

# Kostní nemoc u pacientů po orgánové transplantaci

## Bone disease in patients after organ transplantation

Jana Brunová

Centrum diabetologie, endokrinologická ambulance IKEM, Praha

✉ **MUDr. Jana Brunová, CSc.** | jana.brunova@ikem.cz | www.ikem.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 14. 11. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 30. 1. 2020

### Abstrakt

Orgánová transplantace je spojena s poklesem kostní hmoty a zvýšeným výskytem nízkoenergetických fraktur ať již v důsledku předchozího onemocnění nebo antirejekční léčby a potransplantačních komplikací. Všichni pacienti po orgánové transplantaci by měli být vyšetřeni pro možné kostní poškození a adekvátně léčeni. K základním opatřením ke snížení ztráty kostní hmoty po transplantaci patří, kromě obecných zásad prevence osteoporózy, hlavně úprava kalciofosfátového metabolismu, nedostatku vitamínu D, sekundární hyperparatyreózy a snížení kumulativní dávky glukokortikoidů. Individualizovaná antiresorpční léčba je vhodná u pacientů s rizikem osteoporotické fraktury a/nebo poklesem kostní denzity i přes podpůrnou léčbu kalcie a vitamínem D.

**Klíčová slova:** léčba – orgánová transplantace – osteoporóza

### Abstract

Organ transplantation is associated with the decrease in bone mass and increased incidence of low-energy fractures, whether in consequence of the previous illness or anti-rejection treatment and post-transplantation complications. All patients after organ transplant should be examined for possible bone involvement and appropriately treated. The basic measures to reduce the bone loss following transplantation primarily include, apart from the general rules for osteoporosis prevention, regulation of calcium phosphate metabolism, vitamin D insufficiency, secondary hyperparathyroidism, and reduction of the cumulative dose of glucocorticoids. Individualized antiresorptive treatment is suitable for patients at risk for osteoporotic fracture and/or decrease in bone density, despite the support treatment with calcium and vitamin D.

**Key words:** organ transplantation – osteoporosis – treatment

### Úvod

Orgánová transplantace (Tx) představuje již dlouhodobě zavedenou metodu řešení terminálního orgánového selhání. Transplantace nepochybně zlepšuje kvalitu života příjemců, avšak kostní zdraví zůstává zhoršené a riziko fraktur zvýšené, zejména během prvních let po Tx [1]. Prevalence osteoporózy u příjemců štěpu ledviny se udává 15–58 % [2,3]; v posledních letech 8–28 % [4] a u jater 20–40 % [5]. U osob po simultánní Tx ledviny a pankreatu byla osteoporóza přítomna v 35–39 % [6] a sami jsme ji prokázali u pacientů na čekací listině

k Tx ledviny a pankreatu ve 28 % [7]. Výskyt fraktur je u osob po Tx ledviny až 4krát vyšší než u ostatní populace [8] s převahou fraktur kyčle a periferních zlomenin [9]. Po Tx jater dosahuje výskyt fraktur v různých studiích 24–65 % [9,10] a převažují fraktury páteře. Nedílnou součástí péče o pacienty po Tx je vyhledávání a léčba poškození kostního metabolismu a kostní struktury.

Zabýváme se již dlouhodobě prevencí a léčbou osteoporózy a osteopenie u pacientů po Tx solidních orgánů – ledviny, pankreatu, jater a srdce.

## Příčiny úbytku kostní hmoty

K úbytku kostní hmoty u kandidátů Tx ledviny dochází již v předtransplantačním období následkem vlivu selhávajících orgánů a eventuálně i nastolených kompenzačních mechanismů na kalcio-fosfátový metabolismus spolu s nízkými hladinami vitamínu D a jeho aktivního metabolitu [11]. Dále se negativně uplatňuje hypoproteinémie při celkovém katabolismu a malnutrici, vliv některých léků – zejména kličkových diuretik zvyšujících ztráty kalcia močí, a často je přítomný hypogonadismus. U diabetických pacientů přistupuje navíc chybění anabolického vlivu inzulínu a strukturální změny kolagenu způsobené glykací proteinů [12]. Polyurie při hyperglykémii vede ke zvýšeným ztrátám kalcia močí a hyperglykémie také zvyšuje tvorbu volných radikálů v organizmu, a tím zhoršuje funkci osteoblastů. Vyšší hladiny sklerostinu a Dick-1 nacházené u diabetiků rovněž omezují produkci osteoblastů, a tím kostní novotvorbu. Osteoblastogenezi snižují i některá antidiabetika, např. glitazony.

K příčinám jaterní osteodystrofie kromě všeobecných faktorů, jako je věk, BMI, kouření, alkohol, nízký příjem kalcia, patří u příjemců jaterního štěpu hlavně nízké hladiny vitamínu D, hypogonadismus, nízké hladiny IGF1, malnutrice a léčba kortikoidy. Nízké hladiny vitamínu D byly nalezeny až u 65–90 % pacientů na čekací listině k Tx jater [13].

Po orgánové Tx dochází k největšímu úbytku kostní hmoty (BMD) během prvních 3–12 měsíců po operačním výkonu [14,15]. Například po Tx ledvinového štěpu se udává pokles BMD u lumbální páteře 4–10 % a u kyčlí 5–8 % [16]. I když je v posledních letech zaznamenáván v souvislosti s modernější imunosupresivní léčbou menší pokles BMD, dlouhodobější studie (> 10 let) prokazují nižší BMD u lumbální páteře, proximálních femorů a krčků femorů u transplantovaných pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami [17]. Po Tx jater dochází k největšímu úbytku kostní hmoty během prvních 3–6 měsíců se ztrátou kolem 5–6 % s výskytem fraktur ve 20–30 %, postihujících zejména lumbální páteř [18]. Negativně se uplatňuje vliv kortikoidů a imunosupresivní léčby zejména v časném po transplantačním období, během kterého jsou tyto léky podávány ve vyšších dávkách. Přestože se v pozdějších letech většinou hodnoty BMD stabilizují, nepříznivý vliv na kostní metabolismus mohou mít přetrvávající hyperparatyreóza, rejekční epizody nebo i trvale zhoršená funkce orgánového štěpu.

## Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) patří stále k základní antirejekční medikaci a ačkoli došlo v posledních letech k podstatnému snížení jejich podávání oproti minulým dekadám,

vyšší dávky jsou používány nejen těsně po Tx, ale i později během rejekčních epizod. Vliv kortikoidů na kostní metabolismus je multifaktoriální s přímými i nepřímými účinky a vyúsťuje v pokles BMD, který je při počátečních vysokých dávkách způsoben zvýšenou kostní resorpcí a později zhoršenou kostní formací [1].

## Zvýšení resorpce

- GK stimulují produkci RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor-kappa B ligand) osteoblasty a zároveň snižují tvorbu osteoprotegerinu, což vede k aktivaci osteoklastů.
- Prodlužují život osteoklastů indukci makrofágy stimulačního faktoru (M-CSF).

## Snížení kostní formace

- Inhibice Wnt (Wingless)-beta kateninové dráhy a zvýšení exprese Notch receptorů s následnou aktivací kapsázy 3 vede k potlačení produkce osteoblastů.
- GK zvyšují apoptózu osteoblastů a osteocytů. Tento účinek na osteocyty vede k potlačení schopnosti kosti nahrazovat kostní trhliny a opravovat poškozenou kost.
- Inhibicí produkce růstového hormonu, IGF1, gonadotropinů potlačují jejich osteonanabolický účinek.

## Nepřímé účinky

- GK působí proti vitaminem D ovlivněné resorpci kalcia ve střevě a snižují renální tubulární reabsorpci kalcia [19].

Vývoj novějších imunosupresiv podpořil současný trend podávání co nejnižší kumulativní dávky glukokortikoidů, nebo i jejich vynechání z kombinace léků užívaných při chronické udržovací medikaci.

## Imunosupresiva

K nejdéle užívaným imunosupresivům v transplantačním lékařství patří inhibitory kalcineurinu – cyklosporin A – CsA (Sandimun) a takrolimus (Advagraf, Prograf).

Cyklosporin zvyšuje aktivitu osteoblastů i osteoklastů se zvýšením kostního obrátu vedoucím ke ztrátě kostní hmoty, postihující hlavně u trabekulární kosti. Takrolimus působí nerovnováhu mezi RANKL/osteoprotegerinem, ale je pro kostní tkáň méně škodlivý, patrně ve spojení s nižšími možnými dávkami kortikoidů.

## Další imunosupresiva

Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) **sirolimus** a **everolimus** jsou další léky obvykle užívané u orgánové Tx k potlačení rejekce štěpů.

Rapamycin (sirolimus a jeho derivát everolimus) inhibuje proliferaci T-buněk a B-buněk. Snižují kostní obrát,

ale i potřebu kortikoidů. Jsou šetrnější ke skeletu než cyklosporin, a proto se jejich užití doporučuje u pacientů s vysokým rizikem osteoporózy.

**Mykofenolát mofetil** (Cellcept, Myfortic) patří k modernějším imunosupresivům s inhibičním účinkem na T- a B-buňky. Podle limitovaných zdrojů má jen malý efekt na kost a k jeho výhodám patří omezení potřeby kortikoidů. Nevýhodou je na dávce závislý supresní účinek na kostní dřev [1,9].

### Další příčiny

S obnovenou renální funkcí se obvykle normalizují hodnoty vápníku, parathormonu, fosfátů a zlepšují se hladiny  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Perzistentní hyperparatyreóza se i po úpravě renální funkce vyskytuje až u 25 % pacientů po Tx ledviny ještě 1 rok po operačním výkonu [20]. K příčinám patří hyperplazie nebo nodulární hyperplazie příštítných tělísek, přetrvávající nízké hladiny  $25\text{OHD}_3$  a snížená exprese receptoru pro Ca, vitamin D a FGF23 na příštích těliscích.

Podle biptických studií prováděných u pacientů po Tx ledviny zpočátku převažuje spíše kostní ztráta se zvýšenou kostní resorpcí. Tu pak může vystřídat snížená kostní formace s opožděnou mineralizací, kterou by eventuální podávání bisfosfonátů mohlo ještě zhoršit. Ačkoli je za „zlatý standard“ k odlišení obou forem považována kostní biopsie, ve skutečnosti je k ní z praktických důvodů přistupováno u transplantovaných pacientů jen zřídka. Náhradním řešením k vyloučení adynamické kostní choroby je považováno stanovení některých markerů kostního obratu, a to kostní alkalické fosfatázy (KALP) a PTH. Nízké hodnoty KALP, P1NP (prokolagen typ 1 N-terminalní polypeptid), ev. tartarát rezistentní kyselá fosfatázy, a zejména hladiny  $\text{PTH} < 150 \text{ pg/ml}$  svědčí pro nízký kostní obrat [1].

Po úspěšné Tx jater dochází asi 6 měsíců po operaci k nárůstu kostní hmoty, zejména trabekulární kosti, zatímco BMD proximálních femorů přes určité zlepšení zůstává nižší až 3–5 let po Tx [18]. Sami jsme našli hodnoty T-skóre v pásmu osteoporózy u pacientů po Tx jaterního štěpu u lumbální páteře ve 13 % a proximálních femorů v 9 %.

### Diagnostika

Při posuzování morfologických změn se kromě klasické radiologické diagnostiky úbytku kostní hmoty a přítomnosti kostních fraktur uplatňuje hlavně denzitometrické vyšetření (DXA). Její neinvazivnost a dnes již snadná dostupnost umožňuje pravidelné sledování změn kostní hmoty a účinků léčby u osob s orgánovým selháním a pak i po provedené Tx. Ke screeningu vertebrálních fraktur lze u DXA užít laterální projekce (VFA – vertebral fracture assessment), nebo přesnější

rentgenové vyšetření. V posledních letech zavedené vyšetření TBS (trabecular bone score) je metoda zaměřená na zkoumání trabekulární mikroarchitektury páteře z DXA zobrazení obrátů L1-L4 a je vhodné zvláště u osob s metabolickými chorobami, u nichž riziko fraktury převyšuje hodnoty stanovené DXA [21,22]. Hodnoty TBS mohou sloužit jako pomocný ukazatel rizika zlomeniny (FRAX) u pacientů s chronickým renálním selháním (CKD – chronic kidney disease) a zároveň tak zlepšují možnost predikce fraktur u osob s osteopenií nebo i normálním BMD. Vyšetření TBS odstraňuje také některé nevýhody DXA vyšetření, např. vliv vaskulárních kalcifikací na měření hodnoty lumbální BMD. Bohužel i přes vysokou prevalenci kostní nemoci a nízkoenergetických fraktur jak u kandidátů, tak příjemců štěpu jater časné po Tx není jaterní selhání ani Tx jater přijata jako příčina sekundární osteoporózy do FRAX při výpočtu rizika fraktury [1].

Vyšetření pomocí high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) neboli „virtuální kostní biopsie“ a samotná kostní biopsie jsou stále ještě převážně využívány ve studiích, i když provedení kostní biopsie má rozhodující význam při podezření na adynamickou kostní chorobu.

Důležitou součástí diagnostiky kostní choroby a její léčby je vyšetření a sledování parametrů kostního metabolismu. Jejich hodnoty však mohou být zvláště před Tx významně ovlivněny funkcí selhávajících orgánů a je nutné brát na tyto změny zřetel.

### Léčba

Po orgánové transplantaci patří k základním obecným opatřením k omezení ztrát kostní hmoty a prevenci fraktur zákaz kouření, nízký příjem alkoholu, přiměřená tělesná aktivita a prevence pádů. Dále je to imunosupresní léčba léky umožňujícími časné snížení nebo vysazení glukokortikoidů a nízká kumulativní dávka kortikoidů.

Důležitým faktorem předcházení kostní nemoci je i včasná detekce a léčba abnormalit kostního metabolismu včetně často zanedbávaných hodnot vitaminu D. Doporučená dávka je 400–1 000 IU/den a v případech u pokročilejšího selhávání renálního štěpu bývá nutné podávat i kalcitriol. Vitamin D podporuje diferenciaci osteoblastů, zvyšuje absorpci Ca ve střevě a má imunomodulační a pozitivní kardiovaskulární účinky [1,5,15].

Při léčbě osteoporózy se u pacientů po orgánové Tx, stejně jako u ostatní populace, uplatňují hlavně bisfosfonáty a v poslední době monoklonální protilátka proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) – denosumab, se kterou máme i sami u transplantovaných pacientů dobrou zkušenost [23].

### Bisfosfonáty

Podle výsledků metaanalýz prováděných hlavně u pacientů po Tx štěpu ledviny léčba bisfosfonáty zlepšuje BMD lumbální páteře (L-páteře) i proximálních femorů, ale jejich účinek na výskyt fraktur je méně přesvědčivý. Metaanalýza 11 studií ukázala zvýšení BMD L-páteře a femorů o 3 % a snížení celkového rizika fraktur, ne však u L-páteře [24]. Výsledky 17 studií (1 067 pacientů s Tx ledviny) prokázaly zvýšení BMD L-páteře o 5 % bez efektu na výskyt fraktur [25]. V délce léčby není dosud úplná shoda, u pacientů po Tx ledviny se doporučuje léčit 1 rok a pak znovu dle individuálního posouzení podle hodnot BMD a účinku léčby [1].

Obvyklé vedlejší účinky jako flu-like symptomy, gastrointestinální obtíže a výskyt hypokalcemie se u pacientů s dobrou funkcí štěpu neliší od běžné populace. Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých dojde ke snížení renální funkce. Bisfosfonáty se hromadí v kosti a u  $GF < 30-35$  ml/min mohou poškodovat ledviny, a proto jsou v těchto případech kontraindikovány. Jejich podávání také nezahajujeme u pacientů s adynamickou kostní chorobou, i když ta se také spíše vyskytuje u osob s nižší renální funkcí. Výskyt osteonekrózy čelistí (medication related osteonecrosis of jaw – MRONJ) a subtrochanterických fraktur při léčbě bisfosfonáty je i u této populace nízký, ale i na tyto komplikace musí být pomýšleno [26].

U pacientů po Tx jater nepanuje o významu podávání bisfosfonátů dosud shoda; většina studií však prokázala zlepšení BMD, hlavně u páteře, i když je popisován menší efekt na výskyt fraktur [27]. Antiresorpční léčba je doporučována hlavně u příjemců Tx jater se středním a vysokým rizikem fraktur vzhledem k podávání kortikoidů. U osob trpících patologií jícnu je možné podávání infuzí (ibandronát nebo kyselina zolendrová). Důležitá je zde úprava hladin vitamínu D a kalcia ještě před zahájením léčby a individualizace terapie.

### Teriparatid

Teriparatid, rekombinantní lidský parathormon (PTH 1–34), který je užíván pro léčbu těžké osteoporózy u obecné populace v dávce 20 µg/den s. c. po 18 měsících pro svůj anabolický efekt na kost, zvýšení produkce  $1,25(OH)_2D_3$  a následné absorpce kalcia ve střevě, není u osob po Tx příliš využíván. U pacientů po Tx ledviny jsou většinou hodnoty PTH spíše zvýšené a po podávání teriparaidu nebyl prokázán vzestup BMD u L-páteře ani u femorů [28]. Aplikace teriparaidu by byla možná eventuálně u osob s adynamickou kostní nemocí a nízkými hodnotami PTH po Tx ledviny, nebo u pacientů po Tx jater s těžkou osteoporózou k zahájení léčby, po níž by pak následovala konsolidační antiresorpční léčba bisfosfonáty.

### Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligandu), která je v dávce 60 mg v subkutánní injekci 1krát za 6 měsíců používaná k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a také u mužů, u nichž zvyšuje kostní denzitu a snižuje výskyt vertebrálních i nevertebrálních zlomenin [29]. Denosumab blokuje vazbu RANKL na RANK, a tímto mechanismem snižuje formaci, funkci a přežívání osteoklastů, a tedy i kostní resorpci, a naopak zvyšuje kostní hmotu a sílu. Pacienti po Tx mají obvykle zvýšenou aktivitu osteoklastů při léčbě inhibitory kalcineurin a také vyšší hodnoty RANKL, která je stimulovaná glukokortikoidy. Další výhodou této medikace je, že ji lze podávat i u pacientů se sníženou renální funkcí, nemá lékové interakce a je dobře tolerována pacienty.

Je však nutné upozornit, že již před zahájením léčby denosumabem je nutné optimalizovat hodnoty vitamínu D a udržovat hladiny kalcia a vitamínu D v normálních mezích i během léčby, aby se předešlo nežádoucímu vzestupu parathormonu způsobenému poklesem kalcia.

Dosud existuje málo studií léčby denosumabem u pacientů po Tx, ale prokázaly významný vzestup BMD, a to jak u pacientů s osteoporózou, tak i s osteopenií. Prospektivní studie u 24 pacientů nově po Tx ledviny (10 osob s osteopenií, 3 pacienti měli osteoporózu), při níž léčba denosumabem trvala 1 rok, prokázala nárůst BMD a snížení markerů kostního obratu [30].

Retrospektivní studie u 46 pacientů po orgánové Tx (ledvina a pankreas 13 osob, ledvina 16 pacientů, játra 15 pacientů) se sníženou renální funkcí léčených pro osteoporózou denosumabem 1–3 roky prokázala vzestup BMD lumbální páteře o 10,9 % a BMD proximálních femorů o 9 % [23].

Poslední studie hodnotila i TBS u 44 pacientů po Tx ledviny po 1 roce, z nichž 23 osob bylo léčeno denosumabem. Výsledkem léčby byl vzestup TBS, ale osteoporóza byla přítomna jen u 1 pacienta [31].

Denosumab by tedy mohl být vhodnou alternativou antiresorpční léčby osteoporózy u transplantovaných osob, u nichž jsou bisfosfonáty kontraindikovány, zejména pro sníženou renální funkci. Je však stále potřeba dalších studií k ozřejmění vlivu léčby denosumabem na výskyt fraktur a eventuálně TBS.

### Literatura

1. Anastasilakis AD, Tsouri E, Makras P et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendation for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone* 2019; 127: 401–418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.07.006>>.
2. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J et al. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fracture risk. *Arq Bras Endocrinol Metab*

- tabol 2014; 58(5): 484–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003343>>.
3. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J, jr, et al. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(2): 143–149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200009>>.
  4. Alis G, Alis M, Erturk T et al. Evaluation of bone disease in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2017; 49(3): 509–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.01.040>>.
  5. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM et al. No association between BMD and prevalent vertebral fractures in liver transplant recipients at time of screening before transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3677–3685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1469>>.
  6. Early C, Stuckey L, Tischer S. Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanism and available treatment options. *Osteoporosis Int* 2016; 27(4): 1425–1440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3367-8>>.
  7. Kratochvilova S, Brunova J, Wohl P et al. Retrospective Analysis of Bone Metabolism in Patients on Waiting List for Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 5143021. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1155/2019/5143021>>.
  8. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ et al. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009; 87(12): 1846–1851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a6bbda>>.
  9. Lan G-b, Xie X-b, Peng L-k et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: Pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 2015:413169. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1155/2015/413169>>.
  10. Butin S, Griffoul I, Espitalier F et al. High incidence of vertebral osteoporotic fractures within the first year after liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(6): 913–918.
  11. Kantalar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovessy CP et al. Management of mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(4): 389–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3183283546ee0>>.
  12. Gosmanova EO, Gosmanov AR. Osteoporosis in patients with diabetes after kidney transplantation. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(1): 97–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9397-5>>.
  13. Corey RL, Whitaker MD, Crowell MD et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone level, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transpl* 2014; 28(5): 579–584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12351>>.
  14. Gregorini M, Sileno G, Pattonieri EF et al. Understanding bone damage after kidney transplantation: A retrospective monocentric cross sectional analysis. *Transpl Proc* 2017; 49(4): 650–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.02.023>>.
  15. Damasiewicz MJ, Ebeling PR. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22(Suppl 2): 65–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/nep.13028>>.
  16. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1483–1490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0205>>.
  17. Rocha A, Martins L, Malheiro J et al. Changes in bone mineral density following long-term simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 2016; 34(2): 209–215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-015-0657-3>>.
  18. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res* 2014; 29(8): 1763–1769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2214>>.
  19. Hardy RS, Zhou H, Seibel HJ et al. Glucocorticoids and bone consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy. *Endokr Rev* 2018; 39(5): 519–548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00097>>.
  20. Perrin P, Caillard D, Xavier RM et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the 5 years after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13(10): 2653–2663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12425>>.
  21. Naylor KL, Lix LM, Hans D et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int* 2016; 27(3): 1115–1121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3424-3>>.
  22. Chandran M, Hao Y, Kwee AK et al. Addressing bone quality and bone density after renal transplantation: A prospective evaluation of the evolution of trabecular bone score and bone mineral density over the first 5 years following renal transplantation in Asian patients. *Clin Transplant* 2019; 33(10): e13671. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1111/ctr.13671>>.
  23. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis therapy with denosumab in organ transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00162>>.
  24. Stein EM, Ortiz D, Ji Z et al. Prevention of fractures after solid organ transplantation: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3457–3465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1448>>.
  25. Kan SL, Ning GZ, Chen LX et al. Efficacy and safety of bisphosphonates for low bone mineral density after kidney transplantation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(5): e2679. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000002679>>.
  26. Khan A, Morrison A, Cheung A et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016; 27(3): 853–859. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>>.
  27. Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density on bone density in liver transplant patients: a meta-analysis and systemic review on randomized controlled trials. *Transpl Int* 2010; 23(2): 200–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00976.x>>.
  28. Cejka D, Benesch T, Krestan C et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2008; 8(9): 1864–1870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02327.x>>.
  29. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26(12): 2773–2783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3234-7>>.
  30. Bonani M, Meyer U, Frey D et al. Effect of denosumab on peripheral compartment bone density, microarchitecture and estimated bone strength in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41(5): 614–622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000447930>>.
  31. Bonani M, Frey D, Graf N et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in de novo kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(10): 1773–1780. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy411>>.