

ENFERMEDAD ÓSEA EN CIRRÓTICOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE 556 PACIENTES.

A. Alcalde-Vargas, JM Pascasio-Acevedo, I. Gutiérrez-Domingo, R. García-Jiménez, JM Sousa-Martín, MT Ferrer-Ríos, Á. Giráldez-Gallego, M. Sayago-Mota

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Introducción/Objetivos: La enfermedad ósea (EO) es una complicación frecuente de los pacientes con cirrosis hepática, que puede empeorar tras el trasplante hepático (TH), asociándose a una mayor morbi-mortalidad en esta población. Los objetivos del estudio fueron investigar la prevalencia y características de la EO y los factores asociados a ella en los pacientes cirróticos evaluados para TH.

Métodos: Estudio retrospectivo de 556 pacientes cirróticos potenciales candidatos a TH. Se investigó la prevalencia de EO (osteopenia y/o osteoporosis) mediante densitometría ósea en cadera/cuello femoral y columna lumbar. Se definió la existencia de EO total si había EO en cadera y/o cuello femoral y/o columna lumbar. Osteopenia y osteoporosis fueron definidas por los criterios de la OMS: osteopenia (T: entre -1 y -2,5); osteoporosis (T: por debajo de -2,5). En hombres se hizo también la estimación de EO mediante la Z-score: osteopenia (Z: entre -1 y -2,5); osteoporosis (Z: por debajo de -2,5).

Resultados: 556 pacientes de diversas etiologías (79% hombres), de 54.2 ± 8.8 años e índice de masa corporal (IMC) de 27.7 ± 4.9 kg/m². 403 pacientes (72.5%) presentaron EO total (según el T-score): cadera global (25,3%), cuello femoral (49%), columna

(64,5%). En hombres presentaron EO (según el Z-score) 235 (53,3%): cadera global 12,2%, cuello femoral (24%), columna (49,6%). En el análisis multivariante, resultaron factores de riesgo de EO: el sexo femenino (OR: 0,514; p= 0,016) y el menor IMC (OR: 0,961; p= 0,042). Al ajustar la prevalencia de la EO a la edad (Z-score) se observó una disminución de la prevalencia de EO, tanto en el cuello femoral (23,5% vs 49%) como en columna (47,6% vs 64,5%).

Conclusiones: Más del 70% de los pacientes evaluados para TH presentan EO. El sexo femenino y el menor IMC son los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de EO. La cirrosis constituye un factor de riesgo importante de EO que se mantiene cuando se ajustan los valores de la densidad ósea a la edad. La presencia de EO debe ser investigada sistemáticamente en todos los cirróticos candidatos a TH.

Palabras clave: Trasplante hepático; Cirrosis hepática; Enfermedad ósea; Pretrasplante hepático.

Abstract

Introduction/Aims of this study: Bone disease (BD) is a common complication in patients with liver cirrhosis which can get worse after liver transplantation (LT) and is associated with increased morbidity and mortality in these patients. Our objective was to determine the prevalence and features of the BD (osteopenia and osteoporosis) and assess associated factors in patients with cirrhosis evaluated for LT.

CORRESPONDENCIA

Alfonso Alcalde Vargas
alfonavsc@hotmail.com

Methods and approaches: Retrospective study of 556 cirrhotic patients candidates for LT. BD (osteopenia and osteoporosis) prevalence was analysed by bone densitometry at the hip/femoral neck and lumbar spine. An assessment was carried out to evaluate the association of BD in the whole body with BD in hip/femoral neck and lumbar spine. Osteopenia and osteoporosis were defined, using World Health Organization criteria: osteopenia (T: between -1 and -2.5); osteoporosis (T: below -2.5). BD was also defined in men using the Z-score: osteopenia (Z: between -1 and -2.5); osteoporosis (Z: below -2.5).

Results: 556 patients of various etiologies (79% men), aged 54.2 ± 8.8 and with a body mass index (BMI) of 27.7 ± 4.9 kg/m². 403 patients (72.5%) had BD (according to T-score): whole hip (25.3%), femoral neck (49%), spine (64.5%). According to Z-score, 235 men (53.3%) had BD: whole hip (12.2%), femoral neck (24%), spine (49.6%). In the multivariate analysis, the following were considered risk factors for bone disease: women (OR: 0.514; $p = 0.016$) and lower BMI (OR: 0.961; $p = 0.042$). By adjusting BD prevalence to age (Z-score), a decrease in BD prevalence in both femoral neck (23.5% vs 49%) and spine (47.6 vs 64.5%) could be observed.

Conclusions: More than 70% of patients evaluated for LT had BD. Female gender and lower BMI were independent risk factors associated with the development of BD. Cirrhosis is a major risk factor for BD, remaining even when the values of bone density are adjusted to age. BD occurrence shall be investigated systematically in all cirrhotic candidates for LT.

Keywords: Liver transplantation; Liver cirrhosis; Bone disease; Liver pretransplantation.

Introducción

La enfermedad ósea (EO) es una complicación frecuente de la cirrosis hepática que afecta a la calidad de vida y al pronóstico del paciente cirrótico, sobre todo en aquéllos que se someten a un trasplante hepático (TH), ya que la EO puede empeorar en los primeros meses postrasplante, con el consiguiente aumento del riesgo de presentar fracturas óseas y consecuentemente incrementar la morbimortalidad de estos pacientes¹⁻⁴. Los objetivos de nuestro estudio fueron conocer la prevalencia de la EO (osteopenia y osteoporosis) y los factores asociados a la misma en los pacientes cirróticos evaluados como candidatos potenciales a TH.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de una cohorte de 556 pacientes cirróticos remitidos al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (España) para ser evaluados como candidatos potenciales a TH entre Abril de 2005 y Noviembre de 2011. Se analizó la prevalencia de EO a través de la medición de la densidad mineral ósea por densitometría ósea (DXA "dual-energy-x-ray absorptiometry") en cadera/cuello femoral y columna lumbar,

utilizando dos modelos de aparato (hasta el año 2007, Hologic QPR-4500 W y posteriormente Hologic Explorer). Se investigó la posible asociación de la EO (según la T-score) con variables demográficas, clínicas, factores etiológicos y función hepática (clase de Child-Pugh e índice de MELD). La EO total se definió como la presencia de EO en cadera global y/o cuello femoral y/o columna lumbar. Se definieron la osteopenia y la osteoporosis con los criterios de la OMS en función de los valores de la densidad mineral ósea (DMO) y la T-score: osteopenia (entre -1 y -2.5) y osteoporosis (por debajo de -2.5)⁵. En los hombres también se utilizó la escala Z-score para definir la osteopenia (Z-score entre -1 y -2,5) y la osteoporosis (Z-score por debajo de -2,5). La densitometría ósea, así como las variables analizadas (demográficas, factores etiológicos de la enfermedad hepática, IMC, tabaquismo, antecedente de diabetes, parámetros de función hepática y renal, clasificación de Child-Pugh e índice de MELD) se realizaron en el momento del estudio pretrasplante hepático, con independencia de que el paciente posteriormente fuera o no incluido en lista de TH. De hecho, una proporción significativa no se consideraron candidatos a TH y no fueron incluidos en lista de TH. En los pacientes con ascitis, el IMC se calculó tras realización de paracentesis evacuadora y/o tratamiento diurético para minimizar en lo posible la influencia de la ascitis en el peso y, por tanto, en el IMC. Además, y para eliminar el efecto de la ascitis en el IMC, también se investigó la asociación entre el IMC y la presencia de enfermedad ósea sólo en los pacientes sin ascitis.

El estudio siguió las guías éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistic versión 19.

Se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio. Las variables cuantitativas según siguieran o no una distribución normal se expresaron mediante $m \pm$ de (media \pm desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico), respectivamente.

Para las variables cualitativas, se realizó comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer. La comparación de las variables cuantitativas se efectuó mediante la t-Student para muestras independientes o U-Mann-Whitney (según siguieran o no distribución normal).

Se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariante. Con aquellas variables, que en el análisis de regresión logística univariante presentaron un $p < 0,2$, se realizó un análisis multivariante. Finalmente, el nivel de significación estadística, se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes Las características demográficas, etiológicas y analíticas basales de los 556 pacientes se detallan en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Patient's Characteristics.

	n (%) (M (SD)) (range)
Men	441 (79.3)
Women	115 (20.7)
Age, y	54.2 ± 8.8 (15-70)
BMI, kg/m ²	27.7 ± 4.9 (16-64.3)
Smoking	344 (61.9)
Diabetes mellitus	124 (22.3)
Alcohol	328 (59)
Hepatitis B virus	61 (11)
Hepatitis C virus	178 (32)
Non-alcoholic steatohepatitis	17 (3.1)
Primary biliary cirrhosis	13 (2.3)
Autoimmune hepatitis	13 (2.3)
Secondary biliary cirrhosis	9 (1.6)
Other	30 (5.4)
Ascites	291 (52.3)
Child-Pugh A	131 (23.6)
Child-Pugh B	283 (50.9)
Child-Pugh C	142 (25.5)
MELD score	14.4 ± 5 (6-34)
International Normalized Ratio	1.46 ± 0.38 (0.5-3.65)
Bilirubin (mg/dL)	3.2 ± 3.6 (0.28-35)
Creatinine (mg/dL)	0.98 ± 0.62 (0.29-7.8)
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.6 (1.6-5.4)

BMI: body mass index; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; M (SD): mean (standard deviation).

Enfermedad ósea

Se observó EO (según T-score) en cadera y/o cuello femoral y/o columna lumbar en 403 (72,5%) pacientes (EO total). La distribución y severidad de la EO fue: Cadera global, 25,3% (osteopenia 22,8%, osteoporosis, 2,5%); Cuello femoral, 49% (osteopenia 44,1%, osteoporosis 4,9%); Columna lumbar, 64,5% (osteopenia 39,9%, osteoporosis 24,6%) (Tabla 2). En hombres se hizo también la estimación de la EO según la Z-score, presentando EO total 235 (53,3%): Cadera global, 12,2% (osteopenia 11,3%, osteoporosis 0,9%); Cuello femoral, 24% (osteopenia 22,9%, osteoporosis 1,1%); Columna lumbar, 49,6% (osteopenia 36,1%, osteoporosis 12,5%). La tabla 3 muestra la prevalencia de EO en hombres (A) y mujeres (B) según que se defina la EO según la T-score y la Z-score.

Los 13 pacientes con CBP presentaron EO: Cuello femoral, 54% (osteopenia); Columna lumbar, 100% (osteopenia, 38%; osteoporosis, 62%).

En el análisis univariante (Tabla 4) supusieron mayor riesgo de EO: sexo femenino (OR: 2,02; IC 95%: 0,26-0,77; p= 0,004) y el menor IMC (OR: 0,95; IC 95%: 0,92-0,99; p= 0,025). Dado que la ascitis podría ser un factor de confusión con respecto al IMC, se realizó el estudio excluyendo a los pacientes con ascitis y se siguió manteniendo el IMC como factor de riesgo significativo de EO total (OR: 0,94; IC 95%: 0,89-0,97; p= 0,002).

Tabla 2. Bone Disease Prevalence, Distribution and Severity.

Bone disease	Osteopenia n (%)	Osteoporosis n (%)	T-score (M (SD))	Z-score (M (SD))
403 (72.5%)				
Hip	127 (22.8)	14 (2.5)	-0.3 ± 1.08	0.18 ± 1.06
Femoral neck	245 (4.1)	27 (4.9)	-0.94 ± 1.05	-0.25 ± 1.06
Lumbar spine	222 (39.9)	137 (24.6)	-1.5 ± 1.4	-0.9 ± 1.37

M (SD): mean (standard deviation).

Tabla 3. Variables associated to Bone Disease: Univariate Analysis.

	P value	Odds ratio (95% CI)
Female gender	0.004	0.453 (0.26-0.77)
Age	0.118	1.017 (0.99-1.04)
BMI	0.025	0.958 (0.92-0.99)
BMI (without ascites)	0.002	0.94 (0.89-0.97)
Smoking	0.269	1.239 (0.84-1.81)
Alcohol	0.798	0.949 (0.63-1.42)
Diabetes mellitus	0.512	0.863 (0.55-1.34)
Hepatitis C virus	0.156	1.346 (0.89-2.03)
Hepatitis B virus	0.061	0.588 (0.33-1.02)
Primary biliary cirrhosis	0.999	6.338
Other	0.929	0.948 (0.29-3.06)
Ascites	0.988	1.003 (0.69-1.45)
Child-Pugh A	0.42	1.3 (0.71-1.88)
Child-Pugh B	0.245	1.32 (0.83-2.07)
Child-Pugh C	0.863	1.047 (0.62-1.75)
MELD	0.670	0.992 (0.96-1.03)
Creatinine	0.572	1.099 (0.79-1.5)

CI: confidence interval; BMI: bone mass index MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

Tabla 4. Bone Disease Prevalence, Distribution and Severity.

	P value	Odds ratio (95% CI)
Female gender	0.016	0.514 (0.298-0.884)
BMI	0.042	0.961 (0.925-0.99)
Hepatitis C virus	0.32	1.24 (0.8-1.9)
Hepatitis B virus	0.16	0.66 (0.37-1.18)
International Normalized Ratio	0.29	0.77 (0.48-1.24)
Age	0.157	1.06 (0.99- 1.04)

M (SD): mean (standard deviation).

Tabla 5. Age-Adjusted Bone Disease.

	T-score	Z-score
Femoral neck. n/N (%)	272/556 (49%)	131/556 (23.5%)
Lumbar spine. n/N (%)	359/556 (64.5%)	265/556 (47.6%)

En el análisis multivariante (Tabla 5), realizado con aquellas variables que en el análisis univariante presentaron una $p < 0,2$, mantuvieron la significación estadística tanto el sexo femenino (OR: 0,514; IC 95%: 0,29-0,88; $p=0,016$) como el menor IMC (OR: 0,961; IC 95%: 0,925-0,99 ; $p=0,042$).

Al ajustar la prevalencia de EO a la edad (Z-score) en relación a la definida por la T-score, se observó una disminución de la misma, tanto en cuello femoral (23,5% vs 49%) como en columna lumbar (47,6% vs 64,5%).

Discusión

La EO constituye una complicación frecuente de la cirrosis hepática de cualquier etiología, no sistemáticamente investigada, y que adquiere especial importancia en los pacientes que van a recibir un TH, porque puede empeorar en los primeros meses post-TH, condicionando un mayor riesgo de fracturas óseas y aumentando con ello la morbimortalidad del paciente tras el TH¹⁻³.

Antes del TH, la EO, tanto la osteopenia como su forma mas grave, la osteoporosis, suelen ser asintomáticas. La tasa de EO varía de unos estudios a otros, pero es evidente que se trata de una complicación que afecta a la calidad de vida y al pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Se ha observado que es en los primeros 3-4 meses postrasplante cuando se produce la mayor pérdida de masa ósea, que pudiera estar en relación con la medicación inmunosupresora¹⁻⁴. Posteriormente se produce una recuperación de la misma, disminuyendo así las tasas de fracturas óseas a partir de dos primeros años tras el TH⁴.

Se han referido tasas variables de fracturas óseas (más frecuentemente vertebrales) en el primer año post-TH, que van desde el 21 al 29%^{2, 6} en receptores hepáticos de diferentes etiologías al 30% en pacientes trasplantados por enfermedades colestásicas (CBP y colangitis esclerosante primaria)⁷. Seguimientos a más largo plazo en estos pacientes mostraron tasas de fracturas del 43-46%^{7, 8}. La menor densidad mineral ósea pre-TH se asoció al mayor riesgo de desarrollo de fracturas tras el TH^{7, 8}; de ahí la importancia de detectar la presencia de EO previa al TH e instaurar tratamiento adecuado³.

Nuestro estudio recoge la serie más amplia de las publicadas en la literatura de pacientes cirróticos de diferentes etiologías evaluados para TH, en el que se investiga la presencia de EO mediante la realización de densitometría ósea en cadera/cuello femoral y columna lumbar. El 72,5% de nuestra cohorte de 556 pacientes, con el alcohol (59%) y el VHC (32%) como factores

etiológicos más frecuentes, presentaron EO global (según la T-score) en cadera/cuello femoral y/o columna lumbar, con tasas del 25% de osteoporosis y 40% de osteopenia en columna lumbar y 5% de osteoporosis y 44% de osteopenia en cuello femoral. El 100% de los pacientes con CBP presentaron EO en columna lumbar (61,5% de osteoporosis) y el 54% osteopenia en cuello femoral. Incluso definiendo la EO por la Z-score su prevalencia también es muy alta: 53,3% en hombres y 52,2% en mujeres.

La prevalencia de EO en los pacientes cirróticos referida en la literatura varía ampliamente, en parte debido a los diferentes criterios utilizados para definir la EO y también por las diferentes características de la población evaluada con tasas de osteoporosis del 14-53%⁹. Así, Monegal et al, en un estudio prospectivo de 58 cirróticos de diferentes etiologías remitidos para TH, definiendo la presencia de osteoporosis como una Z-score > 2 DE, reportan tasas de osteoporosis del 25,9% a nivel de columna lumbar y del 8,6% en cuello femoral¹⁰, muy similares numéricamente, aunque con diferentes criterios diagnósticos a nuestros resultados. Ninkovic et al, utilizando los criterios diagnósticos de la OMS, en pacientes cirróticos en situación pre-TH, encuentran tasas de osteopenia y osteoporosis en cuello femoral del 47,7 y 28,8%, y del 41,6% y 24,3% en columna lumbar, respectivamente, muy similares a nuestros hallazgos, con la diferencia de una mayor tasa de osteoporosis en cuello femoral en su serie¹¹. Sokhi et al, también con los criterios de la OMS, en su estudio en pacientes cirróticos en lista de TH de diferentes etiologías, encontraron una menor tasa de EO, tanto en cuello femoral (32,7 % de osteopenia y 3% de osteoporosis), como en columna lumbar (34,6% de osteopenia y 11,5% de osteoporosis)¹². Otros estudios refieren mayores tasas de osteoporosis que la observada por nosotros, que alcanzan el 45,3% en una cohorte de pacientes con CBP o cirrosis por VHB o VHC¹³, el 51,5% en pacientes con CBP¹⁴ o el 53% en una serie de cirróticos de etiología viral¹⁵. Por el contrario, un reciente estudio realizado en 35 cirróticos de etiología alcohólica o viral en lista de TH encontró una baja tasa de osteopenia (26%) y osteoporosis (14%)¹⁶.

En cuanto a los factores que se han asociado con un mayor riesgo de EO en los pacientes con cirrosis hepática han variado en los diferentes estudios publicados. La mayor prevalencia se ha referido en los estudios realizados en enfermedades colestásicas, si bien hay pocos estudios que hayan comparado la tasa de EO en diferentes etiologías. Wariagli et al, encuentran mayor tasa de osteoporosis en los pacientes con CBP en relación a la cirrosis de etiología vírica¹³. En nuestro estudio, si bien los pacientes con CBP presentaron EO en el 100% de los casos con un riesgo de más de 6 veces de desarrollar EO en relación a otras etiologías, el escaso número de pacientes con CBP (n=13) impidió alcanzar significación estadística. Por otra parte, aunque en algunos estudios se refieren altas tasas de EO en pacientes alcohólicos, incluso sin cirrosis⁹ y en cirrosis virales¹⁵, en nuestra cohorte no hemos encontrado diferencias en función de la etiología (alcohol, VHC, VHB, otra), al igual que tampoco se refieren en otros estudios¹².

Los dos únicos factores de riesgo asociados al desarrollo de EO encontrados en nuestro estudio, fueron el sexo femenino y el menor índice de masa corporal. El sexo femenino es un conocido factor de riesgo de EO en la población general dado que las alteraciones hormonales (descenso de estradiol, LH y FSH), que aparecen con la menopausia, aceleran la pérdida de masa ósea¹⁷.

En los pacientes con CBP, que son de claro predominio femenino, es otro factor de riesgo, añadido a la propia colestasis crónica, para el desarrollo de EO¹⁸. Otros estudios también encuentran asociación entre el sexo femenino y la mayor prevalencia de EO^{12, 13}, si bien en otros no se puso de manifiesto dicha asociación¹¹.

El menor IMC ya ha sido referido como factor de riesgo de EO en diferentes estudios previos^{12, 13}, lo cual se relaciona con diversas circunstancias que suelen coincidir en el paciente cirrótico como son la malnutrición y la inactividad física, con la consiguiente pérdida de masa muscular; esta última también puede estar favorecida en el varón por la disminución del efecto anabólico de la testosterona cuyos niveles suelen estar disminuidos hasta en 3 de cada 4 varones cirróticos previos al TH como observaron Guichelaar et al¹⁹. Por otro lado, también este hipogonadismo puede provocar una disminución en la formación y remodelado óseo, contribuyendo al desarrollo de EO¹⁹.

Aunque la edad es un factor bien conocido para el desarrollo de EO²⁰ nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en la edad (si bien los pacientes con EO tendieron a tener una edad media mayor), probablemente debido a que al tratarse de pacientes evaluados para TH estaban concentrados mayoritariamente en un estrecho estrato de edad.

Es controvertida la asociación de la gravedad de la disfunción hepática con la mayor prevalencia de EO y algunos estudios encontraron esta asociación en cohortes de diferentes etiologías^{12, 15, 21}, mientras que otros no lo han observado¹¹. En nuestro estudio no se ha puesto de manifiesto que el mayor grado de disfunción hepática se asocie a una mayor prevalencia de EO. Es por ello, por lo que no sólo en los candidatos a TH, sino en todo paciente cirrótico debería investigarse la presencia de EO, mediante la realización de densitometría ósea y probablemente también de otras determinaciones como los niveles séricos de calcio, fósforo, vitamina D, parathormona y evaluación de la función tiroidea y gonadal²². La cirrosis per se es un factor de riesgo de desarrollo de EO, tal como se ha demostrado en los estudios con grupos control^{13, 14}. Este hecho se apoya también en nuestro estudio, en el que aunque no hay un grupo control, se observa una alta prevalencia de EO (47,6% en columna lumbar y 23,5% en cuello femoral), cuando ésta la definimos por la Z-score (ajustada a la edad) en lugar de la T-score y, por tanto, eliminamos el efecto de la edad, que sabemos que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EO en la población general. Esto indica que la cohorte de pacientes cirróticos evaluados para TH tienen una densidad mineral ósea más baja que la correspondiente a la media de su edad, con una diferencia de más de 1DE en el 23,5% de los casos en el cuello femoral y en el 47,6% en la columna lumbar. Esto es importante si tenemos en cuenta que por cada DE por debajo de la normalidad, se incrementa por dos el riesgo de fracturas²³.

Finalmente no encontramos asociación de la presencia de diabetes o el consumo de tabaco y la presencia de EO.

En conclusión, la mayoría de los pacientes (mas del 70%) con cirrosis presentan EO (más frecuentemente en columna lumbar) en el momento del estudio pretrasplante hepático. Los principales factores de riesgo asociados son el sexo femenino y el menor IMC. La cirrosis avanzada es un importante factor de

riesgo para el desarrollo de EO independiente de la edad, por lo que parece necesario que todos los pacientes con cirrosis, mas aún aquellos que son candidatos potenciales a un TH, sean evaluados para detectar la presencia de EO y adoptar medidas terapéuticas preventivas que puedan reducir la elevada morbimortalidad que, debido al riesgo incrementado de fracturas, esta complicación puede ocasionar antes y después del TH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2190-2199.
2. Leidig-Bruchner G, Hosch S, Dididou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 342-347.
3. Cunningham J. Posttransplantation Bone Disease. *Transplantation* 2005; 79: 629-634.
4. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12: 1390-1402.
5. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
6. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994; 97:445-50.
7. Guichelaar MMJ, Jeffrey Schmoll, Michael Malinchoc, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007; 46: 1198-1207
8. Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. S Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000; 62: 38-43.
9. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307.
10. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Paris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148-154.
11. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJM, Compton JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 321-326.
12. Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK, Van Thiel DH. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 648-653.
13. Wariaghli G, Mounach A, Achemial L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int* 2010; 30: 893-899.

14. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 379-384.
15. Gallego-Rojo FJ, González-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernández-Pérez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699.
16. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Gianelli V, Lucidi C, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1191-1193.
17. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:260-262.
18. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, Li FM, Moniz C, Williams R. Noninvasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 323-328.
19. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibongo J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638-647.
20. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
21. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, Hay JE, Lindor KD. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998; 29: 729-735
22. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 445-453.
23. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 37: 2010-2018.