroner arter ve aort kapağı kalsifikasyonunda progresyon yaptığı gösterilmiştir. Okside olmuş lipitlerin; in vitro olarak vasküler hücrelerde osteoblastik aktiviteyi indüklediği saptanmıştır. İn vivo olarak da; farelerde hiperlipidemi KMD skorunu azaltmaktadır (9-11). Tintut ve arkadaşlarının farelerde kemik

iliği hücrelerinin osteoklastik aktiviteleri ile ilgili çalışmalarında; lipit düzeyi normal olan farelerle karşılaştırıldığında, hiperlipidemik farelerin kemik iliklerindeki preosteoklastların daha fazla osteoklastik potansiyeli bulunduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada hiperlipidemik farelerin kemik iliklerinde lipit oksidasyon ürünleri saptanmıştır (11). Çalışmamızda total kolesterol ile birlikte LDL düzeyinin de düşük KMD skoru ile ilişkisi gösterildi. Orozco ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada ise; 52 fazla kilolu postmenopozal olgunun KMD skoru ve lipit düzeyleri ile ilişkisini gösterdikleri çalışmada, artmış total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük KMD skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (12). Ancak bu olgularda femoral bölge T skor ortalamaları daha düşük iken, bizim çalışmamızda ise, lomber bölge T skorları yaklaşık 1 birim daha düşük saptandı.

TNF reseptör ailesinden olan ve kemik rezorpsiyonu regülatörü olan Osteoprotegerin isimli glikoproteinin OP, HL ve vasküler kalsifikasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Sıçanlarda Osteoprotegerin eksikliği durumunda şiddetli koroner arter hastalığı (KAH) ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişki saptanmıştır (13-15). Sıçanlarda da OP, HL ve Osteoprotegerin eksikliği durumunda vasküler kalsifikasyon riskinde artış saptanmıştır (16,17)

Son zamanlarda, statinlerin kullanımı ile KMD skorlarında düzelme olacağı ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır (18,19). Statinlerin KMD üzerine olumlu etkisi ile ilgili olarak osteoklast aktivitesini düzenleyen sinyal proteinlerinin üretiminde azalma gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir (20). Montagnani ve arkadaşları, 1 yıllık

Tablo 1: KMD Sonucu İle Lipit Değerleri Arasındaki İlişki

	NORMAL	OP	p DEĞERİ
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	180	216	0,03
LDL (mg/dl)	100	128	0,01
HDL (mg/dl)	43	45	AD
TG (mg/dl)	158	185	AD

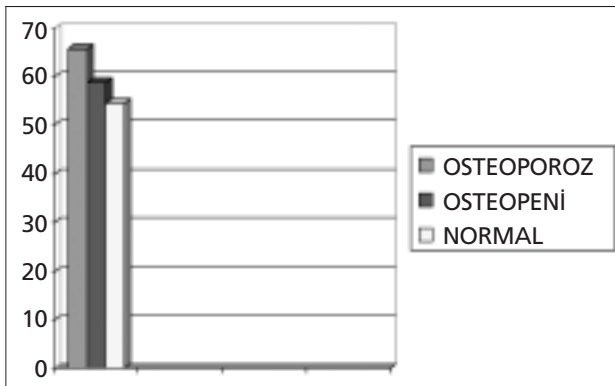
AD: Anlamlı Değil (p>0,05), OP: Osteoporoz, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TG: Trigliserit

Tablo 2: Femoral ve Lomber Bölge Total T Skorları ile Hiperkolesterolemi İlişkisi

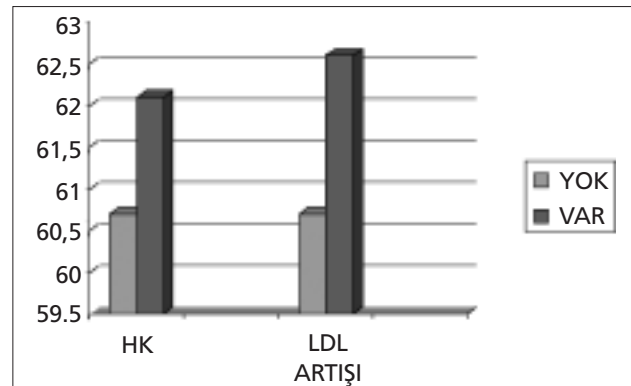
	HİPERKOLESTEROLEMİ		
	YOK	VAR	p DEĞERİ
FEMORAL BÖLGE TOTAL T SKORU	-0,26	-0,92	0,01
LOMBER BÖLGE TOTAL T SKORU	-0,92	-1,89	0,001

Tablo 3: Femoral ve Lomber Bölge Total T Skorları İle LDL Artışı İlişkisi

	LDL ARTIŞI		
	YOK	VAR	p DEĞERİ
FEMORAL BÖLGE TOTAL T SKORU	-0,3	-0,9	0,02
LOMBER BÖLGE TOTAL T SKORU	-1,3	-1,7	AD



Şekil 1: KMD sonucuna göre grupların yaş ortalamaları



Şekil 2: Lipit düzeylerindeki artış yaş ilişkisi

HK: Hiperkolesterolemi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Simvastatin tedavisi verdikleri postmenopozal 30 hiperlipidemik ve tedavi verilmeyen 30 normolipidemik olguyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, Simvastatin'in kemik formasyonu ve KMD skoru üzerine olumlu etkilerini saptamışlardır (19). Bjarnason ve arkadaşları ise; yapmış oldukları çalışmada, Fluvastatin'in kemik formasyonu üzerine olumlu etkisini gösterememişlerdir (21).

TG yüksekliği veya HDL düşüklüğü ile OP arasında ilişki bulunduğu dair herhangi bir literatüre ulaşılmadı. Nitekim çalışmamız sonucunda bu 2 parametre ile OP arasında ilişki belirleyemedik. Ancak, total kolesterol ve LDL düzeyleri ile OP arasında anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca bu ilişkinin yaştan bağımsız olduğu belirlendi. HL'si olan özellikle postmenopozal bayan olgularda KMD incelemesinin yapılması uygun olacaktır. OP ve HL varlığında KAH sıklığında ve kardiyovasküler mortalitede artış olduğuna dair verilerin daha geniş ölçekli çalışmalarla dökümanite edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca HL'in OP gelişimi için risk faktörü olabileceği akılda tutularak, statin tedavisi kararı alınırken olguların KMD sonuçlarının da dikkate alınmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

- Dolores S, Marcus R, Bikle D. Metabolic Bone Disease. Basic & Clinical Endocrinology'de. Ed. Greenspan FS, Gardner DG. Yedinci baskı. New York, McGraw Hill, 2004; 335-45
- Edwards BJ, Brooks ER, Langman CB. Osteoporosis screening of postmenopausal women in the primary care setting: a case-based approach. *Gend Med.* 2004; 1(2):70-85
- Soen S. Secondary osteoporosis and bone quality. *Clin Calcium.* 2005; 15 (6): 965-69
- Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, Nevitt MC, Cauley JA. Bone mineral density and aortic calcification: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geri Soc.* 1997; 45: 140-45
- Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int.* 2003; 73 (1): 15-20
- Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998; 62: 209-13
- Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke.* 1997; 28: 1730-32
- Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (4): 737-41
- Parhami F, Morrow AD, Balucan J. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 680-87
- Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ, Baylink DJ. Genetic variability in adult bone density among inbred strains of mice. *Bone.* 1996; 18: 397-403
- Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(2): e6-10.
- Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19 (12): 1105-12
- Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 737-41
- Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12: 555-60
- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49: 211-17
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Caparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-68
- Kruger MC, Horrobin DF. Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: A review. *Prog Lipid Res* 1997; 36: 1331-51
- Adami S, Braga V, Gatti D Association between bone mineral density and serum lipids in men. *JAMA.* 2001; 286(7): 791-92.
- Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone.* 2003 ; 32(4): 427-33.
- Lupatelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism.* 2004; 53(6): 744-8.
- Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporosis Int.* 2001; 12 (5): 380-84.