

젊은 남성에서 버디키아리 증후군에 합병된 다발성 골다공증성 압박골절 1예

김선화 · 양태언 · 최병광 · 류혜진 · 서지아 · 최경묵 · 김난희 · 김신곤 · 백세현 · 최동섭 · 최혜윤

고려대학교 의과대학 내분비내과학교실

A Case of Multiple Osteoporotic Compression Fractures in Young Man with Budd-Chiari Syndrome

Sun Hwa Kim, Tae Un Yang, Byeong Kwang Choi, Hye Jin Yoo, Ji A Seo, Kyung Mook Choi, Nan Hee Kim, Sin Gon Kim, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, Hae Yoon Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Osteoporosis in young men is extremely rare. In this report, we demonstrate a rare case of multiple vertebral fractures discovered in a young man with Budd-Chiari syndrome without prior history of trauma. A 29-year-old man was diagnosed as Budd-Chiari syndrome 12 years ago and underwent a mesocaval shunt to relieve the hepatic vein obstruction and was on warfarin therapy. He suffered from low back pain and it was not relieved by analgesics. A T-L spine X-ray revealed multiple compression fractures and the z-score at lumbar spine was -3.7 which is below the expected range for that age. The patient was treated with calcium, vitamin D and bisphosphonate, and showed clinical improvement. This case highlights the importance of the investigation for secondary osteoporosis in young adults with an underlying disease that alters bone metabolism. (*Endocrinol Metab* 27:334-339, 2012)

Key Words: Budd-Chiari syndrome, Liver cirrhosis, Osteoporosis

서 론

골다공증은 보통 폐경 후나 노화에 따라 에스트로젠이 감소하여 골강도 및 미세구조에 변화를 초래하는 원발성 골다공증을 일컫는다. 이에 반해 최대 골량의 형성에 지장을 주거나 부가적인 골량의 감소를 일으키는 질환이나 약물에 노출되어 골다공증이 발생하는 경우를 이차성 골다공증이라고 하며[1], 이는 특히 젊은 남성이나 폐경 전 여성에서 골밀도가 매우 낮은 경우, 골다공증 약물 투여에도 골절이 발생한 경우 의심해 볼 수 있다[2]. 젊은 남자에서 골다공증의 발생률은 정확히 보고된 바는 없지만, 대략 10만 명 인년당(person-years) 3.8명 정도로 매우 드문 것으로 알려져 있다[3]. 성선기능 저하증, 글루코코르티코이드 사용, 과도한 음주가 가장 흔한 원인이며[1], 그 외에 항경련제 사용, 위장관 흡수 장애, 간기능 장애, 섭식

장애 등의 요인이 있다[4].

그 중 만성 간질환으로 골대사에 영향을 미치는 질환을 총칭하여 간성 골이영양증(hepatic osteodystrophy)이라 일컬으며 이것이 골다공증에서 차지하는 비율은 정확히 알려져 있지는 않지만, 원발성 담즙성 간경변 등과 같은 담즙 정체성 질환이나 간경변이 진행할수록 자주 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 간성 골이영양증의 병태생리로는 유전적 요인, 간기능의 저하에 따른 비타민 D 결핍, 성선호르몬 감소, 인슐린유사성장인자-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)의 감소, 빌리루빈의 상승 등 여러 가지 요인이 관여할 것으로 여겨지고 있다[5].

국내에서는 아직 간경변에 합병된 다발성 압박골절을 동반하는 골다공증에 대한 증례보고는 존재하지 않아, 저자들은 요통을 주소로 내원한 젊은 남자 환자에서 다발성 압박골절을 확인하였고, 버디

Received: 23 July 2012, Accepted: 18 September 2012

Corresponding author: Hae Yoon Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel: +82-2-2626-3046, Fax: +82-2-2626-1096, E-mail: kahlua99@hanmail.net

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

키아리(Budd-Chiari) 증후군에 의한 간경변에 합병된 간성 골이영양증으로 진단하였으며, 칼슘 및 비타민 D 그리고 비스포스포네이트 제제를 투여한 후 증상이 호전된 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 29세, 남자

주소: 1개월 전부터 발생한 요통

현병력: 12년 전 버디키아리 증후군을 진단받은 환자로, 특별한 외상 없이 1개월 전부터 시작된 요통으로 약국에서 진통소염제 복용하였으나 증상이 호전되지 않았고, 내원 1주 전부터 통증이 악화되어 본원 응급실로 내원하였다.

과거력: 2000년 버디키아리 증후군으로 상장간막정맥 하공정맥문합술(mesocaval shunt)을 시행받고 2006년 및 2012년 3월 두 차례 문합부위 협착으로 혈관성형술(percutaneous angioplasty)을 시행받았으며, 와파린을 복용 중이었다. 2006년 식도 정맥류로 내시경적 정맥결찰술 시행하였고 복수가 있어 이뇨제로 조절하였다. 또한 복부컴퓨터단층촬영에서 간에 종괴가 발견되어 조직검사를 하였고 고등급의 이형성 결절(high grade dysplastic nodule)이 확인되어 고주파 열치료술(radiofrequency ablation)을 시행하였다.

사회력: 음주력은 주 1회 소주 반병 정도 마셨으나 3년 전에 중단하였으며, 흡연력은 하루에 반 갑씩 10년 동안 피워왔다.

가족력: 골다공증으로 진단 혹은 투약 중인 직계 가족은 없었다.

진찰소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C로 안정적이었으며, 키는 175 cm, 몸무게는 63 kg으로 체질량지수는 20.5 kg/m²였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색소견을 보이고 있었고 공막은 황달소견이 있었으며 창백하였다. 흉부 청진시 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았고, 호흡음의 이상은 없었다. 복부검사서서 간 및 비종대가 2횡지 정도 있었으며 압통은 없었다. 양 하지의 부종이 있었으며, 요추 부위

에 압통을 호소하고 있었다.

영상학적 소견: 흉부 X-선 사진은 정상이며, 복부 X-선 사진에는 문합 스텐트가 보였고 척추측만증이 있었다(Fig. 1A). 흉부 및 요추 부 측면 단순 방사선사진에서 척추체의 높이 저하 및 전반적인 골음영의 감소가 관찰되었고, 제7흉추에서 제4요추까지 함몰(biconcavity) 척추굴절이 보였다(Fig. 1B). 척추 컴퓨터단층촬영에서도 제7흉추에서 제5요추까지 함몰형 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 전신 골스캔(bone scan)에서는 우측 4, 10늑골 및 좌측 2, 5, 8늑골에 섭취 증가가 보였으며, 제7흉추에서 제5요추까지 섭취 증가가 관찰되어 압박굴절이 의심되었다(Fig. 3). 복부 컴퓨터단층촬영에서는 상장간막정맥 하공정맥 문합부위의 스텐트가 보이고 있었고 2006년에 시행하였던 간좌엽 제4분절과 우엽 제7분절의 고주파 열치료술(radiofrequency ablation) 병변이 괴사되어 저음영으로 관찰되었으며, 그 외



Fig. 2. Computed tomography image of T-L spine shows multiple compression fractures at T7 to L5 spine.

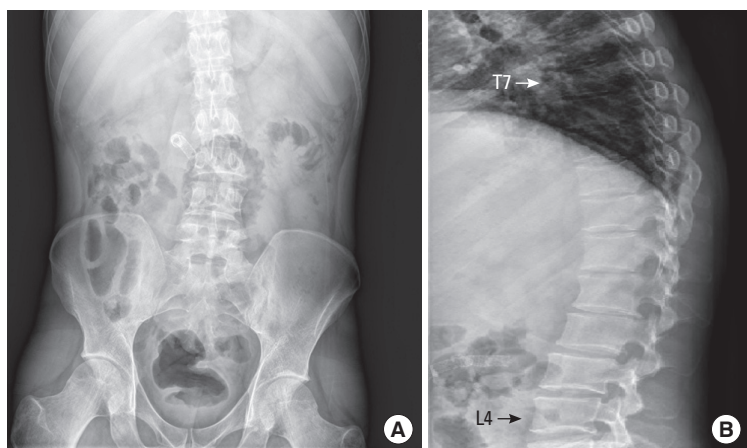


Fig. 1. The simple X-ray images of the patient. (A) Abdominal plain film shows mild scoliosis and stent of mesocaval shunt. (B) Lateral plain film shows multiple compression fractures at T7 through L4.

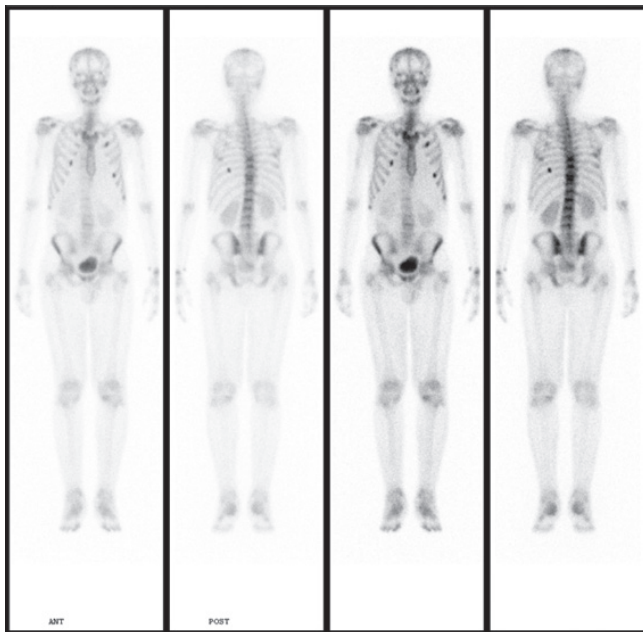


Fig. 3. Bone scan shows hot uptake at right 4th, 10th ribs and left 2nd, 5th, and 8th ribs. Diffuse hot uptake at T7 to L5 vertebrae is also noted.

에 악성종양을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 골밀도검사에서는 제4요추의 Z-score가 -3.7로 연령 기대치 이하의 골밀도소견(below the expected range for age)을 보이고 있었고, 우측 대퇴부 전체 Z-score가 -1.2로 측정되었다(Fig. 4).

검사실소견: 말초혈액검사에서 혈액색 11.3 g/dL, 헤마토크리트 32.8%, 백혈구 4,600/mm³ (호중구 56.0%), 혈소판 104,000/mm³으로 빈혈 및 혈소판감소증 보이고 있었고 말초혈액도말검사에서 이상 세포는 관찰되지 않았다. 혈청 생화학적 검사에서 혈액요소질소 13.6 mg/dL, 크레아티닌 0.55 mg/dL, 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, AST 146 U/L (참고범위, 10-44), ALT 93 U/L (참고범위, 10-44), 총 빌리루빈 29.0 mg/dL (참고범위, 0.2-1.2), 간접 빌리루빈 18.7 mg/dL (참고범위, 0-0.4)으로 저알부민혈증, 간효소치의 상승 및 간접 빌리루빈 혈증을 보이고 있었고 ALP는 243 U/L (참고범위, 40-129)로 상승되어 있었다. 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간은 international normalized ratio (INR)이 1.58 (참고범위, 0.92-1.12)로 다소 증가되어 있었다(Child-Pugh class C). 혈청 전해질검사에서 나트륨 136 mmol/L, 칼륨 4.5 mmol/L, 염소 103 mmol/L였고, 혈청 칼슘 7.7 mg/dL (알부민에 대한 교정 수치 8.58; 참고범위, 8.5-10.5), 인 2.5 mg/dL (참고범위, 2.3-4.7)로 특이 소견이 없었다. 이차성 골다공증을 감별하기 위해 시행한 부갑상선호르몬(parathyroid hormone)검사는 35.7 pg/mL (참고범위, 8-76)로 정상 범위에 있었고, 25(OH) vitamin D₃는 < 4.0 ng/mL (참고범위, 4.8-52.8; ELISA)로 감소되어 있었다. 테스토스테론은 0.92 ng/mL (참고범위, 2.67-10.12)로 감소, LH는 16.76 mU/mL (참고범위, 1.7-8.6)로 증가되어 있었고, FSH는 12.0 mU/mL (참고범

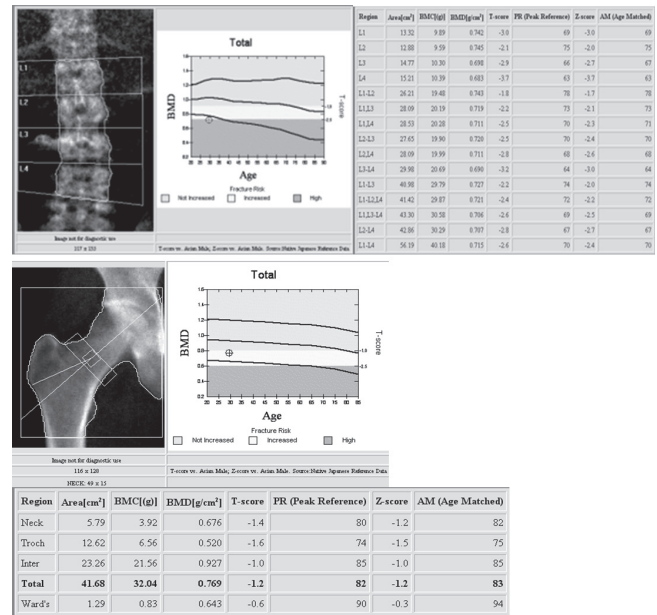


Fig. 4. Bone densitometry demonstrates low bone mineral density at lumbar spine and right femur.

위, 1.5-12.4)로 정상 범위였다. 갑상선기능검사는 TSH 2.44 μU/mL (참고범위, 0.17-4.05), 유리 T4 1.22 ng/dL (참고범위, 0.89-1.78)로 정상이었다. 또한 종양에 의한 골 전이 가능성을 고려하여 시행한 AFP, PIVKA II, CEA, CA 19-9는 정상 범위였다.

치료 및 경과: 골다공증의 약물 치료제로 비스포스포네이트 제제인 alendronic acid 70 mg과 cholecalciferol 2,800 IU의 복합제제를 주 1회 투여하였고, 압박골절에 의한 통증 완화를 위하여 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs) 및 근이완제를 투여하였다. 또한 칼슘 카보네이트 1,250 mg (칼슘 500 mg 함유) 및 cholecalciferol 1,000 IU 복합제제를 매일 아침 복용하도록 하였다. 두 달 후 외래 추적검사에서 25(OH) vitamin D₃가 30.5 ng/mL로 상승하였고 압박골절에 대한 통증이 호전되었다. 환자는 간 내과 협진하에 복수치료로 이노제를 복용하고 있으며 정기적으로 복부 컴퓨터단층촬영과 혈액검사를 시행하여 간암 의심 병변이나 스텐트의 재협착이 생기는지 외래에서 관찰 중에 있다. 추후 골밀도 검사를 시행하면서 추적 관찰할 예정이다.

고 찰

젊은 환자에서 작은 외상이나 압력에도 골절이 쉽게 생기거나 골절이 다발성으로 발생하거나 척추에 생기는 경우, 혹은 이미 기저 질환이 있는 경우에 골대사에 영향을 주는 이차적인 원인이 있는지 진단하는 것이 중요하며, 성선기능저하증, 글루코코르티코이드 사용, 음주, 만성 염증성 질환, 흡수 장애, 간기능 장애, 섭식 장애, 호르몬

장애 및 항경련제 등과 같은 골밀도를 낮추는 약물의 사용 등이 이러한 이차적 골다공증의 원인이 될 수 있다[1,4]. 젊은 남자에서 비외상성 다발성 척추 압박골절은 매우 드물며, 버디키아리 증후군으로 인한 간경변에 합병된 증례가 보고된 예는 없었다.

버디키아리 증후군은 간정맥 유출로의 협착 또는 폐쇄로 문맥압 항진이나 혈전증을 일으키는 극히 드문 질환이다. 유병률은 100만 명당 약 0.2명 정도로 추정하고 있으며, 임상 양상은 복통, 간비대, 하지부종이 있을 수 있으며, 본 증례와 같이 문맥압 항진으로 간경변이 진행하여 식도정맥류와 복수가 생길 수 있다. 치료는 본 증례와 같이 항응고제와 간정맥 유출로 협착이나 폐쇄를 완화하기 위해 혈관성형술을 시행할 수 있으며, 그 외에 transjugular intrahepatic portosystemic shunt 또는 심할 경우에는 간이식도 고려할 수 있다[6]. 치료하지 않을 경우 3년 내에 90%가 사망하나, 치료하면 5년 생존율을 90%까지 올릴 수 있다는 보고가 있다[6]. 버디키아리 증후군이 직접적으로 골대사에 미치는 영향에 대하여는 아직 밝혀진 바가 없지만, 간정맥유출로의 폐쇄가 문맥압을 항진시켜 간섬유화를 촉진함으로써 골다공증이 발생한 것으로 여겨진다. 간성 골이영양증이란 만성 간질환과 합병되어 나타날 수 있는 전반적인 골대사 변화를 일컫으며 원인으로는 유전적 요인, 간기능의 저하에 따른 비타민 D 결핍, 성선호르몬 감소, IGF-1의 감소, 빌리루빈의 상승 등 복합적인 요인이 관여할 것으로 여겨진다[5].

간경변 환자는 파골세포의 형성과 활성도를 높이는 interleukin 1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor- α 가 증가하는 것으로 알려져 있으며[5,7], 이는 receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) system을 활성화하여 OPG/RANKL 비를 증가시키는데 이는 파골세포의 활성을 증가시키는 리간드의 소모가 많아지고, 보상적으로 OPG가 증가하기 때문이다[8,9]. 또한 조골세포의 분화와 증식에 관여하는 IGF-1의 합성이 간기능의 악화에 따라 감소하여 골형성이 저해되고[10], 동물 실험에서 밝혀졌듯이 빌리루빈의 상승이 조골세포의 작용을 감소시켜 골대사에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[11]. 본 증례의 환자는 빌리루빈이 지속적으로 정상 상한치 이상으로 유지되고 있었으며, 이것은 골형성을 억제시키는 것뿐만 아니라 피부의 비타민 D 합성을 방해하는 요소로도 작용한다[12]. 한 연구 보고에 따르면 만성 간질환이 있는 환자의 약 92% 정도에서 비타민 D 부족(25(OH) vit D₃ < 32 ng/mL 기준)을 보이고 그 중에 약 삼분의 일은 본 증례의 환자와 같이 심한 비타민 D 결핍(25(OH) vit D₃ < 7 ng/mL 기준)을 보인다고 하였다[13]. 이는 간에서 일어나는 25-hydroxylation과정에 장애가 생기기 때문이며, 간부전 환자에서 영양 결핍이 흔하고 비타민 D가 감소되면 장내 칼슘과 인의 흡수가 감소되는 것도 영향을 주는 것으로 알려져 있다[14]. 게다가 비타민 D의 감소는 간의 허혈성 손상을 일으키는 matrix metalloproteinase (MMP) 2, 9를 증가시킨다는 보고도 있다[15]. 따라서 간질환이 있을 때 25(OH)D의 측정이 권장되고 있으며 본 증례

의 환자와 같이 비타민 D 부족(25(OH) vit D₃ < 30 ng/mL 기준)을 보이는 경우 보충제를 섭취하여 25(OH)D 수치를 30 ng/mL 이상으로 유지할 것을 권장하고 있다[14].

버디키아리 증후군 치료 중 하나인 비타민 K 길항제인 와파린과 같은 항응고제의 장기복용도 골다공증 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 비타민 K는 조골세포에서 합성되는 골무기질 단백질인 osteocalcin의 gamma carboxylation에 중요한 인자로 작용하고, 특히 척추의 골밀도에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다[16].

간기능 저하로 인한 성선호르몬 합성 장애도 골밀도에 영향을 준다. 본 증례의 환자는 비교적 젊은 나이에 성선호르몬의 감소를 보여 최대골량이 적절하게 획득되지 않은 상태에서, 골흡수의 증가를 가속화시키는 원인들이 작용하였을 것으로 보인다[5,17]. 본 증례의 환자는 이차성징을 보이고 안드로젠 결핍 증상이 없었으며, 복부 컴퓨터단층촬영에서 이형성 결절이 보이고, 버디키아리 증후군 자체가 간암의 발생을 높일 수 있는 가능성이 있어[6] 테스토스테론 보충 요법은 보류하였다.

본 증례에서 척추 압박골절의 원인으로 다른 이차성골다공증의 원인을 감별하기 위해 말초혈액도말검사, 부갑상선호르몬 및 칼슘, 갑상선호르몬검사를 시행하였으나 정상이었다. 비타민 D가 결핍되어 있고 골생검을 하지 않았기 때문에 골연화증의 가능성을 완전히 배제할 수 없겠으나, 혈중 인과 부갑상선호르몬의 수치가 정상이고 골연화증에 특징적인 가성 골절이 없으며 간성 골이영양증에서 골연화증이 차지하는 비중은 매우 작기 때문에[18] 골다공증에 의한 압박골절 가능성이 더 크다고 진단하였다. ALP는 상승되어 있었으나 환자의 기저 간질환으로 인하여 특이적이지 못한 점 그리고 ALP 동질효소(isoenzyme) 분획을 측정하지 않은 점이 제한점이 되었다. 그 외에 전이성 종양을 배제하기 위하여 AFP를 검사하고 복부 컴퓨터단층촬영을 시행하였으나 종양의 증거는 없었다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 이형성 결절이 다수 보였으며, 조직검사 결과 고등급의 이형성 결절로 확인되었으나 악성세포는 보이지 않았다. 종양표지자 모두 음성을 보이고 흉부 X-선, 혈액검사서 악성 질환을 의심할 만한 소견을 보이지 않아 전이성 병변으로 인한 골절은 배제할 수 있었다. 그 외에 고칼슘혈증이나 혈장 단백 상승, 크레아티닌 상승소견을 보이지 않으며 환자의 젊은 나이로 미루어 다발성 골수종은 배제할 수 있었다.

간성 골이영양증의 대부분은 다른 위험요인을 동반하며[5,12], 본 증례의 환자는 술, 담배, 척추측만증과 같은 부가적인 골밀도 감소의 요소를 가지고 있어 기저 질환에 대한 치료와 더불어 금주 및 금연 교육이 선행되었다. 약물 치료로는 골흡수 억제 제제인 비스포스포네이트와 골형성 제제인 부갑상선호르몬을 고려해 볼 수 있다. 현재까지 남성 골다공증은 비스포스포네이트 제제 중에 alendronate, risedronate, zoledronic acid가 승인되었으며, 부갑상선호르몬인 teriparatide는 골흡수 제제와 함께 사용하면 골형성 효과가 감소

되기 때문에 단독으로 사용할 것이 추천되고 있다[17]. 그 중 간성 골이영양증에서 비스포스포네이트 제제의 효용에 대하여 연구가 아직 정립되지는 않았으나 골밀도가 골다공증에 합당하며(T score -2.5 이하), 척추골절이 있거나 골절 위험이 있을 때 고려해 볼 수 있는 것으로 되어 있다[5,12,19]. 테스토스테론은 혈청 테스토스테론 수치가 2 ng/mL 이하이면 안드로젠 결핍 증상 혹은 기질적인 성선기능 저하를 보일 때 보충 요법을 고려해 볼 수 있고, 이는 골밀도는 증가시키지만 골절 위험도까지 줄인다는 자료는 아직 부족한 실정이며, 다른 골다공증 치료제와 병합 요법에 대한 효과는 알려진 바가 없다[20]. 그리고 간경변 환자에서 에스트로젠 증가와 함께 간세포암의 위험성을 증가시킬 수 있는 요인으로 알려져 있다[12]. 따라서, 혈청 테스토스테론 수치가 2 ng/mL 이하인 경우 제한적으로 이득과 위험 요소를 고려하여 조심스럽게 사용해 볼 수 있겠다.

본 증례의 한계점으로, 위의 환자에서 발생한 골다공증이 버디키아리에 의해 유발되었다고 명확히 인과 관계를 증명하기 어렵다는 점이다. 술, 흡연, 비타민 D 부족, 성선 기능저하, 약제와 같은 다른 위험 요인을 동반하나 정확한 감별 진단의 방법이 존재하지 않는다. 또한, 골대사 표지자를 측정하지 않은 것이 추가적인 제한점이 되겠다.

환자는 현재 외래에서 비스포스포네이트 제제, 칼슘 그리고 비타민 D를 복용 중이며, 추적검사 결과 비타민 D 수치가 정상화되었고, 증상의 호전을 보였다. 젊은 연령의 골다공증은 임상에서 간과하기 쉽지만 이는 이환율 및 사망률의 증가로 이어질 수 있어 적절한 치료가 필요하다. 따라서 본 증례의 환자와 같이 기저 질환이 있는 환자에서 요통 등 근골격계 증상을 호소하거나, 외상이 없거나 혹은 작은 외상에도 다발성 압박골절이 발생하면 이차적인 골다공증에 대한 의심을 하여 적절한 검사 및 치료를 해야 할 것이다.

요 약

임상에서 젊은 남성의 골다공증은 간과되기 쉬우며, 특히 요통과 같은 비특이적인 근골격계 증상만을 호소하는 경우에 그렇다. 젊은 환자에서 이미 기저 질환이 있는 경우, 또는 다발성 혹은 척추골절이 발생하거나 작은 외상이나 압력에도 골절이 쉽게 생기는 경우 골대사에 영향을 주는 이차적인 원인이 있는지 의심을 해 보아야 한다. 본 증례는 젊은 남성 환자에서 특별한 외상 없이 늑골과 척추에 다발성 압박골절을 동반한 골다공증으로 장기간 버디키아리 증후군으로 치료받은 기왕력에 근거하여 간성 골이영양증으로 진단한 후, 비스포스포네이트 제제, 칼슘 및 비타민 D를 투여하여 임상적 호전을 보였다. 젊은 남성에서 장기간 간기능의 악화로 외상 없이 다발성 압박골절이 발생한 드문 경우로, 이전에 국내에 보고된 적이 없는 첫 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Chung HY: Osteoporosis diagnosis and treatment 2007. J Korean Endocr Soc 23:76-108, 2008
2. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR: Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol 162:1009-1020, 2010
3. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd: Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone 15:551-555, 1994
4. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM; For the IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology: Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Osteoporos Int 23:2735-2748, 2012.
5. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM: Hepatic osteodystrophy: an important matter for consideration in chronic liver disease. World J Hepatol 3:300-307, 2011
6. Valla DC: Primary Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 50:195-203, 2009
7. Goral V, Simsek M, Mete N: Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. World J Gastroenterol 16:1639-1643, 2010
8. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Muhlhechner P, Habiort A, Graziadei I, Vogel W, Tilg H: The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. J Hepatol 43: 973-983, 2005
9. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, Lakatos P: High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 38:395-400, 2003
10. Pereira FA, Facincani I, Jorgetti V, Ramalho LN, Volpon JB, Dos Reis LM, de Paula FJ: Etiopathogenesis of hepatic osteodystrophy in Wistar rats with cholestatic liver disease. Calcif Tissue Int 85:75-83, 2009
11. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL: Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. J Clin Invest 95:2581-2586, 1995
12. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE: Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 50 Suppl 1:i1-i9, 2002
13. Arth J, Narra S, Nair S: Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci 55:2624-2628, 2010
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-1930, 2011
15. Hamada T, Fondevila C, Busuttill RW, Coito AJ: Metalloproteinase-9 deficiency protects against hepatic ischemia/reperfusion injury. Hepatology 47:186-198, 2008
16. Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaloue M, Saghaei M, Mokhtari-Amirmajidi E: Reduced bone density in patients on long-term warfarin. Int J Rheum Dis 12:130-135, 2009
17. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society: Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:1802-1822, 2012
18. Collier J: Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology 46:1271-1278,

- 2007
19. Ebeling PR: Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 358: 1474-1482, 2008
20. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 159:507-514, 2008