

Artykuł poglądowy/Review paper

Osteodystrofia wątrobowa

Liver osteodystrophy

Jacek Czepiel, Grażyna Biesiada, Tomasz Mach

Klinika Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (3): 131–135

Słowa kluczowe: osteodystrofia wątrobowa, kość, zapalenie wątroby.**Key words:** liver osteodystrophy, bone, hepatitis.**Adres do korespondencji:** dr n. med. Jacek Czepiel, Klinika Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Śniadeckich 5, 31-501 Kraków, tel./faks +48 12 424 73 49, e-mail: jacz@op.pl

Streszczenie

Osteodystrofia wątrobowa, czyli zespół zaburzeń tkanki kostnej spowodowanych chorobą wątroby, jest częstym powikłaniem przewlekłych schorzeń tego narządu. Dochodzi do niej u ok. 20–100% pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zarówno w miąższowych, jak i cholestatycznych chorobach wątroby. Patogeneza zaburzeń tkanki kostnej jest złożona i nie do końca poznana. Wśród potencjalnych przyczyn osteodystrofii wątrobowej można wyróżnić zaburzenia wątrobowej hydroksylacji witaminy D, zmiany w zakresie receptora dla witaminy D, zwiększenie stężenia w surowicy parathormonu, niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), hiperbilirubinemię, hipogonadyzm, niedobór osteoprotegeryn, jatrogeny wpływ farmakoterapii, zaburzenia wchłaniania witaminy D, wapnia i fosforu, do którego dochodzi wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Klinicznie najistotniejszymi następstwami osteodystrofii są bolesność oraz złamania kości. Kalcitriol – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – jest aktywną formą witaminy D. Powstaje w wyniku dwustopniowej hydroksylacji – do pierwszej dochodzi w wątrobie, natomiast do drugiej w nerkach. Kalcitriol wpływa na komórki jelita cienkiego, czego efektem jest wzrost wchłaniania wapnia z pokarmu, oraz pobudza uwalnianie wapnia z kości do krwi. Zaburzenia metabolizmu witaminy D mogą być ważnym czynnikiem doprowadzającym do osteodystrofii. Ponieważ jednak korelacja między metabolizmem witaminy D a osteodystrofią wątrobową nie jest w pełni jasna, w artykule zwrócono uwagę na inne, hipotetyczne czynniki biorące udział w patogenezie osteodystrofii wątrobowej.

Osteodystrofia wątrobowa (OW), czyli zespół zaburzeń tkanki kostnej spowodowanych chorobą wątroby, jest częstym powikłaniem przewlekłych schorzeń tego narządu. Występuje u 20–100% chorych cierpiących na przewlekłą chorobę wątroby zarówno w chorobach miąższu wątroby, jak i zespołach cholestatycznych [1, 2]. Wśród

Abstract

Hepatic osteodystrophy, which is a disorder of bone metabolism, is a common side effect among patients with chronic liver diseases. It can be observed among approximately 20-100% of patients with chronic liver disease, both parenchymatous and cholestatic. The pathogenesis of hepatic osteodystrophy is complex and still unknown. Hypothetical causes of liver osteodystrophy can be impairment of vitamin D liver hydroxylation, vitamin D receptor, increased level of PTH in blood, decreased level of IGF-1, hyperbilirubinaemia, hypogonadism, decreased level of osteoprotegerin, effect of pharmacotherapy, impairment of digestion of vitamin D, calcium, phosphorus, present in chronic liver diseases. Clinically the most significant after-effects are bone tenderness and fractures. Calcitriol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, is the active form of vitamin D. It is produced due to a two-step hydroxylation process, the first in the liver and the second in the kidneys. Calcitriol acts on the cells of the intestine to promote the absorption of calcium from food and on bone to mobilize calcium from the bone to the blood. Disturbances of vitamin D metabolism can be an important cause of liver osteodystrophy. However, the correlation between vitamin D and liver osteodystrophy is not very clear; thus we discuss in our article other hypothetical causes of liver osteodystrophy.

chorób miąższowych OW towarzyszy najczęściej alkoholowej chorobie wątroby, gdzie jej częstość u pacjentów bez marskości sięga 30%, a u osób z marskością odsetek ten jest jeszcze wyższy. Wśród zespołów cholestatycznych OW pojawia się bardzo często w pierwotnej żółciowej marskości wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis* – PBC)

i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* – PSC) [3].

Patogeneza zaburzeń tkanki kostnej jest złożona i nie do końca poznana. Związana jest zarówno z zaburzeniem fizjologicznych szlaków metabolicznych, jak i pojawieniem się nowych, niekorzystnych czynników patologicznych w przebiegu choroby wątroby. Niektórzy autorzy sugerują, iż u podstaw OW leży upośledzenie syntezy kości, podczas gdy inni donoszą o przeważającej roli resorpcji kostnej, przy zachowanej prawidłowej lub obniżonej syntezie kości [1]. Wraz z nasileniem uszkodzenia wątroby dochodzi do równoczesnego nasilenia OW, co wyraża się obniżoną masą kostną i zaburzeniami parametrów gospodarki kostnej. Najbardziej zaawansowane zmiany występują u osób z marskością wątroby [4]. Klinicznie najistotniejszymi następstwami osteodystrofii są bolesność oraz złamanie kości [1].

W OW zmiany histologiczne układu kostnego są podobne do tych, które obserwuje się w osteoporozie pomenopauzalnej oraz związanej z wiekiem, przy czym do zmian szybciej i w większym stopniu dochodzi w kości gąbczastej niż korowej [1, 5]. W badaniach nad OW wykorzystano technikę histomorfometrii. Jest to ilościowa, mikroskopowa ocena wycinka kości nieodwapnionej, pozwalająca oceniać elementy strukturalne kości na poziomie komórkowym, a także czynność komórek tkanki kostnej. Dotąd brak jest jednoznacznego wyjaśnienia charakteru zmian histologicznych w OW. W licznych badaniach obserwowano głównie osłabienie tworzenia kości, czyli tzw. *low turnover osteoporosis* (osteoporozę ze zmniejszonym obrotem kostnym). W innych stwierdzano jednak przy prawidłowej lub obniżonej syntezie nasiloną resorpcję kostną, czyli tzw. *high turnover osteoporosis* (osteoporozę ze zwiększonym obrotem kostnym) [1, 2]. *Low turnover osteoporosis* cechuje się zaburzeniem funkcjonowania osteoblastów, redukcją syntezy kolagenu macierzy oraz osłabieniem procesów mineralizacji, dla *high turnover osteoporosis* charakterystyczne jest nasilenie aktywności osteoklastów, natomiast synteza kolagenu macierzy i mineralizacja nie są zaburzone [1].

Do potencjalnych przyczyn OW można zaliczyć zaburzenia wątrobowej hydroksylacji witaminy D, zaburzenia w zakresie receptora dla witaminy D, zwiększenie stężenia w surowicy parathormonu, niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), hiperbilirubinemię, hipogonadyzm, odkładanie żelaza w tkankach, niedobór osteoprotegeryny, jatrogeny wpływ farmakoterapii. Należy też uwzględnić zaburzenia wchłaniania witaminy D, wapnia i fosforu, co wiąże się ze zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych oraz upośledzeniem syntezy białek przez hepatocyty, do którego dochodzi wraz z postępem choroby i pogarszaniem się czynności wątroby [1].

Mikrosomy komórek wątrobowych są miejscem hydroksylacji witaminy D przy węglu 25, w wyniku czego powstaje 25(OH)D₃. Związek ten następnie podlega hydroksylacji przy węglu 1 w mitochondriach proksymalnej części kanalików nerkowych. Hydroksylacja witaminy D warunkuje jej przejście w formę aktywną, czyli 1,25(OH)₂D₃, która jest odpowiedzialna za wzrost wchłaniania wapnia oraz fosforanów z przewodu pokarmowego, a także pobudza osteoblasty, również w kościach. Sumarycznym efektem jest takie zwiększenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, aby zapewnić jak najlepsze warunki dla procesu mineralizacji kości. W przewlekłych chorobach wątroby można spodziewać się zmniejszenia stężenia aktywnej formy witaminy D w surowicy i w konsekwencji zaburzenia homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dotychczasowe badania oceniające zachowanie się metabolitów witaminy D u chorych na przewlekłą chorobę wątroby nie dały jednoznacznych wyników. Stwierdzono zarówno prawidłowe [2, 6], jak i zmniejszone stężenie 25(OH)D₃ oraz 1,25(OH)₂D₃ [2], ponadto porównując pacjentów z dokonaną marskością wątroby z osobami z przewlekłym uszkodzeniem wątroby, ale jeszcze bez przebudowy marskiej tego narządu, w grupie chorych z marskością stwierdzono mniejsze stężenie obu metabolitów witaminy D. Analizując doniesienia naukowe, wydaje się jednak, iż bardzo często stężenie 1,25(OH)₂D₃ jest zmniejszone, zwłaszcza u chorych z marskością, co potwierdzono w licznych, dotychczasowych badaniach [2, 7–9]. Zmiany te powinny mieć wpływ na gęstość mineralną kości i rozwój osteoporozy. Jednakże nie stwierdzono korelacji między mniejszym stężeniem 1,25(OH)₂D₃ w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby a nasileniem osteoporozy [1]. Próby suplementacji 1,25(OH)₂D₃ lub też 25(OH)D₃ nie przyniosły żadnych efektów w zakresie poprawy masy kostnej czy zmniejszenia częstości złamań kości związanych z upadkami chorych. Być może zmniejszone stężenie witaminy D w surowicy nie jest związane z zaburzeniami jej hydroksylacji wątrobowej. Hipotetycznymi przyczynami mogą być zaburzenia nerkowego wydzielenia tej witaminy, zaburzenia żywieniowe lub zmniejszenie krążenia wątrobowego witaminy D [1]. Metabolity witaminy D są transportowane w surowicy przez białko DBP. Mimo stwierdzenia mniejszego stężenia DBP w surowicy osób z marskością wątroby, wykazano, że stężenie wolnej frakcji metabolitów witaminy D nie było u tych osób zmniejszone [9].

Kolejnym, ważnym związkiem biorącym udział w homeostazie gospodarki wapniowo-fosforanowej jest parathormon (PTH). Nadmierne jego wydzielanie doprowadza do utraty masy kostnej wskutek nasilenia resorpcyjnej aktywności osteoklastów. W dotychczasowych badaniach oceniających stężenie PTH u pacjentów z przewlekłą cho-

robą wątroby stwierdzano brak istotnych różnic w porównaniu z osobami bez choroby wątroby [10].

Oceniając podstawowe makroelementy gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na przewlekłą chorobę wątroby, dotychczas stwierdzano zmniejszone stężenie wapnia całkowitego, prawidłowe lub zmniejszone stężenie wapnia zjonizowanego oraz fosforanów w surowicy [2, 4, 10–12].

Zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy w przebiegu cholestazy jest prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym rozwoju osteoporozy. Mechanizm wpływu cholestazycznych chorób wątroby na układ kostny nie jest jasny, natomiast ich związek z OW został dobrze udokumentowany [6]. W przebiegu cholestazy obserwuje się zaburzenie równowagi między procesem tworzenia i resorpcji kości, związanych zarówno ze zmniejszeniem aktywności osteoblastów, jak i nasileniem działania osteoklastów [13, 14], natomiast mechanizm indukcji tych komórek kości nie jest wyjaśniony. Przypuszcza się, że hiperbilirubinemia wpływa hamująco na aktywność osteoblastów. W badaniach *in vitro* wykazano, że bilirubina niezwiązana, uzyskiwana od pacjentów z żółtaczką, hamowała proliferację osteoblastów [1, 5, 15]. Choroby wątroby przebiegające z cholestazą, takie jak PBC były jednymi z pierwszych, z którymi powiązano zmiany w układzie kostnym. Jako główną hipotezę zmian w kościach przyjmowano u tych chorych zaburzenia wchłaniania wapnia i witaminy D. Obecnie nie neguje się obecności tych zaburzeń, jednakże nie jest wiadomo, dlaczego gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density* – BMD) nie koreluje ze stężeniem witaminy D, a także, co bardzo istotne, dlaczego u pacjentów z małym stężeniem witaminy D po jej uzupełnieniu nie dochodzi do odpowiedniej poprawy gęstości kostnej. Być może sama hiperbilirubinemia jest ważniejsza w mechanizmie zaburzeń kostnych niż związane z cholestazą zaburzenia wchłaniania. Wynika to z obserwacji, iż suplementacja wapnia i witaminy D przy utrzymującej się hiperbilirubinemii nie są wystarczające do poprawy BMD [1].

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 3% populacji, czyli ok. 170 mln ludzi, jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Brak jest wystarczającej liczby danych na temat oddziaływania przewlekłej infekcji HCV na układ kostny, jak i terapii skojarzonej interferonem α (IFN- α) z rybawiryną. Nieliczne badania dowodzą o niekorzystnym wpływie tej terapii na gęstość mineralną kości, jednak mechanizm takiego oddziaływania nie jest znany [11]. Odnotowano osteopenię w przebiegu hiperplazji komórek szpiku w czasie terapii IFN- α i rybawiryną [13]. Soliz-Herruzo i wsp. wykazali, że u chorych leczonych IFN- α wraz z rybawiryną były znacząco mniejsze wartości BMD, *t-score*, *z-score* w stosunku do grupy leczonej samym IFN- α . Takich różnic nie obser-

wowano w zakresie stężenia wapnia, fosforu, osteokalcyny, i-PTH, 25-hydroksykalciferolu w surowicy oraz pirydynoliny w moczu. Wśród 19 chorych otrzymujących terapię skojarzoną, u 21% stwierdzono osteoporozę (*t-score* < -2,5), u wszystkich osteopenię [*t-score* (-1,0)–(-2,5)], natomiast u żadnego nie odnotowano prawidłowej wartości *t-score* [11]. Badanie to dowodzi niekorzystnego wpływu terapii skojarzonej na układ kostny. Nie jest jasne, czy na taki wynik ma wpływ stosowanie w terapii rybawiryny, czy też może podawanie obydwu leków razem. Interferon IFN jest preparatem, który w badaniach *in vivo* hamuje różnicowanie się osteoklastów oraz obniża wydalanie z moczem produktów degradacji kolagenu, pirydynoliny i deoksypirydynoliny, będących markerami resorpcji kostnej. Interferon IFN powinien więc doprowadzać do wzrostu gęstości mineralnej kości, jednak brak dotąd takiego efektu potwierdzonego w badaniach klinicznych [1, 16].

Urganci i wsp. ocenili wpływ 12-miesięcznej terapii zakażenia HCV u 20 dzieci. U 13 chorych leczonych IFN- α i rybawiryną, a także u 7 przyjmujących tylko IFN- α nie obserwowano statystycznie znaczących różnic w zakresie BMD i *z-score*. Nie stwierdzono także zmian w zakresie wapnia całkowitego, fosforu, PTH i 25(OH)D₃ w surowicy i stężenia wapnia w moczu [12, 17].

Brak bezpośredniego związku między małym stężeniem witaminy D w surowicy a nasileniem osteopenii sprawił, iż poszukiwane są inne czynniki mogące tłumaczyć mechanizm rozwoju OW.

Ostatnio zwrócono uwagę na polimorfizm genu receptora dla witaminy D. Wykazano bowiem zależność między gęstością mineralną kości a wariantem genu VDR, kodującego białka receptora dla witaminy D. Gen VDR jest kodowany przez allele, opisywane jako B/b, A/a oraz T/t. Nie poznano dotychczas fizjologicznego mechanizmu wpływu polimorfizmu genotypu receptora dla witaminy D na gęstość mineralną kości. Prawdopodobnie ma on związek z zaburzeniami jelitowego wchłaniania wapnia, a także zróżnicowaniem tkankowej wrażliwości na witaminę D [18]. Witamina D, oprócz podstawowej roli regulatora homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej, pełni też funkcje immunoregulacyjne. Aktywuje monocyty, reguluje odpowiedź komórkową, hamuje proliferację limfocytów, produkcję immunoglobulin, syntezę cytokin. Uważa się, iż w niektórych chorobach zakaźnych znacząca grupa pacjentów cechuje się nadmierną lub znacznie niższą obecnością poszczególnych wariantów genu VDR. Bellamy i wsp. postulują ochronną rolę wariantu tt genu VDR w rozwoju przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby [18]. Nie tłumaczy to co prawda bezpośredniego związku genu VDR z OW, ale wymaga dalszych badań [18, 19]. Na potwierdzenie tych rozważań należy przytoczyć badanie Springer i wsp., którzy stwierdzili wśród pacjentów z PBC zależność między genotypem receptora witaminy D

a rozwojem OW. U osób z obecnością allelu T genu VDR stwierdzano 2–3-krotnie większy wzrost ryzyka złamania kręgosłupa [20].

Przypuszcza się, iż w mechanizmie OW prawdopodobnie bierze też udział IGF-1, określane też jako somatomedyna. Jest on produkowany przez wątrobę pod wpływem stymulacji przez hormon wzrostu oraz insulinę. Czynniki IGF-1 pobudza osteoblasty do proliferacji i różnicowania [1, 3, 21]. Stwierdzono, iż chorzy na marskość wątroby i osteoporozę cechowali się znacząco mniejszym stężeniem IGF-1 w surowicy niż osoby z marskością wątroby, ale bez osteoporozę, a także większym niż pacjenci bez choroby wątroby i bez osteoporozę [1, 8, 22]. W badaniach doświadczalnych, podając IGF-1 szczurom z OW, uzyskano wzrost masy kostnej i gęstości mineralnej kości, co sugeruje, iż IGF-1 może odgrywać istotną rolę w mechanizmie rozwoju OW u ludzi [23, 24].

Hipogonadyzm jest znanym czynnikiem etiologicznym rozwoju osteoporozę. W przewlekłych chorobach wątroby dochodzi do hipogonadyzmu na drodze redukcji podwzgórzowego uwalniania gonadotropin, a także bezpośredniego oddziaływania na gonady [1, 25]. Efektem tego jest zmniejszenie stężenia estrogenu, co może doprowadzić do szybszego rozwoju osteoporozę zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Konsekwencją hipogonadyzmu u mężczyzn jest obniżenie wydzielania testosteronu, a ponieważ jest on metabolizowany do estrogenu, dlatego też i u mężczyzn dochodzi do zmniejszenia stężenia tego hormonu. W badaniach histomorfometrycznych kości mężczyzn z marskością poalkoholową stwierdzono pogorszenie syntezy kości i nasilenie resorpcji, co korelowało ze zmniejszonym stężeniem testosteronu [26].

Nadmierne odkładanie żelaza w tkankach jest charakterystyczne dla wielu chorób wątroby. Może występować w alkoholowym uszkodzeniu wątroby, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) i przewlekłym HCV. Dochodzi do niego też w hemochromatozie wrodzonej wywołanej mutacją genu HFE, w której jednym z uszkodzonych narządów jest wątroba. Niekorzystny wpływ żelaza na kości jest głównie związany z hipogonadyzmem, do którego dochodzi na drodze dwóch mechanizmów. W wyniku odkładania się złogów hemosyderyny w przednim płacie przysadki dochodzi do zmniejszenia wydzielania hormonów tropowych, w tym folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH), czego następstwem jest zanik gonad. Ponadto gonady są uszkodzane w wyniku bezpośredniego odkładania w nich żelaza [27].

Do kolejnych, hipotetycznych czynników biorących udział w rozwoju OW należy osteoprotegeryna (OPG), określane też jako czynnik hamujący rozwój osteoklastów (ang. *osteoclastogenesis inhibitory factor* – OCIF) lub molekula wykazująca podobieństwo do receptora TNF

(*TNF receptor-like molecule* – TR1). Osteoprotegeryna jest produkowana przez wątrobę, hamuje aktywność i różnicowanie osteoklastów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Wykazano, że myszy z defektem genów regulujących syntezę OPG cechowały się szybkim rozwojem osteoporozę i licznymi złamaniami kości, natomiast myszy z nadmierną ekspresją OPG charakteryzowały się większą gęstością mineralną kości i ciężką osteopetrozą, wynikającą z nadmiernego hamowania różnicowania i aktywności osteoklastów [28, 29]. Można sądzić, że przewlekła choroba wątroby może doprowadzić, przez zmniejszenie stężenia OPG we krwi, do nadmiernej aktywacji osteoklastów i w konsekwencji do wzmożonej resorpcji kości [1, 6].

Transplantacja wątroby powoduje zmiany gęstości mineralnej kości. Największy spadek jest obserwowany w pierwszych 6 mies. po przeszczepie. W pierwszych 24 mies. po przeszczepie stwierdza się zwiększenie stężenia osteokalcyny oraz prokolagenu, co świadczy o nasilonej syntezie kostnej. Jednocześnie stwierdza się też wzrost telopeptydu – markera resorpcji kości. Wydaje się więc, iż osteoporozę pojawiająca się lub też nasilająca się po przeszczepie jest osteoporozą z wysokim obrotem kostnym, z przewagą resorpcji [6]. Przyczyna takiego uszkodzenia układu kostnego wydaje się być związana z leczeniem wdrażanym po transplantacji. Do przeszczepu kwalifikowani są pacjenci z marskością wątroby i powyższe czynniki są już obecne przed zabiegiem. Innym, ważnym czynnikiem pojawiającym się po przeszczepie wątroby jest leczenie immunosupresyjne. Wykazano związek między dawką leków immunosupresyjnych a poziomem markerów metabolizmu kostnego. Trautwein i wsp. wykazali, że wraz ze wzrostem dawki glikokortykosteroidów zwiększa się stężenie telopeptydu [6]. Utrata masy kostnej zachodzi najszybciej podczas pierwszych 12 mies. terapii prednizonem, zazwyczaj powyżej dawki 7,5 mg/dobę. Zauważono ponadto, iż utrata masy kostnej jest większa u chorych z PBC lub PSC niż u tych, u których do przeszczepu doszło w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Brak jest pewnego wytłumaczenia tego zjawiska. Być może ma to związek z częstszym występowaniem PBC u kobiet, stąd duża grupa kobiet w okresie pomenopauzalnym może stanowić istotny czynnik wpływający na wyniki [6]. Obniżenie BMD po przeszczepie wątroby odnotowali także Hommann i wsp. [30]. Według Rouillarda i wsp. do spadku masy kostnej dochodzi w 3–6 mies. po przeszczepie, lecz w następnych 12 mies. u części pacjentów wzrasta gęstość mineralna kości [1]. Tak więc pierwsze miesiące po transplantacji wątroby wiążą się ze wzmożonym ryzykiem atraumatycznych złamań kręgosłupa – ich częstotliwość szacuje się nawet na 30%. Najwyższym ryzykiem złamań cechują się pacjenci z niskim BMD przed przeszczepem [1]. Potwierdza to rolę wątroby w OW, a jak

ważna jest ona ukazuje fakt, iż dochodzi do wzrostu gęstości kostnej mimo leczenia immunosupresyjnego, a decydującym czynnikiem jest dobrze funkcjonująca, przeszczepiona wątroba. W związku z powyższymi doniesieniami niezbędne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego przed planowaną transplantacją, gdyż spadek masy kostnej po tym zabiegu został udowodniony. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu pełnego wyjaśnienia zarówno etiologii obniżenia zmian w zakresie BMD, jak i oceny jego zachowania się w dłuższym czasie po przeszczepieniu wątroby, co może mieć bowiem ważne implikacje praktyczne.

Osteodystrofia wątrobowa jest ważnym powikłaniem przewlekłych chorób wątroby. Niezbędne wydają się dalsze badania pozwalające na zrozumienie tego problemu, a zwłaszcza poznanie mechanizmu rozwoju OW. Pozwoli to wyodrębnić grupę pacjentów szczególnie narażonych na to powikłanie, u których będzie można wdrażać działania profilaktyczne przeciwdziałające uszkodzeniu tkanki kostnej.

Piśmiennictwo

1. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology* 2001; 33: 301-7.
2. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 295-300.
3. van der Merwe SW, Attfield D, Fevery J i wsp. Hepatic osteodystrophy: the influence of liver disease and portal hypertension on cytokine activation. *Med Hypot* 2000; 54: 842-5.
4. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M i wsp. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1392-9.
5. Orlent H, Fevery J. Hepatic osteodystrophy. *J Hepatol* 2003; 38: 243.
6. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ i wsp. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2343-51.
7. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS i wsp. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1022-7.
8. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M i wsp. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
9. Maalouf NM, Sakhaee K. Treatment of osteoporosis in patients with chronic liver disease and in liver transplant recipients. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 456-63.
10. Karan MA, Erten N, Tascioglu C i wsp. Osteodystrophy in posthepatic cirrhosis. *Yonsei Med J* 2001; 42: 547-52.
11. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernandez I i wsp. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 33: 812-7.
12. Steinberg KK, Bonkovsky HL, Caudill SP i wsp. Osteocalcin and bone alkaline phosphatase in the serum of women with liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 305-14.
13. Framarin L, Avataneo T, Salzedo E i wsp. Vertebral osteopenia due to bone marrow hyperplasia during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 732-4.
14. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79: 629-34.
15. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS i wsp. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1022-7.
16. Miki T, Yoshida H, Shioi A i wsp. Effect of interferon alpha on calcium and bone metabolism in patients with chronic hepatitis. *J Bone Miner Metab* 1993; 11: 39-44.
17. Urganci N, Gulec SG, Arapoglu M i wsp. The effect of ribavirin on bone density in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-ribavirin therapy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 650-2.
18. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T i wsp. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Inf Dis* 1999; 179: 721-4.
19. Eisman JA. Vitamin D receptor gene variants: implications for therapy. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 361-5.
20. Springer JE, Cole DE, Rubin LA 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. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG i wsp. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 55-79.
22. Hattori N, Kurahachi H, Ikekubo K i wsp. Serum growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and growth hormone in patients with liver cirrhosis. *Metabolism* 1992; 41: 377-81.
23. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M i wsp. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122-31.
24. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M i wsp. Effects of IGF-I treatment on osteopenia in rats with advanced liver cirrhosis. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 91-9.
25. Bell H, Raknerud N, Falch JA, Haug E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 444-9.
26. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ i wsp. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 136-40.
27. Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Hemochromatoza – patogeneza i leczenie. *Nowa Klinika* 2003; 10: 65-9.
28. Mina H, Moronyb S, Sarosib I i wsp. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463-74.
29. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR i wsp. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.
30. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G i wsp. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 2296-8.