

COMPROMISED BONE STRENGTH IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

KOMPROMITOVANA ČVRSTOĆA KOSTIJU KOD PACIJENATA SA ALKOHOLNOM CIROZOM JETRE

Jelena Jadžić¹, Danijela Đonić¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Beograd, Srbija

Correspondence: jelena.jadzic@med.bg.ac.rs

Abstract

Osteoporosis and/or osteopenia are frequently observed complications in alcoholic liver disease patients, especially in its irreversible stage (alcoholic liver cirrhosis – ALC). Current literature review regarding osteoporosis incidence increased fracture risk, bone mineral density changes, micro-structural alteration and pathogenetic mechanisms leading to ALC - induced decrease in bone quality is presented. It has been reported that osteoporosis is influencing significant number of ALC patients, with particular accent on lumbar spine, as most commonly affected skeletal site. Several risk factors and ethio-pathogenetic mechanisms have been associated with the loss of bone mineral density, in patients with ALC and other cirrhosis. Certain authors claim that dominant mechanism in ALC-induced bone loss is decrease in bone formation and osteoblastic function, while other results suggest increased bone remodeling as underlying cause of increased bone fragility in ALC patients. Increased bone fragility and susceptibility to osteoporotic fractures significantly affect life expectancy and quality of life in patients with ALC. Thus, osteological screening and individual fracture risk assessment are highly recommended for all patients with alcoholic liver cirrhosis.

Keywords:

osteoporosis,
alcoholic liver cirrhosis,
bone fragility,
fracture risk,
bone mineral density

Sažetak

Osteoporoza i/ili osteopenija su česte komplikacije alkoholne bolesti jetre, sa posebnim značajem u njenom ireverzibilnom stadijumu (alkoholna ciroza jetre, ACJ). U ovoj publikaciji je predstavljen pregled savremene literature o učestalosti osteoporoze, povećanom riziku od preloma kosti, promenama mineralne gustine i mikrostrukture kostiju, kao i o etiopatogenetskim mehanizmima koji dovode do smanjenja kvaliteta kosti kod pacijenata sa ACJ. Zabeleženo je da osteoporoza može biti prisutna kod značajnog broja bolesnika sa alkoholnom cirozom, naročito u slabinskom delu kičmenog stuba. Identifikovano je više faktora rizika, kao i etiopatogenetskih mehanizama povezanih sa gubitkom mineralne gustine kosti kod bolesnika sa alkoholnom i cirozama druge etiologije. Određeni autori tvrde da je dominantan mehanizam gubitka koštane mase usporeno osteoplastno stvaranje kosti, dok drugi rezultati ističu pojačanu razgradnju koštanog matriksa kao dominantniji mehanizam u nastanku skeletnih oštećenja kod ACJ bolesnika. Povećana koštana fragilnost i sklonost ka patološkim prelomima značajno utiču na životni vek i kvalitet života pacijenata sa ACJ. Stoga se preporučuje da osteološki skrining i procena rizika od frakture budu obavezni deo individualnog pristupa lečenju bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre.

Ključne reči:

osteoporoza,
alkoholna ciroza jetre,
fragilnost kostiju,
prelom kosti,
mineralna gustina kosti

Uvod

Decenijama je poznato da pojedine hronične bolesti jetre mogu uzrokovati i promene na skeletu, označene terminom hepatična ostedistrofija, koja uključuje osteopeniju, osteomalaciju i osteoporozu kod osoba sa hepatičnim oboljenjima (1,2). Novija istraživanja, ipak, ukazuju da osteomalacija, kao stanje smanjene mineralizacije kosti, nije čest nalaz kod ovih pacijenata. Nasuprot tome, osobe sa hroničnim bolestima jetre učestalo pate od osteoporoze, koja se karakteriše sistematskim smanjenjem koštane mase, mineralne gustine i promenama koštane mikrostrukture, što rezultira povećanom sklonosti ka nastanku patoloških fraktura (1–4).

Uzroci hronične bolesti jetre variraju od virusnih, naslednih, autoimunih i metaboličkih poremećaja do oštećenja jetre usled konzumacije različitih toksičnih supstanci (alkohol, lekovi i toksini koji se metabolišu u jetri) (5–7). Prethodne studije su pokazale značajnu heterogenost promena na skeletu u zavisnosti od etiologije, dužine trajanja i stadijuma hroničnog oboljenja jetre (8–10). Naime, osteoporoza je prvobitno opisivana jedino kao komplikacija primarnog bilijarnog holangitisa i primarne bilijarne ciroze kao najznačajnijih formi holestaznih oboljenja jetre, dok se tek kasnije opisuju skeletne promene i kod drugih (neholestaznih) hepatičnih poremećaja (9). Poznato je da se alkoholna bolest jetre, kao jedan od najčešće dijagnostikovanih oblika hronične neholestazne bolesti jetre, može manifestovati u tri patohistološke forme: kao masna promena jetre (steatoza), alkoholni steatohepatitis i, konačno, kao alkoholna ciroza jetre (ACJ) (11). I pored značajnog broja studija koje su proučavale propadanje i kompleksnu etiopatogenezu oštećenja koštanog tkiva kod osoba sa alkoholnom cirozom jetre, postoji još dosta nepoznanica koje bi trebalo rasvetliti u cilju potpunog razumevanja ove teme.

Smatra se da je nastanak koštanih promena kod pacijenata sa ACJ multifaktorijalan proces jer je poznato da

samo oboljenje jetre uslovljava poremećaj koštanog metabolizma (9), dok dodatan negativan efekat na kost ima i hronična zloupotreba alkohola prisutna kod ovih bolesnika (12). Bitno je istaći da većina dosadašnjih studija nije razlikovala pojedinačne efekte hroničnog alkoholizma s jedne strane i bolesti jetre s druge strane, usled fokusiranosti na samo jedan od ova dva nezavisna faktora rizika za prelom kosti.

U cilju što boljeg prikazivanja savremenih stavova o skeletnim promenama kod bolesnika sa ACJ, u ovom preglednom članku će biti opisani dostupni rezultati o učestalosti osteoporoze i riziku od preloma kosti, o faktorima koji utiču na povećanu koštanu fragilnost, kao i njihovoj korelaciji sa etiopatogenetskim mehanizmima koji dovode do smanjenja kvaliteta kosti kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre.

Učestalost osteoporoze i rizik od preloma kosti kod bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre

U prethodnim studijama je pokazano da osteoporoza može biti prisutna gotovo kod jedne trećine bolesnika sa hepatičnim oboljenjima, mada su određene razlike u učestalosti jasno uočljive u pogledu etiologije hepatičnog poremećaja (13,14). Pokazano je, naime, da učestalost osteoporoze varira između 11% i 22% pacijenata sa alkoholnom bolesti jetre (15,16), dok između 20% i 50% pacijenata sa alkoholnom cirozom pati od osteoporotičnih promena na kostima (15). Varijabilnost prethodno publikovanih podataka o učestalosti osteoporoze uzrokovana je, pre svega, razlikama u primenjenim dijagnostičkim kriterijumima, metodologiji i dizajnu studije, načinu odabira pacijenata i kontola, kao i razlikama u broju ispitanika uključenih u studiju.

Pored toga, pokazano je da učestalost fraktura među pacijentima sa ACJ varira između 5% i 20% (10,16,17).

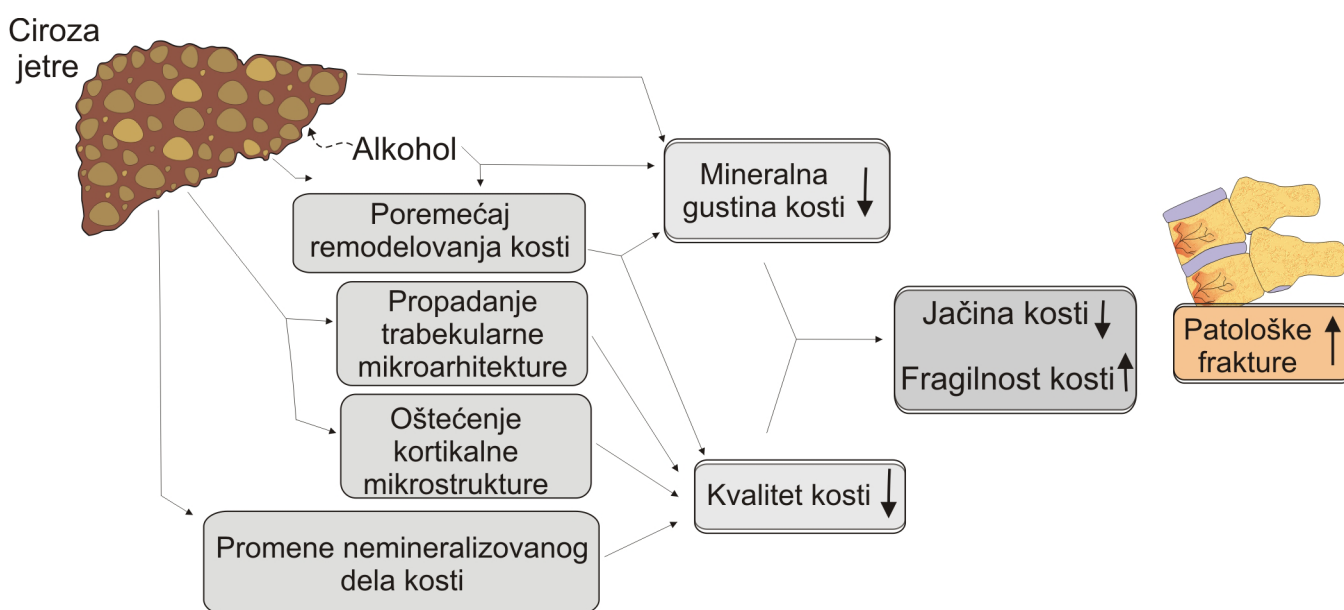
Većina istraživačkih grupa se slaže da je učestalost fraktura dva do tri puta veća kod pacijenata sa alkoholnom cirozom u poređenju sa zdravim kontrolnim individuama (18), mada su određene studije prijavile i osmostruko povećanje rizika od preloma kosti kod ovih bolesnika (17). Mnogi autori smatraju da je lumbalni deo kičmenog stuba češće osteoporotično izmenjen u poređenju sa ostalim mestima na skeletu. Prema podacima iz literature, više od jedne trećine pacijenata koji pate od ACJ imalo je dijagnostikovanu najmanje jednu kompresionu frakturu kičmenog stuba tokom života (13, 19). U nedavno objavljenoj studiji na dva nacionalna evropska kohortna uzorka rizik od frakture butne kosti je bio 2,9% i 6,4% kod pacijenata sa ACJ (17), što je značajno više u odnosu na opštu populaciju.

Procenjuje se da na 100.000 osoba iz opšte populacije postoji najmanje 2.000 pacijenata sa hroničnim bolešću jetre, od kojih će do 420 imati dijagnostikovanu osteoporozu i čak do 880 patoloških fraktura (20). Ovako značajan broj fraktura se predviđa jer je pokazano da prethodne frakture dodatno povećavaju rizik za nastanak novog preloma, tako da jedna osoba može biti sklona nastanku većeg broja netraumatskih fraktura tokom života. Bitno je naglasiti i da su ACJ pacijenti sa dijagnostikovanom patološkim frakturama značajno mlađi od većine osteoporotičnih bolesnika (21, 22). Najupečatljivije povećanje kumulativnog rizika od frakture kuka je prisutno kod pacijenata obolelih od alkoholne ciroze koji su mlađi od 45 godina i odgovara riziku zdravih kontrola istog pola starijih od 75 godina (21). Pored toga, mortalitet nakon preloma kosti kod bolesnika sa ACJ je značajno nepovoljniji u odnosu na pacijente bez oboljenja jetre i pokazuje trostruko povećanje u poređenju sa zdravim pojedincima iste starosti (17). Uz prethodno navedeno, alkoholna ciroza je češće prisutna kod pacijenata muškog pola, kod kojih su koštane promene i osteoporozu manje učestale u poređenju sa ženskim osobama

posle menopauze (18, 22). Stoga nastanak osteoporoze i udružen povećan rizik od frakture kod ACJ pacijenata predstavlja značajno socijalno-ekonomsko opterećenje zdravstvenog sistema koje zahteva razvoj efikasnih mera prevencije, dijagnoze i lečenja.

Mineralna gustina kostiju u alkoholnoj cirozi jetre

Iako se eksperti slažu da postoji povećan rizik od preloma kod bolesnika sa ACJ, rezultati istraživanja mineralne gustine kostiju (engl. *Bone mineral density*, BMD), kao značajnog faktora sposobnosti kosti da se odupre prelomu, nisu potpuno saglasni. U pojedinim studijama preseka su, naime, pokazane značajno niže vrednosti BMD kod pacijenata koji pate od ciroza različitih uzroka (23, 24), dok drugi autori nisu uspeali da pokažu značajno smanjenje mineralne gustine kosti indukovano cirozom (25, 26). I pored toga što određene studije nisu pokazale statističku značajnost (27, 28), tendencija ka gubitku koštane mase indukovanom alkoholom ne može biti zanemarena s obzirom na uočene snižene vrednosti BMD u lumbalnom delu kičmenog stuba kod osoba koje su sklone hroničnom alkoholizmu (29, 30). Takođe, redukovane vrednosti mineralne gustine kosti ukazuju na osteopeniju i/ili osteoporotične promene lumbalnog dela kičmenog stuba i vrata butne kosti ne samo kod pacijenata sa alkoholnom bolešću jetre (31, 32) već i kod osoba koje pate od ACJ (33–35). Uzimajući u obzir prethodno navedeno, može se smatrati da alkoholna ciroza jetre uslovljava značajnu redukciju mineralne gustine kostiju, uslovljavajući povećanje koštane fragilnosti i posledično uzrokujući povećanu sklonost ka nastanku patoloških preloma kod ovih pacijenata (**slika 1**).

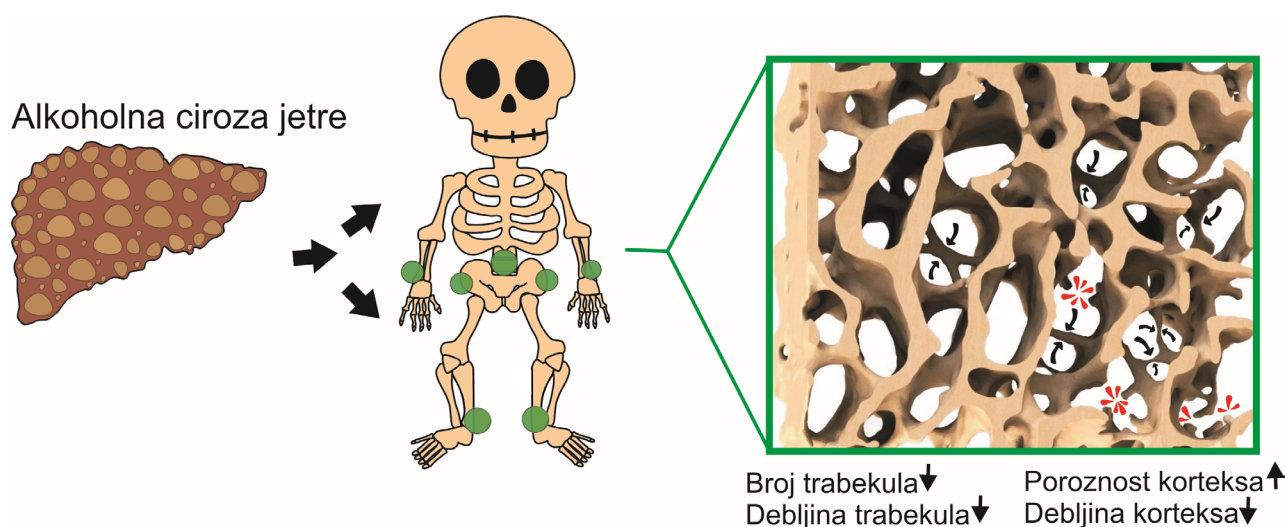


Slika 1. Shematski prikaz faktora koji utiču na povećanje rizika od frakture kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre

Mikrostrukturne promene kosti kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre

Smanjenje mineralne gustine kosti ne može u potpunosti da objasni povećanu koštanu fragilnost, s obzirom da značajan broj ACJ pacijenata koji su imali bar jednu patološku frakturu ima BMD izvan osteoporotskih vrednosti (27). Zbog toga je procena koštane mikrostrukture potrebna u cilju boljeg razumevanja kompromitovane čvrstine kostiju i povećane koštane fragilnosti kod ovih bolesnika. Metodologija procene mikrostrukture kosti razvijala se od statičke i dinamičke dvodimenzionalne histomorfometrijske analize do trodimenzionalne mikrostrukturne analize pomoću kompjuterizovane tomografije (mikro-CT analiza i analiza perifernim kvantitativnim CT, pQCT). Prethodna histomorfometrijska studija, sprovedena na biopsijama ili jačne kosti pacijenata sa bilijarnom cirozom jetre, pokazala je značajan gubitak trabekularne kosti usled smanjenja debljine i broja trabekula (**slika 2**) (36), što je potvrđeno i kod pacijenata sa alkoholnom cirozom i hroničnim alkoholnim pankreatitisom (37, 38). Slično tome, nedavno publikovana pQCT analiza je pokazala ne samo oštećenje trabekularne već i značajno propadanje kortikalne kosti tibije i radijusa (**slika 2**) kod bolesnika sa cirozom različitih uzroka, uključujući alkoholom indukovano cirozu jetre (39, 40). U prilog značajnijem propadanju trabekularne kosti govore i rezultati naše prethodne studije o značajnom smanjenju ukupne koštane mase, broja, debljine i stepena povezanosti trabekula u telima lumbalnih kičmenih pršljenova kod pacijenata sa ACJ (**slika 2**) (41). Ovakve promene biomehaničkih karakteristika potvrđene na različitim skeletnim mestima ukazuju na smanjenu mogućnost kosti da se odupre delovanju različitih sila, što sugerise povećanu fragilnost kosti i sklonost ka nastanku patoloških fraktura među ovim

pacijentima (**slika 1**) (15,27). Iako CT metode imaju samo mogućnost statičke analize, značajno smanjenje broja i povezanosti trabekula se može smatrati indikatorom pojačanog koštanog remodelovanja kao dominantnijeg mehanizma u propadanju skeletnog sistema kod ovih bolesnika (41,42). Ovo zapažanje je u skladu sa prethodno publikovanim nalazima povećane koncentracije biomarkera koji ukazuju na pojačanu resorpciju koštanog matriksa (C- i N-terminalni telopeptid kolagena tipa I, sklerostin i drugo) u serumu pacijenata sa ACJ (35,42). S druge strane, direktan toksičan efekat alkohola na skeletni sistem nije zanemarljiv (**slika 1**), iako neke od prethodnih histomorfometrijskih studija nisu pokazale mikrostrukturna oštećenja na bioptiranim uzorcima ili jačne kosti pacijenata sa hroničnim alkoholizmom (43). Poznato je da alkohol značajno smanjuje osteoplastnu aktivnost i da negativno utiče na proces stvaranja mineralizovane kosti (43), što je nedavno potvrđeno i nalazom redukcije koštane mase i mikrostrukturnim promenama ili jačne kosti kod osoba koje hronično zloupotrebljavaju alkohol (28). Alkoholom uzrokovan poremećaj funkcije osteoblasta se može naslutiti i iz nalaza smanjene serumske koncentracije najčešće analiziranog biomarkera stvaranja kosti – osteokalcina kod osoba sa hroničnim alkoholizmom (35,44). Bitno je napomenuti i da su određene grupe autora uvidele povezanost između progresivnog gubitka kosti i kliničko-laboratorijskih parametara hepatocelularne insuficijencije koji oslikavaju ozbiljnost kliničke slike i dužinu trajanja bolesti – Čajld-Pugov skor (*Child-Pugh*) kod pacijenata sa različitim vrstama ciroze, uključujući osobe sa alkoholnom etiologijom oboljenja (35,40). Uzimajući u obzir prethodno navedeno, adekvatna i pravovremena terapija hepatičkih poremećaja mogla bi da ima pozitivan efekat na usporavanje progresije mikrostrukturnih oštećenja kosti kod ACJ pacijenata.

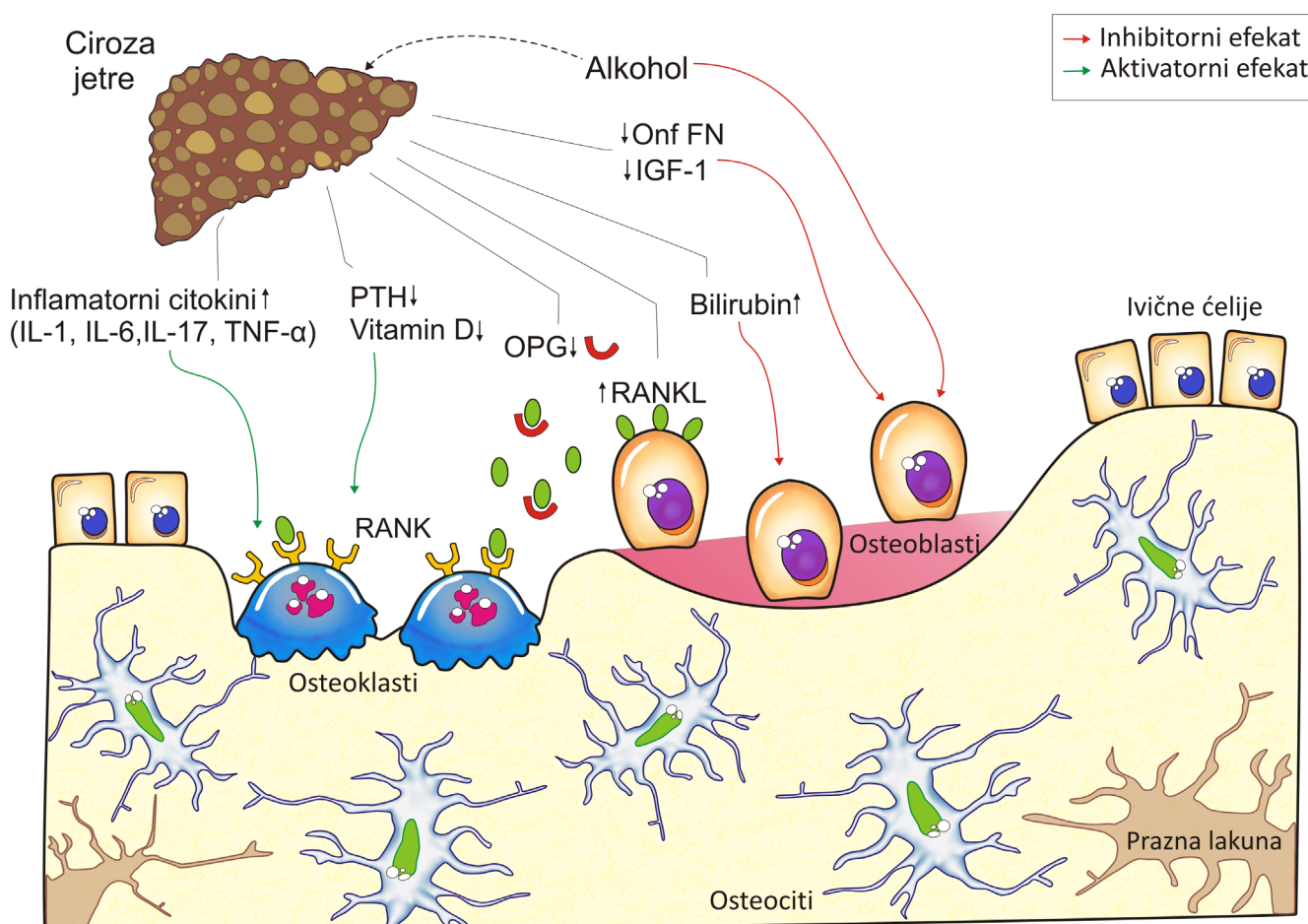


Slika 2. Shematski prikaz mikrostrukturnih promena na različitim mestima na skeletu kod bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre

Etiopatogenetski mehanizmi oštećenja kosti u alkoholnoj cirozi jetre

Sekundarna osteoporozna, kao sistemsko oštećenje kosti poznatog uzroka, značajna je komplikacija pacijenata sa ACJ (45). Mehanizmi na kojima počiva razvoj osteoporoze kod bolesnika sa hroničnim bolestima jetre, a pogotovu kod bolesnika sa ACJ, još uvek su, međutim, nedovoljno rasvetljeni. Etiopatogeneza skeletnog oštećenja se najčešće opisuje poremećajem procesa remodelovanja kosti, usled čega se resorpcija odvija brže od stvaranja kosti, pa se masa koštanog tkiva smanjuje uslovljavajući nastanak osteopenije/osteoporoze (45). Većina vodećih naučnih timova smatra da etiopatogenetski mehanizmi gubitka kosti mogu biti varijabilni kod hroničnih oboljenja jetre različitih uzroka (9, 16). Pokazano je, naime, da su oslabljena funkcija osteoblasta i oštećena sinteza koštanog matriksa glavni etiopatogenetski mehanizmi gubitka koštane mase kod pacijenata sa holestaznim bolestima jetre, Vilsonovom bolesti i hemohromatozom (46–49). S druge strane, kod pacijenata sa virusnom etiologijom ciroze dominantniji efekat ima pojačana osteoklastna aktivnost i, posledično, povećanje razgradnje kosti (20, 24, 50). Ključni problem etiopatogeneze osteoporoze

kod ACJ pacijenata je da, uz bolest jetre, i unos alkohola ispoljava direktno štetno dejstvo na koštano tkivo. Pokazan je dozno zavisani toksični efekat alkohola na funkciju, diferencijaciju i broj osteoblasta, uzrokujući smanjeno stvaranje kosti (**slika 3**) (51). Dodatno, nizak nivo vitamina D, smanjena fizička aktivnost i nebalansirana ishrana, u kombinaciji sa hormonskim i metaboličkim poremećajima (hiperparatireoidizam, hipogonadizam, hiperkortizam, malapsorpcioni sindrom i poremećaj mikrobioma creva), mogli bi biti glavni uzročni faktori oštećenja koštanog metabolizma među ovim pacijentima (**slika 3**). Isto tako, povećanje koncentracija liganga za receptor aktivatora za nuklearni faktor kappa B (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*, RANKL) i osteoprotegerina (OPG) kod bolesnika sa hepatičkim poremećajima može igrati značajnu ulogu u povećanoj osteoklastnoj aktivnosti (**slika 3**) i razgradnji koštanog matriksa kod pacijenata sa alkoholom indukovanom cirozom jetre (52). Smatra se i da proinflamatorni citokini - interleukini (IL), faktori nekroze tumora (engl. *Tumor necrosis factor*, TNF), interferoni (INF) i drugi mogu učestvovati u gubitku koštane mase pacijenata sa ACJ (**slika 3**). Pokazano je da hiperprodukcija IL-1, IL-2 i IL-6, prisutna u alkoholnoj cirozi, direktno podstiče



Slika 3. Patofiziološki mehanizmi oštećenja koštanog tkiva u alkoholnoj cirozi jetre

IL – interleukin; TNF – faktor nekroze tumora- α (engl. *tumor necrosis factor- α*); PTH – paratiroidni hormon; RANK – receptor aktivatora za nuklearni faktor kappa B (engl. *receptor activation of nuclear factor- κ B*); RANKL – ligand za receptor aktivatora za nuklearni faktor kappa B (engl. *receptor of nuclear factor- κ B ligand*); OPG – osteoprotegerin; Onf FN – onkofetalni fibronektin (engl. *oncofetal fibronectin*); IGF-1 – insulinu slični faktor rasta-1 (engl. *insulin like growth factor-1*)

osteoklastnu aktivnost, dok je resorpcija pojačana i indirektno, usled narušene OPG/RANKL ravnoteže (33, 51, 53). Pored toga, serumski nivo receptora za faktor nekroze tumora p55 (sTNFR-55) i neopterin je značajno viši kod ACJ bolesnika, dok je pozitivno povezan i sa serumskim koncentracijama biohemijskih markera resorpcije kostiju (33) (slika 3).

S druge strane, prethodne histomorfometrijske studije, kombinovane sa elektronskom mikroskopijom, pokazale su smanjen broj osteoblasta (54) i redukovanu brzinu stvaranja osteoida, ukazujući na smanjenu mogućnost stvaranja nove kosti kod pacijenata sa ACJ (55). Ovi histološki podaci su u skladu sa drugim publikacijama koje pokazuju sniženu serumsku koncentraciju osteokalcina (biohemijskog markera stvaranja kosti) kod ovih bolesnika (35). Disfunkcija osteoblasta može biti rezultat izmenjene proizvodnje trofičnih faktora u jetri, kao što je insulinu sličan faktor rasta-1 (engl. *insulin like growth factor 1*, IGF-1) ili onkofetalni fibronektin (engl. *oncofetal fibronectin*), ali i posledica toksičnog efekta staze bilirubina i žučnih kiselina koja može biti prisutna kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre (slika 3) (56–58). Uz to, nedavno je objavljeno da povećana koncentracija sklerostina, kao ključnog regulatora Wnt/ β -katenin signalnog puta koji reguliše stvaranje kostiju, može biti uključena u patogenezu osteoporoze kod ACJ pacijenata (42, 59).

Terapija osteopenije i osteoporoze kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre

Pored mera koje su usmerene na korekciju životnih navika (kao što su smanjenje konzumacije alkohola, prestanak pušenja i umerena fizička aktivnost) (4), za lečenje promena na kostima kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre koriste se različite grupe lekova (4, 7, 60). Bisfosfonati su najčešće korišćena farmakološka sredstva za lečenje osteoporoze kod osoba sa hroničnim oboljenjima jetre, bez obzira na to što postoji ograničen broj studija o njihovoj efikasnosti kod ovih pacijenata (4, 60). Pokazano je i da primena selektivnih modulatora estrogenskih receptora i paratireoidnog hormona može da ima pozitivne efekte na koštanu masu i smanjenje rizika od preloma kičmenih pršljenova kod osoba sa hroničnim oboljenjima jetre (4). S druge strane, iako su hipogonadizam i hipovitaminoza vitamina D čest nalaz pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre, terapija testosteronom, vitaminom D i kalcijumom nije se pokazala dovoljno efikasnom ni u prevenciji patoloških preloma kod osoba sa hroničnim bolestima jetre, ni u smanjenju mortaliteta kod ovih pacijenata (7). Iako se ovaj pregledni članak ne bavi detaljno terapijom promena na kostima kod osoba sa alkoholnom cirozom jetre, s obzirom na to da u savremenoj literaturi nedostaju velike multicentrične studije o potencijalnim efektima različitih terapijskih modaliteta, treba istaći da su neophodna dalja istraživanja u cilju pronalaska što bolje terapije kod ovih pacijenata.

Zaključak

Osteoporoza je česta komplikacija pacijenata koji pate od hronične bolesti jetre, a posebno kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre. Tokom prethodnog perioda brojna istraživanja su doprinela razumevanju etiopatogenetskih mehanizama skeletnog oštećenja uzrokovanih bolestima jetre, ali su brojne nejasnoće i dalje prisutne, pa su neophodna dalja istraživanja. Usled povećane učestalosti osteoporoze i povećane koštane fragilnosti, kod svih pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre treba savetovati individualni pristup kliničkoj proceni rizika od preloma. Potrebno je razviti i specifične kliničke vodiče za prevenciju, dijagnostiku i lečenje skeletnih poremećaja kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre.

Izjava o zahvalnosti

Autori ovog članka su deo istraživačkog tima na projektima finansiranim od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (br. III 45005) i Fonda za nauku Republike Srbije (br. 6064549).

Literatura

- Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1496–8.
- Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003;125(3):941–66.
- Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, Di Fede G, Craxi A. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Intern Emerg Med.* 2013;8(5):377–88.
- Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1271–8.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Shuhart MC, Davis GL, Franco J, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010;51(1):307–28.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatology.* 2013;58(3):593–608.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
- Crawford BAL, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: A multivariate analysis. *Osteoporos Int.* 2003;14(12):987–94.
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int.* 2018;38(5):776–85.
- Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(11):660–70.
- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).
- Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):1–16.
- Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Jt Bone Spine.* 2011;78(4):387–91.

14. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJM, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(6):321–6.
15. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):320–6.
16. 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(12):300–7.
17. Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P, et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. *J Hepatol.* 2018;69(3):697–704.
18. Liang J, Meng WD, Yang JM, Li SL, Zhong MN, Hou XX, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(4):408–13.
19. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2013;105(10):609–21.
20. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9427–38.
21. Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P, et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. *J Hepatol.* 2018;69(3):697–704.
22. Milovanovic P, Vukovic Z, Antonijevic D, Djonic D, Zivkovic V, Nikolic S, et al. Porotic paradox: distribution of cortical bone pore sizes at nano- and micro-levels in healthy vs. fragile human bone. *J Mater Sci Mater Med.* 2017;28(5):1–7.
23. Mounach A, Ouziff Z, Wariaghli G, Achemlall L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: A case-control study. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(4):379–84.
24. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):695–9.
25. González-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, Abadia AC, Martín-Ibañez JJ. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4844–50.
26. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, Pazianas M, Faust T. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 2005;25(2):311–6.
27. Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, et al. Osteoporosis and bone fractures in alcoholic liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):4038–47.
28. Uihøi MP, Meldgaard K, Steiniche T, Odgaard A, Vesterby A. Chronic Alcohol Abuse Leads to Low Bone Mass with No General Loss of Bone Structure or Bone Mechanical Strength. *J Forensic Sci.* 2017;62(1):131–6.
29. Alvisa-Negrín J, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, García-Valdecasas-Campelo E, Valls MRA, Pelazas-González R, et al. Osteopenia in alcoholics: Effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(5):468–75.
30. Kim Jin Mi, Shim Suk Myung, Kim Kyu Moon, Lee Yeon, Shin Goo Young, Chung Hee Choon KOS. Effect of Chronic Alcohol Ingestion on Bone Mineral Density in Males without Liver Cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2003;18:174–80.
31. Berg KM, Kunins H V, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. *Am J Med.* 2008;121(5):406–18.
32. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: Not just a cholestatic problem. *Liver Transplant.* 2003;9(11):1166–73.
33. Díez-Ruiz A, García-Saura PL, García-Ruiz P, González-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fuchs D. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis. *Alcohol Alcohol.* 2010;45(5):427–30.
34. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, Chalès G, Lalatonne Y, Bourcier V, et al. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(11):731–7.
35. Culafić D, Djonic D, Culafic-Vojinovic V, Ignjatovic S, Soldatovic I, Vasic J, et al. Evidence of degraded BMD and geometry at the proximal femora in male patients with alcoholic liver cirrhosis. *Osteoporos Int.* 2014;26(1):253–9.
36. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: Analysis by bone histomorphometry. *Hepatology.* 2002;36(4):895–903.
37. Schnitzler CM, Mesquita JM, Shires R. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: A histomorphometric study. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(4):456–67.
38. Jorge-Hernandez JA, Gonzalez-Reimers CE, Torres-Ramirez A, Santolaria-Fernandez F, Gonzalez-Garcia C, Batista-Lopez JN, et al. Bone changes in alcoholic liver cirrhosis - A histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci.* 1988;33(9):1089–95.
39. Wakolbinger R, Muschitz C, Scherlauer G, Bodlaj G, Kocijan R, Feichtinger X, et al. Bone microarchitecture and bone turnover in hepatic cirrhosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(6):1195–204.
40. Jadzic J, Cvetkovic D, Tomanovic N, Zivkovic V, Nikolic S, Milovanovic P, Djuric M, Djonic D. The severity of hepatic disorder is related to vertebral microstructure deterioration in cadaveric donors with liver cirrhosis. *Microsc Res Tech.* 2020:1–10.
41. Jadzic J, Cvetkovic D, Milovanovic P, Tomanovic N, Zivkovic V, Nikolic S, et al. The micro-structural analysis of lumbar vertebrae in alcoholic liver cirrhosis. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2209–17.
42. Wakolbinger R, Muschitz C, Wallwitz J, Bodlaj G, Feichtinger X, Schanda JE, et al. Serum levels of sclerostin reflect altered bone microarchitecture in patients with hepatic cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(1–2):19–26.
43. Crilly RG, Anderson C, Hogan D, Delaquerrière-Richardson L. Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males. *Calcif Tissue Int.* 1988;43(5):269–76.
44. Malik P, Gasser RW, Moncayo R, Kemmler G, Wolfgang Fleischhacker W. Markers of Bone Resorption and Formation During Abstinence in Male Alcoholic Patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(12):2059–64.
45. Emkey GR. Secondary osteoporosis. *Encycl Endocr Dis.* 2018;39(3):253–69.
46. Kawelke N, Bentmann A, Hackl N, Hager HD, Feick P, Geursen A, et al. Isoform of fibronectin mediates bone loss in patients with primary biliary cirrhosis by suppressing bone formation. *J Bone Miner Res.* 2008;23(8):1278–86.
47. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;34–35:63–70.
48. Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, Meszaros S, Lakatos P, Horvath C, et al. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and β -cross-laps in Wilson disease. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1961–7.
49. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):549–55.
50. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, et al. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2000;45(7):1392–9.
51. Luo Z, Liu Y, Liu Y, Chen H, Shi S, Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(24):4443–53.

52. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllechner P, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2005;43(6):973–83.
53. Fábrega E, Orive A, García-Suarez C, Gaciá-Unzueta M, Amado JA, Pons-Romero F. Osteoprotegerin and RANKL in alcoholic liver cirrhosis. *Liver Int.* 2005;25(2):305–10.
54. Bihari C, Lal D, Thakur M, Sukriti S, Mathur D, Patil AG, et al. Suboptimal Level of Bone Forming Cells in Advanced Cirrhosis are Associated with Hepatic Osteodystrophy. *Hepatol Commun.* 2018;2(9):1095–110.
55. Chappard D, Plantard B, Petitjean M, Alexandre C, Riffat G. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: A light and scanning electron microscopy study. *J Stud Alcohol.* 1991;52(3):269–74.
56. Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol.* 2011;3(6):157–63.
57. Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D’Erasmus E, et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(4):321–6.
58. Sens C, Altrock E, Rau K, Klemis V, von Au A, Pettera S, et al. An O-Glycosylation of Fibronectin Mediates Hepatic Osteodystrophy Through $\alpha\beta 1$ Integrin. *J Bone Miner Res.* 2017;32(1):70–81.
59. González-Reimers E, Martín-González C, De la vega-Prieto MJ, Pelazas-González R, Fernández-Rodríguez C, López-Prieto J, et al. Serum sclerostin in alcoholics: A pilot study. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(3):278–82.
60. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12).