

# Diferente evolución de la esclerostina sérica respecto de otros marcadores de remodelado óseo en el primer año tras un trasplante hepático

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000100005>

Martín González A<sup>1</sup>, Allo Miguel G<sup>1</sup>, Aramendi Ramos M<sup>2</sup>, Librizzi S<sup>1</sup>, Jiménez C<sup>3</sup>, Hawkins F<sup>1</sup>, Martínez Díaz-Guerra G<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología

<sup>2</sup> Servicio de Análisis Clínicos

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía General

Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid (España)

Fecha de recepción: 08/07/2018 - Fecha de aceptación: 27/11/2018

Trabajo premiado con una beca para asistir al 39º Congreso de la ASBMR (Denver, 2017)

## Resumen

**Objetivo:** Nuestro estudio tiene como objetivo principal valorar la evolución de los niveles de esclerostina en pacientes con trasplante hepático, e investigar su relación con otros marcadores de remodelado óseo.

**Material y método:** Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron 83 pacientes con trasplante hepático. Se determinaron los valores de esclerostina,  $\beta$ -crosslaps, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y proteína C reactiva la semana anterior al trasplante y posteriormente, a los 1, 3, 6 y 12 meses. Se determinaron basalmente la 25 hidroxivitaminas D y la paratohormona. En cada revisión se evaluó la existencia de fracturas. La evolución de los marcadores respecto del valor basal se determinó mediante la prueba t-Student. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados:** 56 varones y 27 mujeres (edad media:  $56,2 \pm 10,4$  años). Los niveles basales de esclerostina ( $0,76 \pm 0,35$  ng/ml) disminuyeron de forma significativa precozmente ( $0,55 \pm 0,22$  ng/ml en el primer mes,  $p=0,034$ ), tendencia que se mantuvo hasta los 12 meses ( $0,62 \pm 0,22$  ng/ml,  $p=0,047$ ). Al contrario, los niveles basales de osteocalcina ( $17 \pm 10,3$  ng/ml) y  $\beta$ -crosslaps ( $0,44 \pm 0,3$  ng/ml) se incrementaron significativamente a lo largo del estudio; en el caso de la osteocalcina, hasta los 12 meses ( $37,27 \pm 26,84$  ng/ml,  $p<0,01$ ) y el  $\beta$ -crosslaps, hasta los 6 meses ( $0,62 \pm 0,34$  ng/ml,  $p<0,01$ ), con un descenso posterior ( $0,47 \pm 0,31$  ng/ml,  $p=0,2$ ).

**Conclusiones:** Tras el trasplante hepático existe un descenso de los niveles de esclerostina, opuesto a la elevación de otros marcadores de remodelado,  $\beta$ -crosslaps y osteocalcina. Son necesarios más estudios para determinar si estos cambios tienen un impacto en la aparición de osteoporosis en pacientes sometidos a trasplante.

**Palabras clave:** esclerostina, trasplante hepático, resorción ósea, formación ósea, deficiencia de vitamina D.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de órgano sólido constituye una alternativa eficaz en el estadio final de múltiples enfermedades crónicas, incrementando la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, dicha mejoría se asocia con ciertas complicaciones, como una mayor incidencia de osteoporosis y un riesgo aumentado de fracturas<sup>1</sup>. Numerosos estudios han concluido que existe una pérdida de masa ósea tras el trasplante, más marcada entre los tres y seis primeros meses, que se prolonga hasta un año después del mismo. Posteriormente existe una estabilización e incluso recuperación de la masa ósea en los dos años posteriores<sup>2-4</sup>.

El trasplante hepático se considera un factor de riesgo independiente para desarrollar osteoporosis<sup>1-3</sup>. En el caso de los pacientes con un injerto hepático, la incidencia de fractura se estima entre un 10-43%<sup>1</sup>, siendo la localización más frecuente la columna vertebral<sup>2-4</sup>. Entre los factores que contribuyen al aumento de riesgo de osteoporosis y fracturas en estos pacientes se encuentran: el tratamiento prolongado con inmunosupresores (principalmente los inhibidores de la calcineurina)<sup>2,5-8</sup> y glucocorticoides<sup>9,10</sup>, la deficiencia de vitamina D (muy habitual por la existencia de malnutrición) y las alteraciones en la función hepática evidenciadas en la mayoría de los pacientes con cirrosis<sup>1-3</sup>.



Correspondencia: Gonzalo Allo Miguel (gonzaloallo.endo@gmail.com)

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo ofrecen información basada en la predicción dinámica del mismo, siendo su aplicación clínica más aceptada a la evaluación de la respuesta terapéutica con antirresortivos<sup>11,12</sup> y su potencial relación con el riesgo de fractura. Sin embargo, en el momento actual no existe consenso respecto a la determinación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo en los pacientes con trasplante hepático<sup>3</sup>. La esclerostina (ESC) es una proteína sintetizada por el osteocito que tiene un papel central en la regulación del remodelado óseo, ya que, simultáneamente, actúa como regulador negativo de la formación ósea y estimula la resorción ósea a través del RANK-ligando<sup>13</sup>. Su utilidad como marcador bioquímico de remodelado óseo, en particular en pacientes trasplantados hepáticos, no ha sido establecida.

Así, nuestro estudio tiene como objetivo principal valorar la evolución de los niveles de esclerostina en pacientes con trasplante hepático y, por otro lado, investigar su relación con otros marcadores de remodelado óseo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y selección de pacientes

Se trata de un estudio observacional prospectivo, desarrollado desde el año 2015 al 2017, en un único centro: el Hospital Universitario 12 de Octubre (Unidad de Metabolismo Óseo del Servicio de Endocrinología y Nutrición). Se incluyeron 83 pacientes caucásicos, cumpliendo la condición de ser candidatos a un trasplante hepático (independientemente de la etiología de la hepatopatía). Los pacientes que hubiesen recibido fármacos que pudiesen interferir en el remodelado óseo previamente al trasplante fueron excluidos. El Comité Ético del centro aprobó la realización del estudio y se obtuvo un consentimiento informado firmado de todos los participantes. En todos los pacientes se empleó una pauta descendente de esteroides hasta una dosis de prednisona de mantenimiento de 20 mg durante los seis primeros meses (como parte del protocolo habitual de trasplante del centro). Se determinaron los valores de ESC,  $\beta$ -crosslaps (CTX), fosfatasa alcalina ósea (FA), osteocalcina (OC) y proteína C reactiva (PCR) la semana anterior al trasplante y posteriormente, a los 1, 3, 6 y 12 meses. La determinación de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] y paratohormona intacta (PTH) se realizó basalmente. Así mismo, en cada una de las revisiones se evaluó la existencia de fracturas.

### Determinaciones bioquímicas

Las muestras de suero de los pacientes se obtuvieron entre las 8:00 y las 9:00 horas, tras un ayuno nocturno, y se mantuvieron congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Los marcadores de metabolismo óseo incluyeron: OC (Cobas e602, electroquimioluminiscencia; rango de normalidad: 8-48 ng/ml) y FA (IDS, Roche Diagnostics, enzimoimmunoanálisis; rango de normalidad: 4,0-20,0 ng/ml) como parámetros de formación ósea, y CTX (Cobas e602, electroquimioluminiscencia; rango de normalidad: 0,200-0,704 ng/ml) como parámetro de resorción. Así mismo, se determinó la ESC mediante enzimoimmunoensayo (Human Sclerostin, TECO Medical Group; rango de normalidad: 0,22-1,1 ng/ml). Los niveles de PTH se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (Cobas e602; rango de normalidad: 7,0-57,0 pg/ml). Los niveles séricos de 25(OH)D se determinaron mediante quimioluminiscencia (Architect 2000, Abbot Diagnostics). A pesar de no existir actualmente un criterio sobre los niveles séricos óptimos de

25(OH)D, la mayoría de los autores definen como deficiencia de la misma valores por debajo de 20 ng/ml. Niveles séricos entre 21 y 29 ng/ml pueden ser considerados como insuficiencia relativa, y superiores a 30 ng/ml indican suficiencia de la misma<sup>14</sup>. La determinación de PCR se realizó mediante inmunoturbidimetría (C-Reactive Protein Gen.3, Roche Diagnostics, rango de normalidad inferior a 0,1-0,5 mg/dl).

### Fracturas

En cada una de las revisiones realizadas a los pacientes se evaluó la existencia de fracturas mediante anamnesis clínica realizada al paciente y reevaluación de factores de riesgo para las mismas. En el caso de sospecha de fracturas osteoporóticas asintomáticas o paucisintomáticas (como son los aplastamientos vertebrales) se realizó una radiografía dorsolumbar<sup>15</sup>.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico ha sido realizado mediante *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS (versión 21.0; IBM, Armonk, Nueva York, EE.UU.). Se confirmó la distribución normal mediante el test de *Shapiro Wilks*. La evolución de los marcadores respecto del valor basal se determinó mediante la prueba t-Student. Todos los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (SD). Un valor de p inferior a 0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Un total de 83 pacientes receptores de un trasplante hepático (56 varones y 27 mujeres) se incluyeron en el estudio. La edad media de los pacientes fue de  $56,2 \pm 10,4$  años. El peso medio del grupo era de  $72,1 \pm 18,7$  kg y su IMC de  $27,7 \pm 7,5$  kg/m<sup>2</sup>.

### Evolución de los marcadores de remodelado óseo

Los niveles basales de ESC eran  $0,76 \pm 0,35$  ng/ml y disminuyeron de forma significativa precozmente ( $0,55 \pm 0,22$  ng/ml en el primer mes,  $p=0,034$ ), tendencia que se mantuvo hasta la finalización del estudio ( $0,62 \pm 0,22$  ng/ml,  $p=0,047$ ) (Tabla 1). No existieron diferencias significativas entre ambos sexos en la evolución del citado marcador. Los niveles de ESC no se correlacionaron con el desarrollo de fracturas. Por el contrario, los niveles de OC ( $17 \pm 10,35$  ng/ml) presentaron un aumento progresivo y significativo a partir del 3<sup>o</sup> mes tras el trasplante ( $31,85 \pm 26$  ng/ml,  $p<0,01$ ), que se mantuvo hasta el final del período de seguimiento ( $37,27 \pm 26,84$  ng/ml,  $p<0,01$ ). En ambos sexos, la evolución de los niveles OC fue similar.

En relación al CTX, los niveles previos al trasplante eran de  $0,44 \pm 0,35$  ng/ml. Al mes del trasplante se observó un incremento significativo ( $0,81 \pm 0,47$  ng/ml,  $p<0,01$ ) que persistía hasta los 6 meses ( $0,62 \pm 0,34$  ng/ml,  $p<0,01$ ) comparado con el nivel basal. A los 12 meses se objetivó un descenso marcado de CTX hacia el valor previo al trasplante ( $0,47 \pm 0,31$  ng/ml,  $p=0,2$ ). No hubo diferencias en cuanto a la evolución de CTX entre ambos sexos pero, desde el tercer mes, el grupo de mujeres presentaba niveles significativamente más elevados que los varones ( $0,94 \pm 0,62$  ng/ml y  $0,61 \pm 0,34$  ng/ml, respectivamente,  $p<0,01$ ). Los niveles de FA presentaron discretas variaciones a lo largo del estudio, sin evidenciar cambios significativos en ninguna de las determinaciones (Tabla 1), ni diferencias entre ambos sexos.

**Tabla 1. Evolución de la esclerostina y del resto de los marcadores de remodelado óseo a lo largo del estudio (media  $\pm$  desviación estándar)**

	Basal	1º mes	3º mes	6º mes	12º mes
<b>OC (ng/ml)</b>	17 $\pm$ 10,35	17,95 $\pm$ 12,40	31,85 $\pm$ 26	35,75 $\pm$ 32,63	37,27 $\pm$ 26,84
<b>FA (ng/ml)</b>	34,87 $\pm$ 17,8	30,16 $\pm$ 13,77	27,97 $\pm$ 11,93	42,07 $\pm$ 21,23	31,05 $\pm$ 11,41
<b>CTX (ng/ml)</b>	0,44 $\pm$ 0,35	0,81 $\pm$ 0,47	0,72 $\pm$ 0,48	0,62 $\pm$ 0,34	0,47 $\pm$ 0,31
<b>ESC (ng/ml)</b>	0,76 $\pm$ 0,35	0,55 $\pm$ 0,22	0,63 $\pm$ 0,23	0,63 $\pm$ 0,30	0,62 $\pm$ 0,22

OC: osteocalcina; FA: fosfatasa alcalina; CTX:  $\beta$ -crosslaps; ESC: esclerostina.

No se evidenciaron correlaciones estadísticamente significativas entre los diferentes marcadores de metabolismo óseo del estudio.

### Vitamina D y PTH

En el momento del trasplante, los niveles de 25(OH)D se encontraban en el rango de deficiencia: 10,4 $\pm$ 6,5 ng/ml. El 82,1% de los pacientes presentaban deficiencia (niveles de 25(OH)D <20 ng/ml) y el 17,9% niveles de insuficiencia relativa. En cuanto a la PTH, el valor medio inicial se encontraba levemente por encima del límite alto del rango de normalidad (78,8 $\pm$ 52 pg/ml). No se evidenciaron correlaciones de interés entre los valores séricos de PTH y 25(OH)D y los marcadores de remodelado óseo incluidos en el estudio.

### Inflamación

Los niveles de proteína C reactiva (PCR) se encontraban elevados antes del trasplante (4,77 $\pm$ 3,8 mg/dl). Tras la intervención, se evidenció un descenso progresivo y significativo durante los 3 primeros meses del estudio, hasta una cifra de 1,3 $\pm$ 3,5 mg/dl ( $p$ <0,005).

### Fracturas

A lo largo del año de seguimiento se objetivaron 3 fracturas: un aplastamiento vertebral y 2 fracturas de Colles (una de ellas tras un traumatismo en un accidente). No existió ninguna correlación estadísticamente significativa entre el desarrollo de fractura tras el trasplante y los diferentes marcadores de metabolismo óseo.

### DISCUSIÓN

En los últimos años se ha propuesto que la ESC, glicoproteína de 213 aminoácidos secretada por el osteocito, la que produce una inhibición de la formación ósea mediante supresión de la vía de señalización intracelular Wnt/ $\beta$ -catenina, podría ser un biomarcador de importancia central en la evaluación del remodelado óseo<sup>16</sup>. Sin embargo, existe poca información acerca de los niveles de ESC después de un trasplante de órgano sólido, aunque los pacientes sometidos a dicho procedimiento sufren con elevada frecuencia osteoporosis y, en particular, fracturas vertebrales. Así, en un estudio realizado en biopsias óseas de pacientes sometidos a distintos tipos de trasplante (riñón, hígado, corazón) se ha descrito un aumento en la expresión de ESC evaluada mediante inmunohistoquímica<sup>17</sup>.

En el presente estudio prospectivo observacional se ha pretendido valorar la evolución de los niveles de es-

clerostina (ESC) y otros marcadores de remodelado óseo durante 12 meses después de un trasplante hepático. Nuestros resultados muestran un descenso significativo de los niveles séricos de ESC, en contraposición con un aumento del resto de marcadores de remodelado (OC y CTX).

Estos resultados son similares a los descritos en pacientes con trasplante renal, en los que se observa un descenso acusado (30-60%) de los niveles séricos de ESC después del trasplante<sup>18,19</sup>, especialmente en los 2 primeros meses tras la intervención. En nuestro estudio el descenso más marcado también se produce en el primer mes. Hasta el momento, no se ha podido establecer una relación entre los niveles de ESC en pacientes con trasplante renal y el riesgo de fracturas o de eventos cardiovasculares, aunque sí con la presencia de calcificaciones vasculares<sup>20</sup>.

En el trasplante renal se plantea que uno de los factores fundamentales que justifican el descenso inicial de la ESC podría ser una pérdida aumentada de la misma por la orina, debido a una disfunción tubular por sobrecarga, típica del período inicial posterior al trasplante<sup>21</sup>. En el caso del hígado, estudios previos han demostrado que en ciertas patologías que pueden precisar de la realización de un trasplante, como la cirrosis biliar primaria, los pacientes presentaban niveles de esclerostina aumentados<sup>22</sup>. Entre los posibles factores que justificarían el descenso inicial de la ESC podrían encontrarse la mejoría de la situación pro-inflamatoria tras la cirugía y la inmunosupresión.

En cuanto a la inflamación, en nuestro estudio los niveles de PCR se encontraban basalmente elevados y disminuyeron significativamente a lo largo del año (pese a que no se objetivó correlación entre el valor de la ESC y el de la PCR). Sin embargo, en la literatura existen ejemplos en los que no se ha confirmado la posible relación entre la ESC y la inflamación. Así, en un estudio previo en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de TNF (factor de necrosis tumoral) no se evidenció ningún efecto del tratamiento antiinflamatorio sobre los niveles de ESC<sup>23</sup>.

El descenso de la ESC objetivado en los pacientes de nuestro estudio podría ser una de las causas que justifiquen la mejoría en el metabolismo mineral tras la intervención, al igual que se ha planteado en los pacientes sometidos a un trasplante renal<sup>18,19</sup>. Una de las hipótesis propuestas es que los cambios en la ESC reflejarían la optimización en el funcionamiento del osteocito tras el trasplante<sup>24</sup>.

En un estudio realizado previamente en trasplantes renales, los varones presentaban un nivel similar de ESC que las mujeres antes de la intervención<sup>17</sup>. De forma similar, en nuestro estudio no observamos ninguna diferencia entre las concentraciones séricas de ESC en ambos sexos, ni al inicio del estudio ni durante el seguimiento.

Respecto al resto de marcadores del remodelado óseo, en nuestro estudio se objetivó un incremento de los marcadores de formación ósea (OC), así como de los de resorción ósea (CTX). Dichos resultados son coherentes con los ya presentados en la literatura, tras el trasplante hepático<sup>25</sup>. Recientemente, se ha objetivado incremento de CTX y del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP) a los 6 meses del trasplante hepático<sup>25</sup>. Estos resultados, similares a los de nuestro grupo, parecen confirmar la existencia de un elevado remodelado óseo en los pacientes sometidos a un trasplante. En este contexto, es necesario destacar la influencia de los esteroides (como parte del tratamiento tras el trasplante) favoreciendo la resorción y suprimiendo la formación ósea, especialmente durante los seis primeros meses tras la intervención<sup>9,10</sup>.

Además de la determinación de marcadores de remodelado óseo, en nuestro estudio también se ha confirmado la existencia de una tasa elevada de deficiencia de 25(OH)D previa al trasplante (82,1%). Tras una suplementación adecuada se objetivó una mejoría significativa de los niveles de 25(OH)D, hasta situarse el valor medio en rango de insuficiencia. De manera paralela se objetivaron niveles levemente elevados de PTH (en contexto probable de hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D) antes de la cirugía, con una normalización a los 12 meses, tras la mejoría en las cifras de 25(OH)D. Son múltiples los factores que influyen en los niveles insuficientes de 25(OH)D previa-

mente al trasplante: estado proinflamatorio, mayor prevalencia de desnutrición, pérdida de la contribución hepática por la hidroxilación de su precursor, etc.<sup>3</sup> En varios estudios previos se han evidenciado tasas elevadas de deficiencia de 25(OH)D, aunque no tan elevadas como las mostradas en nuestra cohorte. Así, en un grupo de pacientes sometidos a un trasplante hepático se objetivó una tasa de deficiencia de 25(OH)D del 37%, con una mejoría a los 6 meses, situándose la tasa de deficiencia en el 17%<sup>25</sup>.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas. En primer lugar, la existencia de un tamaño muestral óptimo (n=83). Así mismo, se trata de un estudio longitudinal y prospectivo. Finalmente, es el primer estudio que incluye la determinación de la ESC tras el trasplante hepático. Pese a ello, el estudio presenta ciertas limitaciones. No se evaluó la densidad mineral ósea, ni la etiología de la hepatopatía que motivó el trasplante. Por otro lado, el bajo número de fracturas observadas no permite extraer conclusiones acerca del impacto real de estos cambios sobre el riesgo de osteoporosis post-trasplante<sup>26</sup>.

En resumen, nuestros resultados encuentran un descenso de los niveles de ESC después del trasplante hepático, que va en sentido opuesto a las variaciones observadas en otros marcadores de remodelado como CTX y OC.

La deficiencia de 25(OH) vitamina D pre-trasplante es elevada y mejora tras suplementación. Son necesarios más estudios para determinar si estos cambios tienen un impacto relevante en la aparición de osteoporosis o enfermedades cardiovasculares a largo plazo en pacientes sometidos a trasplante.

**Financiación: El estudio recibió una dotación económica dentro del proyecto PIE 13/00045. Instituto de Salud Carlos III.**



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Lan GB, Lan GB, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:413169.
2. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Custódio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):484-92.
3. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):52-64.
4. Premaor MO, Das TK, Debiram I, Parker RA, Ninkovic M, Alexander GT, et al. Fracture incidence after liver transplantation: results of a 10-year audit. *QJM.* 2011;104(7):599-606.
5. Marcén R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocaña J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study. *Transplantation.* 2006;81(6): 826-31.
6. 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(2):83-6.
7. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation.* 1998;65(2):275-8.
8. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res.* 1995;10(1):132-8.
9. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:73-81.
10. Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci.* 2004;75(24):2879-95.
11. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res.* 1997;12: 1083-91.
12. Bauer DC, Black DM, Boussein ML, Lui LY, Cauley JA, de Papp AE, et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: a meta-regression. *J Bone Miner Res.* 2018;33(4):634-42.
13. Sølling ASK, Harsløf T, Langdahl B. The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10 (5-6):105-15.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
15. Bousson V, Royer M, Cortet B. Osteoporotic fractures: challenging cases and diagnostic pitfalls. *Joint Bone Spine.* 2012;79(Suppl 2):S91-5.
16. Weivoda MM, Oursler MJ. Developments in sclerostin biology: regulation of gene expression, mechanisms of action, and physiological functions. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):107-14.
17. Pereira RC, Valta H, Tumber N, Salusky IB, Jalanko H, Mäkitie O, et al. Altered osteocyte-specific protein expression in bone after childhood solid organ transplantation. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0138156.
18. Makówka A, Głyda M, Majewska ER, Nowicki M. Varying patterns of biomarkers of mineral and bone metabolism after kidney transplantation. *Horm Metabolism Res.* 2017;49(8): 618-24.
19. Evenepoel P, Claes K, Viaene L, Bammens B, Meijers B, Naesens M, et al. Decreased circulating sclerostin levels in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2016;100:2188-93.
20. Jørgensen HS, Winther S, Dupont L, Bøttcher M, Rejnmark L, Hauge EM, et al. Sclerostin is not associated with cardiovascular event or fracture in kidney transplantation candidates. *Clin Nephrol.* 2018;90(1):18-26.
21. Evenepoel P, Goffin E, Meijers B, Kanaan N, Bammens B, Coche E, et al. Sclerostin serum levels and vascular calcification progression in prevalent renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100: 4669-76.
22. Guañabens N, Ruiz-Gaspà S, Gifre L, Miquel R, Peris P, Monegal A, et al. Sclerostin expression in bile ducts of patients with chronic cholestasis may influence the bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1725-33.
23. Adami G, Orsolini G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, et al. Effects of TNF inhibitors on parathyroid hormone and wnt signaling antagonists in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:360-4.
24. Rojas R, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int.* 2003;63:1915-23.
25. Schreiber PW, Bischoff-Ferrari HA, Boggian K, Bonani M, van Delden C, Enriquez N, et al. Bone metabolism dynamics in the early post-transplant period following kidney and liver transplantation. *PLoS One.* 2018; 13(1):e0191167.
26. Nanda KS, Ryan EJ, Murray BF, Brady JJ, McKenna MJ, Nolan N, et al. Effect of chronic hepatitis C virus infection on bone disease in postmenopausal women. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(8):894-9.