

Siroz Hastalarında Osteoporoz

Osteoporosis in Cirrhotic Patients

Selda Sarıkaya, Özgür Ortancıl, Yücel Üstündağ¹, Ülkü Koç², Aynur Başaran
 Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve
¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
²Bayburt Devlet Hastanesi, Bayburt, Türkiye

Özet

Amaç: Siroz hastalarında farklı bölgelerdeki osteoporozun saptanması, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya siroz tanısı almış 28 hasta (13 kadın, 15 erkek) dahil edildi. Lomber anteroposterior (AP) vertebra (L1-L4), sol femur (total) ve önkol bölgelerinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri için dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) cihazı kullanıldı. Sirozun şiddeti Child-Pugh skoruna göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Lomber vertebra ölçümünde erkeklerin %46,7'sinde, kadınların %23,1'inde osteoporoz mevcuttu. Femur ölçümünde erkeklerin %20'sinde kadınların ise %23,1'inde osteoporoz saptandı. Önkol KMY ölçümünde erkeklerin %50'sinde kadınların ise %33'ünde osteoporoz mevcuttu. Child-Pugh A, B ve C gruplarının KMY, T ve Z skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalık süresi ile vertebra ($r=-0.053$, $p=0.790$), femur ($r=0.302$, $p=0.119$) ve önkol ($r=-0.236$, $p=0.303$) Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Hastalık süresi ile vertebra ($r=-0.071$, $p=0.721$) ve femur ($r=0.090$, $p=0.650$) T skorları arasında korelasyon saptanmazken önkol ($r=-0.486$; $p=0.025$) T skoru arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Bu çalışmada her iki hastadan birinde osteoporoz saptandı. Hastalıkları nedeniyle zaten sedanter yaşayan siroz hastalarında osteoporoz sonucu oluşan kırıklar hastaların immobilité düzeylerinin ve sürelerinin artmasına ve yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle siroz hastaları mutlaka osteoporoz yönünden incelenmeli, erken tanı ve tedavi ile kırıkların oluşumu önlenmelidir. (*Romatizma 2006; 21: 37-40*)

Anahtar Kelimeler: Siroz, osteoporoz, DEXA

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the osteoporosis at different sites in cirrhotic patients and relation of osteoporosis with duration and severity of disease.

Patients and Methods: Twenty-eight patients (13 women, 15 men) with cirrhosis were included in this study. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) was used to measure the bone mineral densities (BMD) of the lumbar spine (L1-L4), left femur (total) and forearm. The severity of cirrhosis was graded using the Child-Pugh score.

Results: Osteoporosis at lumbar spine was found in 23.1% of female and 46.7% of male patients while 23.1% of females and 20% of males had osteoporosis at femur. According to forearm BMD measurements, 33% of women and 50% of men had osteoporosis. There were no significant differences between Child-Pugh class A, B and C in BMD and Z scores ($p>0.05$). We found no statistically significant correlation between disease duration and spine ($r=-0.053$, $p=0.790$), femur ($r=0.302$, $p=0.119$) and forearm ($r=-0.236$, $p=0.303$) Z scores. There were no statistically significant correlation between disease duration and spine ($r=-0.071$, $p=0.721$) and femur ($r=0.090$, $p=0.650$) T scores while there was a statistically significant negative correlation between disease duration and forearm T score ($r=-0.486$; $p=0.025$).

Conclusion: One of two cirrhotic patients has osteoporosis in our study. Cirrhotic patients have sedantary lives due to their diseases. Osteoporotic fractures increase the duration and grade of immobilisation and diminish quality of patients lives. For this reason cirrhotic patients should be evaluated for osteoporosis thus the number of subsequent fractures may be decreased by early diagnose and intervention. (*Rheumatism 2006; 21: 37-40*)

Key Words: Cirrhosis, osteoporosis, DEXA

Giriş

Hepatik osteodistrofi, kronik karaciğer hastalığı olanlarda görülen osteometabolik hastalığın genel adı için kullanılan bir terimdir (1). Sirozlu hastalarda D vitamini eksikliğine bağ-

lı gelişen osteomalazi de görülmekle beraber osteopeni ve osteoporoz en sık rastlanan metabolik kemik hastalığıdır (2).

Son yıllarda siroz ve komplikasyonlarının tedavisinde ilerleme kaydedilerek hastaların yaşam sürelerinde artış sağlanmıştır. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı ile ilişki-

Yazışma Adresi: Dr.Özgür Ortancıl, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Kozlu, Zonguldak, Türkiye
 Tel: 0372 261 02 43/4140 Gsm: 0532 7273370 Fax: 0372 261 01 55 E-mail: ozgurortancil@yahoo.com

Not: 28 Eylül – 2 Ekim 2005 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 2. Ulusal Osteoporoz Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

li metabolik kemik hastalığı sonucu gelişen kırık ve diğer komplikasyonların insidansı artmıştır (1). Sirozlu hastalarda vertebral kırıklar en sık tanımlanan kırıklar olmakla birlikte ileri yaşlarda hayatta kalan az sayıda hastada kalça kırığı en sık rastlanan kırıktır (3).

Osteoporoz öncelikle kolestatik karaciğer hastalığında tanımlanmakla birlikte yapılan çalışmalarda alkolik, otoimmün ve viral karaciğer hastalıklarında da ortaya çıktığı bildirilmiştir (4, 5). Kronik karaciğer hastalığında nutrisyon bozukluğu, kalsiyum ve D vitamini eksikliği, kas kütlesinde azalma, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), inaktivite, hipogonadizm ve diğer hormonal bozukluklar, kortikosteroid kullanımı ve kronik kolestazis osteoporoz gelişiminden sorumlu risk faktörleridir (4).

Sirozlu hastalarda osteoporoz oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda kemik rezorpsiyonunda artış saptanırken (yüksek döngülü osteoporoz) diğer çalışmalarda ise kemik yapımında azalma (düşük döngülü osteoporoz) olduğu gösterilmiştir (6). Kalsiyum ve D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizm bazı hastalarda görülen kemik döngüsündeki artışın nedeni olarak düşünülmektedir (7). Aynı şekilde TNF ailesinin bir üyesi olan ve osteoklast farklılaşmasını inhibe eden osteoprotegerinin karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yapımının azalması sonucu osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olduğu düşünülmektedir (8). Bazı veriler ise düşük kemik formasyon hızı ile sonuçlanan osteoblastik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (9, 10). Osteoblast fonksiyon bozukluğunun sirozlu hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi trofik faktörlerdeki azalmaya veya bilirubin gibi büyüme inhibitörlerinin fazla miktarda bulunmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (11). Sirozlu hastalarda osteoporoz tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda östrojen ve bifosfanatların etkili olduğu bildirilmektedir (12, 13). Fakat bu ajanların sirotik hastalarda kırık riskinde azalma sağlayıp sağlamadığına dair veri mevcut değildir (3).

Bilgimiz dahilinde literatürde sirozlu hastaların dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ölçümünde distal radius bölgesi değerlendirilmemiş, osteoporoz tanısı lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada sirozlu hastalarda hem lomber vertebra ve femur, hem de önkol bölgelerinde osteoporoz sıklığının saptanması, osteoporozun hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğinde Ağustos 2002-Nisan 2004 tarihleri arasında takip edilen; klinik, biyokimyasal kriterler ve görüntüleme yöntemi ile siroz tanısı almış 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç (kortikosteroid, levotiroksin, kalsiyum ve D vitamini preparatları, antikonvülzan ilaç, heparin) kullanımı, endokrin bozukluğu, anoreksi ve protein-kalori malnutrisyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşları, hastalık süreleri kaydedildi.

Karaciğer hastalığının şiddeti iki klinik parametre (ensefalopati ve asit) ve 3 biyokimyasal parametreyi (bilirubin, albumin, INR) temel alan Child-Pugh klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı. Bu klasifikasyonda skorlama 5-15 arasında olmaktadır ve sirozun şiddeti ile skor yükselmektedir. Bu skorlar daha sonra Child-Pugh A (5-6), B (7-9) veya C (10-15) olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır (14).

KMY ölçümleri Hologic QDR 4500W (Hologic, Inc Bedford, USA) DEXA cihazı ile lomber anteroposterior (AP) vertebra (L1-L4), sol femur (total) ve sol önkol bölgelerinden yapıldı. Önkol KMY ölçümünde 1/3 distal radius bölgesi değerlendirilmeye alındı. 28 hastanın 21'inden önkol DEXA ölçümü yapıldı. KMY değerleri g/cm², T ve Z skoru olarak kaydedildi. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından ve sekonder osteoporoz tanısında destekleyici bir veri olması nedeniyle, KMY verilerinin kendi yaş ve cinsiyet grubu ile karşılaştırılması sonucu elde edilen Z skorları da değerlendirilmeye alındı. Hastaların T skoru değerleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre normal (>-1), osteopeni (T≤-1 ve >-2,5) veya osteoporoz (≤-2,5) olarak sınıflandırıldı (15).

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc) programı kullanıldı. İkili grupların ortalamalarının karşılaştırılması Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılması Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı. Ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Testlerde anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 15'i (%53.6) erkek, 13'ü (%46.4) bayandı. Yaş ortalamaları 58.3±14.8 (28-79) yıl idi. (erkek: 54.7±15 yıl, kadın: 62.5±13.9 yıl). Ortalama hastalık süreleri 3.6±3.5 (1-14) yıl olarak saptandı. Hastaların demografik verileri ve Child-Pugh sınıflandırmasına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil olan kadın hastaların 2'si (%15.4) premenopozal, 11'i (%84.6) ise postmenopozal dönemdedi.

KMY değerlendirmesinde lomber vertebra, femur veya önkol ölçümlerinin en az birinde hastaların 14'ünde (%50) osteoporoz, 12'sinde (%42.86) ise osteopeni saptandı. Hastaların 2'sinde (%7.14) ise tüm bölgelerde KMY ölçümü normal sınırlarda idi. Bölgelere göre osteoporoz sıklığı Tablo 2'de, KMY değerleri, T ve Z skorları ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik parametreleri

	Hastalar (n = 28)
Cinsiyet (E/K)	15/13
Yaş (yıl)	58.3 ± 14.8
Hastalık süresi (yıl)	3.6 ± 3.5
Child-Pugh klasifikasyonu	
Child A	4 (%14.3)
Child B	14 (%50)
Child C	10 (%35.7)

Tablo 2. Kadın ve erkekte bölgelere göre osteoporoz sıklığı

	Osteoporoz sıklığı		
	Lomber vertebra	Femur	Önkol
Kadın	3/13 (%23.1)	3/13 (%23.1)	3/9 (%33.3)
Erkek	7/15 (%46.7)	3/15 (%20,0)	6/12 (%50.0)
Toplam	10/28 (%35.7)	6/28 (%21.4)	9/21 (%42.9)

Tablo 3. Hastaların KMY değerleri, T ve Z skorları

	Ortalama±SD
Lomber vertebra KMY (g/cm ²)	0.826±0.179
Total femur KMY (g/cm ²)	0.878±0.193
1/3 distal radius KMY (g/cm ²)	0.604±0.139
Lomber vertebra T skoru	-1.9±1.7
Total femur T skoru	-1.1±1.3
1/3 distal radius T skoru	-2.3±1.6
Lomber vertebra Z skoru	-1.1±1.5
Total femur Z skoru	-0.3±1.2
1/3 distal radius Z skoru	-1.2±1.5

KMY- kemik mineral yoğunluğu

Child A, B ve C gruplarının KMY, Z ve T skorları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastalık süresi ile vertebra ($r=-0.053$, $p=0.790$), femur ($r=0.302$, $p=0.119$) ve önkol ($r=-0.236$, $p=0.303$) Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastalık süresi ile vertebra ($r=-0.071$, $p=0.721$) ve femur ($r=0.090$, $p=0.650$) T skorları arasında korelasyon saptanmazken önkol ($r=-0.486$; $p=0.025$) T skoru arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Tartışma

Osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen kırık genel popülasyonda önemli bir sağlık problemidir. Elli yaş ve üzerinde beklenen osteoporoz sıklığı bayanlarda %13-18, erkeklerde %3-6'dır (16). Osteoporoz sirozlu hastalarda %20-50 sıklıkta saptanmaktadır (3). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer oranlarda osteoporoz saptandı (vertebrada %35.7, femurda % 21.4 ve önkolda % 42.9). Bu oranlar sağlıklı popülasyonda saptanan osteoporoz oranlarına göre oldukça yüksektir. Çalışmamıza dahil olan kadın hastaların büyük bölümünün postmenopozal dönemde olması yanında kronik karaciğer hastalıklarının bulunması, KMY değerlerinin postmenopozal kadınlara göre daha düşük saptanmasına yol açmış olabilir. Fakat sonucun kontrollü ve daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Yapılan çalışmalarda osteoporoz gelişiminde hastalık süresinin etkili olduğu bildirilmiştir (9, 11, 17, 18). Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ile önkol KMY arasında negatif korelasyon saptandı, femur ve vertebra KMY'leri ile hastalık süresi arasında korelasyon mevcut değildi. Sirozlu hastalarda D vitamini metabolizmasında bozukluk ve sekonder

hiperparatiroidi patogeneizde rol alan önemli faktörlerdir. Hiperparatiroidide öncelikle kortikal kemik (en sık önkol, daha az oranda femur) etkilenirken, trabeküler kemik (lomber vertebra) daha nadir olarak tutulur (19). Bizim çalışmamızda da önkol KMY değerleri diğer bölgelere göre daha düşük saptandı. Önkol KMY değerleri ile hastalık süresi arasındaki negatif ilişki de oluşan sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir. Fakat biz parathormon (PTH) ve D vitamini düzeylerini çalışmamızda değerlendiremedik. Bu nedenle saptadığımız sonuçların KMY ölçümü yanında PTH ve D vitamini gibi belirteçlerin de incelendiği çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Hastalık şiddeti ile KMY arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda hastalık şiddetinde artışla birlikte KMY değerlerinde düşme saptanırken (17, 18, 20, 21), bazı çalışmalarda bu ilişki bulunmamıştır (4, 9). Ninkovic ve ark'ın 243 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da hastalık şiddeti ile KMY arasında ilişki saptanmadı.

Bilindiği gibi kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde DEXA yöntemi en sık kullanılan yöntemdir ve KMY ölçümü standart olarak lomber vertebra ve femurdan yapılmaktadır. Bunun yanında önkol gibi periferik bölgelerden de değerlendirme mümkündür (22). Ön koldan periferik DEXA ölçümünün aksial iskelet ölçümüne göre birtakım avantajları vardır. Çevre yumuşak dokunun az olması nedeniyle radius ve ulna KMY'leri ölçümünün duyarlılığı yüksektir (23). Ayrıca önkol DEXA ölçümü aksial iskelete göre daha basit, radyasyon dozu daha düşük ve daha az zaman alan bir tetkiktir (24). Diamond ve ark'ın 115 hastada single foton absorpsiyometri ile lomber vertebra ve önkol ölçümü yaptıkları bir başka çalışmada hastaların %16'sında lomber bölgede, %23'ünde ise önkolda osteoporoz ($>2SD$) saptanmıştır (25). Bilgimiz dahilinde literatürde sirozlu hastaların DEXA ölçümünde distal radius bölgesi değerlendirilmemiş, osteoporoz tanısı lomber vertebra ve femur KMY ölçümleri ile ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında siroz hastalarında, asit gibi femur ve lomber DEXA ölçümleri için uygun pozisyonlama yapılamayan durumlarda osteoporoz tedavisinin planlanması ve takibinde önkol DEXA ölçümü kullanılabilir.

Osteoporoz sirozlu hastalarda %20-50 sıklıkta saptanmaktadır ve %5-20 oranda kırık görülmektedir (3). Bu nedenle siroza bağlı gelişen osteoporoz önemli bir morbidite nedenidir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak hastaların %50'sinde osteoporoz saptandı. Hastalıkları nedeniyle zaten sedanter yaşayan bireylerde osteoporoz sonucu oluşan kırıklar, hastaların immobilité düzeylerinin ve sürelerinin artmasına ve ağrı, deformite ve immobilité sonucu yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olacaktır. Her iki hastadan birinde osteoporoz olma ihtimali göz önünde bulundurularak bu hastalarda erken tanı ve tedavi ile kırıkların oluşumu önlenmelidir.

Kaynaklar

1. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonca LM, Stabnov LM, do Carmo d Oliveira M, et al. Viral hepatitis B and C: Organ transplantation, treatment with interferon and metabolic bone disease. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16:1022-7.

2. Glasova H, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:938-48.
3. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 [Suppl 1]:1-9.
4. 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.
5. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease before liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:321-6.
6. McCaughan GW, Feller RB. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis* 1994; 12:223-31.
7. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103:855-60.
8. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38:395-400.
9. Guanabens N, Pares A, Marinosa L, Brancos A, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1356-62.
10. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7:137-42.
11. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-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; 28:695-9.
12. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:47-50.
13. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997; 113:219-24.
14. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
15. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
16. 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.
17. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42:573-7.
18. Pares A, Guanabens N, Rodes J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Hepatol* 2005; 17:311-5.
19. Cormier C. Parathyroid hormone in osteoporosis. *Presse Med* 2006; 35:495-501.
20. Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 987-94.
21. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Loof L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1999; 31:84-90.
22. Saleh MM, Jorgensen HL, Lauritzen JB. Odds ratios for hip and lower forearm fracture using peripheral bone densitometry; a case-control study of postmenopausal women. *Clin Physiol Func Im* 2002; 22:58-63.
23. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Non-invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11:707-30.
24. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? *Osteoporos Int* 2003; 14:688-93.
25. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gout* 1990; 31:82-7.