

이식 후 골다공증

서울대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

이예나 · 신찬수

Post-transplantation Osteoporosis

Yenna Lee, M.D. and Chan Soo Shin, M.D.

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

Transplantation has become an established treatment in many end-stage organ diseases and hematologic diseases. The survival rate after transplantation has greatly improved due to the development of newer immunosuppressive drugs bringing the issues of post-transplantation complications to light. Osteoporosis and osteoporosis-related fragility fractures are feared complications, greatly influencing the quality of life in transplant patients. In addition to the conventional risk factors for osteoporosis, post-transplantation osteoporosis is caused by factors related to end-stage organ disease prior to transplantation and immunosuppressive therapy after transplantation. Since the rate of bone loss in post-transplantation osteoporosis is thought to be at the greatest immediately following transplantation, early measures need to be taken to prevent and treat post-transplantation osteoporosis. Both conventional and newer therapeutics for osteoporosis are largely being studied and used in practice for the prevention and treatment of post-transplantation osteoporosis.

Key Words: Transplantation, Osteoporosis, Glucocorticoid, Calcineurin inhibitor, Cyclosporine, Tacrolimus
중심 단어: 이식, 골다공증, 글루코코르티코이드, 칼시뉴린 억제제, 시클로스포린, 타크롤리무스

서론

이식은 혈액 질환 뿐만 아니라 신장, 간, 폐, 심장 등 여러 장기의 질환에 있어 그 중요성이 점차 커지고 있는 치료 방법이다. 이식 후 생존율은 최근 20여 년에 걸쳐 괄목할 만한 증가를 보이고 있는데 이에 따라 이식 후 발생하는 여러 합병증에 대한 관심도 높아지고 있다. 그 중 이식 후 골다공증과 이로 인한 척추 골절 등의 주요 골절은 환자의 이식 후 삶의 질에 영향을 미치는 중요한 인자로 인식되고 있다(1-3).

이식 후 골다공증의 기전은 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 이식 전 요인들과 이식 후 요인들이 함께 관여하는 것으로 생각되고 있다. 이식 전에는 노화, 영양 결핍, 흡연과 음주와 같은 일반적인 골다공증의 위험인자들

이 이식의 원인이 되는 만성 질환의 특성과 더불어 골소실을 야기한다고 생각되고 있으며, 이식 후에는 스테로이드나 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor)와 같은 면역억제제의 역할이 큰 것으로 밝혀져 있다.

본 논문에서는 이식 후 골다공증의 원인 및 기전을 살펴보고 이식 후 골다공증의 적절한 치료와 예방에 대해 살펴보고자 한다.

이식 후 골다공증의 위험인자

1) 기저 질환에 따른 이식 후 골다공증의 위험 인자

이식 후 골다공증의 원인에는 일반적으로 알려진 골다공증의 위험 인자들과 더불어 각 질환에 관련된 병태 생리와 그 치료로 인한 이차적 요인들이 함께 작용하는데, 이식이 보다 흔히 이루어지는 장기들을 중심으로 살펴보면 다음과 같다.

(1) 신장이식

신장이식은 장기 이식 중 가장 흔하게 시행되고 있는 이식 중 하나로 만성 신부전에 있어 가장 좋은 치료로

책임저자 : 신찬수, 서울시 종로구 대학로 103
서울대학교 의과대학 내과학교실, 110-799
Tel: 02-2072-2228, Fax: 02-762-9662
E-mail: csshin@snu.ac.kr

접수일 : 2011년 12월 1일, 게재승인일 : 2011년 12월 8일

선택되고 있다. 신장이식을 받은 환자의 경우 척추나 늑골의 골절보다는 고관절이나 장골의 골절이 보다 흔하게 나타난다고 알려져 있는데(4) 신기능이 감소하면 이차성 부갑상선 항진증, 무형성골증, 골연화증과 요독증 등으로 인한 신성골이양증이 흔하게 발생함은 물론 대사성 산증과 성선 기능 저하증, 비타민 D의 결핍과 장기 투석과 같은 인자들로 인해 골약화가 발생하게 되어 이식 후 골다공증의 발생을 촉진한다.

(2) 간이식

말기 간질환 환자는 골다공증과 골절이 흔히 발생한다. 간이식 대기자의 경우 척추와 고관절 골절이 많게는 52%까지 보고되어 있고(3,5-7) 이와 관련된 인자로는 음주력, 저체중, 성선 기능 저하증, 혈청 25-수산화 비타민 D 수치, 부갑상선 호르몬 수치, osteocalcin 등이 있다.

(3) 폐이식

골다공증의 유병률은 말기 폐질환 환자들에서도 증가한다. 골다공증은 남성 섬유종과 같이 췌장 기능 장애가 동반되어 있는 폐질환에서뿐만 아니라 미만성 폐질환에서도 발생하여 그 유병률은 높게는 61%까지도 보고되고 있다. 이러한 골소실은 만성 저산소증과 고탄산혈증, 흡연, 스테로이드 사용 등과 관련되어 있다(8-11).

(4) 심장이식

최근 들어 우리나라에서도 그 빈도가 급증하고 있는 심장이식의 경우 척추 골감소증이 43%, 척추 골다공증이 골수이식 7%에서 보고되고 있다(12). 이와 관련된 인자로는 루프 이뇨제, 헤파린의 사용력, 비타민 D 결핍증, 심부전에 동반된 신기능 저하 등이 있다.

(5) 골수이식

골수이식을 받는 혈액질환 환자에서 골소실의 원인에는 항암치료 및 방사선 치료와 같은 요인이 높은 비중을 차지한다(13,14). 항암치료 및 방사선 치료 이후 일어나는 성선 기능 저하증 또한 이차적으로 골감소에 기여하는 주요인이다.

2) 면역억제제의 사용에 따른 골다공증의 위험 인자

이식 후 골다공증의 발생에는 앞서 논의한 요인들에 더불어 글루코코르티코이드(glucocorticoids)와 칼시뉴린 억제제와 같은 면역억제제로 인한 골소실이 크게 작용한다.

(1) 글루코코르티코이드(Glucocorticoids)

글루코코르티코이드는 골다공증의 잘 알려진 위험인자로서 최근 새로운 기전의 면역억제제들이 널리 사용되면서 그 사용이 많이 줄어들기는 했으나 아직까지도 이식 후 거의 모든 환자에서 사용되고 있다. 글루코코르티코

이드는 소량의 사용으로도 골절의 위험을 크게 증가시킨다고 알려져 있는데(15) 이는 다양한 기전을 통해서 일어난다. 글루코코르티코이드는 뇌하수체에서 성선자극호르몬을 억제하고 장에서는 칼슘의 흡수를 방해하며 신장에서는 칼슘 배출을 증가시킬 뿐만 아니라 직접적으로 조골세포의 분화를 억제하고 수명을 단축시키며(16,17) 골세포의 세포자살을 유도하여(18) 골량의 감소를 촉진하며 제1형 콜라겐, osteocalcin, 인슐린양 성장인자, bone morphogenic proteins (BMPs), transforming growth factor β (TGF- β), receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANK-L)와 같은 유전자들을 억제함으로써 골형성을 억제한다고 알려져 있다. 골흡수에 대한 글루코코르티코이드의 영향은 아직 잘 알려져 있지 않으나 동물실험을 통해 글루코코르티코이드가 성선 기능 저하를 통해 골량 감소를 야기하고, 파골세포의 수명을 연장시킨다고 보고된 바 있다(19). 또한 글루코코르티코이드 사용은 근위축과 근력 감소를 일으켜 낙상의 위험도를 증가시킴으로써 골절의 위험도를 더욱 증가시킨다.

(2) 칼시뉴린 억제제: 시클로스포린 A와 타크롤리무스

시클로스포린 A (Cyclosporin A, CsA)는 T-세포 인산분해효소인 칼시뉴린의 억제제로서 1980년대 초반부터 사용되기 시작한 이후 이식 거부반응의 현격한 감소로 이식 성공률의 증가를 가져왔다. CsA에 의한 골다공증의 기전은 골조직에 대한 직접적인 작용과 T-세포를 통한 간접적인 작용으로 크게 구분 지어 볼 수 있다. CsA의 직접적 작용에 대한 초기 in vitro 연구들에서는 CsA가 파골세포를 억제하는 것으로 나타나 골량을 증가시킬 것으로 기대되었으나(20,21), in vivo 연구에서는 이식 후 CsA를 사용한 양과 기간에 비례하여 골량이 감소하는 것으로 나타났는데(22,23) 이는 골 생성과 흡수가 모두 증가함으로써 일어나는 것으로 알려져 있으며, 이러한 변화에는 T-세포의 역할이 필수적인 것으로 생각된다. 인체에 있어 CsA가 골에 미치는 영향에 대한 연구 결과는 일관적이지 못하여, 일부 연구에서는 글루코코르티코이드 사용을 하지 않는 CsA 사용 환자에 있어 골량의 변화가 없었는데 반해, 다른 연구에서는 CsA를 단독으로 치료하는 환자에서 글루코코르티코이드가 포함된 면역억제제를 사용하는 환자에서와 비슷한 골량 소실을 나타냈으며(24-27), CsA의 누적량이 글루코코르티코이드 사용과 무관하게 이식 후 첫 2년간의 골소실량을 예측한다는 연구 결과도 있어(25,28) 보다 많은 연구가 필요한 실정이다.

타크롤리무스(tacrolimus, FK506)는 싸이토카인(cytokine) 유전자의 발현을 조절함으로써 T세포의 활성을 억제하는 칼시뉴린 억제제로, 설치류를 이용한 실험에서 뚜

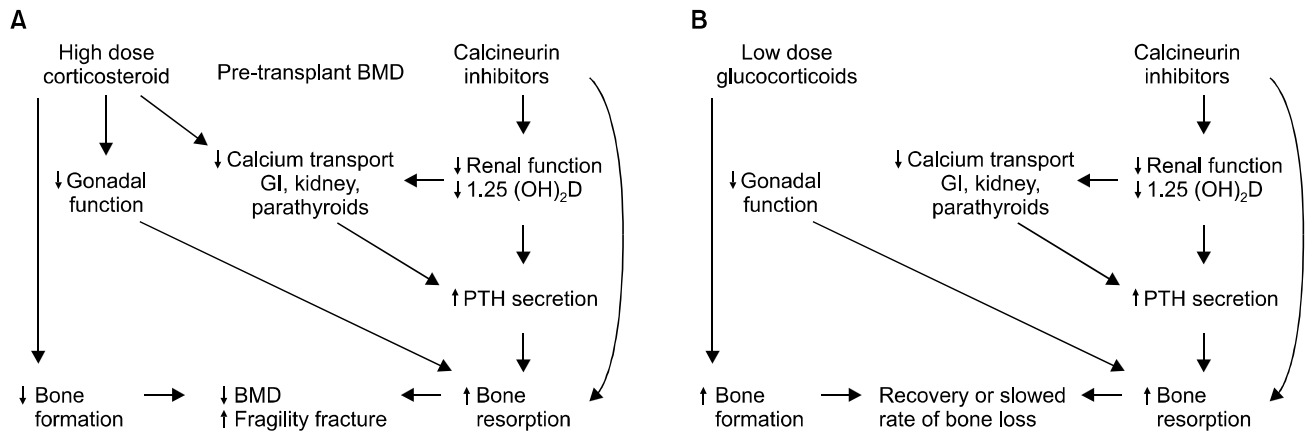


Fig. 1. Mechanisms of post-transplant bone loss. (A) Early post-transplant bone loss, (B) late post-transplant bone loss. Adapted from Fig. 1 of reference [33].

몇한 골소실을 나타낸 바 있으나 인체에서의 작용에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다. 심장과 간이식 환자에서 타크롤리무스의 사용이 급격한 소주골의 소실을 일으켰다는 보고가 있으나(29,30) 일부 연구에서는 골소실이 오히려 감소한다는 결과도 보이고 있다(31,32).

이식 후 골다공증의 기전

이식 후 골다공증의 기전은 크게 고용량 글루코코르티코이드를 사용하는 이식 초기와 저용량의 글루코코르티코이드를 사용하는 이식 후기로 나누어질 수 있으며 Fig. 1과 같이 설명될 수 있다(33).

이식 후 골다공증의 예방 및 치료

1) 이식 전 골소실의 예방 및 치료

앞서 기술한 바와 같이 이식 대상 질환에서는 골대사이상이 흔히 나타나기 때문에 모든 이식 대기 환자는 이식 전에 골다공증에 대한 검사를 받는 것이 추천된다. 골밀도 검사와 척추 X-선 검사를 통해서 교정 가능한 이차적 원인들을 발견하면, 이에 대한 즉각적인 치료를 개시하여야 한다. 말기 신장 질환으로 인해 이식을 하는 환자에게는 신성 골이영양증에 대한 평가와 치료가 꼭 필요하다. 이식 대상자들은 모두 칼슘(일일 권장량: 1,000~1,500 mg)과 비타민 D (일일 권장량: 400~800 IU)를 섭취할 것이 권고되고 있으며, 이 외에도 흡연, 음주를 피하고 운동량을 늘리도록 권장하고 있다.

골감소증이나 골다공증이 있는 이식 대기 환자들은 대기 기간 동안 이에 대한 적절한 치료를 받는 것이 추천되고 있으며, 이식 대기 기간이 대개 1~2년 이상 소요

되기 때문에 이 기간 동안의 치료를 통해서도 골밀도는 현저히 호전될 수 있다.

2) 이식 후 골소실에 대한 예방 및 치료

이식 후 골소실은 이식 직후에 가장 급격하게 일어난다고 알려져 있다(2). 이식 전에 골밀도가 정상이었든 환자에서도 골절이 일어날 수 있기 때문에 이식 후에는 모든 환자에게 대한 예방적 치료가 필요하다.

(1) 비타민 D 유도체(Vitamin D analogues)

비타민 D 유도체는 글루코코르티코이드로 인해 칼슘 흡수가 감소하는 것을 막고 이차성 부갑상선 항진증을 막고 조골세포의 분화를 촉진하여 골밀도를 높일 뿐만 아니라 CsA의 효과를 상승시키는 것으로 알려져 있다(34,35).

이식 후에는 활성형의 비타민 D를 사용하는 것이 권장되고 있는데 칼시디올(calcidiol, 25-OHD)과 알파칼시돌(alfacalcidol, 1 α -(OH)D₃)은 신장이식 환자에서 골소실 예방효과를 보였지만, 칼시트리올(calcitriol, 1,25(OH)₂D)은 심장, 폐, 간이식 환자를 대상으로 한 연구에서 골밀도 변화나 골절 위험도 감소에 대해 일관적이지 못한 결과를 보였다(36-38). 또한 비타민D를 사용할 경우 고칼슘혈증이나 고칼슘뇨증의 발생 위험이 있어 이식 후 골다공증의 일차 치료로 받아들여지지 못하고 있다.

(2) 비스포스포네이트(Bisphosphonates)

이식 후 골다공증에서 비스포스포네이트의 효과는 경구제 및 정주제 모두에서 연구된 바 있으며 다수의 연구 결과에 따르면 비스포스포네이트의 사용은 이식 후 골다공증의 예방에 효과적인 것으로 나타났다.

파미드로네이트(pamidronate) 정주의 경우 단 회 사용 시에는 심장, 간, 폐이식에서 골밀도 증가를 보이지 못했지만(39) 장기간 사용에서 척추 골밀도를 유의하게 증가

시켰다(40-42).

이반드로네이트(ibandronate)와 졸레드로네이트(zoledronate) 정주의 경우에도 간이식 환자에서 이식 6개월 후와 12개월 후에 평가하였을 때 골밀도를 호전시킨 것으로 나타났으며 장기간 치료에 골밀도가 지속적으로 증가하지는 않았지만 위약 환자에 비해서는 높은 골밀도를 유지시키는 효과를 보였다(43,44).

경구 비스포스포네이트의 효과는 심장과 다양한 장기 이식 환자에서 평가된 바 있다. 클로드로네이트(clodronate)는 심장이식 환자를 대상으로 한 장기 연구에서 골밀도를 증가시키는 결과를 보였으며, 알렌드로네이트(alendronate)도 심장과 간, 신장이식 환자들을 대상으로 한 장단기 연구에서 모두 척추 및 대퇴골의 골밀도를 유의하게 높이는 것으로 밝혀졌다(45-48). 비스포스포네이트는 정주 파미드로네이트와(49) 졸레드로네이트(50), 경구 리세드로네이트(risedronate) (51)의 효과를 평가한 연구들을 통해 골수이식 환자에서도 골밀도 증가에 효과적인 것으로 나타났다.

(3) 호르몬 대체 요법

호르몬 대체 요법은 폐경 후 여성에서 폐이식과 간이식, 골수이식에서 그 효과가 입증된 바 있다(52,53). 호르몬 대체 요법은 폐경 전 여성에서 골수 이식 후 무월경이 발생할 경우 널리 사용되고 있으나 폐경 후 여성에게는 합병증의 위험성 때문에 일반적으로 추천되지 않는다. 남성의 성선기능 저하증으로 인한 골다공증에서는 남성 호르몬 대체 요법을 고려할 수 있는데, 이 역시 전립선 비대증, 고지혈증, 간기능 이상 등의 부작용을 고려할 때 심한 성선 저하증이 있는 경우에만 제한적으로 사용할 것이 권고되고 있다.

(4) 새로운 치료 방법

이식 후 골다공증의 치료에서 새로운 치료 방법의 효과는 아직 연구가 부족한 실정으로 테리파라타이드(teriparatide, PTH1-34)나(54) 프로스타글란딘 E1 (prostaglandin E1)을(55) 대상으로 연구가 시행된 바 있으나 이들은 이식 후 골밀도를 증가에 기여하지 못하는 것으로 나타났다.

결론

골다공증은 이식 후 흔히 일어나는 합병증으로 골형성과 골흡수의 부조화로 인해 이식 첫 6개월에 가장 급격하게 나타나므로 이식 직후부터 예방적 치료를 적절히 시작하는 것이 중요하다. 이식 후 골다공증의 원인에는 기저 질환과 더불어 이식 후 면역억제제가 중요한데, 면

역억제제로 흔히 사용되는 글루코코르티코이드는 골 형성을 억제하고 칼시뉴린 억제제는 골흡수를 억제시키는 것을 주 기전으로 하고 있으며 현재까지 비스포스포네이트가 이러한 이식 후 골다공증의 치료 및 예방에 가장 유용한 치료로 사용되고 있다.

REFERENCES

- Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:937-63; viii.
- Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Shane E. Transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:783-92.
- Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14: 617-30.
- Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellström B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999;67:1218-22.
- Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:321-30.
- 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;10:648-53.
- 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 Transpl* 2003;9:1166-73.
- Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176-83.
- Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262-9.
- Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant* 2002;2:167-72.
- Teramoto S, Matsuse T, Ouchi Y. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1997;103:334-6.
- Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993;94:257-64.
- Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, Roy DM, Brown K, Paplham P, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:393-8.
- Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis af-

- ter blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(2A):175-81.
- 15) van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
 - 16) Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20 Suppl 3:S239-40.
 - 17) Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29:498-505.
 - 18) O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
 - 19) Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.
 - 20) Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11:1-7.
 - 21) Orcel P, Denne MA, de Vernejoul MC. Cyclosporin-A in vitro decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology* 1991;128:1638-46.
 - 22) Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988;123:2571-7.
 - 23) Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Thomas S. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 1989;124:2179-84.
 - 24) Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:912-5.
 - 25) Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001;357:1623.
 - 26) Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004-8.
 - 27) McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995;9:20-4.
 - 28) Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004;78:1233-6.
 - 29) Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Assum T, Meiser B, Angermann CE, et al. Rapid trabecular bone loss after cardiac transplantation using FK506 (tacrolimus)-based immunosuppression. *Transplant Proc* 1998;30:1132-3.
 - 30) Park KM, Hay JE, Lee SG, Lee YJ, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation: FK 506 versus cyclosporine. *Transplant Proc* 1996;28:1738-40.
 - 31) Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001;357:1623.
 - 32) Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001;68:83-6.
 - 33) Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:143-9.
 - 34) Briffa NK, Keogh AM, Sambrook PN, Eisman JA. Reduction of immunosuppressant therapy requirement in heart transplantation by calcitriol. *Transplantation* 2003;75:2133-4.
 - 35) Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem* 1992;49:26-31.
 - 36) Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000;15:1818-24.
 - 37) Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U, et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999;68:523-30.
 - 38) Stempfle HU, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002;73:547-52.
 - 39) Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2002;37:93-100.
 - 40) Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):941-6.
 - 41) Bianda T, Linka A, Junga G, Brunner H, Steinert H, Kiowski W, et al. Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int* 2000;67:116-21.
 - 42) Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int* 2007;27:251-6.
 - 43) Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R, et al. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:2296-8.
 - 44) Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman

- DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:239-48.
- 45) Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF. Prevention of bone loss in kidney graft recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1144-5.
- 46) Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003;76:1498-502.
- 47) Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34: 2111-3.
- 48) Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111-7.
- 49) Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alfthan H, Ruutu T, Välimäki MJ. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3877-85.
- 50) Tauchmanová L, Ricci P, Serio B, Lombardi G, Colao A, Rotoli B, et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:627-34.
- 51) Tauchmanová L, Selleri C, Esposito M, Di Somma C, Orio F Jr, Bifulco G, et al. Beneficial treatment with risedronate in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Osteoporos Int* 2003;14:1013-9.
- 52) Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:736-43.
- 53) Isoniemi H, Appelberg J, Nilsson CG, Mäkelä P, Risteli J, Höckerstedt K. Transdermal oestrogen therapy protects postmenopausal liver transplant women from osteoporosis. A 2-year follow-up study. *J Hepatol* 2001;34:299-305.
- 54) Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1864-70.
- 55) Hommann M, Kämmerer D, Lehmann G, Kornberg A, Kupper B, Daffner W, et al. Prevention of early loss of bone mineral density after liver transplantation by prostaglandin E1. *Transplant Proc* 2007;39:540-3.