

Transplantácia pečene a kostná denzita

Z. KMEČOVÁ, L. SKLADANÝ, J. ŠVÁČ, J. VNENČÁKOVÁ

II. interná klinika, SZÚ, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

SÚHRN

Kmečová Z., Skladaný L., Šváč J., Vnenčáková J.: **Transplantácia pečene a kostná denzita**

Úvod: Zníženie kostnej denzity a fraktúry sú častou komplikáciou pečenej cirhózy a hrajú dôležitú úlohu u pacientov nielen pred, ale aj po ortotopickej transplantácii pečene (OLT – orthotopic liver transplantation).

Cieľ: Cieľom práce bolo retrospektívne zistiť v súbore pacientov stav kostnej denzity, vybrané laboratórne parametre a rtg chrbtice rok po OLT a porovnať so súborom pacientov, ktorí transplantovaní neboli.

Súbor a metodika: Súbor tvorilo 51 pacientov (37 mužov, 14 žien) s cirhózou pečene. 36 pacientov bolo po transplantácii pečene a 15 bez transplantácie. Vekové rozpätie bolo 38–63 rokov, priemerný vek 50 rokov. Kostnú denzitu sme hodnotili DXA metodikou v oblasti driekovej chrbtice, krčku femuru a bedrového kĺbu. Z laboratórnych vyšetrení sme hodnotili hladinu vápnika, albumínu, celkového 25-hydroxyvitamínu D (25-OH D) a realizovali sme rtg Th, L chrbtice. Na hodnotenie sme použili štatistickú analýzu Studentov t-test so stanovením štatistickej významnosti $p < 0,05$.

Výsledky: V oblasti driekovej chrbtice sme zistili štatisticky významné zvýšenie kostnej denzity u pacientov po transplantácii, na rozdiel od pacientov, ktorí transplantovaní neboli ($p < 0,02$). U pacientov sme rok po OLT zistili nesignifikantné zníženie kostnej denzity v oblasti bedrového kĺbu a krčku femuru a signifikantné zníženie kostnej denzity u tých, ktorí transplantovaní neboli ($p < 0,001$; $p < 0,04$). Hladina vápnika sa v oboch skupinách pacientov výrazne nezmenila. Priemerná hodnota hladiny 25-OH D u pacientov po OLT sa zvýšila, na rozdiel od pacientov, ktorí OLT neabsolvovali. Hladiny 25-OH D boli pred transplantáciou v norme len u 4 pacientov, ostatní mali nízku hladinu 25-OH D, po transplantácii malo v norme hladinu vitamínu D 22 pacientov, pod normu 14. U pacientov po OLT priemerná hladina albumínu stúpala na normálne hodnoty, pacienti bez OLT mali hladiny albumínu bez zmeny. Nezistili sme novú fraktúru v oblasti Th, L u pacientov po OLT. Dvaja pacienti bez transplantácie mali fraktúry v oblasti Th chrbtice.

Záver: Zistili sme, že pacienti po transplantácii pečene už po roku mali zlepšenie kostnej denzity v oblasti driekovej chrbtice s normalizáciou sledovaných laboratórnych parametrov. OLT pečene v kombinácii s dostatočnou substitúciou vápnika a vitamínu D vedie k zlepšeniu kostnej denzity s následnou redukcii rizika fraktúr.

Kľúčové slová: transplantácia pečene, cirhóza pečene, osteoporóza, densitometria

SUMMARY

Kmečová Z., Skladaný L., Šváč J., Vnenčáková J.: **Liver transplantation and bone density**

Background: Decreased bone density and fractures are frequent complications of liver cirrhosis, playing an important role in patients not only prior to but also after orthotopic liver transplantation (OLT).

Objectives: The objective was to retrospectively analyze a group of patients to determine bone density status, selected laboratory parameters and X-ray of the spine at one year after OLT and to compare them with a group of patients who were not transplanted.

Material and Methods: The group comprised 51 patients (37 males, 14 females) with liver cirrhosis. The age range was 38–63 years; the mean age was 50 years. Bone density was measured using the DXA method at the lumbar spine, femoral neck and hip. The laboratory parameters included calcium, albumin and total 25-hydroxyvitamin D (25-OH D) levels. X-rays of the thoracic and lumbar spine were obtained. The data were processed using Student's t-test with statistical significance $p < 0.05$.

Results: In the lumbar spine region, bone density was statistically significantly increased in post-transplantation patients as compared with patients who were not transplanted ($p < 0.02$). Bone density in the hip and femoral neck regions was insignificantly decreased in patients at one year after OLT and significantly increased in those who were not transplanted ($p < 0.001$; $p < 0.04$). Calcium levels were not significantly changed in either of the groups. The mean level of 25-OH D increased in patients after OLT as compared with those who did not undergo OLT. Prior to transplantation, only 4 patients had normal 25-OH D levels and the others had low levels of 25-OH D. After transplantation, normal vitamin D levels were found in 22 patients and low levels in 14 patients. In patients after OLT, the mean albumin level rose to normal values; patients without OLT had unchanged albumin levels. No new fractures in the area of the thoracic and lumbar spine were observed in patients after OLT. Two patients without transplantation had fractures in the thoracic spine region.

Conclusions: It was found that as early as one year after liver transplantation, patients had better bone density in the lumbar spine region and normalized laboratory parameters. OLT combined with sufficient calcium and vitamin D supplementation leads to improved bone density and subsequent fracture risk reduction.

Keywords: liver transplantation, liver cirrhosis, osteoporosis, densitometry

Osteologický bulletin 2015;20(2):40–44

Adresa: MUDr. Zlata Kmečová, PhD., Reumatologická ambulancia, II. interná klinika SZÚ, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Cesta k nemocnici 622/1, 974 01 Banská Bystrica, Slovenská republika, e-mail: zkmecova@gmail.com

Došlo do redakcie: 11. 12. 2014

Prijato k tisku: 12. 6. 2015

Úvod

Cirhóza pečene je difúzny proces, ktorým končia mnohé pečenné ochorenia a ovplyvňuje mnohé orgány a systémy. Charakterizovaná je prítomnosťou fibrózy a reparačných procesov, ktoré vedú k zmene normálnej architektúry pečene na štrukturálne abnormálne hyperplastické lobuly. Okrem poruchy arteriálnej, portálnej venózne a žľovej zložky sú prítomné aj poruchy a poškodenia hlavných buniek pečene ako aj subcelulárnych štruktúr. Zníženie kostnej denzity a zvýšenie rizika fraktúr patrí medzi časté komplikácie cirhózy pečene. Etiológia osteoporózy pri chorobách pečene je multifaktorová, závisí od typu základnej choroby pečene a má niekoľko spoločných charakteristík: malabsorpcia živín, minerálov, vápnika, vitamínu D, porucha konverzie vitamínu D, zmena spektra bielkovín, cytokíny, liečba glukokortikoidmi, symptomatický hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, genetická predispozícia, pohlavie, fajčenie a alkohol [1,2]. Malabsorpcia živín a nízke BMI sú jednoznačne negatívnym prediktorom zníženej kostnej denzity [1,3,4]. Dôležitým markerom rozvoja malnutrície je stanovenie hladiny albumínu.

Mechanizmus vzniku kostného úbytku pri pečenných chorobách má však svoje špecifiká. Pri cholestatických formách sa okrem malabsorpcie kalcia a vitamínu D podieľa aj porucha enterohepatálneho obehu žlče a samotná porucha na úrovni osteoblastu. Hlavným účinkom aktívnej formy vitamínu D je udržiavanie sérového vápnika v normálnom rozpätí. Zvyšuje črevnú absorpciu kalcia a ovplyvňuje aktivitu kostných buniek. V dospelom veku jeho nedostatok vedie k vzniku sekundárnej hyperparatyreózy s následnou mobilizáciou kalcia z kostí. Dôsledkom býva vznik osteoporózy alebo osteomalácie. Pri vírusových hepatitídach je v popredí zvýšenie kostnej resorpcie cestou tumor necrosis factor (TNF), u alkoholovej hepatopatie dochádza k poklesu funkcie osteoblastov v dôsledku priameho toxického vplyvu na osteoblasty, ako aj deficitu testosterónu, zníženej syntézy bielkovín a zníženie svalovej hmoty. Dôležitú úlohu zohrávajú aj cytokíny a regulačný systém RANK/RANKL/OPG [1,2,5].

Prevalencia osteoporózy pri pečenej cirhóze sa udáva od 6 do 77 %, prevalencia fraktúr od 6 do 44 % [1,6]. Najvýraznejšie postihnutie je v oblasti drierkovej chrbtice – prevalencia osteopénie je 40 %, osteoporózy 23 %. Menej časté sú zmeny v oblasti krčku femuru. Prevalencia fraktúr sa udáva 4,8 % oproti 1,1 % v bežnej populácii [7]. Pečeň hrá dôležitú úlohu v kostnom a minerálnom metabolizme. Kandidáti na transplantáciu pečene s postihnutím skeletu majú zvýšené riziko fraktúr najmä v prvých mesiacoch po transplantácii. Najčastejší výskyt zníženia kostnej denzity je potvrdený u pacientov s cirhózou na podklade primárnej biliárnej cirhózy (PBC) a primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (PSC), najnižší u pacientov s cirhózou na podklade nealkoholovej choroby pečene [3,4].

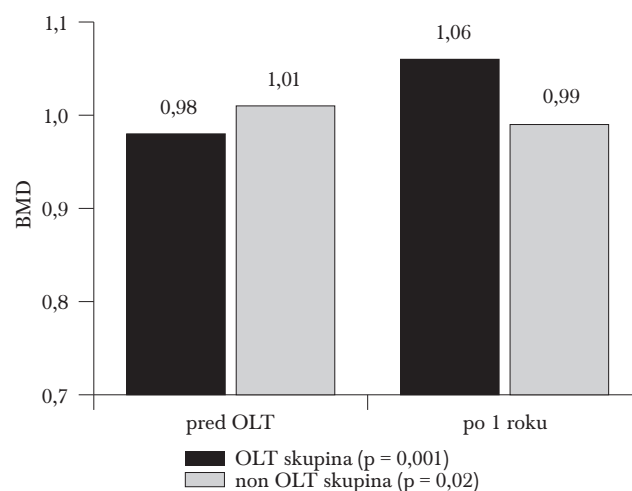
V konečnom štádiu pečenných chorôb akejkolvek etiologie je stále častejšou liečebnou možnosťou OLT. S nástupom funkcie pečenného štepu dochádza postupne k úprave všetkých metabolických dejov v organizme, včítane tých, ktoré vedú k osteoporóze.

Akcelerácia kostného úbytku sa objavuje v prvých troch mesiacoch po OLT. Podieľa sa na tom už preexistujúca hepatálna osteodystrofia, lieky, ktoré títo pacienti užívajú na

Tabulka 1
Charakteristika súboru pacientov

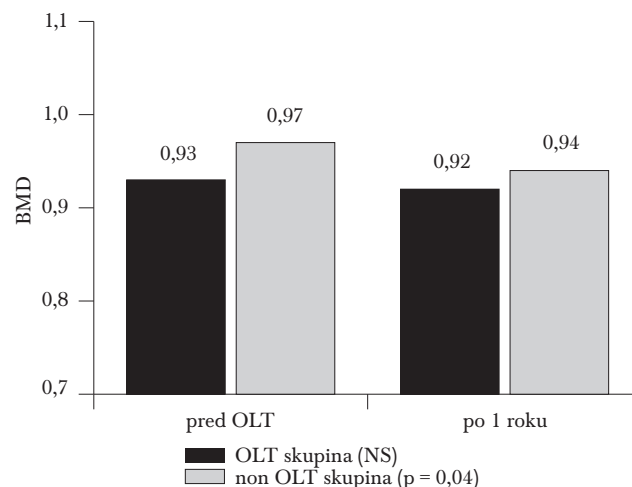
	Počet pacientov	Muži	Ženy	Vekové rozpätie
Spolu	51	37	14	38–63 rokov
Po TX	36	29	7	40–63 rokov
Bez TX	15	9	6	38–62 rokov

Graf 1
BMD vo oblasti drierkovej chrbtice u pacientov rok po OLT a bez OLT



U pacientov rok po OLT došlo k štatisticky významnému zlepšeniu kostnej denzity v oblasti drierkovej chrbtice ($p = 0,001$), u pacientov bez OLT došlo k štatisticky významnému poklesu BMD v oblasti drierkovej chrbtice ($p = 0,02$).

Graf 2
BMD celkového bedrového kĺbu u pacientov rok po OLT a bez OLT

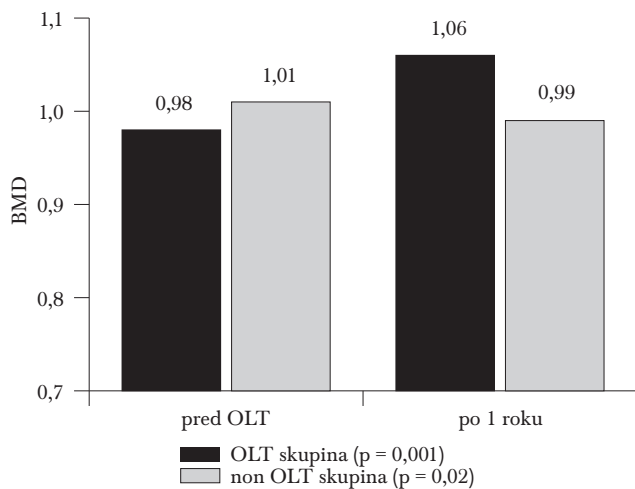


U pacientov rok po OLT došlo k nesignifikantnému zníženiu kostnej denzity v oblasti bedrového kĺbu (NS), u pacientov bez OLT došlo k štatisticky významnému zníženiu kostnej denzity v oblasti bedrového kĺbu ($p = 0,04$).

zabránenie rejekcie (kortikosteroidy, inhibítori kalcineurínu), infekcie, imobilizácia, body mass index (BMI), nedostatok expozície slnečného žiarenia, hypovitaminóza. Kostný úbytok však má tendenciu sa zlepšovať už rok po transplantácii, preto je dôležitá prevencia úbytku kostnej hmoty u pacientov – kandidátov na OLT [8]. Okrem adekvátnej substitúcie vápnika a vitamínu D sa používajú anti-resorpčné lieky.

Graf 3

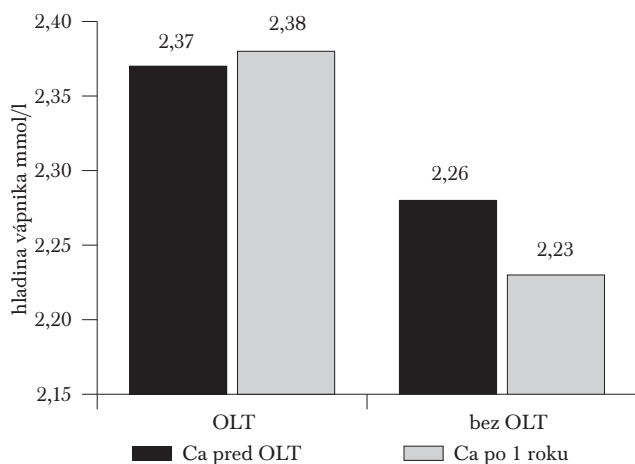
BMD krčku femuru u pacientov rok po OLT a bez OLT



U pacientov po OLT došlo k nesignifikantnému zníženiu kostnej denzity v oblasti krčku femuru (NS), u pacientov bez OLT došlo k štatisticky významnému zníženiu kostnej denzity v oblasti krčku femuru ($p = 0,001$).

Graf 4

Priemerná hladina vápnika rok po OLT a bez OLT



U pacientov rok po OLT došlo k zvýšeniu hladiny vápnika, u pacientov bez OLT došlo k poklesu hladiny vápnika v sére.

Cieľ práce

Cieľom našej práce bolo retrospektívne zhodnotenie kostnej denzity, fraktúr a vybraných laboratórnych parametrov u pacientov s hepatálnou cirhózou rok po transplantácii pečene a porovnať so skupinou pacientov, ktorí transplantovaní neboli.

Pacienti a metódy

Súbor tvorilo 51 pacientov s hepatálnou cirhózou. Z nich 36 pacienti boli transplantovaní a 15 pacientov, ktorí neboli transplantovaní. Mužov bolo 37, žien 14. Priemerný vek 50 rokov a vekové rozpätie 38–63 rokov v oboch skupinách (tab. 1). Všetci pacienti užívali denne vápnik 1 200–1 500 mg a vitamín D 800–1 000 IU denne. Pacienti po OLT boli liečení kortikosteroidmi a kalcineurínovými inhibítormi (tacrolimus alebo cyklosporín). Vylúčili sme pacientov, ktorí užívali anti-resorpčnú liečbu.

U pacientov sme hodnotili osteodenzitometrické vyšetrenie drierkovej chrbtice, celkového bedrového kĺbu a krčku femuru. Použili sme dvojenergetickú röntgenovú absorpciometriu (DXA) na prístroji Hologic Discovery. Z laboratórnych parametrov sme hodnotili Ca, 25-OH D, albumín a rtg hrudnej a drierkovej chrbtice.

Pri štatistickom spracovaní sme použili Studentov t-test so stanovením štatistickej významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

U pacientov rok po OLT sme potvrdili štatisticky významné zvýšenie kostnej denzity v oblasti drierkovej chrbtice $p < 0,001$. Pacienti, ktorí transplantovaní neboli, mali štatisticky významný pokles kostnej denzity $p < 0,02$ (graf 1). U pacientov po OLT sme v oblasti bedrového kĺbu a krčku femuru zistili nesignifikantné zníženie denzity, u netransplantovaných pacientov bol pokles denzity signifikantný $p < 0,001$ bedrový kĺb (graf 2), resp. $p < 0,04$ krčok femuru (graf 3).

V laboratórnych parametroch sme zistili normalizáciu laboratórnych parametrov, včítane hladiny 25-OH D oproti skupine pacientov, ktorí neboli transplantovaní. Hladina vápnika sa v oboch skupinách pacientov výrazne nezmenila (graf 4). Priemerná hodnota hladiny 25-OH D u pacientov po OLT sa zvýšila, na rozdiel od pacientov, ktorí OLT neabsolvovali. Hladiny 25-OH D boli pred transplantáciou v norme len u 4 pacientov, ostatní mali nízku hladinu 25-OH D, po transplantácii malo v norme hladinu vitamínu D 22 pacientov, pod normu 14 (graf 5). U pacientov po OLT priemerná hladina albumínu stúpala na normálne hodnoty, pacienti bez OLT mali hladiny albumínu bez zmeny (graf 6). V skupine pacientov po OLT sme nezistili po roku od transplantácie nové fraktúry v oblasti Th, L chrbtice. Zo súboru pacientov, ktorí transplantovaní neboli mali dvaja nové vertebrálne fraktúry v oblasti Th. Jeden v oblasti Th 8,9 a druhý Th 11.

Diskusia

Transplantácia pečene je stále častejšou liečebnou možnosťou u pacientov v konečnom štádiu pečenných chorôb.

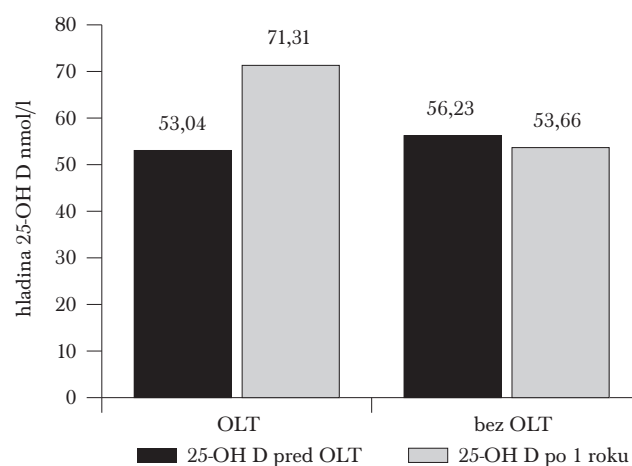
Akcelerácia kostného úbytku sa objavuje najmä v prvých troch mesiacoch po transplantácii pečene. Na kostnom úbytku sa podieľa jednak preexistujúca hepatálna osteodystrofia, jednak lieky na zabránenie rejeckie (kortikosteroidy, kalcineurínoví inhibítory), infekcie, imobilizácia, BMI, nedostatok expozície slnečného žiarenia, hypovitaminóza. Zníženie kostnej denzity pri pečenných chorobách sa udáva od 6–77 %, s výskytom fraktúr 6–56 % [1,2,9]. Zníženie kostnej denzity u pacientov s pečennou cirhózou je známe, ale dlhodobé údaje sledovania minerálnej denzity a rizika fraktúr po OLT sú vzácne [8,10]. Autori Krol. a kol. z Leidenskej university sledovali asociáciu medzi BMD a vertebrálnymi fraktúrami u 223 (74 % mužov) pacientov pred OLT. Vylúčení boli tí, ktorí užívali bisfosfonáty. Potvrdili osteoporózu, resp. osteopéniu u 19 %, resp. 38 % pacientov v oblasti drierkovej chrbtice a 10 %, resp. 42 % na bedrovom kĺbe, prevalentných vertebrálnych fraktúr potvrdili až 56 %, nepotvrdili však asociáciu medzi BMD a prevalentnými fraktúrami [9]. V ďalšej práci autori sledovali 201 pacientov (71 % mužov) pred OLT a 6 a 12 mesiacov po OLT v rokoch 2000–2011. Všetci užívali prednison najviac pol roka po OLT a tacrolimus alebo cyklosporín. Pred OLT malo osteoporózu a osteopéniu 18 % a 36 % pacientov v lumbálnej oblasti a 9 % a 42 % oblasti bedrového kĺbu. Po 6 mesiacoch po OLT bola znížená denzita v oboch lokalitách, ale neskôr zaznamenali zvýšenie denzity v drierkovej oblasti [8]. Naše pracovisko v súbore 135 pacientov zistilo zníženie kostnej denzity podľa najnižšieho T-skóre spolu (drierková chrbtica, celkovo bedrový kĺb a krčok femuru) u 63,69 % (osteopéniá 44,44 %; osteoporóza 19,25 % pacientov). Najvýraznejšie zníženie kostnej denzity bolo v oblasti drierkovej chrbtice 54,84 % pacientov (34,81 % osteopéniá, 17,03 % osteoporóza) [3]. Najzávažnejšími rizikovými faktormi pre rozvoj osteoporózy u pacientov s hepatálnou cirhózou je malnutrícia, deficiencia vitamínu D, sekundárna hyperparatyreóza. V retrospektívnej štúdii Corey a kol. zistili u 105 zo 158 pacientov (66,4 %) pred OLT zníženú hladinu 25-OH D (nižšiu ako 25 ng/ml), hladiny kalcémie boli v pásme normálnych hodnôt, nepotvrdili ani rozvoj sekundárnej hyperparatyreózy [11]. Potrebné sú však ďalšie štúdie za účelom určenia definitívneho mechanizmu kostnej choroby u pacientov s cirhózou pečene [10]. Hlavnú úlohu v znížení kostnej denzity zohráva pečenné ochorenie, mnohé štúdie ukazujú na významnú koreláciu najmä PBC a PSC a výskytom osteoporózy [4].

Významnú úlohu v znížení kostnej denzity hrá BMI, čím nižšie je BMI, tým je vyšší výskyt zníženia kostnej denzity [1,3,4,12].

U mnohých pacientov s hepatálnou cirhózou v pokročilom štádiu je nevyhnutná transplantácia pečene. Po transplantácii pečene dochádza k zvýšeniu akcelerácie kostného úbytku v prvých 3–6 mesiacoch s predominciou vertebrálnych fraktúr. Ide o výsledok iatrogénnych faktorov a preexistujúcej nízkej kostnej denzity [13,14]. Po OLT na prevenciu rejeckie sa používa liečba kortikosteroidmi a kalcineurínovými inhibítormi. Vzhľadom k tomu, že pečeň je minimálne imunogénny orgán, sa kortikosteroidy rýchlo z liečby vynechávajú (ak nejde o autoimunitnú hepatitídu). Ak nie sú komplikácie, redukovaná je aj liečba kalcineurínovými inhibítormi. To, že po transplantácii pečene do-

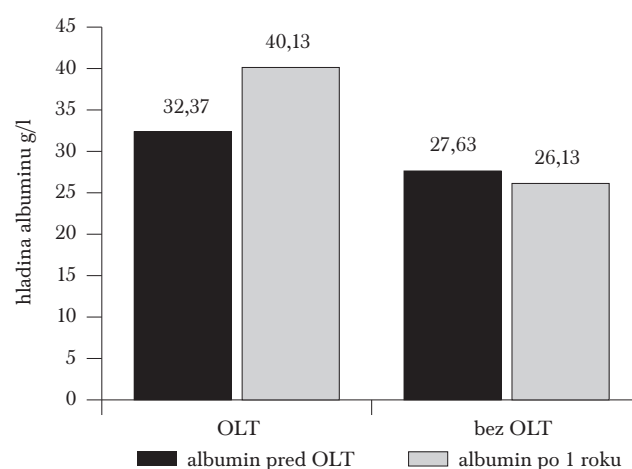
chádza k normalizácii jej funkcií, vrátane skeletálnych, svedčí aj to, že už po roku od OLT sme zistili zlepšenie kostnej denzity v drierkovej chrbtici u pacientov po OLT, pričom u pacientov, ktorí neboli transplantovaní, došlo v drierkovej oblasti po roku k zhoršeniu kostnej denzity. Tiež sme zistili normalizáciu hladín vitamínu D a albumínu. Z hľadiska liečby okrem vápnika a vitamínu D je vhodná liečba antiresorpčnými preparátmi. Efekt liečby bisfosfonátmi v jednej z prvých randomizovaných štúdií v porovnaní s kontrolnou

Graf 5
Priemerná hodnota hladiny 25-OH D u pacientov rok po OLT a bez OLT



U pacientov rok po OLT došlo k zvýšeniu hladiny 25-OH D, u pacientov bez OLT sa priemerná hladina 25-OH D znížila.

Graf 6
Priemerná hladina albumínu u pacientov rok po OLT a bez OLT



U pacientov rok po OLT došlo k zvýšeniu-normalizácii hladiny albumínu, u pacientov bez OLT bola priemerná hodnota albumínu bez zmeny.

skupinou uviedli autori Atamaz a kol. V prospektívnej štúdii 98 pacientov po OLT dostávala aktívna skupina alendronát a týždeň v kombinácii s vápnikom a vitamínom D (49), kontrolná skupina (49) vápnik a vitamín D 24 mesiacov. Potvrdili zvýšenie BMD u skupiny užívajúcej alendronát [15]. Pozitívny efekt kyseliny zolendronovej na kosť potvrdili autori Misof a kol. u 39 pacientov (6 infúzií a mesiac po OLT) [16], v ďalšej práci autori potvrdili redukciu kostného úbytku u 74 pacientov po OTX a významné ($p < 0,04$) zníženie rizika fraktúr pri aplikácii kyseliny ibandronovej v kombinácii s vitamínom D3 a vápnikom pri porovnaní so skupinou 40 pacientov, ktorí užívali len vápnik a vitamín D3 [17]. Nádejná je liečba denosumabom, avšak zatiaľ nie sú dostupné dáta o tejto terapii pri liečbe osteoporózy pri hepatálnych chorobách. Osteoporóza je komplikáciou pri hepatálnej cirhóze, avšak údaje o presnom mechanizme jej vzniku, vzťah medzi BMD a rizikom fraktúr po OLT sú vzácne. Preto sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie jednak mechanizmu vzniku kostných zmien, rizika fraktúr ako aj liečby u pacientov s pečennou cirhózou a po OLT. Ani naše závery nie sú konečné. Keďže ide o retrospektívne sledovanie, nie všetky údaje je možné spoľahlivo interpretovať. Dôležitú úlohu zohráva aj malý počet pacientov a dĺžka sledovania (12 mesiacov). Potrebné je v prospektívnej analýze predĺžiť dĺžku sledovania pacientov, rozšíriť počet pacientov, zohľadniť údaje v súlade s odporúčaniami ako aj porovnať s pacientami, ktorí užívajú antiresorpčnú liečbu.

Záver

U pacientov rok po transplantácii pečene v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí zatiaľ neboli transplantovaní, sme zistili významné zvýšenie kostnej denzity v oblasti dierkovej chrbtice. Keďže hepatálna cirhóza je rizikovým faktorom vzniku závažných kostných zmien s možnými následnými komplikáciami v zmysle fraktúr a zvýšenej mortality a je častou prekážkou transplantácie pečene (zhoršenie pooperačného stavu, umelá ventilácia, mobilizácia, vysoké dávky analgetík) je potrebné týchto pacientov sledovať už v predtransplantačnom období a vyšetriť ich z hľadiska rizikových faktorov vzniku osteoporózy a starostlivo monitorovať kostnú denzitu ako aj faktory, ktoré majú vplyv na jej pokles (denzitometrické vyšetrenie, rtg Th, L chrbtice, vyšetrenie Ca, P, hladiny vitamínu D, PTH, bielkovinové spektrum, pohlavné hormóny) [2,9]. Pacienti by mali mať zaistenú výživu a dostatočnú mobilizáciu, dostatočný prí-

jem vápnika a vitamínu D, prípadne by mala byť včas zahájená antiporotická liečba bisfosfonátmi alebo denosumabom. Vzhľadom na stúpajúci trend výskytu cirhózy pečene v čoraz nižších vekových kategóriách u oboch pohlaví, mala by byť prioritou snaha, čo najskôr zachytiť a včas začať s adekvátnou liečbou základného ochorenia, medzi ktoré patrí aj transplantácia pečene. S nástupom funkcie pečenného štetu dochádza postupne k úprave všetkých metabolických dejov v organizme, včítane tých, ktoré sú zodpovedné za úbytok kostnej hmoty.

Literatúra

1. Ninkovic M, Love SA, Tom B et al. High Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Liver Disease prior to Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:321–326.
2. Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza, Bratislava, Herba 2012; s 264.
3. Krmečová Z, Vnenčáková J, Švác J. Kostná denzita u pacientov s cirhózou pečene. *Osteol bull* 2014;19:33–80.
4. Guanabens N, Parés A, Ros I. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573–577.
5. Nachbandi IA, Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:660–669.
6. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M et al. Bone Mineral Density Before and After OLT: Long-term Follow-up and Predictive Factors. *Liver Transpl* 2006; 12:1390–1402.
7. Koller T. Osteoporóza v gastroenterológii. In: Payer J, Borovský M a kol. Osteoporóza pri vybraných ochoreniach. Bratislava, Herba 2014; s 67–95.
8. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res* 2014;29(8):1763–1769.
9. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ et al. No association Between BMD and Prevalent Vertebral Fractures in Liver Transplant. Recipients at Time of Screening Before Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3677–3685.
10. Eshraghian A, Taghavi SA. Systematic review: endocrine abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2014;17(10):713–721.
11. Corey RL, Whitaker MD, Crowell MD et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transpl* 2014;28(5):579–584.
12. Carey EJ, Balan V, Kremers WK. Osteopenia and Osteoporosis in Patients With End-Stage Liver Disease Caused by Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease: Not Just a Cholestatic Problem. *Liver Transpl* 2003;11:1166–1173.
13. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.
14. Monegal A, Navasa M, Guanabens N. Osteoporosis and Bone Mineral metabolism Disorders in Cirrhotic Patients referred for Orthotopic Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60:148–154.
15. Atamaz F, Hegguler S, Akyildiz M et al. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int* 2006;17:942–949.
16. Misof BM, Bodingbauer M, Roschger P. Short-Term Effects of High-Dose Zolendronic Acid Treatment on Bone Mineralization density Distribution After Orthotopic Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 2008;83:167–175.
17. Kaemmerer D, Lehman G, Wolf G et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 2010;23:753–759.