

# D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar

Şakir ÖZEN\*, Kenan HASPOLAT\*\*

## ÖZET

Daha önceki yıllarda, kışın doğanlarda şizofreninin sık görülmesi, depresyona kış aylarında sık rastlanması ile ilgili bazı epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Son 10 yıl içinde ise, ratlar üzerinde çeşitli deneysel çalışmalar yapılmış ve gestasyonun ilk haftalarından itibaren D vitamininin santral sinir sistemine (SSS) etkisi ile ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir. Bulgular, "SSS'nin gelişimi evresinde veya sonraki süreçte vitamin D3 (VD3) yetersizliği bazı psikiyatrik hastalıklara zemin hazırlayabilir mi?" gibi yeni soruları akla getirmiştir. Osteoporoz etkenleri arasında; fizik hareket azlığı, kötü beslenme, güneşten az yararlanma, hormonal değişiklikler vb. birçok faktör sayılmıştır. Psikiyatride demans, depresyon, şizofreni gibi uzun devam eden hastalıklarda saydığımız osteoporoz etkenlerinin birçoğu yaşanamabilmektedir. Psikiyatrik hastalıklarla D vitamini, kemik, kalsiyum metabolizmasının neden-sonuç ilişkileri içinde bulunması önemli fakat klinik ortamlarda üzerinde az durulan bir konudur. Bu yazımızda; literatürler ışığında, psikiyatrik hastalıkların olası etiyolojik kökenleri ve semptomatik evresi üzerinde, D vitamini-kalsiyum-kemik metabolizmasındaki değişikliklerin etkilerini gözden geçirdik. Hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve iyilik halinin daha uzun süreli sağlanması için, klinik uygulamalarda bu konuların da üzerinde durulması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Psikiyatrik bozukluk, kemik, kalsiyum, D vitamini.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2003;6:102-113

## SUMMARY

### Vitamin D, Calcium, Bone Metabolism and Psychiatric Disorders

In previous years, some epidemiological studies were performed about the issue that observing depression were frequently in winter and schizophrenia mostly in the patients born in winter. During the recent 10 years, numerous experimental studies were performed with rats, and important results were determined about the effects of vitamin D on CNS beginning from the first weeks of gestation. The results revealed new questions just like "Can vitamin D3 deficiency lay the groundwork for some psychiatric disorders during the CNS developing stage and the later process?". A lot of factors such as hypoactivity, malnutrition, less benefiting from the sunlight, hormonally changes were regarded as the causes of osteoporosis. In psychiatry, most of the causes of osteoporosis mentioned here were seen in the long lasting diseases such as dementia, depression, schizophrenia. Reason-result relations of psychiatric disorders and vitamin D, bone, calcium metabolism are important, but in reality, it is less emphasized subject in the clinical settings. In this study, we reviewed the effects of vitamin D, bone, calcium metabolism changes on the possible etiologic causes and symptomatic stages of the psychiatric diseases with the guidance of the literature. To improve the quality of life of patients and to provide the longer duration of the well-being, it should be also emphasized on these topics in the clinical practices.

**Key Words:** Psychiatric disorder, vitamin D, bone, calcium.

\* Yrd. Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, \*\* Prof. Dr., Pediatri Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

## GİRİŞ

### GENEL BİLGİLER

D vitamini ailesine ait sterollerden en önemlisi kolekalsiferoldür (vitamin D3). Kolekalsiferol büyük ölçüde ultraviyole ışınlarının etkisi ile derideki 7-dehidrokolesterolden oluşmaktadır. Yeterli düzeyde güneşe maruz kalma D vitamini yetersizliğini önler. Besinlerdeki D vitamini birkaç atom dışında kolekalsiferole benzer. D vitamini karaciğerde depolanabilir. Kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole, bu molekül de parathormonun (PTH) etkisi ile böbreklerde aktifleşerek 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür. Aktif D3 barsak epitelinde kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Plazmadaki aktif D3 artışı, kalsiyum iyon konsantrasyonu ile ters orantılı şekilde kontrol edilir (Guyton ve Hall 1996).

PTH ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum düzeyini yükseltir; kemiklerden kalsiyum ve fosfat emilimini artırır ve ayrıca, böbreklerden kalsiyum atılmasını azaltıcı, fosfat atılmasını artırıcı etkisi de vardır. Tiroid bezinden salgılanan kalsitonin plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşürücü etki gösterir (Guyton ve Hall 1996). Yüksek glukokortikoid düzeyleri osteoblastların işlevselliğini ve kemik oluşma hızını baskılar (Jee ve Clark 1980). Kemiğin yenilenmesi; osteoklastlarla eski kemiğin yıkılması ve osteoblastlarla yeni kemiğin yapılması evrelerini içeren ardışık ve devamlı bir süreçtir. Bu süreçte hormonlar ve lokal faktörler önemli rol oynar. Bazı moleküllerin serum veya idrardaki düzeyleri kemiğin değişim aşamaları hakkında bilgi verebilir. Örneğin, telopeptid ve kros-laps osteoklast işlevselliğini gösterirken; kollagen tip-1C terminal propeptid, alkalen fosfataz ve osteokalsin kemik yapımını yani; osteoblast işlevselliğini gösterir. Osteokalsin kemiğe mineral kristalleri bağlayan özel bir kemik proteindir (Herran ve ark. 2000).

Kemiğin mineral içeriğinin yaklaşık %80-90'ı kalsiyum ve fosfordan oluşur. Raşitizm çocuklarda, osteomalazi ise erişkinlerde görülen; ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ya da fosfat yetersizliği ile ilişkili olarak kemik ve kartilaj mineralizasyonunun bozuk olması sonucunda gelişen klinik tablolardır. Osteoporoz ise; azalmış kemik kitlesi, kemik dokusunun bozulması ve kemik kırılma hızının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozun en sık görülen nedenleri şöyle sıralanabilir: 1) Hareket yokluğundan ya da yetersizliğin-

den dolayı, kemikler üzerinde herhangi bir fiziksel stresin bulunmaması; 2) Kötü beslenmeye bağlı kemikte yeterli derecede protein matriksin oluşmaması; alkol, sigara kullanımı, kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenme; 3) Osteoblastlar tarafından yapılan osteid oluşumu da dahil, tüm hücrelerden, hücrelerarası maddelerin sekresyonu için gerekli C vitamininin bulunmaması; 4) Osteoblastları uyarıcı etkiye sahip östrojen hormonunun menopozdan sonra salgılanmaması; 5) İleri yaşlarda büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin önemli miktarda azalması ile birlikte, birçok proteinle ilgili anabolik fonksiyonların zayıflaması, böylece kemik matriksinin de yeterli şekilde depolanmaması; 6) Cushing hastalığı, bu hastalıkta aşırı glikokortikoid salgısı, bütün vücutta protein depolanmasını azaltarak, protein katabolizmasını arttırdığı gibi, osteoblast işlevlerini azaltan özel bir etki de gösterir. Böylece protein metabolizması yetersizliği bulunan pek çok hastalık osteoporozu neden olabilir (Halbreich ve ark. 1995, Guyton ve Hall 1996, Lau ve Cooper 2001).

### 1,25-dihidroksivitamin D3, beyin ve sinir sistemi

Veenstra ve arkadaşları (1998) gelişmekte olan fetal rat santral sinir sistemi içinde 1,25-dihidroksivitamin D3 reseptörü (VDR) ile ilişkili alanları haritalamıştır. 12-21 gestasyon haftalarında nöroepitelyumda daha yoğun olmak üzere santral sinir sisteminin (SSS) çeşitli bölgelerinde VDR saptamışlardır. Bu bulguların yola çıkarak, kalsitriolün (VD3) VDR ile etkileşerek SSS gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Pruffer ve arkadaşları (1999) immünoaktif antikörlerle ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; serebellum, mezopontin bölge, diensefalon, korteks, spinal cord ve limbik sistemde bazı hücrelerin nükleus ve stoplazmalarında değişen oranlarda VDR saptadıklarını ve böylece; 1,25-(OH)2-D3'ün SSS'nin birçok fonksiyonunda rol aldığına ulaşıldığını belirtmişlerdir.

1,25(OH)2-D3'ün serebral korteks metabolizmasında rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Stio ve arkadaşları (1993) raşitik rat serebral korteksinde fosfat düşüklüğü ve sitrat yüksekliği saptamışlar; raşitik rat sinaptozomlarında asetilkolinesteraz, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz ve açıl-fosfatazı, serebral korteks mitokondirilerinde ise NAD(+)-bağlı izositrat dehidrogenazı yüksek bulmuşlar ve kalsitriol verildiğinde değerlerin normal düzeye geldiğini gözlemişlerdir. Yine aynı çalışmada, raşitik rat sinaptozomlarında 2-deoksi-D-glukoz ve D-glukoz transportu kontrol grubu ratlardan daha düşük bulunmuş ve kalsitriol verilme-

siyle normal değerlere döndüğü belirtilmiştir. Stio ve arkadaşları (1995) başka bir çalışmada, biri kontrol grubu olmak üzere 3 grup fare olarak serebral kortekste kalsiyum, fosfor ve sitrat düzeylerini; sinaptozom ve serebral korteks mitokondrilerinde bazı enzimlerin işlevselliğini incelemişlerdir. D vitamininden eksik diyetle beslenen grupta kalsiyum ve sitratı; D vitamininden eksik diyetle beslenen fakat 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> ile tedavi edilen grupta ise kalsiyum ve fosforu yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, D vitamininden eksik diyetle beslenen grupta asetilkolinesteraz ve sitrat sentaz yüksekliği saptanmış ve vitamin D ile normale dönmüştür. Farelerde sitokrom c oksidaz düşüklüğü; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, asit fosfataz ve NADP+(-) izositrat dehidrogenaz yüksekliği de bulunmuş fakat vitamin D ile normale dönmemiştir. Vitamin D verilen grupta saptanan diğer bir bulgu da, belirgin açıl-fosfataz artışı olmasıdır.

Beyin D vitamininin hedef dokularından biridir. Kültür ortamındaki hücrelerle yapılan bir çalışmada (Neveu ve ark. 1994a), lipopolisakkarit veya interferon-gamma ile uyarılmış beyin makrofajlarının in vitro ortamda 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> sentezi yapabildiği gösterilmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak, canlıların SSS'inde 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> düzeyinin artmasını takiben mikroglial hücrelerin aktifleşmesinin söz konusu olabileceği yorumu yapılmıştır. Aynı araştırmacılar yaptıkları diğer çalışmalarda; yeni doğmuş ratların astrositlerinden oluşturulmuş kültürlerde 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>'ün nörotropin-3 ve NGF'yi (sinir büyüme faktörü) arttırdığını, buna karşın nörotropin-4'ü hafifçe düşürdüğünü (Neveu ve ark. 1994b) ve 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>'ün glial hücrelerden en çok astrositleri etkilediği, bu hücrelerde muhtemelen VDR geni ekspresyonunu artırarak NGF düzeyini yükselttiğinden söz etmişlerdir (Neveu ve ark. 1994c).

D vitamini periferik sinir sisteminde de önemli rol oynamaktadır. Cornet ve arkadaşları (1998) Schwann hücrelerinden oluşan kültür ortamında 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>'ün VDR ve NGF genlerinin ekspresyonunu arttırıcı etki yaptığını göstermişlerdir.

#### **Hiperparatroidi, hipoparatiroidi ve ruh sağlığı**

Okamoto ve arkadaşları (1997), birincil hiperparatiroidiye bağlı hafif hiperkalsemili hastalarda psikiyatrik bozukluklara ve kemik mineral dansitesi (KMD, BMD) düşüklüğüne rastladığını bildirmektedir. Joborn ve arkadaşları (1989) birincil hiperparatiroidili ve hafif hiperkalsemili hastalarda anksiyete, depres-

yon ve kognitif yakınmaların sık olduğunu gözlemiş, paratroid cerrahisinden 1 yıl sonra mental sağlıkta belirgin düzelme saptamıştır. Driessen ve arkadaşları (1995) kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, ikincil hiperparatiroidi ile depresif yakınmalar ve kognitif bozukluklar arasında ilişki saptamıştır.

İdiyopatik veya cerrahi sonrası hipoparatiroidizmde psikotik tablolara rastlanabilmektedir. Ang ve arkadaşları (1995) hipokalsemi, hiperkalsemi ve hipomagnezemi olduğunda psikotik epizod gösteren, kalsiyum ve magnezyum normalleşmedikçe anti-psikotik tedaviye cevap vermeyen bir hastayı sunmuş ve antipsikotik tedaviye cevap vermeyen herhangi bir psikotik tablo ile karşı karşıya kalındığı durumlarda hipomagnezemi kontrol etmenin yararlı olacağını belirtmiştir. Levine ve Gaoni (1990) psikotik tabloyla hastaneye getirilen 15 yaşındaki bir hastada etiyolojik faktör olarak hipoparatiroidi bulmuştur. Gupta (1991) kronik hipoparatiroidilerin bir kısmında çeşitli psikiyatrik hastalıkların oluştuğunu bildirmiştir.

Psödohipoparatiroidide de psikiyatrik bozukluklar oluşabilmekte ve vitamin D analoglarıyla tedavi edilebilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak, Pollard ve arkadaşları (1994) histerik paralizi yakınmasıyla getirilen ve daha sonra hızlı döngülü bipolar afektif bozukluk gelişen 13 yaşında bir kızdan söz etmiş ve D vitamini analoglarıyla tablonun düzeldiğini bildirmiştir.

#### **ŞİZOFRENİ VE DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR**

Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarından ve kışın doğan kişilerde şizofreninin daha sık görülmesi gerçeğinden hareketle, annedeki D vitamini yetersizliğinin fetusta beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği ve bu durumun şizofreni için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (McGrath 1999, Hatun ve Pehlivan 2001). Şizofreninin epidemiyolojik özelliklerini yansıtan bazı bilgiler zayıf da olsa bu konu hakkında fikir vermektedir. Örneğin; kış aylarında doğum fazlalığı, soğuk iklimlere göçen koyu derili göçmenlerde şizofreni oranının artması, kırsalla kıyaslandığında şehirde doğanlarda şizofreninin daha sık görülmesi, prenatal dönemde açlığa maruz kalma ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (McGrath 1999).

Schneider ve arkadaşları (2000) 34 şizofreni, 30 alkol bağımlısı, 25 major depresyon tanılı toplam 89 hasta (%38'i kadın) ve 31 sağlıklı kontrol grubu kişilerde 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>, 1,25-dihidroksivitamin, kalsi-

yum, fosfat, PTH düzeylerine bakmışlardır. Karşılaştırmalarda, MD ve şizofreni grubunda 1,25-dihidroksivitamin D3 düzeylerini alkol bağımlısı ve kontrol grubu kişilerden düşük bulmuşlardır. Ayrıca şizofrenlerde 25-hidroksivitamin D3 düzeyini kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Çalışmaya katılanlar genel olarak ele alındığında, 25-hidroksivitamin D3 ve 1,25-dihidroksivitamin D3 düzeyleri bakımından yaş ve cinsiyetin rolü önemli bulunmamıştır. Araştırılan diğer değişkenlerle ilgili olarak, gruplararası önemli bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada, psikiyatrik hastalarda kötü / yetersiz beslenme, güneş ışığından yararlanma azlığı vb. faktörlerin önemli olabileceği konusuna dikkat çekilmiştir.

Halbreich ve arkadaşları (1995) çoğunluğu şizofreni (33 hasta) ve major depresyon (21 hasta) tanısı alan ve kliniğe yatışı yapılan 68 hasta (35 erkek, 33 kadın) ile yaptıkları çalışmada KMD'nin yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında normal toplum verilerinden daha az olduğunu ve KMD düşüklüğünün tanıyla mı ilişkili yoksa kullanılan ilaçlarla mı ilişkili olduğunu saptamak için daha büyük hasta gruplarıyla ileri çalışmalar gerektiğini bildirmişlerdir. Halbreich ve Palter'in (1996) yaptığı başka bir çalışmada psikiyatrik hastalarda KMD düşüklüğüne yol açan faktörler şu şekilde sıralanıyor: a) İlaça bağlı östrojen ve testosteron azalması, b) Polidipsi ve düşük kalsiyum, c) Alkol ve sigara alışkanlığı, d) Bazı interlökinlerde işlev artışı, e) Hiperprolaktinemi, f) Hiperkortizolemi.

İdyopatik veya cerrahi sonrası hipoparatiroidizmde psikoza rastlanabilmektedir. Ang ve arkadaşları (1995) hipokalsemi, hiperkalsemi ve hipomagnezemi olduğunda psikotik epizod gösteren, kalsiyum ve magnezyum normalleşmedikçe antipsikotik tedaviye cevap vermeyen bir hastayı sunmuştur. Levine ve Gaoni (1990) psikotik tabloyla hastaneye getirilen 15 yaşındaki bir hastada etiyolojik faktör olarak hipoparatiroidi bulmuştur.

#### MAJOR DEPRESYON

Kış aylarında anksiyete ve depresyona sık rastlanır. Mevsimlerle bu durumun daha abartılı hali mevsimsel affektif hastalık olarak tanımlanır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, vitamin D3'ün kış aylarında pozitif affektü artırıldığı, negatif affektü azalttığı bulunmuştur (Lansdowne ve Provost 1998).

Bir grup araştırmacı (Herran ve ark. 2000) henüz ilaç tedavisi almamış ilk epizod major depresyon tanılı 19 hastada osteoblast ve osteoklast işlevlerini gösteren

molekülleri incelemişler ve kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırmışlardır. Depresif hastalarda osteokalsin, telopeptid, kros-laps, serum kortizolü yüksek, PTH düşük, 25-hidroksivitamin D ve interlökin 6 normal bulunmuştur. Kemikğin yeniden yapılanmasını gösteren maddelerle; depresyonun şiddeti, kilo kaybı, ve kortizol yüksekliği arasında ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar bulgularını yorumlarken; depresif hastalarda D vitamini eksikliğinden bağımsız bir şekilde kemik yapım-yıkım hızında artma olduğunu, bunun serum kalsiyumunu arttırdığını, bunun da PTH'yi baskıladığını ileri sürmüşlerdir.

Depresyonda ortaya çıkan endokrin değişikliklerin osteoporozu yol açabileceği bildirilmektedir (Gold ve ark. 2002). Vrkljan ve arkadaşları (2001) uzun süredir antidepresan ilaç tedavisi alan 31 (19 erkek, 12 kadın, yaş ortalaması  $37 \pm 1.3$ ) MD'li hastayı kontrol grubuyla karşılaştırmış, yüksek kortizol seviyeleri ve bunun bir sonucu olarak yorumladıkları belirgin osteoporoz saptamışlardır. 65 yaş üstündeki 1566 kişinin tarandığı bir çalışmada (Robbins ve ark. 2001) depresyon ölçeği puanlarındaki yükseklikle KMD düşüklüğü belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur.

Van Vort ve arkadaşları (1990) osteoporozu bağımlı kalça kırığı olan, major depresyon tanısı da konan yaşlı 3 kadın hastayı tartışmışlar, depresyonun biyolojik etkileri ve hareket yetileri üzerinde durmuşlardır. Schweiger ve arkadaşları (1994) 40 yaş üstünde ve yatarak tedavi gören 80 deprese hastada spinal KMD'yi kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır.

KMD ve depresyon ilişkisini incelemek için, Michelson ve arkadaşları (1996) geçirilmiş veya devam eden depresyon öyküsü veren 24 hastayı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve 3 lokalizasyonda KMD ölçmüşlerdir. Geçirilmiş veya devam eden depresyonu olanların bütün lokalizasyonlarında KMD kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubu hastalarda üriner kortizol atılımı yüksek, üriner deoksipridinolin atılımı düşük, serum osteokalsin düzeyi düşük bulunmuştur.

Joborn ve arkadaşları (1989) birincil hiperparatiroidili ve hafif hiperkalsemili hastalarda anksiyete, depresyon ve kognitif yakınmaların sık olduğunu gözlemiş, paratiroid cerrahisinden 1 yıl sonra mental sağlıkta belirgin düzelme saptamıştır.

Kronik hastalıklı diğer kişilerde olduğu gibi osteoporoz da; ağrı, depresyon, anksiyete, toplumdan kaçınma vb. psikiyatrik sorunlara neden olabilmekte,

ve bu klinik durumlar tedavi edilmediği takdirde önerilen diğer tedavi yaklaşımlarının etkinliğini kısıtlamaktadır (Gold 2001, Davidson 2003). Osteoporozlu kadınlarda depresif semptomların önemli derecede fazla olduğunu (Coelho ve ark. 1999), örneğin; uyku bozukluğu, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk ve ölüm korkusu gibi bulguların saptandığını (Bağış 2002) bildiren çalışmalar vardır.

### STRES, ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE SOMATOFORM BOZUKLUKLAR

Patterson-Buckendahl ve arkadaşları (2001) psikolojik stresin osteokalsin (kemik yapımını gösterir) düzeyini azalttığını ve bununla ilişkili olarak kronik stresin büyümeyi olumsuz etkileyeceğini bildirmektedirler. Bu araştırmacılar kronik stresin kemik metabolizması üzerindeki etkisini incelemek için, ratların ayaklarını bir günde 42 kere bağlayarak hareketsiz kalma stresi oluşturmuşlardır. Bu süreçte, kortikosteron stres uygulanmayan ratlardan 10 kat fazla bulunmuştur. 40-42 kez hareket kısıtlanması sonrasında, osteokalsin düzeyinin stressiz ratlara göre %25 azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, 42 kez hareketsiz hale getirilen ratlarda vücut ağırlığı, vertebra ağırlığı, vertebral osteokalsin düzeyi ve vücut yağ içeriğinin de düştüğü tesbit edilmiştir.

Napal ve arkadaşları (1993) kemik kırığı, abdominal cerrahi ve miyokard infarktüsü gibi aşırı stresli durumlarda ilk günden itibaren osteokalsinin azaldığını saptamışlardır. Osteokalsin düşüklüğünün, stres durumlarında yükselen kortikosteroidlerin baskılaması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Kalsitonin osteoporoz tedavisinde kullanılan bir hormondur. Psikiyatriyi ilgilendiren yönü de vardır. Kalsitoninin diğer etkileri arasında antistres etkisi vardır. Ağrı kontrolü, iştah, prolaktin sekresyonu, laktasyonun başlaması ve strese karşı koyma ile ilgili SSS bölgelerinde kalsitonin ve reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (Azria ve Dilşen 1997).

Joborn ve arkadaşları (1989) birincil hiperparatroidili ve hafif hiperkalsemili hastalarda anksiyete, depresyon ve kognitif yakınmaların sık olduğunu gözlemiş, paratiroid cerrahisinden 1 yıl sonra mental sağlıkta belirgin düzelme saptamıştır.

Organ transplantasyonlarından sonra psikosomatik yakınmaların oluşabileceği bildirilmektedir. Walter ve arkadaşları (2002) karaciğer transplantasyonu yapılan 82 hastayı 1 ve 3 yıl sonra muayene

etmişlerdir. Yaşam kalitesi ve duygudurumla ilgili ölçek puanlarında olumlu gelişme gözlemlendiği halde, sırt ve ekstremitte ağrılarının sürekli arttığı saptanmıştır. Sırt ve ekstremitte ağrıları; KMD düşüklüğü, yorgunluk ve depresif anksiyete puanları ile ilişkili bulunmuştur.

Akimoto ve arkadaşları (1995) aşağı bel ağrısı yakınması yüzünden birçok defa opere edilen Klinefelter sendromlu bir hastayı sunmuştur. Bu hastada yaygın osteoporoz saptanmış, fakat ağrı yakınmalarıyla psikososyal stres faktörleri arasında ilişki de fark edilmiş ve psikiyatrik muayene sonucunda 'somatiform ağrı bozukluğu' tanısı konmuştur. Milos ve arkadaşları (2001) sürekli ayakta durma obsesyonu-kompulsiyonu ve anoreksiya nervozası olan 24 yaşında bir kadın hastada iki taraflı talus nekrozu ve yaygın osteoporoz oluştuğunu bildirmişlerdir.

### DEMANS

Demanslı hastalarda güneş ışığı veya D vitamini almama daha belirgin olmaktadır. Bu durum osteomalaziye ve ikincil hiperparatroidiye neden olabilir. Uzun dönemde ikincil hiperparatroidi osteoporozu neden olur, KMD düşer, kırık oluşması kolaylaşır. Demanslı hastalarda subklinik D hipovitaminozu yönünden de dikkatli olmak gerekir. Kipen ve arkadaşları (1995) 20 demanslı kadını kontrollerle kıyaslamış ve KMD'leri arasında fark saptamış, fakat demanslı hastalarda 25-OHD'yi düşük, PTH'yi yüksek bulmuştur.

Wagemans ve arkadaşları (1998) entellektüel yeteneklerde kısıtlılığı olan ve yatağa bağımlı 23 hastada iyi beslenmesine ve yeterli mineral almasına rağmen KMD'yi ve D vitamini düşük bulmuştur. Bir çalışmada Sato ve arkadaşları (1998a) 46 Alzheimer hastası kadının %80'inde D vitamini eksikliği olduğunu saptamışlardır (%54'ü osteomalazik düzeyde). Ayrıca kontrol grubuna kıyasla, serum iyonize kalsiyumunu düşük, serumda kemik Gla-proteinini ve idrarda hidroksiprolini yüksek bulmuşlardır. KMD, 25-OHD konsantrasyonu ile pozitif, PTH ile negatif yönde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu hastalarda D vitamini eksikliğini güneş ışığından yararlanmama ve malnütrisyona bağlamışlar ve kemik kırığı riskinin D vitamini tedavisiyle azaltılabileceğini bildirmişlerdir.

Hanyu ve arkadaşları (1993) yaşlı kadın hastalarda kemik metabolizması ve dansitesini incelemişler ve bu amaçla 22 Alzheimer hastasını ve 23 vasküler demanslı hastayı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Günlük yaşam hareketlerinin vasküler demanslılarda

daha kötü olduğunu gözlemişlerdir. Her iki demans grubunda da KMD kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Alzheimer grubunda, serumda total ve iyonize kalsiyum azalmış, PTH artmış, 1,25-dihidroksivitamin D'de azalmış, kalsitonin azalma eğiliminde ve idrar kalsiyumu ise artış eğiliminde olarak bulunmuştur. Vasküler demans grubunda, idrar kalsiyumunda yükseklik, serum 1,25-dihidroksivitamin D'de azalma eğilimi saptanmış ve diğer kalsiyum regüle edici hormonlarda değişiklik olmadığına dikkat çekilmiştir. Sonuçta, osteoporozla ilgili olarak Alzheimer hastalarında kalsiyum regüle eden faktörlerdeki anormalliğin, vasküler demansta fizik hareket azlığının önemli rol oynadığı konusu vurgulanmıştır. Özellikle yaşlılarda fiziksel hareketin önemine değinen bir çalışmada (Sato ve ark. 1998b) vasküler olaylara bağlı hemiplejik hastalarda özellikle hemiplejik tarafta osteoporozun çok belirgin olduğu bildirilmiştir.

Kowdley ve arkadaşları (1999) yaş ortalaması 55 olan ve dokuz yıldan daha fazla süredir hipoparatroidili 11 hastanın %65'inde nöropsikolojik testlerde kognitif bozukluk, %45'inde motor bozukluk, %60'ında intrakranial kalsifikasyon saptamıştır. Ayrıca, serebral kalsifikasyonla motor bozukluk ve kognitif bozukluk arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Gupta (1991) kronik hipoparatroidili 25 hastanın %36'sında konvülsiyon benzeri epileptik nöbet gözlemiş, ayrıca bazı hastalarda bazal gangliyonlarda kalsifikasyon ve çeşitli psikiyatrik hastalıklar oluştuğunu belirtmiştir.

Serumda fosfat/kalsiyum değişikliklerinin Alzheimer hastalığı etiyolojisindeki rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada (Landfield ve ark. 1991) hastalığın ilk evresinde olan, serbest hareket edebilen, yeterli beslenen kişiler incelenmiştir. Serumda fosfat ve kalsiyumu düşük, klor/fosfat oranını yüksek bulmuşlardır. Serum kalsiyumu veya serum fosfatının, veya her ikisinin kısmi azlığı erken başlangıçlı Alzheimer hastalarında %100, geç başlangıçlılarda %74, vasküler demansla komorbiditesi olanlarda %46, yaşları eşleştirilmiş normal kontrollerde %31 bulunmuştur.

#### MENTAL RETARDASYON

Aspray ve arkadaşları (1998) erişkin yaştaki 170 mental retarde hastanın sol topuğunda ultrasonla BUA (Broadband-ultrasound attenuation) ve VOS (velocity-of-sound) ölçümleri yapmış ve kontrol grubundan belirgin şekilde düşük bulmuştur. Bu grup hastalarda kırık riskini azaltmak için D vitamini eksikliği ve

hipogonadizm gibi tedavi edilebilecek durumlara dikkat edilmesini önermişlerdir.

Angelopoulou ve arkadaşları (2000) genç-erişkinlik yaş grubunda 8'i Down Sendromu (DS), 8'i ise DS olmayan mental retardasyonlu kişilerde KMD ve alt ekstremitte kas gerginliği çalışması yapmış ve bunları kontrol grubu (10 kişilik sağlıklı üniversite öğrencisi) ile karşılaştırmışlardır. DS olan grupta KMD'yi ve kas gerginliğini (özellikle quadrisepte) diğer iki gruptan anlamlı şekilde düşük bulmuş ve kas gerginliğindeki azlığın osteoporoz için ciddi bir risk faktörü olduğuna dikkat çekerek fiziksel hareketlerle kas gerginliğinin arttırılmasını önermişlerdir. DS olmayan grup ile kontrol grubunun kas gerginlikleri arasında fark saptandığı halde, KMD'si arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tyler ve arkadaşları (2000) 107 mental retarde hastanın %21'inde osteoporoz, %34'ünde osteopeni saptamış, DS ve bağımsız hareket azlığını KMD'yi etkileyen en önemli belirteçlerden saymıştır. Center ve arkadaşları (1998) 94 genç-erişkin mental retarde hastada KMD'yi düşük bulmuştur. KMD düşüklüğünü erkeklerde; sıksalık, hipogonadizm ve DS ile ilişkili bulurlarken, kadınlarda; sıksalık, hipogonadizm, DS ve fosfat düzeyi yüksekliği ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada, yeterince güneş ışığı almalarına rağmen her iki cinsiyette D vitamini düzeyleri düşük olarak saptanmış ve kadın hastalarda düşük KMD ile kırık oluşma riski ilişkili bulunmuştur.

Osteoporoz-psödogliom sendromuna, osteoporoz, osteopeni ve muskular hipotoni yanı sıra mental retardasyon eşlik edebilir (Teebi ve ark. 1988). Uzun süre hastanede yatan şiddetli mental ve/veya motor özürü olan ve ikincil osteoporoz geliştiği düşünülen 20 hastaya 12 ay süre ile oral vitamin K2 verilmiştir. Tedavinin 4. ayında KMD'nin belirgin şekilde arttığı ve tedaviden sonraki süreçte 12 ay süre ile iyi düzeyde kaldığı bildirilmiştir. Bu tedavinin özellikle şiddetli hareket kısıtlılığı olanlarda daha etkin olduğu belirtilmiştir (Tsuji ve ark. 1998).

Lohiya ve arkadaşları (1999a) jeneralize tonik klonik epilepsisi olan, 39 yaşında, ağır mental retarde bir hastada 19 yıllık bir süre içinde üçü aksial, onbeşi apendiküler kemikte olmak üzere toplam 18 kırık saptandığını bildirmişlerdir. Süreç içinde olgunun her iki femur boynunda da kırık oluşmuştur. Bu hastada, 35 yıl boyunca antiepileptik ilaç aldığı halde, biokimyasal ve radyografik açıdan osteomalazi bulguları saptan-

mamış, KMD ise çok düşük bulunmuştur. Mental retardasyonlulara bakım veren bir merkezde 994 kişi ile yapılan bir çalışmada (Lohiya ve ark. 1999b) kırık oluşma oranı 5.2/100 kişi/yıl bulunmuş ve bu oranın Amerikan toplumuna ait oranların 1.7 katı olduğu bildirilmiştir. Bu kişilerde epilepsi, ileri yaş, erkek olma, beyaz ırk, bağımsız gezinme ve osteoporoz varlığının kırık için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

#### MR'lilerde osteomalazi, rikets

Mental retardasyona osteomalazi eşlik edebilmektedir. Bu hastalarda yeterli D vitamini veya güneş ışığı alamamak, antikonvülzan alımında da karaciğerde 25-OH-D sentezinin bozulması olaya neden olmaktadır.

Kimura (1991) ağır düzeyde mental ve fiziksel engeli olan 152 çocuğu incelemiş ve hepsinde 25-OH-D düzeylerini düşük bulmuştur. Hareket edemeyen hastalarda daha kötü olmak üzere, bunların yaklaşık %80'inin kemiğinde mikrodansitometrik anormallik saptamıştır. Antikonvülzan alan grupta serumdaki kalsiyum düzeyini daha düşük, ALP düzeyini daha yüksek bulmuştur. 58 çocuğu 1 alpha-OH-D<sub>3</sub> ile tedavi etmiş ve özellikle hareket serbestisi olan hastalarda mikrodansitometrik ve hematolojik bozukluğun düzeldiğini bildirmiştir.

Lamberg-Allardt ve arkadaşları (1990) bağımsız hareket edemeyen ve karbamazepin alan mental retarde çocuklarda 25-OH-D düzeylerini diğer gruplardan düşük bulmuştur. Yazarlar bu çocukların yeterli güneş ışığı alamamalarına ve karbamazepinin 25-OH-D düzeylerini düşürmesine dikkat çekmiştir.

#### OTİZM

8 yaşında otizmlili bir erkek çocukta; bir eklemde ve ağız çevresinde şişlik, ksoroftalmi, korneal erozyon, hipokalsemi ve raşitizme özgü radyografik belirtiler saptanmış ve incelemeler sonucunda A ve D vitamini eksikliği saptanmıştır. Hastanın birkaç yıl boyunca sadece kızarmış patates ve su ile beslendiği öyküsü alınmıştır. Yazarlar, beslenme sorununun otizmlili hastalarda sık görüldüğünü ve bu hastalarda gelişebilecek nutrisyonel eksiklikler yönünden dikkatli olmak gerektiğini vurgulamışlardır (Clark ve ark. 1993).

#### EROİN, ALKOL, SİGARA

Eroin kullanımının kemik-kalsiyum metabolizması üzerine etkilerini anlatan az sayıdaki çalışmanın

sonuçları arasında paralellik vardır ve olumsuz etkileri bildirilmektedir. Alkol ve sigara kullanımının etkileri konusunda çelişkili sonuçlar varsa da, çoğu çalışma zararlı etkilerinden söz etmektedir.

#### Eroin

Eroin bağımlılarında kemik ve eklemler de dahil akut, subakut veya kronik seyirli çeşitli enfeksiyonlar oluşabilmekte ve bundan kalsiyum-kemik metabolizması da çeşitli derecelerde zarar görmektedir (Taylor ve Lawson 1986, Teichmann ve ark. 1997, Jensenius ve ark. 1999). Eroin bağımlısı kadın hastaların değerlendirildiği bir çalışmada (Teichmann ve ark. 1997) HIV enfeksiyonu olan, HIV enfeksiyonu olmayan ve kontrol grubu olarak üç grup ele alınmıştır. HIV enfeksiyonu olan bağımlılarda PTH düşük, serum ve idrar kalsiyumu yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada (Pedrazzoni ve ark. 1993) eroin bağımlılarının vertebral KMD'si düşük, serum ve idrar kalsiyumu yüksek, idrar hidroksiprolini yüksek bulunmuş ve eroin kullanımının bırakılmasından sonraki uzun dönemde KMD'nin normaleştiği bildirilmiştir.

Morfin ve türevleri osteokalsin inhibisyonu yapar. Eroin bağımlılarında serum osteokalsini düşüktür ve kemik bu durumdan olumsuz etkilenir. Deneysel bir çalışmada (Perez-Castrillon ve ark. 2000), insan osteoblastına benzer MG-63 hücrelerinde 3 tip opioid reseptörü saptandığı ve doku yaralanması gibi stresli durumlarda endojen opioidlerin osteokalsin düzeyinde düşme yapabileceği bildirilmiştir.

#### Alkol, Sigara

Çoğu çalışma sigaranın osteoporoz için risk faktörü olduğu konusunda görüş birliği içindeyken, alkol konusunda farklı görüşler vardır. Fakat yine de çalışmaların çoğu osteoporoz için risk faktörü olduğu yönündedir.

Uzun süre alkol verilen farelerde kemik metabolizmasının yavaşladığı ve osteoporoz oluştuğu saptanmıştır (Turner ve ark. 2001, Zhang ve ark. 2002). Direk toksik etkisiyle alkol erkeklerde hem osteoblast işlevini hem de osteoklast işlevini yavaşlatmaktadır. Ayrıca kronik alkol kullanıcılarında D vitamini ve androjen eksikliği ve kortizol yüksekliği oluşmaktadır ki; bu da osteoporozu yatkinlik yaratır (Medras ve Jankowska 2000). Pepersack ve arkadaşları (1992) alkol bırakma tedavisi başlanan 12 erkek hastayı 15 alkol kullanmayan hasta ile karşılaştırmışlar ve alkol bağımlısı grupta; kemik gla proteinini düşük (kemik

yapım azlığını gösterir), hidroksprolinin idrarla atılımını yüksek (kemik resorpsiyonunu gösterir) bulmuşlar ve PTH değişikliği olmaksızın fosfatın idrarla atılım eşliğinde yükselme (alkolün böbreklerde fosfat tutulumuna direk etkisini gösterir) saptamışlardır. Bu bulgular; alkolün osteoblast sayı ve/veya fonksiyonu üzerinde direk toksik etki göstermiş olabileceği ve alkol alımının durmasını takiben kemik gla proteininin hızla arttığı ve bunun toksik etkinin ortadan kalkmasıyla ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır.

Alkolün osteoporoz riskini azalttığını bildiren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada alkol alan orta yaşlı erkeklerde femur boynunda kemik yıkımının azaldığı bildirilmiştir (Huuskonen ve ark. 2001). Deng ve arkadaşları (2002) alkol kullanımının, kadın ve erkeklerin vertebra ve pelvik kemiklerinde kemik kitlesini artırdığını bildirmişlerdir. Turner ve Sibonga (2001) yaşlı kadınlarda az miktarda alınan alkolün, kanda dolaşan östrojen miktarını artırarak veya kemikteki yıkım hücrelerinin işlevselliğini yavaşlatarak kemik kitlesinin korunmasına olumlu etki yaptığını bildirmişlerdir. 60 yaş üstü erkeklerle yapılan bir çalışmada (Orwoll ve ark. 2000) sigara kullanımı düşük KMD, alkol kullanımı yüksek KMD ile ilişkili bulunmuştur. Hla ve arkadaşları (2001) 40-59 yaşları arasında 340 kadınla yaptıkları bir çalışmada, alkol kullanan kadınlarda üriner tip 1 kollajen telopeptitlerini (kemik yıkımını gösterir) %20 daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca hem alkol kullananlarda hem de sigara kullananlarda serum osteokalsin (kemik yapımını gösterir) düzeylerini düşük bulmuşlardır. Fakat Fukuharu ve arkadaşları (2001) ise, menopoz sonrası evrede alkol kullanımının bu olumlu etkisinin istatistiksel açıdan önemli düzeyde olmadığını bildirmişlerdir.

Qin ve arkadaşları (1999) 15-50 yaş arasında 781 sağlıklı kişiyle yaptıkları bir çalışmada sigara ve alkol kullanımıyla KMD düşüklüğü arasında bir ilişki saptamışlar ve bu maddelerin kullanımının azaltılmasının yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan osteoporozun önlenmesinde yararlı etki yapabileceğini belirtmişlerdir. 50 yaş ve üzeri 451 erkek ve 725 kadının değerlendirildiği bir çalışmada; sigara erkeklerde, alkol her iki cinsiyette kalça kırıkları için risk faktörü olarak bulunmuştur (Lau ve ark. 2001).

Yaşlılarda osteoporoz risk faktörlerinden birinin sigara kullanımı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Hannan ve ark. 2000, Lunt ve ark. 2001, Yeh ve ark. 2002, Grainge ve ark. 1998). Bir çalışmada (Hannan ve ark. 2000) sigara kullanımı yaşlı erkeklerde osteo-

poroz için risk faktörü olarak bulunmuştur. 51-85 yaşları arasında toplam 719 erkekle yapılan başka bir çalışmada sigara kullanımı osteoporozla ilişkili bulunmuştur (Szulc ve ark. 2002). Bu çalışmada, halen sigara kullanan sıksa erkeklerde kemik yıkımının arttığı, KMD'nin düştüğü, PTH'nin arttığı ve 25-hidroksivitamin D'nin azaldığı saptanmıştır. Hatta bu çalışmada, eskiden sigara kullanmış fakat şimdi kullanmayanlarda kemik yıkımı saptanmamasına rağmen KMD kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Cornuz ve arkadaşları (1999) pre ve postmenopozal evredeki çok sayıda kadını 12 yıl izlemişler ve sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla kalça kırıklarının daha yüksek oranda oluştuğunu, kırık riskinin sigara içimindeki artışla daha da arttığını saptamışlardır. Sigarayı bırakanlarda kırık riskinin ancak 10 yıl kadar bir süre geçtikten sonra azaldığını bildirmişlerdir.

Bjarnason ve Christiansen'in (2000) menopoz sonrası evrenin ilk yıllarında olan 153 kadın ile yaptıkları bir çalışmada, sigara içenlerde; menopozun bir yıl daha erken başladığını, KMD'nin %4 kadar düşük, kemik yapımını gösteren maddelerin serumdaki seviyelerinin ise %10 kadar düşük olduğunu ve hormon replasman tedavisi sürecinde serum östradiol seviyelerinin içmeyenlere kıyasla 1/2 düşük olduğunu bulmuşlardır.

Rapuri ve arkadaşları (2000) 65-77 yaşları arasında 33 hafif içici (günde bir paketten az), 21 ağır içici (bir paketten fazla) kişiyi 390 sigara içmeyen kişiyle karşılaştırmış ve KMD'yi ve bazı metabolik değişkenleri incelemiştir. Ağır içicilerde KMD'yi tüm iskelet sisteminde %4, kalça kemiklerinde ise %6 içmeyenlerden daha düşük bulmuşlardır. İçmeyen grupla karşılaştırıldığında; kalsiyum emilimi %13 her iki sigara içici grupta düşük bulunmuş ve ayrıca ağır sigara içicilerde; serumda PTH hafif yüksek, 25-hidroksivitamin D %16 düşük, osteokalsin yüksek ve idrarda N-telopeptid (NTx) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar; sigara içenlerde kemik rezorpsiyonunun arttığını, hafif düzeyde ikincil PTH yüksekliği oluştuğunu ve barsaktan kalsiyum emiliminin azaldığını göstermektedir.

#### YEME BOZUKLUKLARI

Psikiyatride yeme bozuklukları, anoreksiya nervoza (AN) ve bulimiya nervoza (BN) başlıkları altında başlıca iki kategoride incelenmektedir. AN'nin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisini bildiren birçok çalışma olmakla birlikte BN hakkında fazla



çalışma yoktur. Kilo kaybı ve amenore gibi yakınmalar daha az sıklıkta görüldüğü için 'aşırı yeme' yakınmasıyla başvuru azdır ve dikkatli sorgulanmazsa BN tanısının konması daha zordur.

Zipfel ve arkadaşlarının (2001) yaptığı bir çalışmada, BN'lilerde KMD ve kemik yapım-yıkım molekülleri normal sınırlarda bulunmuştur. Escalente Boleas ve arkadaşları (2002) BN'li hastalarda; geç başlangıç, uzamış amenore ve düşük BMI gibi değişkenleri osteopeni için risk faktörü saymıştır.

AN'de kemik patolojisinin oluşması amenorenin uzun sürmesi, kalsiyum emiliminde eksiklik, 1,25-dihidroksivitamin D3 eksikliği, düşük kreatinin klirensi, GH yüksekliği, kan ve üriner kortizol yüksekliği ve aşırı fiziksel egzersiz gibi faktörlerle ilişkilidir (Escalente Boleas ve ark. 2002).

Kutilek ve Bayer'in (2001) AN'li 26 kızla (yaş ort.;15.1±1.5) yaptığı çalışmada, referans verilerine göre VOS değerleri anlamlı derecede yüksek; BUA, BMI ve vücut ağırlığı değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Zipfel ve arkadaşlarının (2001) yaptığı çalışmada AN'lilerde ilk muayenede ve 3.6 yıl, sonraki kontrollerde lomber vertebra KMD ölçümleri kontrol grubundan daha düşük, idrar deoksipiridinolini daha yüksek bulunmuştur. Pafumi ve arkadaşları (2002) 17-β-estrodiole seviyeleri düşük 18 AN'li hastayı inceledikleri çalışmada bütün hastaların lomber vertebra KMD'sini düşük bulmuştur. Jacoangeli ve arkadaşlarının (2002) 49 AN'li hasta ile yaptıkları çalışmada; 3 farklı bölgede KMD'yi ve serum IGF-1'i (insülin benzeri büyüme faktörü) kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bjarnason ve Christiansen (2000) vücudun yapısal bakımdan ince-zayıf oluşunun kemik dansitesini olumsuz etkilediğini ve düşük BMI'nin (body mass index) kemikteki mineral kaybı oranlarını artırdığını bildirilmiştir. Hotta ve arkadaşları (1998) üriner CrossLaps ve serum osteokalsin oranları ile BMI arasında ilişki saptamışlardır. Hotta ve arkadaşlarının (2000) 45 AN'li hastayı kontrol grubuyla kıyaslayarak değerlendirdikleri bir çalışmada; BMI 16.5 kg/m<sup>2</sup>'den daha düşük olanların serumunda IGF-I ve IGFBP-3 (IGF-binding protein) düşük, IGFBP-2 ve osteokalsin yüksek; idrarında CrossLaps yüksek bulunmuştur. Serum osteokalsin düzeyleri ile BMI, IGF-I ve IGFBP-3 arasında pozitif ilişki saptanmış ve gerektiğinde uygulanan İV hiperalimentasyon tedavisi ile serum IGF-I ve osteokalsininde 3-7 gün içinde artış görüldüğü bildirilmiştir. Bir çalışmada (Hotta ve ark. 1998) AN'li

hastalar iyileşse bile KMD'nin birkaç yıla kadar normal sınırlara ulaşmadığı bildirilmiştir.

AN için önerilen tedavilerin başlıcalarını; beslenmenin iyileştirilmesi, kilo alımının sağlanması, kalsiyum, D vitamini, antidepresan, östrojen, DHEA, IGF-1, florid, bifosfonat verilmesi ve hafif egzersiz oluşturur (Escalente Boleas ve ark. 2002, Golden 2003). Sistemik bozukluklar oluşması nedeniyle, AN'li hastaların tedavisi dikkat, sabır ve işbirliği gerektirir. Bir çok araştırmacı (Golden ve ark. 2002, Grinspoon ve ark. 2002) menopoz sonrası evredeki osteoporozlu kadınlara önerilen HRT'nin AN'lilerde etkin olmadığını bildirmektedir. Heer ve arkadaşları (2002) 19 AN'li hastanın tedavisi için günlük yüksek kalorili diyet, 2000 mg kalsiyum ve 400 ünite D vitamini ile beslenme programı yapmışlar; başlangıçta, 3., 7. ve 11. haftalarda serumda bazı maddelerin ölçümünü yapmışlardır. Süreç sonunda, serum kalsiyum ve fosfat oranları değişmediği halde BMI'nin yükseldiği (14.2'den 17.1'e çıkmış), kemik yapımını gösteren maddelerin (Prokollejen-1 karboksiterminal propeptit, alkale fosfataz, IGF-1, leptin) oranının arttığı ve yıkımı gösteren maddelerin (C-telopeptit) oranının düştüğü görülmüştür.

## SONUÇ

Psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, demans ve mental retardasyon gibi sık karşılaştığımız klinik tablolarla ister etiyolojik inceleme yaparken isterse tedavi ve takip sürecinde, yıllık halinin mümkün olan en üst seviyeye çıkarılması ve kırık riskinin azaltılması açısından geleneksel tedavi yaklaşımlarına ek olarak D vitamini, kalsiyum ve kemik metabolizmasıyla ilgili durumları da göz önünde tutmak yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Vücut metabolizmasında ve işlevlerinde çok önemli yeri olan vitamin ve elementlerin her yaş grubunda ancak dengeli beslenmeyle sağlanabileceği ve gelişmiş ülkelerde bile folik asid, D vitamini, iyod, demir, kalsiyum vb. eksiklikleriyle sıkça karşılaşıldığı belirtilmektedir (Pfeiffer ve Einig 2002). Kemik kitlesi birincil olarak genetik faktörlerce belirlenmektedir, fakat dış faktörler de önemli rol oynar. Bu nedenle osteoporozla mücadele çocukluk çağında başlamalıdır ve risk grupları her an akılda tutulmalıdır. Beslenme düzensizliği, alkol alımı ve fiziksel hareket azlığı, güneş ışığından yetersiz yararlanma gibi kemik-kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkileyecek ve yaşam kalitesini düşürecek bir çok faktör psikiyatrik

hastaların çoğunda görülmekteyken; klinik ortamlarda bu konulara yeterince önem verilmemektedir. Psikiyatrik hastaların yaşı, cinsiyeti ve tanısı göz

önünde tutularak gerekebilecek ek tedaviler düşünülmeli ve multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Akimoto M, Fukunishi I, Sakata M ve ark. (1995) Somatoform pain disorder in a case of Klinefelter's syndrome with multiply operated lower back. *Psychiatry Clin Neurosci*, 49:267-271.
- Ang AW, Ko SM, Tan CH (1995) Calcium, magnesium and psychotic in a girl with idiopathic hypoparathyroidism. *Psychosom Med*, 57:299-302.
- Angelopoulou N, Matziari C, Tsimaras V ve ark. (2000) Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation. *Calcif Tissue Int*, 66:176-180.
- Aspray TJ, Francis RM, Thompson A ve ark. (1998) Comparison of ultrasound measurements at the heel between adults with mental retardation and control subjects. *Bone*, 22:665-668.
- Azria M, Dilşen G (1997) Kalsitonin metabolizması. *Aktüel Tıp Dergisi*, 2:301-302.
- Bağış S (2002) Osteoporozda klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1:83-88.
- Bjarnason NH, Christiansen C (2000) The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:590-596.
- Center J, Beange H, McElduff A (1998) People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard*, 103:19-28.
- Clark JH, Rhoden DK, Turner DS (1993) Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 17:284-286.
- Coelho R, Silva C, Maia A ve ark. (1999) Bone mineral density and depression. *J Psychosom Res*, 46:29-35.
- Cornet A, Baudet C, Neveu I ve ark. (1998) 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*, 53:742-746.
- Cornuz J, Feskanich D, Willett WC ve ark. (1999) Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med*, 106:311-314.
- Davidson MR (2003) Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health*, 48:39-52.
- Driessen M, Wetterling T, Wedel T ve ark. (1995) Secondary hyperparathyroidism and depression in chronic failure. *Nephron*, 70:334-339.
- Deng HW, Deng XT, Conway T ve ark. (2002) Determination of bone size of hip, spine, and wrist in human pedigrees by genetic and lifestyle factors. *J Clin Densitom*, 5:45-56.
- Escalante Boleas M, Franco Vicario R, Bustamante Murga V ve ark. (2002) Bone metabolism and bone mass loss in eating disorders. *An Med Interna*, 19:143-150.
- Fukuharu M, Sato J, Ohsawa I (2001) Effects of lifestyle factors on ultrasonographically determined bone health in Japanese women. *Public Health*, 115:146-151.
- Gold DT (2001) The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. *Rheum Dis Clin North Am*, 27:255-262.
- Gold PW, Gabry KE, Yasuda MR ve ark. (2002) Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 31:37-62.
- Golden NH (2003) Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa. *Adolesc Med*, 14:97-108.
- Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J ve ark. (2002) The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 15:135-143.
- Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ ve ark. (1998) Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int*, 8:355-363.
- Grinspoon S, Thomas L, Miller K (2002) Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:2883-2891.
- Gupta MM (1991) Calcium imbalance in hypoparathyroidism. *J Assoc Physicians India*, 39:616-618.
- Guyton AC, Hall JE (1996) *Tıbbi Fizyoloji*. 9. Baskı, (Çev. H Çavuşoğlu), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s.985-998.
- Halbreich U, Palter S (1996) Accelerated osteoporosis in psychiatric patients. *Schizophr Bull*, 22:447-454.
- Halbreich U, Rojansky N, Palter S ve ark. (1995) Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med*, 57:485-491.
- Hanyu H, Sugiyama T, Abe S (1993) Abnormality of bone mineral metabolism in elderly female patients with dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 30:857-863.
- Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B ve ark. (2000) Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 15:710-720.
- Hatun Ş, Pehlivan İ (2001) Maternal D vitamini yetersizliği ve ülkemizdeki durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 44:306-310.
- Heer M, Mika C, Grzella I ve ark. (2002) Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. *Clin Chem*, 48:754-760.
- Herran A, Amado JA, Garcia-Unzueta MT ve ark. (2000) Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med*, 62:779-782.

- Hla MM, Davis JW, Ross PD ve ark. (2001) The relation between lifestyle factors and biochemical markers of bone turnover among early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 68:291-296.
- Hotta M, Shibasaki T, Sato K ve ark. (1998) The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol*, 139:276-283.
- Hotta M, Fukuda I, Sato K ve ark. (2000) The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:200-206.
- Huuskonen J, Vaisanen SB, Kroger H ve ark. (2001) Regular physical exercise and bone mineral density: a four-year controlled randomized trial in middle-aged men. *The DNASCO study. Osteoporos Int*, 12:349-355.
- Jacoangeli F, Zoli A, Taranto A ve ark. (2002) Osteoporosis and anorexia nervosa: relative role of endocrine alterations and malnutrition. *Eat Weight Disord*, 7:190-195.
- Jee WSS, Clark I (1980) Glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis: recent Advances in Pathogenesis and Treatment, HF DeLuca, HM Frost, WSS Jee ve ark. (Ed), Baltimore, University Park, s.331-342.
- Jensensus M, Heger B, Dalgard O ve ark. (1999) Serious bacterial and fungal infections in intravenous drug addicts. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 119:1759-1762.
- Joborn C, Hetta J, Lind L (1989) Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*, 105:72-78.
- Kimura A (1991) Osteopathy and therapeutic effect of 1 alpha-OH-D3 in severely handicapped children. *No To Hattatsu*, 23:265-272.
- Kipen E, Helme RD, Wark JD ve ark. (1995) Bone density, vitamin D nutrition, and parathyroid hormone levels in women with dementia. *J Am Geriatr Soc*, 43:1088-1091.
- Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES (1999) Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci*, 317:273-277.
- Kutilek S, Bayer M (2001) Ultrasound parameters of calcaneal bone density in girls with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*, 6:220-224.
- Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL ve ark. (1990) Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab*, 34:216-220.
- Landfield PW, Applegate MD, Schmitzer-Osborne SE ve ark. (1991) Phosphate/calcium alterations in the first stages of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 106:221-229.
- Lansdowne AT, Provost SC (1998) Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*, 135:319-323.
- Lau EMC, Cooper C (2001) Risk factors for osteoporosis in Europe. *J Bone Miner Metab*, 19:142-145.
- Lau EMC, Suriwongpaisal P, Lee JK (2001) Risk factors for hip fracture in Asian men and women: the Asian osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 16:572-580.
- Levine Y, Gaoni B (1990) The hypoparathyroid syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 27:242-246.
- Lohiya GS, Lohiya S, Tan-Figueroa L (1999a) Eighteen fractures in a man with profound mental retardation. *Ment Retard*, 37:47-51.
- Lohiya GS, Crinella FM, Tan-Figueroa L ve ark. (1999b) Fracture epidemiology and control in a developmental center. *West J Med*, 170:203-209.
- Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C ve ark. (2001) The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int*, 12:688-698.
- McGrath J (1999) Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*, 21:40:173-177.
- Medras M, Jankowska EA (2000) The effect of alcohol on bone mineral density in men. *Przeegl Lek*, 57:743-746.
- Michelson D, Stratakis C, Hill L ve ark. (1996) Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*, 17:335:1176-1181.
- Milos G, Willi J, Hauselmann H (2001) Bilateral osteonecrosis of the talus and "standing obsession" in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 29:363-369.
- Napal J, Amado JA, Riancho JA ve ark. (1993) Stress decreases the serum level of osteocalcin. *Bone Miner*, 21:113-118.
- Neveu I, Naveilhan P, Mena C ve ark. (1994a) Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res*, 1;38:214-220.
- Neveu I, Naveilhan P, Baudet C ve ark. (1994b) 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport*, 30;6:124-126.
- Neveu I, Naveilhan P, Jehan F ve ark. (1994c) 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res*, 24:70-76.
- Okamoto T, Gerstein HC, Obara T (1997) Psychiatric symptoms, bone density and non-specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr J*, 44:367-374.
- Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR (2000) Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int*, 11:815-821.
- Pafumi C, Ciotta L, Farina M ve ark. (2002) Evaluation of bone mass in young amenorrhoic women with anorexia nervosa. *Minerva Ginecol*, 54:487-491.
- Patterson-Buckendahl P, Rusnak M, Fukuhara K ve ark. (2001) Repeated immobilization stress reduces rat vertebral bone growth and osteocalcin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280:79-86.
- Pedrazzoni M, Vescovi PP, Maninetti L ve ark. (1993) Effects of chronic heroin abuse on bone and mineral metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 129:42-45.

- Pepersack T, Fuss M, Otero J ve ark. (1992) Longitudinal study of bone metabolism after ethanol withdrawal in alcoholic patients. *J Bone Miner Res*, 7:383-387.
- Perez-Castrillon JL, Olmos JM, Gomez JJ ve ark. (2000) Expression of opioid receptors in osteoblast-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonists on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology*, 72:187-194.
- Pfeiffer AF, Einig Ch (2002) Disease prevention by vitamins and trace elements. *Dtsch Med Wochenschr* 25,127:2251-2252.
- Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF ve ark. (1999) Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*, 16:135-145.
- Pollard AJ, Prendergast M, Al-Hammouri F ve ark. (1994) Different subtypes of pseudohypoparathyroidism in the same family with an unusual psychiatric presentation of the index case. *Arch Dis Child*, 70:99-102.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE ve ark. (2000) Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, 27:429-436.
- Robbins J, Hirsch C, Whitmer R ve ark. (2001) The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc*, 49:732-736.
- Qin L, Chen J, Ge C ve ark. (1999) Analysis of bone mineral density and relevant factors in 781 healthy people aged 15 to 50. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 33:282-285.
- Sato Y, Asoh T, Oizumi K (1998a) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone*, 23:555-557.
- Sato Y, Kuno H, Kaji M (1998b) Increased bone resorption during the first year after stroke. *Stroke*, 29:1373-1377.
- Schneider B, Weber B, Frensch A ve ark. (2000) Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*, 107:839-842.
- Schweiger U, Deuschle M, Korner A ve ark. (1994) Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, 151:1691-1693.
- Stio M, Lunghi B, Iantomasi T ve ark. (1993) Effect of vitamin D deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on metabolism and D-glucose transport in rat cerebral cortex. *J Neurosci Res*, 35:559-566.
- Stio M, Lunghi B, Celli A ve ark. (1995) Vitamin D--related modification of enzyme activities in synaptosomes and mitochondria isolated from rat cerebral cortex. *Biochem Mol Biol Int*, 37:813-820.
- Szulc P, Garnero P, Claustrat B ve ark. (2002) Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:666-674.
- Taylor CR, Lawson JP (1986) Periostitis and osteomyelitis in chronic drug addicts. *Skeletal Radiol*, 15:209-212.
- Teebi AS, Al-Awadi SA, Marafie MJ ve ark. (1988) Osteoporosis-pseudoglioma syndrome with congenital heart disease. *J Med Genet*, 25:32-36.
- Teichmann J, Stephan E, Lange U ve ark. (1997) Elevated serum-calcium and parathormone-levels in HIV afflicted female heroin addicts. *Eur J Med Res*, 2:343-346.
- Tsuji H, Honke K, Hasui M (1998) Effects of a vitamin K2 preparation in severely handicapped patients complicated by osteopenia. *No To Hattatsu*, 30:477-482.
- Turner RT, Kidder LS, Kennedy A (2001) Moderate alcohol consumption suppresses bone turnover in adult female rats. *J Bone Miner Res*, 16:589-594.
- Turner RT, Sibonga JD (2001) Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol Res Health*, 25:276-281.
- Tyler CV Jr, Synder CW, Zyzanski S (2000) Screening for osteoporosis in community-dwelling adults with mental retardation. *Ment Retard*, 38:316-321.
- Van Vort WB, Rubenstein M, Rose RP (1990) Osteoporosis with pathologic hip fractures in major depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3:10-12.
- Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C ve ark. (1998) 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res*, 7:804:193-205.
- Vrkljan M, Thaller V, Lovricevic I ve ark. (2001) Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. *Coll Antropol*, 25:485-492.
- Wagemans AM, Fiolet JF, van der Linden ES ve ark. (1998) Osteoporosis and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 42:370-374.
- Walter M, Moyzes D, Rose M ve ark. (2002) Psychosomatic interrelations following liver transplantation. *Clin Transplant*, 16:301-305.
- Yeh SS, Phanumas D, Hafner A ve ark. (2002) Risk factors for osteoporosis in a subgroup of elderly men in a Veterans Administration nursing home. *J Investig Med*, 50:452-457.
- Zhang J, Dai J, Lin DL (2002) Osteoprotegerin abrogates chronic alcohol ingestion-induced bone loss in mice. *J Bone Miner Res*, 17:1256-1263.
- Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B ve ark. (2001) Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:5227-5233.