

# Choroby kości w przewlekłych chorobach wątroby

## Bone disease in chronic liver diseases

Joanna Musialik<sup>1,2</sup>, Michał Petelenz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Gastroenterologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Summary:** This article reviews metabolic bone disease named hepatic osteodystrophy in patients with chronic liver diseases with different etiology. Etiology of osteopenia in liver diseases remains unknown, but the problem seems to be general. Bone pains and symptomatic fractures are connected with worsening the quality of life. Multiple factors contribute to the development of hepatic osteodystrophy. Patients at high risk of osteoporosis include those with evidence of cirrhosis, cholestatic liver disease, hypogonadism, steroid therapy. Other general factors in patients with chronic liver disease is immobility, malnutrition with small body frame, alcohol consumption. Osteoporosis is usually defined clinically by non-invasive imaging test (dual-photon absorptiometry). Reduction in bone mass density (osteopenia or osteoporosis) should be connected with the beginning supplementation or pharmacological therapy. Because its underlying mechanisms are unknown and probably composed of multiple factors there is no specific therapy to treat and prevent the osteopenia in chronic liver diseases. Most potential therapeutic strategies are drawn. Non-pharmacological interventions include physical activity, adequate calcium intake and diet, reduction of other risk factors. Drugs are also available (include bisphosphonates, hormone replacement therapy and calcitonin) and their prescription should be decided on a case-by-case basis.

**Słowa kluczowe:** marskość wątroby • przewlekłe choroby wątroby • osteodystrofia wątrobowa • osteoporoza

**Key words:** liver cirrhosis • chronic liver diseases • hepatic osteodystrophy • osteoporosis

**Adres do korespondencji:** Joanna Musialik, Klinika Gastroenterologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, Medyków 14, Katowice, Polska, e-mail: jmusialik@sum.edu.pl

Metaboliczne choroby kości określane wspólną nazwą osteodystrofii wątrobowej towarzyszą przewlekłym chorobom wątroby niezależnie od etiologii, szczególnie często chorobom cholestatycznym. Problem patologii układu kostnego często bywa traktowany dość marginalnie dopóki nie występują nasilone dolegliwości bólowe kręgosłupa lub po niewielkim urazie patologiczne złamanie kości przedramienia czy szyjki kości udowej. Wtedy wykazywana jest często nasilona osteopenia (obniżenie masy kostnej) z obecnością patologicznych złamań. Aktualnie uważa się, że w przewlekłych chorobach wątroby obniżenie masy kostnej występuje z częstością wahającą się w granicach 20–100% [1–5].

Masa kości koreluje z jej wytrzymałością, kiedy obciążenie mechaniczne kości jest większe niż jej wytrzymałość, pojawia się złamanie. W osteopenii bez względu na jej przyczynę, także w przewlekłych chorobach wątroby, niska masa kości lub jej niska gęstość powoduje w efekcie kruchość kości predysponując do złamań przy minimalnym urazie. Mimo wystę-

powania wielu pozaszkieletowych czynników ryzyka patologicznego złamania jak obniżenie masy mięśniowej czy słabsza koordynacja ruchowa główną przyczyną determinującą ryzyko złamań jest stopień nasilenia osteopenii.

W okresie dzieciństwa i wczesnej młodości masa kostna stopniowo zwiększa się osiągając szczyt w wieku 30–40 lat [6]. Proces ten pozostaje pod kontrolą czynników genetycznych, ale ważne są także: właściwe odżywianie (w tym szczególnie podaż wapnia) i odpowiednie obciążenie mechaniczne w czasie aktywności fizycznej. W ciągu dalszego życia gęstość kości obniża się. U obydwu płci zależna od wieku osteopenia jest spowodowana przez stopniowe ścięczenie beleczek z obniżeniem funkcji osteoblastów. Dodatkowo u kobiet w okresie pomenopauzalnym pojawia się gwałtowna utrata masy kostnej zależna od zwiększenia aktywności osteoklastów. W czasie całego życia dochodzi do zastępowania starej kości przez nową poprzez proces remodelingu kości, w którym kość jest tworzona lub niszczone. Remodeling

nie jest procesem obejmującym cały szkielet w równym stopniu, odbywa się w odosobnionych obszarach na powierzchni kości. Czynniki aktywujące remodeling w tych szczególnych miejscach są nieznane i najpewniej jest ich wiele. Być może miejsce wyboru jest przypadkowe, zależne od obciążenia lub lokalnych czynników wydzielanych przez starą kość. Niezależnie od przyczyny, po otrzymaniu sygnału inicjującego remodeling, komórki wywodzące się z osteoblastów leżące na powierzchni kości odsuwają się pozostawiając odsłonięty obszar. Komórki prekursorowe osteoklastów osiedlają się na tym obszarze, a następnie przekształcają w osteoklasty. Kolejnym etapem jest resorpcja wybranego obszaru i po około 1–2 tygodniach wytworzenie jamy resorbcyjnej. Zanikające osteoklasty zostają wtedy zastąpione przez komórki prekursorowe osteoblastów. Sygnał rozpoczynający tę fazę remodelingu również pozostaje nieznany, odpowiedzialnymi mogą być czynniki mitogenne osteoblastów: insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF) lub czynnik wzrostu guza  $\beta$  (TGF  $\beta$ ). Po przekształceniu w osteoblasty komórki te wypełniają jamę resorbcyjną nową kością (osteoid), która po około 25–35 dniach podlega procesowi mineralizacji (zależnej od podaży wapnia). Kompletny proces remodelingu trwa kilka miesięcy w czasie których powstaje obszar odnowionej kości. Dla zachowania stałej masy kostnej procesy resorpcji i formowania pozostają w równowadze [7].

U zdrowych osób wiele czynników wpływa na przebieg remodelingu: aktywność osteoblastów, osteoklastów, metabolizm wapnia, a przede wszystkim czynniki hormonalne: parathormon (PTH) i kalcytonina oraz dostępność witaminy D3. Podwyższony poziom PTH stymuluje proces remodelingu poprzez zwiększenie resorpcji prowadząc do podniesienia surowiczego stężenia wapnia. Witamina D i jej aktywny metabolit 1,25 dihydroksywitamina D jest podstawowym czynnikiem mineralizacji nowopowstałej kości oraz potencjalnym czynnikiem resorbcyjnym. Sterydowe hormony płciowe, hormony tarczycy oraz hormon wzrostu są także ściśle związane z prawidłowym metabolizmem kości. Wiele czynników ogólnoustrojowych jak i lokalnych wpływa na prawidłową funkcję osteoblastów i osteoklastów. Są to: interleukina 1 i interleukina 6, TGF $\beta$ , insulinopodobne czynniki wzrostu [8]. Jednak główne czynniki kontrolujące remodeling kości pozostają nadal nieznane. Ostatnio wykryta osteoprotegeyna (OPG) należąca do rodziny TGF ma wpływać na regulację metabolizmu kostnego. Produkowana przez wątrobę OPG hamuje różnicowanie osteoklastów zarówno *in vitro* jak *in vivo* [9]. Znaczenie OPG w chorobach wątroby pozostaje na razie niepewne, jednak pogorszenie funkcji wątroby, a co za tym idzie zmniejszone wytwarzanie OPG może być przyczyną nasilenia aktywności osteoklastów.

Osteopenia w chorobach wątroby spowodowana jest w najczęściej przez osteoporozę czyli całkowite zmniejszenie masy kostnej. W niewielkim odsetku związana jest z, osteomalacją czyli zastąpieniem prawidłowej kości bełeczkowej przez niezmineralizowany, osteoid co wiąże się z niedoborem witaminy D. W zaawansowanej chorobie wątroby ma miejsce współistnienie tych dwóch procesów, osteoporoza jest jednak dominująca.

Obecnie bezinwazyjne rozpoznanie osteoporozy jest dość proste, dostępne dla każdego lekarza. Konieczny jest pomiar masy kostnej – gęstości masy kostnej (ang. bone mineral density – BMD). Metod pomiaru jest wiele jednak metoda podwójnej absorbcyjometrii (ang. dual photon ab-

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka osteoporozy w przewlekłych chorobach wątroby.

Marskość
Cholestatyczne choroby wątroby
Unieruchomienie
Niska masa ciała
Nadużywanie alkoholu
Hypogonadyzm
Kortykoterapia
Palenie tytoniu
Zaburzenia wchłaniania wapnia

sorbtiometri – DPX) jest aktualnie „złotym standardem” oceny BMD. Wg standardów WHO osteoporozę rozpoznaje się wtedy, gdy średnia gęstość kości (BMD) jest mniejsza niż wartość 2,5 odchylenia standardowego. Jest to tzw. punktacja T-score odzwierciedlająca relację masy kostnej chorego do masy kostnej zdrowego młodego człowieka. Miejsce wykonania pomiaru BMD może być różne w zależności od wieku chorego, jednak zasadne wydaje się wykonywanie oceny densytometrycznej w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) z uwagi na szybkie zmiany w gęstości kości dokonujące się w tej części kośćca [10,11].

Przyczyna nasilenia osteopenii u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby związana jest z zaistnieniem szeregu czynników potencjalnie szkodliwych dla kości. Są to między innymi: unieruchomienie, złe odżywienie, zmniejszenie masy mięśniowej oraz zaburzenia hormonalne (Tabela 1) [8]. Najważniejszym czynnikiem pozostaje jednak stopień zaawansowania choroby wątroby. Równie istotnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia osteoporozy jest komponenta cholestatyczna w chorobach wątroby stąd też choroby przebiegające pierwotnie z cholestazą takie jak: pierwotna żółciowa marskość (PBC) czy pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) są wielokrotnie częściej (około 30-krotnie w stosunku do osób zdrowych) związane z występowaniem osteoporozy [12]. W badaniu obejmującym 210 chorych na PBC wykazano, że średnio BMD u tych chorych było o 7% niższe niż u dobranych wiekowo zdrowych kobiet. BMD było odwrotnie proporcjonalne do stopnia zaawansowania choroby wątroby ocenianego wskaźnikiem Mayo (opartym na analizie wieku, poziomu albuminy, czasu protrombinowego oraz obecności obrzęków), a dalsze studia, w których obserwowano te pacjentki wykazały stałą roczną utratę masy kostnej wynoszącą około 2% (u zdrowych kobiet 1%) [13]. Inne badanie obejmujące grupę 123 kobiet chorych na PBC [14] wykazało obecność „ostrej osteoporozy” (osteoporoza z obecnością patologicznych złamań) u 31% chorych w momencie przeprowadzenia pierwszego badania BMD. Z kolei badania BMD u chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby wskazują na występowanie osteoporozy u około 50% chorych na PSC [15,16]. Problem jest istotny, gdyż zarówno PBC jak i PSC stanowią częste wskazanie do transplantacji wątroby, a po transplantacji w ciągu 3–6 miesięcy masa kostna obniża się nadal dramatycznie i w czasie pierwszego roku od zabiegu mogą pojawić się patologiczne złamania.



Przyczyna osteoporozy w cholestazie jest nieznana. W dużym badaniu przeprowadzonym w Mayo Clinic obejmującym 176 chorych na PBC wykazano, że czynnikami wskazującymi na większe ryzyko wystąpienia osteoporozy są wiek, wskaźnik masy ciała (ang. body mass index-BMI) oraz stopień zaawansowania choroby [12]. Jest oczywiste, że u kobiet ryzyko osteoporozy wzrasta wraz z wiekiem, nasilając się w okresie po menopauzalnym, również większe zaawansowanie choroby wątroby zwiększa ryzyko tego powikłania. Wykazano równocześnie, że obniżenie BMI u kobiet poniżej 57 roku życia ze znacznym zaawansowaniem choroby wątroby wiąże się z ryzykiem wystąpienia osteoporozy u 72% chorych [12]. Jedynym wskaźnikiem biochemicznym wskazującym na większe ryzyko osteoporozy, jest stężenie bilirubiny. Bilirubina ma zdolność *in vitro* do hamowania czynności osteoblastów, co może odgrywać rolę w zmniejszeniu tworzenia kości u chorych w PBC [17]. Równocześnie w zaawansowanych chorobach wątroby dochodzi do niedoborów witaminy K, która jest czynnikiem warunkującym prawidłowe powstawanie kilku białek budujących kość w tym osteokalcyny [18]. Dlatego też podwyższony poziom bilirubiny w połączeniu z niedoborem witaminy K może być odpowiedzialny za większe zaawansowanie osteoporozy u chorych na PBC i na inne przewlekłe choroby wątroby.

Ponieważ cholestaza związana jest z niedoborem kwasów żółciowych w świetle jelita cienkiego, które są niezbędne dla prawidłowej absorpcji witaminy D początkowo sądzono, że osteopenia w PBC wiąże się raczej z osteomalacją [19,20], jednak badania histomorfometryczne wykazały osteoporozę [2]. Mimo, że równocześnie w PBC i PSC stwierdzany jest często obniżony lub prawidłowy, ale niski poziom witaminy D w surowicy nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem witaminy w surowicy a stopniem zaawansowania osteoporozy. Długotrwałe podawanie doustne kalcytriolu wiążące się z podniesieniem poziomu stężenia witaminy D3 w surowicy nie powoduje to jednak poprawy gęstości kości ocenianej zarówno poprzez BMD jak i pomiary histomorfometryczne [7]. Ostatnio rozważa się znaczenie polimorfizmu genu dla receptora witaminy D jako czynnika wskazującego na ryzyko większego zaawansowania osteoporozy, jednak problem ten wymaga dalszych badań [20]. Uważa się również, że polimorfizm genu kodującego kolagen typu I $\alpha$ 1 może być odpowiedzialny za nasilenie osteoporozy w PBC [21].

Hypogonadyzm jest uznanym czynnikiem ryzyka osteoporozy, odpowiedzialnym za występowanie osteoporozy pomenopauzalnej. Przewlekłe choroby wątroby przyspieszają rozwój hypogonadyzmu zarówno na drodze zmniejszonego podwzgórzowego uwalniania gonadotropin jak również poprzez pierwotną niewydolność gonad. Obniżony poziom krążącego estrogenu jest jedną z przyczyn nasilonej osteopenii zarówno u kobiet, ale także u mężczyzn z przewlekłymi chorobami wątroby. U mężczyzn znaczenie ma również pierwotny niedobór testosteronu, który ostatecznie metabolizuje się do estrogenu [22].

Ważnym czynnikiem rozwoju osteopenii w chorobach wątroby jest terapia kortykosteroidami stosowana standardowo w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby oraz po transplantacji wątroby. Kortykosteroidy wzmagają aktywność osteoklastów poprzez interleukiny 1 i 6, zmniejszając aktywność osteoblastów zwalniając ich różnicowanie, wymianę i długość życia. Wpływają one również na zmniejszenie wytwarzania kolagenu I, a także zmniejszają jelitowe wchłanianie

**Tabela 2.** Rekomendacje terapeutyczne dla leczenia osteoporozy [22].

Właściwie skomponowana dieta	
Aktywność fizyczna, budowa aparatu mięśniowego	
Witamina D3	500–1000 IU/dobę doustnie lub 1000 IU/miesiąc domięśniowo
Weglan wapnia	1000–1500 mg/dobę
Monoterapia witaminą D3	Tylko w przypadku diety niskowapniowej
Estrogeny	0,6 mg/dobę (możliwy, ale rzadki efekt uboczny: cholestaza)
Bisfosfoniany	Alendronian sodu 10 mg/dobę lub 70 mg 1 × w tygodniu Etidronian 1 × 400 mg przez 2 tygodnie z następową terapią wapniem 500 mg/dobę przez kolejne 76 dni

wapnia. Zwiększają również nerkowe wydalanie wywołują wtórną nadczynność przytarczyc i nasilają hypogonadyzm. Połączenie tych czynników zwiększa około 2-krotnie ryzyko złamań patologicznych [23].

Ponieważ mechanizmy leżące u podstawy osteoporozy u chorych na przewlekłe choroby wątroby są złożone i nie w pełni wyjaśnione nie ma jak dotąd skutecznej i bezpiecznej terapii. W Tabeli 2 przedstawiono zasady terapii osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Klasycznym postępowaniem prewencyjnym w osteopenii pomenopauzalnej jest substytucja wapnia i witaminy D szczególnie w połączeniu z wysiłkiem fizycznym. Istnieją studia wykazujące redukcję częstości złamań w przebiegu osteoporozy u chorych otrzymujących substytucję wapnia. Podawanie węglanu wapnia w ilości 500–1500 mg/dobę jest bezpieczne, obarczone u niewielkiego odsetka chorych występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego pod postacią zaparć, natomiast ryzyko rozwoju kamicy nerkowej nie wydaje się być zwiększone. Równocześnie często podaje się witaminę D [24]. Duże studium przeprowadzone we Francji obejmujące 3270 chorych w zaawansowanym wieku (średnia 84 lata) wykazało istotne zmniejszenie częstości złamań zarówno w obrębie kręgosłupa jak i szyjki kości udowej u pacjentów otrzymujących codziennie substytucję wapnia i witaminy D w dawce dobowej 800 IU [25,26]. Z kolei inne badania nie wykazały tej zależności [27]. W chorobach wątroby wydaje się, że metabolizm witaminy D pozostaje prawidłowy, jednak może się pojawić nieprawidłowe wchłanianie zarówno wapnia jak i witaminy D. Może to być związane także ze współistnieniem niewydolności trzustki i zespołu złego wchłaniania – szczególnie często w PBC [28]. Dodatkowo podawanie cholestryraminy celem kontroli świądu skóry obniża jelitowe wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach pogłębiając dodatkowo istniejące niedobory. Wydaje się, więc wskazane podawanie chorym na przewlekłe choroby wątroby wapnia w postaci węglanu w dawce 1000–1500 mg/dobę i witaminy D w dawce 500–1000 UI (podawanie postaci hydroksylowanej nie jest konieczne) zwłaszcza u chorych z nie-

wielką ekspozycją na słońce [7,8,23]. Podane dawki wapnia są konieczne, a niejednokrotnie powinny być wyższe w przypadku włączenia terapii mającej na celu zwiększenie mineralizacji kości np. kalcytonina.

Dwa leki mają kliniczne znaczenie w redukowaniu resorpcji kostnej w osteoporozie. Są to estrogeny i kalcytonina.

Estrogeny hamują utratę masy kostnej powodując w efekcie 5–10% wzrost BMD w ciągu 1–3 lat [24]. Dodatkowo badania przeprowadzone na dużych grupach chorych wskazują bezsprzecznie na fakt, że hormonalna terapia zastępcza (HRT) obniża ryzyko złamań szyjki kości udowej o 30% i podobnie, a nawet wg niektórych badań w większym odsetku, ryzyko złamań kręgow [29–32]. Estrogeny unika się jednak w przewlekłych chorobach wątroby przede wszystkim z powodu możliwości nasilenia cholestazy. Badania przeprowadzone z udziałem chorych na PBC wykazały jednak wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa przy równoczesnym braku nasilenia laboratoryjnych cech cholestazy. Badania te obejmowały jednak stosunkowo niewielką liczbę chorych [33].

Kalcytonina, peptyd wytwarzany przez komórki C tarczycy redukuje resorpcję kości poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. Lek podawany podskórnie lub domięśniowo powoduje występowanie u większości osób działań niepożądanych, co jest często przyczyną przerwania terapii. Podawanie leku donosowo nie wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych, jednak dawki konieczne do uzyskania wzrostu BMD są duże i wynoszą 200 IU dziennie [24]. W terapii osteoporozy pomenopauzalnej kalcytonina wywiera korzystny wpływ jedynie na zmniejszenie ryzyka złamań w odcinku lędźwiowym kręgosłupa pozostając bez wpływu na inną ich lokalizację [34]. W chorobach wątroby brak dotychczas dużych badań wykazujących ewentualny korzystny wpływ kalcytoniny na osteopenię. W niewielkim badaniu obejmującym 25 chorych na PBC którym lek podawano przez 6 miesięcy nie wykazano istotnego wpływu na BMD [7]. Być może było to związane ze zbyt krótkim okresem leczenia i niewielką grupą badanych chorych.

Trzecia grupa leków, bisfosfoniany, to leki posiadające duże pokrewieństwo do kostnego apatytu. Są potencjalnymi inhibitorami resorpcji kostnej, redukując liczbę i aktywność osteoklastów oraz zwiększając ich apoptozę. Bezpieczeństwo stosowania bisfosfonianów jest różne w zależności od preparatu, jednak wpływ na redukcję złamań w przebiegu osteoporozy pozostaje bezsprzeczny [24]. W badaniu którym objęto ponad dwutysięczną grupę kobiet z osteoporozą pomenopauzalną wykazano istotne zmniejszenie ryzyka złamań wynoszące około 47% po jednorocznej terapii alendronianem sodu [35]. Stosowanie bisfosfonianów w przewlekłych chorobach

wątroby, zwłaszcza zaawansowanych z nadciśnieniem wrotnym, pozostaje kontrowersyjne. Leki te mogą powodować bowiem zapalenie przełyku także z obecnością owrzodzeń co w przypadku współistnienia żylaków przełyku zwiększa ryzyko krwawienia [36,37]. Jednak badania obejmujące wprawdzie niewielkie grupy chorych na PBC wykazały korzystny wpływ bisfosfonianów [38]. Także w naszym studium obejmującym 12 kobiet chorych na PBC i towarzyszącą osteoporozą wykazaliśmy istotne (około 7%) zwiększenie masy kostnej po rocznej terapii alendronianem sodu nie obserwując żadnych działań niepożądanych [39]. Wydaje się więc, że terapia bisfosfonianami daje nadzieje na skuteczne leczenie u chorych na przewlekłe choroby wątroby, jednak wymagane są dalsze badania kliniczne zanim lek uzyska odpowiednią rekomendację.

W chwili obecnej żadna terapia nie prowadzi do satysfakcjonujących wyników w leczeniu metabolicznej choroby kości związanej z przewlekłymi chorobami wątroby. Przedstawione terapie mają bowiem niewielki wpływ na poprawę gęstości kości lub też obciążone są ryzykiem powikłań, które ogranicza możliwość ich stosowania do niewielkich, wybranych grup chorych. Niemniej badania gęstości kości powinny być rutynowym badaniem u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby gdyż pomimo ograniczonej efektywności terapii nie jest ona zupełnie bez znaczenia. Częstotliwość badań densytometrycznych jest zależna od stopnia zaawansowania choroby wątroby i w początkowych stadiach wystarczające jest wykonywanie badań co 3 lata. Chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby, szczególnie z niskim BMI oraz kobiety w okresie pomenopauzalnym powinni mieć wykonywane badania kontrolne co 12 miesięcy. Pozwoli to na wczesne wykrycie osteoporozy i włączenie profilaktyki lub odpowiedniego leczenia, wtedy, gdy gęstość kości nie będzie jeszcze zbyt obniżona [40].

Najlepszym jednak do tej pory sposobem leczenia osteodystrofii wątrobowej pozostaje terapia odpowiednia dla danej patologii wątroby. Zarówno kwas ursodezoksycholowy (UDCA) stosowany w cholestatycznych chorobach wątroby jak i interferony mają niezależny korzystny wpływ na poprawę metabolizmu kości. UDCA zwiększa wchłanianie wapnia u chorych na PBC, interferon hamuje różnicowanie osteoklastów *in vitro*, równocześnie zmniejszając wydalanie produktów degradacji kolagenu u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Dlatego też wczesne rozpoznawanie chorób wątroby i leczenie przyczynowe są najbardziej skutecznymi elementami zapobiegającymi wystąpieniu poważnych powikłań. Cytokiny jak TGF  $\beta$ , hormony wzrostu jak IGF-1 czy fragmenty parathormonu mające efekt anaboliczny na kość *in vitro* być może odegrają rolę w przyszłym leczeniu osteodystrofii wątrobowej [22].

## Piśmiennictwo:

1. Cuthbert J, Pak C, Zerwekh J i wsp: Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology*, 1984; 4: 1–8
2. Stellon A, Webb A, Compston J: Bone histomorphometry and structure in corticosteroid-treated chronic active hepatitis. *Gut*, 1988; 29: 378–84
3. Lalor B, France M, Powell D i wsp: Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *QJ Med*, 1986; 59: 497–511
4. Tsunooka K, Tameda Y, Takase K i wsp: Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol*, 1996; 31: 669–78
5. Carey E, Balan V, Kremers W i wsp: Osteopenia and osteoporosis in patients with end stage liver diseases caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl*, 2003; 9: 1166–73
6. Dempster D, Lindsay R: Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*, 1993; 341: 797–801
7. Hay E: Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology*, 1995; 108: 276–83
8. McCaughan G, Feller R: Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis*, 1994; 12: 223–31



9. Simonet W, Lacey D, Dunstan C i wsp: Osteoprotegrin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997; 89: 309–19
10. Guichelaar M, Malinchoc M, Sibonga J i wsp: Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. *Hepatology*, 2002; 36: 895–903
11. Lai D, Rencken M, Drinkwater B i wsp: Site of bone density measurement may affect therapy decision. *Calcif Tissue Int*, 1993; 53: 225–28
12. Menon N, Angulo P, Weston S i wsp: Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*, 2001; 35: 316–23
13. Eastell R, Dickson E, Hodgson S i wsp: Rates of vertebral loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1991; 14: 296–300
14. Camisasca M, Albisetti W, Grandinetti G i wsp: Bone disease in primary biliary cirrhosis (PBC): a large scale prevalence study (abstr.) *Eur Gastroenterol Hepatol*, 1991; 3: S26
15. Hay J, Lindor K, Wiesner R i wsp: The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 1991; 14: 257–61
16. Holtmeier J, Lauschner U: Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion*, 2001; 64: 137–50
17. Janes C, Dickson R, Okazaki R i wsp: Role of hyperbilirubinaemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*, 1995; 95: 2581–86
18. Vermeer C, Knapen M, Schurgers L: Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol*, 1998; 51: 424–26
19. Kaplan M, Goldberg M, Matloff D i wsp: Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1981; 81: 681–85
20. Springer J, Cole D, Rubin L i wsp: Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 2000; 118: 145–51
21. Pares A, Guanabens N, Alvares L i wsp: Collagen type  $\alpha 1$  vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2001; 33: 554–60
22. Rouillard S, Lane N: Hepatic osteodystrophy. *Hepatology*, 2001; 33: 301–7
23. Adler R, Rosen C: Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin*, 1994; 23: 642–54
24. Delmas P: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 2002; 359: 2018–26
25. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1637–42
26. Chapuy M, Arlot M, Delmas P i wsp: Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years of hip fractures in elderly women. *BMJ*, 1994; 308: 1081–82
27. Lips P, Grasfmans W, Ooms M i wsp: Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996; 124: 400–6
28. Heathcote J: Management of primary biliary cirrhosis. Boston 2004, AASLD Practice Guidelines, 2004; 1005–13
29. Lindsay R, Hart D, Forrest C i wsp: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet*, 1980; 2: 1151–54
30. Lufkin E, Wahner H, O'Fallon W: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 1–9
31. Torgerson D, Bell-Syer S: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord*, 2001; 2: 7
32. Torgerson D, Bell-Syer S: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001; 285: 2891–97
33. Olsson R, Mattson L, Obrant K, Mellstrom D: Estrogen-progesterone therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver*, 1999; 19: 188–92
34. Chestnut C, Silverman S, Andriano K: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med*, 2000; 109: 267–76
35. Pols H, Felsenberg D, Hanley D: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int*, 1999; 9: 461–68
36. Donahue J, Chan A, Andrade S i wsp: Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 936–42
37. Groen P, Lubbe D, Hirsch L i wsp: Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1016–21
38. Guanabens N, Pares A, Monegal A i wsp: Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology*, 1997; 113: 219–24
39. Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z: Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis. Preliminary results after 1 year. *Scand J Gastroenterol*, 2005; 40: 873–74
40. Collier J: Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*, 2007; 46: 1271–78