

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονες απόψεις στην ηπατική οστεοδυστροφία

Η ηπατική οστεοδυστροφία (hepatic osteodystrophy, HO) αναφέρεται στην περιγραφή ευρέος φάσματος διαταραχών της οστικής σύνθεσης και της δομής, καθώς και στις συνακόλουθες επιπτώσεις τους σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο (κυρίως κίρρωση). Εκδηλώνεται συχνότερα ως οστεοπόρωση/οστεοπενία και σπανιότερα ως οστεομαλακία. Αρχικά, συσχετίστηκε με τις χολοστατικές παθήσεις του ήπατος. Όμως, τις τελευταίες δεκαετίες, το προσδόκιμο επιβίωσης των κίρρωτικών ασθενών αυξήθηκε όπως και ο αριθμός των επιτυχών μεταμοσχεύσεων ήπατος. Έτσι, αναδείχθηκε η παρουσία της HO σε όλες τις κατηγορίες κίρρωτικών, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία, σε ποσοστό 12–55%. Επίσης, οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα οστεοπόρωσης και καταγμάτων, που κυμαίνεται μεταξύ 15–27%, αποτελώντας σημαντική αιτία συννοσηρότητας και υποβάθμισης της ποιότητας ζωής τους, δεδομένου ότι η μακροχρόνια επιβίωσή τους έχει αυξηθεί σημαντικά. Η διάγνωση της HO αλλά και ο καθορισμός της βαρύτητάς της γίνεται με τη χρήση της διπλής ενέργειας απορροφησιμετρίας με ακτίνες X (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA). Ο πλέον συχνός και σοβαρός υπότυπος της HO είναι η οστεοπόρωση, που ορίζεται ως τιμή οστικής πυκνότητας (bone mass density, BMD) <2,5 σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο του νέου πληθυσμού ελέγχου (T score <-2,5). Ο έτερος υπότυπος, η οστεοπενία, ορίζεται ως τιμή T score μεταξύ -1 και -2,5, ενώ φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές T score >-1. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη διενέργεια ελέγχου της οστικής πυκνότητας στο σύνολο των ασθενών με κίρρωση και στους μεταμοσχευμένους. Μετά την τεκμηρίωση της HO, η αξιολόγηση του ασθενούς περιλαμβάνει έλεγχο των επιπέδων ασβεστίου και της βιταμίνης D, αξιολόγηση των φυλετικών και των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και απεικονιστικό έλεγχο με απλές ακτινογραφίες της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Το ασβέστιο, η βιταμίνη D και τα διφωσφονικά είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της HO.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατική οστεοδυστροφία (hepatic osteodystrophy, HO) αναφέρεται στη μεταβολική νόσο των οστών που παρατηρείται στην κίρρωση ήπατος και η οποία εκδηλώνεται κυρίως ως οστεοπόρωση/οστεοπενία και σπανιότερα ως οστεομαλακία.^{1,2}

Η κατάταξη της οστικής νόσου στην εκάστοτε υποκατηγορία καθορίζεται από τη βασική διαταραχή στον οστικό μεταβολισμό και κατ'επέκταση στην οστική δομή. Βάσει αυτού, οστεομαλακία είναι το νόσημα που προκύπτει από την έλλειψη ή τον παθολογικό μεταβολισμό της βιταμίνης D στους ενήλικες, οδηγώντας σε διαταραχή της μετάλλωσης της θεμέλιας ουσίας των οστών.³ Αντίθετα, η

οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής μάζας και διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής,⁴ ενώ παρατηρείται και αδυναμία μετάλλωσης. Ως τελικό αποτέλεσμα, προκύπτει ελάττωση της οστικής αντοχής και αύξηση της πιθανότητας σκελετικών καταγμάτων, ιδιαίτερα στο ισχίο, στη σπονδυλική στήλη και στον καρπό.

Η επίπτωση της HO στους κίρρωτικούς ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 12–55%, με περαιτέρω αύξηση στις χολοστατικές νόσους (προσεγγίζει το 60%),⁵ επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και ενδεχομένως και το προσδόκιμο επιβίωσης.⁶ Ο κίνδυνος κατάγματος στην κίρρωση, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, είναι διπλάσιος σε σχέση με εκείνον του υγιούς πληθυσμού, με ποσοστό που

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(5):596–609
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(5):596–609

Η. Μάνη,
Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Hepatic osteodystrophy:
Current views

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατική οστεοδυστροφία
Κίρρωση
Μεταμόσχευση ήπατος
Οστεοπόρωση

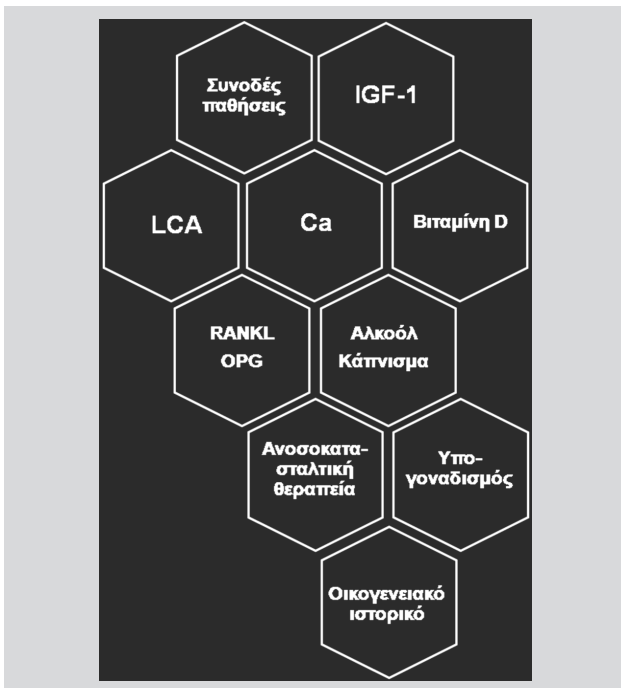
Υποβλήθηκε 2.1.2016
Εγκρίθηκε 8.1.2016

εκτιμάται σε 7–35%.⁶ Η ευρεία διακύμανση στην εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης ΗΟ και κατάγματος οφείλεται στην ετερογένεια των υπό μελέτη πληθυσμών αναφορικά με την ηλικία των ασθενών, την αιτία της ηπατικής νόσου και τη βαρύτητά της.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθογένεια της ΗΟ είναι περίπλοκη, ετερογενής και όχι απόλυτα κατανοητή (εικ. 1). Ως γενική αρχή, η διατήρηση της φυσιολογικής οστικής αρχιτεκτονικής εξαρτάται από την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ της επαγόμενης από τους οστεοκλάστες οστικής απορρόφησης, της επαγόμενης από τους οστεοβλάστες οστικής αναδόμησης και της επιτυχούς επιμετάλλωσης του οστεοειδούς στις θέσεις της αναδιαμόρφωσης. Ο κύριος μηχανισμός της οστικής νόσου στην κίρρωση είναι η μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, εκφραζόμενη ως μειωμένος ρυθμός σχηματισμού νέου οστού.⁷

Τα μέχρι τώρα δεδομένα καταδεικνύουν πληθώρα παραγόντων που συμβάλλουν στην εκδήλωση της ΗΟ. Στον γενικό πληθυσμό, η μεταβολική νόσος των οστών έχει



Εικόνα 1. Παράγοντες που συμμετέχουν στην εκδήλωση ηπατικής οστεοδυστροφίας (από Rouillard et al, τροποποιημένο και από López-Larramona et al, τροποποιημένο).^{7,8} IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (αυξητικός παράγοντας μιμούμενος την ινσουλίνη τύπου 1), LCA: Lithocholic acid (λιθοχολικό οξύ), RANKL: Receptor activator of nuclear factor κB ligand (συνδέτης του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κB), OPG: Osteoprotegerin (οστεοπροτεγερίνη), CA: Calcium (ασβέστιο).

σχετιστεί με την προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, το κάπνισμα, την κατάχρηση οιοσπνεύματος, την υποθρεψία αλλά και τις χολοστατικές νόσους του ήπατος (πίν. 1). Στους ηπατοπαθείς ασθενείς απαντώνται συχνά κάποιοι ή και όλοι οι ανωτέρω παράγοντες, ενώ σημαντική είναι και η επίδραση των ορμονών και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού, όπως αυτή εκδηλώνεται κυρίως μέσω των κυτταροκινών.⁸

Είναι γνωστό ότι οι διαταραχές στον μεταβολισμό των ορμονών του φύλου παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια από κίρρωση του ήπατος. Οι διαταραχές αυτές εκδηλώνονται κλινικά ως υπογοναδισμός στα δύο φύλα και ως θηλεοποίηση στους άνδρες.⁹ Ο υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (από Gatta et al, τροποποιημένο).⁹

Κλινικοί παράγοντες

Ηλικία
Μειωμένη οστική πυκνότητα
Υπερθυρεοειδισμός/υπερπαραθυρεοειδισμός
Γαστρεντερολογικές, αιματολογικές και χρόνιες ηπατικές παθήσεις
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Σακχαρώδης διαβήτης
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Υπογοναδισμός

Φάρμακα

Γλυκοκορτικοειδή
Βενζοδιαζεπίνες
Ηπαρίνη
Ανοσοκατασταλτικά
Αντιεπιληπτικά

Κοινωνικοί παράγοντες

Κάπνισμα
Κατάχρηση οιοσπνεύματος
Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
Καφεΐνη

Διατροφικοί παράγοντες

BMI < 19
Μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D
Πτωχή διατροφή
Ολική παρεντερική σίτιση

Γενετικοί παράγοντες

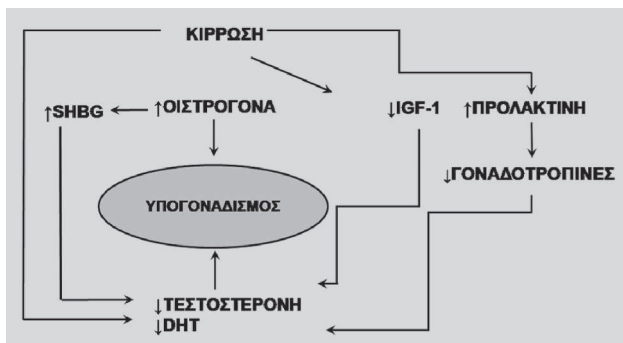
Γυναικείο φύλο
Καυκάσιοι και Ασιάτες
Οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων (μητέρα)

Πολυμορφισμοί γονιδίων των υποδοχών βιταμίνης D και του IGF-1

BMI: Body mass index (δείκτης μάζας σώματος), IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (αυξητικός παράγοντας μιμούμενος την ινσουλίνη τύπου 1)

τεστοστερόνης, ατροφία όρχεων (στο 50%), μειωμένη libido, ανικανότητα (75%) και στειρότητα. Η προέχουσα εκδήλωση της θηλεοποίησης των ανδρών είναι η γυναικομαστία, η οποία είναι παρούσα στο 50% των ασθενών με κίρρωση. Επίσης, παρατηρούνται αλλαγές κατανομής της τριχοφυΐας και μείωσή της. Οι εν λόγω κλινικές εκδηλώσεις, που κλιμακώνονται με τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας, αποδίδονται σε αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων (οιστραδιόλη) και σε χαμηλά της ολικής τεστοστερόνης (κυρίως του ελεύθερου κλάσματος) και της δεϋδροεπιανδροστερόνης.¹⁰ Αντίθετα, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών (της ωχρινοτρόπου [luteinizing hormone, LH] και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης [follicle-stimulating hormone, FSH]) είναι συνήθως φυσιολογικά ή και ελαφρώς αυξημένα. Η ερμηνεία της παρατηρούμενης παρέκκλισης των φυλετικών ορμονών από τις φυσιολογικές τιμές είναι πολυεπίπεδη (εικ. 2). Αδρά, μπορούν να αναγνωριστούν τέσσερις βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί: (α) Μειωμένη ικανότητα των γονάδων για παραγωγή φυλετικών ορμονών, (β) παθολογικός μεταβολισμός των ορμονών, (γ) αυξημένα επίπεδα μορίων που συνδέονται με τις φυλετικές ορμόνες και (δ) διαταραχή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

Ειδικότερα στην κίρρωση, η ανεπαρκής παραγωγή ορμονών από τις γονάδες αποδίδεται στην άμεση κυτταρική βλάβη εξ αιτίας της επίδρασης τοξικών ουσιών και στα μειωμένα επίπεδα μορίων που φυσιολογικά δρουν ως διεγέρτες της παραγωγής ορμονών, όπως ο αυξητικός παράγοντας μιμούμενος την ινσουλίνη τύπου 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) και η λεπτίνη. Επί πλέον, σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση έχει παρατηρηθεί διαταραχή της μορφολογίας των κυττάρων Leydig των όρχεων λόγω άμεσης τοξικής δράσης της αιθυλικής αλκοόλης στα κύτταρα αυτά. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι άνδρες με αλκοολική κίρρωση εμφανίζουν βελτίωση του υπογοναδισμού μετά



Εικόνα 2. Μηχανισμοί πρόκλησης υπογοναδισμού στην κίρρωση (από Eshraghian et al, τροποποιημένο).¹³ IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (αυξητικός παράγοντας μιμούμενος την ινσουλίνη τύπου 1), SHBG: Sex hormone binding globulin (σφαιρίνη που συνδέει τις φυλετικές ορμόνες), DHT: Dihydrotestosterone (διυδροτεστοστερόνη).

από τη διακοπή του οινοπνεύματος, εκτός από τις περιπτώσεις με ήδη εγκατεστημένη ατροφία των όρχεων.

Αναφορικά με τον μεταβολισμό των φυλετικών ορμονών, στην κίρρωση παρατηρείται αυξημένη περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα και ταυτόχρονα μείωση της αποδόμησης των οιστρογόνων από το ήπαρ.¹¹ Επί πλέον, η αύξηση των τιμών της ανδροστενδιόνης συμβάλλει περαιτέρω στην αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, λειτουργώντας ως υπόστρωμα της βιοσύνθεσής τους μέσω περιφερικής αρωματοποίησης.¹²

Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων επάγουν την παραγωγή της σφαιρίνης που συνδέει τις φυλετικές ορμόνες (sex hormone-binding globulin, SHBG) από το ήπαρ. Καθώς αυτή συνδέεται ισχυρά με την τεστοστερόνη, το βιολογικά ενεργό ελεύθερο κλάσμα τεστοστερόνης ελαττώνεται περαιτέρω. Έτσι, ενώ η ολική τεστοστερόνη πλάσματος μπορεί να είναι φυσιολογική ή ακόμη και ελαφρά αυξημένη, η τιμή του ελεύθερου κλάσματος της τεστοστερόνης, το οποίο είναι και το βιολογικά δραστικό, ανευρίσκεται συχνά μειωμένο.

Τέλος, η διαταραχή σε υποφυσιακό επίπεδο χαρακτηρίζεται από σχετικά χαμηλότερες από τις αναμενόμενες τιμές των γοναδοτροπινών. Παρά τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, τα επίπεδά τους εμφανίζονται ελαφρώς μόνο αυξημένα ή ακόμη και φυσιολογικά. Η αιτία της εν λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης δεν είναι σαφής. Ενδεχομένως, μέρος της διαταραχής να οφείλεται στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση που ασκούν τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και της προλακτίνης.

Ως τελικό αποτέλεσμα, τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης συμβάλλουν στην εμφάνιση οστεοπόρωσης, μέσω της αύξησης της διάρκειας ζωής των οστεοκλαστών και της μείωσης εκείνης των οστεοβλαστών.¹³

Στην παθογένεια της ΗΟ συμμετέχουν ακόμη ο IGF-1 και η λεπτίνη, αμφότερες ορμόνες, τα επίπεδα των οποίων μειώνονται στην κίρρωση. Τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1 σχετίζονται με την παθογένεια της οστεοπόρωσης σε ηλικιωμένους και σε άρρηνες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην ανακατασκευή των οστών και στη διατήρηση της οστικής μάζας.¹⁴ Τα επίπεδα του IGF-1 είναι μειωμένα στη μεθηπατιδική κίρρωση του ήπατος,¹⁵ σε βαθμό που σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής δυσλειτουργίας.^{16,17} Η λεπτίνη αυξάνει φυσιολογικά τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, οδηγώντας σε αύξηση εναπόθεσης οστού. Στους ασθενείς με χολοστατικά σύνδρομα, καθώς και σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια, παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα.¹⁸

Ιδιαίτερη σημασία στην παθογένεια της ΗΟ έχουν και οι ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στη χρόνια ηπατική

νόσο. Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν θεμέλιο λίθο στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων παθήσεων του ήπατος και στην πρόκληση ανοσοκαταστολής στη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος περίοδο. Η χρήση τους, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, όπως οι ανταγωνιστές της καλσινευρίνης, έχει ενοχοποιηθεί για μείωση της οστικής πυκνότητας (bone mass density, BMD). Τα κορτικοστεροειδή επιδρούν άμεσα στους οστεοκλάστες, αυξάνοντας τη διάρκεια ζωής τους,^{19,20} ενώ στους οστεοβλάστες ελαττώνουν τον σχηματισμό τους και επάγουν την απόπτωσή τους.²¹

Πρόσθετο ρόλο διαδραματίζουν οργανικές ουσίες, τα επίπεδα των οποίων μεταβάλλονται στην κίρρωση. Ειδικότερα, η έμμεση χολερυθρίνη εμποδίζει τη δράση των οστεοβλαστών σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες.²² Όμως, έρευνες σε ασθενείς με κίρρωση δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής, της άμεσης και της έμμεσης χολερυθρίνης με τη μείωση της BMD.²³ Ίσως να είναι πιο σημαντικός ο ρόλος του λιθοχολικού οξέος (lithocholic acid, LCA), παραγώγου του χηνοδεοξυχολικού οξέος από τον μεταβολισμό του από την εντερική χλωρίδα. Το εν λόγω παράγωγο μειώνει την επιβίωση των οστεοβλαστών και επιδρά στα μονοπάτια δράσης της βιταμίνης D, συνδεόμενο με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (vitamin D receptor, VDR). Τα σχετικά αποτελέσματα είναι συμβατά με τη μεγαλύτερη επίπτωση της ΗΟ στις χολοστατικές νόσους.²⁴

Επί πλέον, στην κίρρωση, η υποθρεψία και η δυσαπορρόφηση οδηγούν σε ποικίλης βαρύτητας έλλειψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων επάγοντας την εμφάνιση των ειδικών για την κάθε ανεπάρκεια κλινικών εκδηλώσεων. Από τις πλέον μελετημένες είναι η έλλειψη βιταμίνης D που παρατηρείται ευρέως σε ασθενείς με κίρρωση, ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η οποία σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.²⁵ Εκτιμάται ότι το 92% των ασθενών έχει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, με το 1/3 αυτών να παρουσιάζει σοβαρή έλλειψη (<7 ng/mL).²⁶ Τα χαμηλά επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25-hydroxy-vitamin D) οφείλονται κυρίως σε εντερική δυσαπορρόφηση, σε μεταβολές στην εντεροηπατική κυκλοφορία της και σε αυξημένη νεφρική της απέκκριση, παρά σε μειωμένη ικανότητα υδροξυλίωσής της στο ήπαρ. Η βιταμίνη D συμβάλλει καθοριστικά στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου του οργανισμού, ρυθμίζοντας την απορρόφηση και την αποβολή του από το πεπτικό σύστημα και τους νεφρούς, αντίστοιχα. Επί πλέον, ασκεί επίδραση στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, καθώς και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση. Πιο συγκεκριμένα, δρα ως ανοσορρυθμιστική ορμόνη ενεργοποιώντας τα μονοκύτταρα, διεγείροντας την κυτταρικά επαγόμενη ανοσία και επιδρώντας στην παραγωγή αντισωμάτων και στη σύνθεση κυτταροκινών. Επί

πλέον, ενισχύει τη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-β, TGF-β) και της ιντερλευκίνης-4 (interleukin-4, IL-4), ενώ έχει αρνητική ρύθμιση στη δράση της ιντερφερόνης-γ (interferon-γ, IFN-γ) και της ιντερλευκίνης-12 (interleukin-12, IL-12). Παράλληλα, ρυθμίζει και την παραγωγή του συνδέτη του υποδοχέα κυτταροκινών 5 (chemokine (C-C motif) ligand 5, CCR5). Με αυτόν τον τρόπο επηρεάζει έμμεσα τη στρατολόγηση, τη διαφοροποίηση και τη δράση των βοηθητικών και των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, ενώ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη συμμετοχή της στον μηχανισμό του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.²⁷ Όλες οι ανωτέρω δράσεις της βιταμίνης D ασκούνται μέσω του VDR, που εκφράζεται στα μονοκύτταρα, καθώς και στα Τ- και στα Β-λεμφοκύτταρα. Αν και η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίζεται αναμφίβολα με την ύπαρξη κίρρωσης, δεν είναι σαφές ποιο από τα ποικίλα μονοπάτια δράσης της συμμετέχει στην εμφάνιση της ΗΟ. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα θεωρείται πιθανό η συμβολή της να είναι έμμεση, μέσω της ανοσορρυθμιστικής της δράσης, καθώς στην παθογένεια της ΗΟ έχουν περιληφθεί διάφορες κυτταροκίνες, μεταξύ των οποίων ο TNF-β, ο TNF-α και ο CCR5.

Ο ανοσορρυθμιστικός ρόλος της βιταμίνης D ερμηνεύει και την πιθανή δράση της ως αναστολέα της ίνωσης.²⁸ Η βιταμίνη D καταστέλλει τη διαδικασία της ίνωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα,²⁹ μειώνει την αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου³⁰ και τη δερματική ίνωση σε επαγόμενο φαρμακευτικά σκληρόδερμα.³¹ Η ανωτέρω δράση της βιταμίνης D καταδεικνύεται και στους κίρρωτικούς ασθενείς. Μελέτη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος έδειξε ότι στους εν λόγω ασθενείς τα επίπεδα βιταμίνης D είναι χαμηλά.³² Παρατηρούνται ακόμη μεταβολές στη λειτουργία του VDR, καθώς η δραστική μορφή του υφίσταται επεξεργασία από το πρωτεόσωμα. Έτσι, δημιουργείται πρόσθετη, λειτουργική αυτή τη φορά, ανεπάρκεια δράσης της βιταμίνης D. Η καταστολή της διαδικασίας της ίνωσης επάγεται μέσω καταστολής της δράσης του TGF-β στα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα, ενώ μειώνει την αποδόμηση του VDR από το πρωτεόσωμα.³² Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησής της εξαρτώνται από το είδος των αλληλόμορφων γονιδίων του VDR που φέρει κάθε ασθενής. Συγκεκριμένοι ομοζυγώτες δεν παρουσιάζουν κάποια ανταπόκριση στη θεραπεία με βιταμίνη D, όπως οι φέροντες τα αλληλόμορφα A1012G.³² Κατά συνέπεια, μελλοντικά, ο γονιδιακός έλεγχος ενδέχεται να αποτελέσει κριτήριο για την επιλογή της υποομάδας των ασθενών που αναμένεται να ωφεληθούν από τη βιταμίνη D. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι η έναρξη αγωγής

με βιταμίνη D στα πρώιμα στάδια της νόσου αποφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την προσθήκη της σε ήδη προχωρημένη ηπατική βλάβη.³³

Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχουν διαφορές στην επίπτωση της οστικής νόσου ανάλογα με την αιτιολογία της κίρρωσης και τα επίπεδα των κυτταροκινών.³⁴ Υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6, IL-6), ιντερλευκίνης-1 (interleukin-1, IL-1) και του TNF- α παρατηρούνται στην ηπατική νόσο αλκοολικής και ιογενούς αιτιολογίας, με τα επίπεδα να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.¹⁴ Στον γενικό πληθυσμό, ο TNF προάγει την παραγωγή των οστεοκλαστών και επάγει τη δράση τους, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής αποδόμησης.^{35,36} Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν επίσης τη σημασία του διαλυτού υποδοχέα του TNF p55 (soluble tumor necrosis factor receptor-55, sTNFR-55) για την επαγωγή της οστικής νόσου στην ιογενή ηπατική κίρρωση, καθώς βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την BMD σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.³⁷ Όμως, δεν έχει αποσαφηνιστεί η σημασία του για τις υπόλοιπες κατηγορίες κίρρωτικών. Ομοίως, ενώ η IL-6 και η IL-1 σχετίζονται με τη διέγερση των οστεοκλαστών και την κατά συνέπεια οστική αποδόμηση, δεν υπάρχουν ακόμη σαφή δεδομένα για τη συσχέτισή τους με την ΗΟ.

Στον οστικό μεταβολισμό συμμετέχει ακόμη το σύστημα του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κB (receptor activator of nuclear factor κB, RANK) και του συνδέτη του (receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL), η δράση των οποίων επηρεάζεται και αλληλοεξαρτάται από έναν άλλο μεσολαβητή της οστικής σύνθεσης, την οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG). Στο μεταβολικό αυτό μονοπάτι, ο RANK και ο RANKL δρουν ως επαγωγείς της ωρίμανσης των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών σε ώριμους, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις επάγουν τη δράση τους και αυξάνουν τον χρόνο ζωής τους. Η OPG, ουσία με ηπατική παραγωγή, μέλος της οικογένειας του TNF, αναστέλλει τη δράση του RANKL στους οστεοκλάστες μέσω δέσμευσης του κυκλοφορούντος κλάσματός του.³⁸ Σε ασθενείς με κίρρωση και οστεοπόρωση/οστεοπενία τα επίπεδα RANKL είναι σημαντικά χαμηλότερα, ενώ της OPG σημαντικά αυξημένα, συγκρινόμενα με τους κίρρωτικούς με φυσιολογική BMD, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ηπατικής νόσου.⁹ Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα RANKL είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για πρόκληση αυτόματου κατάγματος.³⁹ Με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις θεωρείται πιθανό το συγκεκριμένο σύστημα να συμβάλλει στην εμφάνιση της ΗΟ, όμως ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός συσχέτισης δεν έχει αποσαφηνιστεί.⁴⁰

Νεότερα δεδομένα συσχετίζουν πολυμορφισμούς γονιδίων με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου.

Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος είναι το γονίδιο του VDR. Οι τέσσερις πολυμορφισμοί που έχουν αναγνωριστεί επηρεάζουν την απάντηση του οργανισμού στην ηπατίτιδα Β και την ανταπόκριση στη θεραπεία με βιταμίνη D. Επίσης, σημειακές μεταλλαγές των νουκλεοτιδίων του σχετίζονται με την εμφάνιση παθήσεων, όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η χολική κίρρωση. Πρόσθετα παραδείγματα αποτελούν τα γονίδια των TNF- β και CCR5. Ο απλότυπος A/A του TNF- β και οι μεταλλαγές του γονιδίου του CCR5 σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση στις περιπτώσεις ιογενούς ηπατικής νόσου.²⁶ Άλλα υπό μελέτη γονίδια είναι του κολλαγόνου 1, α -1, του υποδοχέα των οιστρογόνων και του υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας συνδετικής λιποπρωτεΐνης 5.⁴¹

Τέλος, μελλοντικοί ερευνητικοί στόχοι στην παθοφυσιολογική διερεύνηση της ΗΟ θα μπορούσαν να είναι μόρια τα οποία έως τώρα χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες της ηπατικής νόσου. Κοινό γνώρισμα των ανωτέρω παραγόντων είναι η συσχέτισή τους με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου και η πολυσυστημική τους δράση. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης-συνδέτη της βιταμίνης D και της λιποπρωτεΐνης ΑΙ μειώνονται σημαντικά στην προχωρημένη κίρρωση, ενώ της α_2 -μικροσφαιρίνης παρουσιάζουν αύξηση.⁴² Η συνδυαστική μελέτη των μεταβολών των τιμών τους προσδιορίζει το στάδιο της κίρρωσης με ευαισθησία και ειδικότητα 75% και 79%, αντίστοιχα. Άλλοι βιοδείκτες είναι ο ιστικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεασών-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1), το υαλουρονικό οξύ (hyaluronic acid, HA) και το N-τελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου ΙΙΙ (N-terminal propeptide of type ΙΙΙ procollagen, PIIINP). Κάποιοι από αυτούς θα μπορούσαν να συμμετέχουν και στην παθογένεια της οστικής νόσου.⁴²

3. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα οστεοπόρωσης και καταγμάτων, που κυμαίνεται μεταξύ 15–27%, αποτελώντας σημαντική αιτία συννοσηρότητας, ιδιαίτερα στις ημέρες μας όπου η μακροχρόνια επιβίωσή τους έχει αυξηθεί σημαντικά.⁴³ Σύμφωνα μάλιστα με μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ακτινογραφίες της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η συχνότητα των καταγμάτων είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι μαρτυρά η κλινική εικόνα των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μετά τη μεταμόσχευση κατάγματα τείνουν να είναι συχνότερα συμπτωματικά σε σχέση με τα πριν από τη μεταμόσχευση.⁴⁴

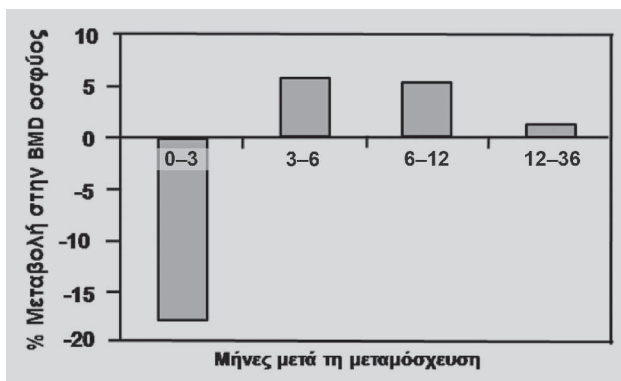
Στη μετά τη μεταμόσχευση περίοδο, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει μείωση της οστικής πυκνότητας, ανεξάρτητα από τις τιμές της BMD πριν από τη μεταμόσχευση. Οι παρατηρούμενες μεταβολές στον οστικό μεταβολισμό

συμβαίνουν σε δύο φάσεις (εικ. 3). Η BMD παρουσιάζει μείωση τους πρώτους 3 μήνες μετά από τη μεταμόσχευση, για να επανέλθει στα πριν από τη μεταμόσχευση επίπεδα σε 2 έτη, ακολουθώντας την επάνοδο της ηπατικής λειτουργίας στο φυσιολογικό και τη μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.²⁴

Οι μηχανισμοί πίσω από τη συγκεκριμένη διφασική μείωση στις τιμές της BMD δεν έχουν αποσαφηνιστεί ακόμη. Ένας από τους υπεύθυνους παράγοντες είναι η χρήση των αναστολέων της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους). Υπάρχουν ενδείξεις, από έρευνες βασισμένες σε οστικές βιοψίες, ότι ο οστικός μεταβολισμός και συνακόλουθα η δομή του σπογγώδους οστού των ασθενών που λαμβάνουν τακρόλιμους τείνει να βελτιώνεται ταχύτερα σε σχέση με εκείνους που αντιμετωπίζονται με κυκλοσπορίνη. Όμως, η επίδρασή τους στην ταχεία οστική απώλεια του πρώτου τριμήνου παραμένει ασαφής.⁴⁵

Επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας για την ταχεία απώλεια της πρώτης περιόδου μετά τη μεταμόσχευση είναι η χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Το εν λόγω γεγονός καταδεικνύεται και από τη μείωση στη συχνότητα καταγμάτων τα τελευταία έτη με την υιοθέτηση της πρακτικής χρήσης μικρότερων δόσεων κορτικοστεροειδών.²⁴

Αναφορικά με τους προγνωστικούς δείκτες, η ύπαρξη προμεταμοσχευτικού κατάγματος είναι πιο αξιόπιστος δείκτης σε σχέση με την οστική πυκνότητα πριν από τη μεταμόσχευση. Ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται περαιτέρω με την ηλικία (>45 για τις γυναίκες, >65 για τους άνδρες), το φύλο, την εμμηνόπαυση, την αιτία της ηπατικής κίρρωσης (αυξημένος κίνδυνος σε χολοστατικές νόσους και αλκοολική κίρρωση) και τη χρήση κορτικοστεροειδών στην πριν από τη μεταμόσχευση περίοδο. Αντίθετα, αμφίβολη είναι η προγνωστική σημασία της νεφρικής λειτουργίας,



Εικόνα 3. Μεταβολή στην οστική πυκνότητα μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε 20 ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (από Collier, τροποποιημένο).² BMD: Bone mass density (οστική πυκνότητα).

των επιπέδων της παραθορμόνης και των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό.⁴⁴

4. ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Η συχνότητα της οστικής νόσου σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (primary biliary cirrhosis, PBC) προσεγγίζει το 20–30%, ενώ σε προχωρημένη νόσο στο 43%, με συχνότητα κατάγματος 23,4%. Η συχνότητα καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης είναι 11,2% και άλλης θέσης στο 12,2%.

Ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης οστικής βλάβης σε ασθενείς με PBC είναι ακόμη ασαφής. Μπορεί να προκύπτει από το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, η βασική διαταραχή αφορά στον ελαττωμένο ρυθμό σχηματισμού νέου οστού. Ο ρυθμός οστικής απορρόφησης παραμένει στα φυσιολογικά επίπεδα ή είναι ακόμη και μειωμένος, ενώ τα επίπεδα βιταμίνης D είναι φυσιολογικά μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου.⁴⁶

Αναφορικά με τους προγνωστικούς δείκτες για εμφάνιση της οστικής νόσου σε ασθενείς με PBC, ανεξάρτητοι παράγοντες είναι η ηλικία ($p=0,000$), ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) ($p=0,006$), η βαρύτητα της νόσου ($p=0,036$) και το προχωρημένο ιστολογικό στάδιο στην ηπατική βιοψία ($p=0,048$).⁴⁷ Για την εκτίμηση της βαρύτητας της ηπατικής νόσου χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία της Mayo (Mayo score), ο υπολογισμός της οποίας γίνεται με βάση την ηλικία, τα επίπεδα χολερυθρίνης, τα επίπεδα λευκωματίνης, τον χρόνο προθρομβίνης, την ύπαρξη περιφερικών οίδημάτων και τη λήψη διουρητικής αγωγής.⁴⁷ Σημαντικό είναι και το ιστορικό των προηγηθέντων καταγμάτων.⁴⁸ Επί πλέον, τα επίπεδα της χολερυθρίνης του πλάσματος είναι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετίζεται με τον ρυθμό μείωσης της οστικής πυκνότητας στην πάροδο του χρόνου.⁴⁸ Οι παραπάνω δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση της υποομάδας ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από την τακτική παρακολούθηση της BMD και από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

Για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της οστικής νόσου στην PBC, οι κατευθυντήριες οδηγίες για το 2009 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Μελέτης του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver, EASL) συνηγορούν μέτρηση της BMD με τη χρήση DEXA σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάγνωση. Επανάληψη της εξέτασης συστήνεται ακόμη και σε ετήσια βάση, ανάλογα με τη βαρύτητα της χολόστασης και την ύπαρξη συνοδών παραγόντων κινδύνου.

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis, PSC) είναι χολοστατική νόσος του

ήπατος, η οποία σε αντίθεση με την PBC εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες και αφορά κυρίως σε άρρενες. Συχνά, συνοδεύεται από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση. Εν προκειμένω, ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω με τη χρήση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της εντερικής νόσου. Παρ' όλα αυτά, η μεταβολική νόσος των οστών στην PSC δεν έχει μελετηθεί τόσο εκτενώς όσο στην PBC. Το 50% των ασθενών με PSC παρουσιάζει οστεοπενία κατά τη διάγνωση.⁴⁹ Όμως, το ποσοστό οστεοπόρωσης είναι αρκετά μικρότερο από το αντίστοιχο της PBC, κυμαινόμενο μεταξύ 4–10%. Η επίπτωση αυξάνεται και σε αυτή την περίπτωση με την ηλικία, τον χαμηλό ΔΜΣ (body mass index, BMI), τη διάρκεια της νόσου και ενδεχομένως και με τη βαρύτητα της.⁵⁰ Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία ≥ 54 ετών, ο $BMI \leq 24 \text{ kg/m}^2$ και η διάρκεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ≥ 19 έτη σχετίζονταν με την εμφάνιση οστεοπόρωσης.⁵¹ Αξίζει να σημειωθεί ότι οστεοπόρωση παρατηρείται σε ποσοστό 75% των ασθενών που έχουν και τους τρεις ανωτέρω παράγοντες κινδύνου και σε μόλις 3,1% όσων δεν παρουσιάζουν κανέναν από αυτούς. Η ετήσια μείωση της BMD των ασθενών με PSC ανέρχεται στο 1% και ο ρυθμός αυτός παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη διάρκεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.⁵¹

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται ιστολογικά. Όμως, στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, η διάγνωση και η εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος βασίζονται στις απλές ακτινογραφίες και ιδίως στη χρήση της διπλής ενέργειας απορροφησιμετρίας με ακτίνες X (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA). Η εκάστοτε οστική διαταραχή ταξινομείται με βάση τις τιμές της BMD. Έτσι, ως οστεοπόρωση ορίζεται η τιμή (T score) που είναι $< -2,5$ σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο του πληθυσμού ελέγχου νέας ηλικίας (T score $< -2,5$), η οστεοπενία ορίζεται ως τιμή T score μεταξύ -1 και $-2,5$, ενώ φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές T score > -1 .²⁴

Δεδομένης της υψηλής επίπτωσης της οστεοπόρωσης/οστεοπενίας στους ασθενείς με κίρρωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη διενέργεια ελέγχου της οστικής πυκνότητας με τη χρήση DEXA στο σύνολο των ασθενών με κίρρωση, ειδικά εφόσον πιστοποιείται η ύπαρξη και επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης.⁵² Δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία ως προς τη συχνότητα διενέργειας DEXA κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Προτείνεται, πάντως, εάν στην αρχική αξιολόγηση η οστική πυκνότητα είναι εντός των φυσιολογικών ορίων αλλά υπάρχουν συνοδοί παράγοντες κινδύνου, επανάληψη

της εξέτασης σε 2–3 έτη. Αντίθετα, σε καταστάσεις που σχετίζονται με ταχείς ρυθμούς οστικής απώλειας, π.χ. σε χολοστατικές νόσους, με την ύπαρξη περισσότερων από έναν συνοδών παραγόντων κινδύνου, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται συχνότερα, πιθανόν και ετήσια. Ετήσιος έλεγχος συστήνεται και για κίρρωτικούς ασθενείς προχωρημένου κλινικού σταδίου, καθώς και για τους υποψήφιους για ηπατική μεταμόσχευση.

Για τους μεταμοσχευθέντες ασθενείς, οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Οργανισμού για τη Μελέτη των Νόσων του Ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) συνιστούν ετήσιο έλεγχο της BMD για τους οστεοπενικούς/οστεοπορωτικούς ασθενείς για τα 5 πρώτα έτη μετά τη μεταμόσχευση. Στις περιπτώσεις φυσιολογικής BMD ο έλεγχος επαναλαμβάνεται ανά 2–3 έτη. Μετά την πάροδο των 5 ετών, η συχνότητα της παρακολούθησης καθορίζεται από τις τιμές της BMD και την ύπαρξη συνοδών παραγόντων κινδύνου.⁵³

Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι, αν και η DEXA είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, στους κίρρωτικούς ασθενείς η ύπαρξη ασκίτη επηρεάζει σημαντικά τις μετρήσεις. Η παρακέντηση του ασκίτη μετέβαλε τη διάγνωση οστεοπόρωσης/οστεοπενίας στο 12% των υπό μελέτη ασθενών.⁵⁴ Μετά από την παρακέντηση 4 L ασκίτη, η οσφυϊκή BMD αυξήθηκε κατά 7%.⁵⁴ Με βάση τα ανωτέρω, η εξέταση πρέπει να διενεργείται σύντομα μετά την παρακέντηση.

Μετά την τεκμηρίωση της ΟΗ, η αξιολόγηση του ασθενούς περιλαμβάνει έλεγχο των επιπέδων ασβεστίου και βιταμίνης D, αξιολόγηση των φυλετικών και των θυρεοειδικών ορμονών και απεικονιστικό έλεγχο με απλές ακτινογραφίες της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (βαθμός 1, επίπεδο Α).⁵⁰

Για την αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου κατάγματος, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εισήγαγε τη χρήση του αλγορίθμου αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (fracture risk assessment tool, FRAX), που επιτρέπει την εκτίμηση της δεκαετούς πιθανότητας εμφάνισης κατάγματος ισχίου ή μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος με βάση την BMD του αυχένα του μηριαίου οστού και τα ακόλουθα κλινικά χαρακτηριστικά: ηλικία, φύλο, βάρος, κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνεύματος, προηγούμενο κάταγμα, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος, ατομικό ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης και λήψη γλυκοκορτικοειδών (πίν. 2).⁵ Με την πρόοδο στην κατανόηση της επιδημιολογίας και της παθοφυσιολογίας της οστικής νόσου φαντάζει πιθανό, σταδιακά, τέτοιου τύπου αλγόριθμοι όχι μόνο να χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της συχνότητας διενέργειας

Πίνακας 2. Αλγόριθμος εκτίμησης κινδύνου κατάγματος (fracture risk assessment tool, FRAX) εγκεκριμένος από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος (από Patel et al, τροποποιημένο).⁵

Ηλικία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Φύλο	Αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης
Ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος	Κάπνισμα
Οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου	Οινόπνευμα
Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος	Οικογενειακό ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος
Από του στόματος κορτικοστεροειδή σε δόση ισοδύναμη με >5 mg/ημέρα προδινιζόνης για >3 μήνες	

DEXA, αλλά και να αποτελούν τη βάση πάνω στην οποία θα στηρίζεται η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

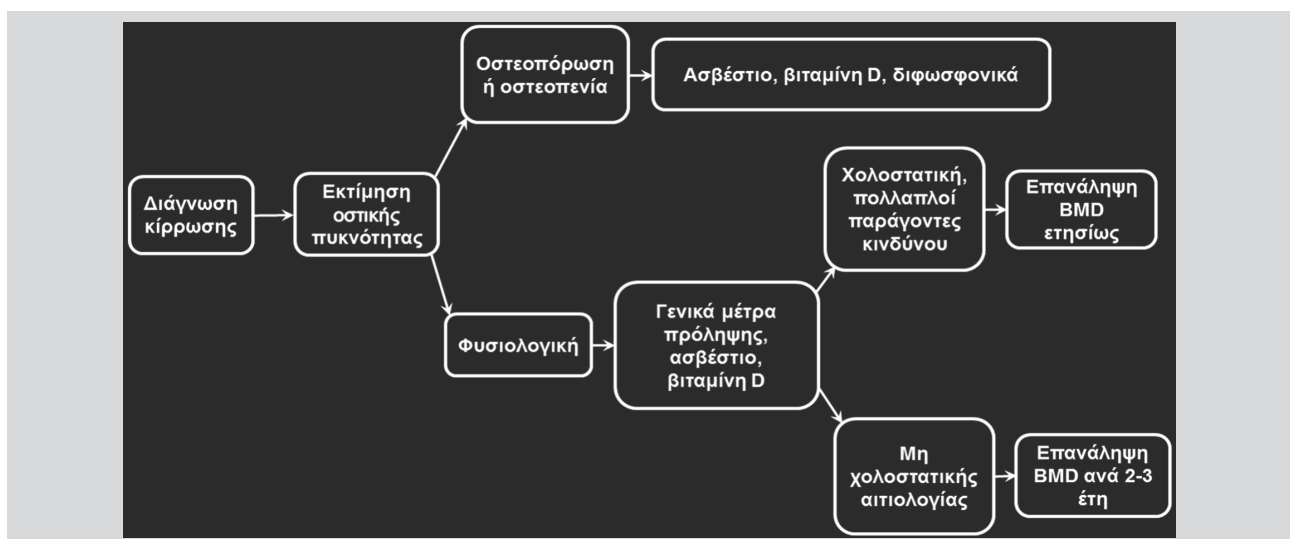
Σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση, οι γενικοί παράγοντες που οδηγούν σε απώλεια οστικής πυκνότητας και αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων πρέπει να περιοριστούν στο ελάχιστο. Αυτό περιλαμβάνει τη διακοπή καπνίσματος και λήψης οινοπνεύματος, ισορροπημένη μεσογειακή δίαιτα, άσκηση και περιορισμό του κινδύνου πτώσεων μέσω προσεκτικής ρύθμισης των δόσεων των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, περιορισμό της λήψης κατασταλτικών φαρμάκων του κεντρικού νευρικού συστήματος και διόρθωση των διαταραχών όρασης.^{5,55,56}

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την αποτελεσματικότητα των ειδικών θεραπευτικών μέτρων που αναφέρονται παρακάτω, ούτε όμως και ως προς τον καταλληλότερο χρόνο έναρξης αγωγής. Ουσιαστικά, τα δεδομένα για τις

πιθανές θεραπευτικές επιλογές προέρχονται κυρίως από μεγάλες μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Επίσης, η πλειονότητα των μελετών στους ηπατοπαθείς αναφέρεται κυρίως στην PBC (εικ. 4).

6.1. Δίαιτα, ασβέστιο και βιταμίνη D

Στους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΟ συστήνεται η χορήγηση 1–1,5 g/ημέρα ασβεστίου, από του στόματος, σε συνδυασμό με 25 μg 25-OH-βιταμίνης D ανά 2 εβδομάδες ή βιταμίνης D3 σε δόση των 400–800 IU/ημέρα ή 5.000 IU/εβδομάδα, ενώ ενδέχεται και η μηνιαία χορήγησή της να είναι εξ ίσου αποτελεσματική.^{24,43,57–59} Η κάλυψη των αναγκών πρέπει να ελέγχεται με μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D (να διατηρούνται πάνω από το ελάχιστο όριο των 30 ng/mL) σε ετήσια βάση ή και συχνότερα, αν υπάρχει διαπιστωμένη ανεπάρκεια (βαθμός 1, επίπεδο Α).⁵⁰ Προσοχή απαιτείται για την πρόληψη της υπερασβεστιαϊμίας και της υπερασβεστιουρίας.⁶⁰



Εικόνα 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης και παρακολούθησης της ηπατικής οστεοδυστροφίας (από Patel et al, τροποποιημένο).⁵ BMD: Bone mass density (οστική πυκνότητα).

6.2. Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι ουσιαστικά παράγωγα του φωσφόρου που προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού, εμποδίζοντας τη δράση των οστεοκλαστών. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι η αλενδρονάτη, η ετιδρονάτη, η ρισεδρονάτη και η παμιδρονάτη ως φαρμακευτικό προϊόν παρεντερικής χορήγησης. Τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα απορροφώνται πτωχά από το γαστρεντερικό, δεν μεταβολίζονται και απομακρύνονται ταχέως από την κυκλοφορία. Περίπου 50% του απορροφώμενου κλάσματος συγκεντρώνεται στα οστά, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται από τους νεφρούς.²⁴

Η χρήση διφωσφονικών αποφέρει τα πλέον ικανοποιητικά αποτελέσματα στην ΗΟ.^{61,62} Όμως, πρέπει να επισημανθεί ότι η χρήση των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, οισοφαγίτιδας, εξέλκωσης και αιμορραγίας οισοφάγου. Το ποσοστό εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών ανέρχεται στο 25% του συνόλου των ασθενών, ενώ στην υποομάδα με ιστορικό γαστρεντερικών συμβαμάτων φθάνει στο 50%.⁶³ Ασθενείς που λαμβάνουν αλενδρονάτη παρουσιάζουν αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικών επιπλοκών κατά 44% σε σχέση με όσους λαμβάνουν ρισεδρονάτη ($p=0,03$).⁶⁴ Η πιθανότητα εμφάνισης των ανωτέρω πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη όταν η θεραπεία αφορά σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, συχνά με συνοδό πυλαία υπέρταση και κίρσους οισοφάγου. Επίσης, επιπλοκή της μακροχρόνιας χρήσης διφωσφονικών είναι η αύξηση της επιμετάλλωσης, που οδηγεί σε μείωση της οστικής ποιότητας και κατ' επέκταση σε αύξηση της ευθραυστότητας.⁴³

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, τα διφωσφονικά αποτρέπουν την επαγόμενη από τα κορτικοστεροειδή απώλεια της οστικής πυκνότητας. Με χορήγηση ετιδρονάτης,^{65,66} αλενδρονάτης⁶⁷ και ρισεδρονάτης⁶⁸ παρατηρήθηκε αύξηση της BMD και μείωση της συχνότητας καταγμάτων.

Ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα μελέτης σε ασθενείς με PBC υπό θεραπεία με αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή. Όσοι έλαβαν ετιδρονάτη σε συνδυασμό με ασβέστιο διατήρησαν την οστική μάζα της οσφυϊκής μοίρας στα πρότερα επίπεδά τους, σε αντίθεση με εκείνους οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με ασβέστιο και παρουσίασαν μείωση της τάξης του 3%.⁶⁹

Η χορήγηση ενδοφλέβιας παμιδρονάτης με έναρξη 3 μήνες πριν και συνέχιση έως 9 μήνες μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ηπατική νόσο ποικίλης αιτιολογίας, προστατεύει από τα μετά τη μεταμόσχευση κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, καθώς η επίπτωσή τους

ήταν 38% σε όσους δεν έλαβαν θεραπεία έναντι μηδενικής σε όσους έλαβαν αγωγή.^{7,70}

Συζητώνται οι απόψεις σχετικά με τη βέλτιστη δόση, τη διάρκεια της θεραπείας, την οδό χορήγησης και τα κριτήρια διαλογής των ασθενών που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγησή τους. Σύμφωνα με τις συστάσεις του AASLD για τους μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η χορήγηση διφωσφονικών ενδείκνυται στους ασθενείς με αυτόματα κατάγματα ή T score <2,5. Επί πλέον ένδειξη αποτελεί η τιμή T score -1,5 έως -2,5, με ταυτόχρονη παρουσία συνοδών παραγόντων κινδύνου. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό προϊόν είναι η αλενδρονάτη, παρ' όλο που και άλλοι από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες ενδέχεται να είναι εξ ίσου αποτελεσματικοί (βαθμός 1, επίπεδο Α).⁴⁸ Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν και για τους ασθενείς με PBC και PSC.

6.3. Ορμονοθεραπεία

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μειώνει την επίπτωση της οστεοπόρωσης και τη συχνότητα καταγμάτων. Εν τούτοις, όσον αφορά στις γυναίκες με χρόνια ηπατική νόσο, παραμένει στη δεύτερη γραμμή θεραπείας λόγω του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων, της εμφάνισης κακοήθους νεοπλασίας, αλλά και της χολοστατικής δράσης των οιστρογόνων.⁷¹

Πρέπει να επισημανθεί ότι η χρήση ορμονικής υποκατάστασης δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια, παρά τις επιφυλάξεις του φύλλου οδηγίων του φαρμάκου, πάντοτε με στενή παρακολούθηση.⁷² Τα οιστρογόνα έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΗΟ σε γυναίκες με PBC, χωρίς να παρατηρηθεί αυξημένη ηπατοτοξικότητα.⁷³ Είναι ωστόσο ασφαλέστερη η χορήγησή τους με διαφορετική από την εντερική οδό χορήγηση (π.χ. διαδερμικά), καθώς έτσι αποφεύγεται ο άμεσος μεταβολισμός τους από το ήπαρ.

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητά τους, τα οφέλη της θεραπείας διαφαίνονται σε μικρά έως τώρα δείγματα ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα, καθώς και PBC.⁷³⁻⁷⁵ Επί πλέον, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της ορμονοθεραπείας και στην περίπτωση της επαγόμενης από κορτικοστεροειδή απώλειας οστικής μάζας, όμως τα δεδομένα προέρχονται αμιγώς από πληθυσμό γυναικών σε εμμηνόπαυση ή αμηνόρροια που δεν περιελάμβανε πάσχουσες από ηπατική νόσο.⁷⁶

Για τους άρρενες ασθενείς, σύμφωνα με μελέτη σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση και υπογοναδισμό, η μηνιαία χορήγηση τεστοστερόνης οδήγησε σε αύξηση της BMD.⁷⁷ Επί πλέον, πρόσφατη έρευνα σε κίρρωτικούς ασθενείς με υπογοναδισμό κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση

τεστοστερόνης όχι μόνο αυξάνει την BMD αλλά βελτιώνει και παραμέτρους, όπως η αναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷⁸ Παρά το γεγονός ότι τα μέχρι στιγμής δεδομένα, σε σχέση με την επίδραση της χορήγησης τεστοστερόνης στην πορεία της ΗΟ είναι λίγα, φαίνεται λογικό, σε απουσία αντενδείξεων όπως ο καρκίνος του προστάτη, το αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο και η μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, να χορηγείται θεραπεία υποκατάστασης στους συμπτωματικούς ασθενείς με υπογοναδισμό, παρά τη θεωρητική ανησυχία για αύξηση του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.^{79,80}

6.4. Ραλοξιφαίνη

Η ραλοξιφαίνη, εκλεκτικός ρυθμιστής του υποδοχέα των οιστρογόνων, αυξάνει την BMD στην οσφυϊκή μοίρα σε οστεοπενικές γυναίκες με PBC μετά από ένα έτος θεραπείας.⁸¹ Η αποτελεσματικότητά της στην αύξηση της BMD, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και μετά από τη χορήγηση ανασυνδυασμένης παραθορμόνης, διαφαίνεται και σε άλλες μελέτες, οι οποίες όμως δεν είχαν ως στόχο την ΗΟ αλλά την οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{82,83}

6.5. Καλσιτονίνη

Οι επιδράσεις της παρεντερικής χορήγησης καλσιτονίνης, ισχυρού αναστολέα της οστικής απορρόφησης, έχουν επίσης μελετηθεί στην εξέλιξη της ΗΟ κυρίως σε γυναίκες ασθενείς με χολοστατικές νόσους, με αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μελέτη 25 ασθενών με PBC και σοβαρή οστεοπενία, η παρεντερική χορήγηση καλσιτονίνης για 6 μήνες απέτυχε στην αποτροπή της οστικής απώλειας.⁸⁴ Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτη ασθενών με PBC και PSC που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος και στη συνέχεια έλαβαν καλσιτονίνη για τους πρώτους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.⁸⁵ Η χορήγησή της δεν είχε επίδραση στον βαθμό οστικής απώλειας ή στην αποτροπή των καταγμάτων.^{84,85} Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς παρατήρησαν οφέλη από τη χρήση της σε ασθενείς με PBC, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με τη χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου.^{86,87} Υπάρχουν ακόμη κάποιες ενδείξεις ότι περιορίζει την επαγόμενη από τη χρήση κυκλοσπορίνης οστική απώλεια στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση.⁸⁸

6.6. Ανασυνδυασμένη παραθυρεοειδική ορμόνη

Η χρήση ανασυνδυασμένης παραθυρεοειδικής ορμόνης (parathyroid hormone, PTH), μέσω άμεσης διέγερσης της οστικής αναδόμησης, φαίνεται να βελτιώνει την οστική μάζα και να μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.^{89,90} Το φαρμακευτικό

προϊόν που έχει λάβει έγκριση αποτελείται από το αμινοτελικό άκρο της PTH (1–34) και είναι γνωστό ως τεριπαρατίδη (teriparatide), ενώ υπό μελέτη βρίσκεται η ανθρώπινη PTH (1–84), καθώς και άλλες μορφές της.⁹⁰

Μελέτες σχετικά με τη χρήση της σε συνδυασμό με αναστολείς της οστικής απορρόφησης δεν έδειξαν υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Προκειμένου να διατηρηθεί το όφελος στην αύξηση της οστικής μάζας, η χρήση της PTH πρέπει να ακολουθηθεί από χορήγηση αναστολέα της οστικής απορρόφησης.⁹¹ Παρά τα οφέλη της θεραπείας με PTH στην οστεοπόρωση, δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κίρρωση.

6.7. Φθοριούχο νάτριο

Το φθοριούχο νάτριο (sodium fluoride) προάγει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και κατ'επέκταση τον σχηματισμό νέου οστού.⁷ Όμως, η υπερβολική έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό οστού χαμηλής ποιότητας, αυξάνοντας την επίπτωση των καταγμάτων. Σε δόση 75 mg ημερησίως αυξάνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης. Παράλληλα, όμως, μειώνει την οστική πυκνότητα της κερκίδας και αυξάνει την επίπτωση των εξωσπονδυλικών καταγμάτων.⁹² Σε ασθενείς με PBC που έλαβαν φθοριούχο νάτριο σε δόση 50 mg ημερησίως, ασβέστιο και βιταμίνη D, φάνηκε ότι η προσθήκη του απέτρεψε την προοδευτική οστική απώλεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^{7,93} Οφέλη φάνηκαν επίσης από τη χρήση του σε δόση των 25 mg ημερησίως σε ασθενείς με κίρρωση ποικίλης αιτιολογίας.⁷

6.8. Άλλες θεραπείες

Η χρήση αρκτοδεοξυχολικού οξέος (Ursofalk^o σκληρά καψάκια) αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου σε ασθενείς με PBC. Ωστόσο, μετά από 3 έτη χορήγησης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην απώλεια οστικής μάζας οσφύος, παρά τις ευεργετικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στην υποκείμενη ηπατική νόσο.⁹⁴

Παράγοντες με αναβολική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, περιλαμβανομένων των κυτταροκινών, όπως ο TGF-β, και των αυξητικών παραγόντων, όπως ο IGF-1, ενδέχεται μελλοντικά να αποτελέσουν επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές για την ΗΟ.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Νεότερα δεδομένα προκύπτουν συνεχώς για την παθοφυσιολογία της ΗΟ, τα οποία ενδέχεται να εμπλέξουν

περισσότερο γενετικούς πολυμορφισμούς και παραμέτρους της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού στην ηπατική βλάβη, όπως τις μεταβολές στα επίπεδα των κυτταροκινών και τις επιδράσεις τους στο σύστημα RANKL/OPG, που βρίσκονται στο επίκεντρο των ερευνών. Όσον αφορά στη θεραπεία, τα γενικά μέτρα που περιλαμβάνουν τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου με διακοπή του καπνίσματος και της κατανάλωσης οιοπνεύματος, άσκηση

και ισορροπημένη διατροφή, σε συνδυασμό με χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D αποτελούν τη βάση της πρόληψης, αλλά και της αντιμετώπισης της ΗΟ. Η χρήση διφωσφονικών και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στους άρρενες ασθενείς με συμπτωματικό υπογοναδιασμό δρουν προστατευτικά, αποτρέποντας την εμφάνιση οστικής νόσου και θεραπευτικά, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα.

ABSTRACT

Hepatic osteodystrophy: Current views

I. MANI, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, "Hippokratio" General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(5):596–609

Hepatic osteodystrophy (HO) is a general term used to describe a wide range of disorders of bone composition and structure and the consequent effects in patients with chronic liver disease, especially cirrhosis. It is manifest mainly as osteoporosis/osteopenia, and more rarely as osteomalacia. Initially HO was associated with cholestatic liver diseases, but in recent decades the progressive increases in both life expectancy and the numbers of successful liver transplants have revealed the presence of HO in all categories of cirrhosis, regardless of the underlying cause, at a rate of 12–55%. Patients undergoing liver transplantation have a high incidence of osteoporosis and fractures, ranging from 15 to 27%, representing a significant cause of comorbidity and deterioration of quality of life, especially since long-term survival has increased significantly. The diagnosis and estimation of the severity of HO is made using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The most frequent and serious manifestation of HO is osteoporosis, which is defined as bone mass density (BMD) of less than 2.5 standard deviations from the mean of the young control population (T score <-2.5). The other subtype of HO, osteopenia, is defined as T score value between -1 and -2.5, while normal values are considered to be >-1. The relevant guidelines recommend that all patients with cirrhosis or liver transplants should undergo DEXA examination. When HO is documented, patient evaluation should include measurement of the serum levels of calcium (Ca) and vitamin D, sex and thyroid hormone tests and X-ray of the thoracic and lumbar spine. Calcium, vitamin D and bisphosphonates are the drugs most widely used in the treatment of HO.

Key words: Cirrhosis, Hepatic osteodystrophy, Liver transplantation, Osteoporosis

Βιβλιογραφία

- MATLOFF DS, KAPLAN MM, NEER RM, GOLDBERG MJ, BITMAN W, WOLFE HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982, 83:97–102
- COLLIER J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007, 46:1271–1278
- FUKUMOTO S, OZONO K, MICHIGAMI T, MINAGAWA M, OKAZAKI R, SUGIMOTO T ET AL. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J* 2015, 62:665–671
- PIENKOWSKI W, WOLSKI H, DREWS K, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A. Fetal programming and the etiology of osteoporosis. *Ginekol Pol* 2015, 86:622–625
- PATEL N, MUÑOZ SJ. Bone disease in cirrhosis. *CLD Clinical Liver Disease* 2015, 6:96–99
- GIOULEME OI, VYZANTIADISTA, NIKOLAIDIS NL, VASILIAIDIS TG, PAPA-GEORGIU AA, EUGENIDIS NP ET AL. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2006, 53:938–943
- ROUILLARD S, LANE NE. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology* 2001, 33:301–307
- LÓPEZ-LARRAMONA G, LUCENDO AJ, GONZÁLEZ-CASTILLO S, TENIAS JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011, 3:300–307
- GATTA A, VERARDO A, DI PASCOLI M, GIANNINI S, BOLOGNESI M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014,

- 11:185–191
10. ZACHARIAS BT, COELHO JC, PAROLIN MB, MATIAS JE, FREITAS AC, GODOY JL. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Rev Col Bras Cir* 2014, 41:421–425
 11. NITSCHKE R, COELHO JC, FREITAS AC, ZENI NETO C, MARTINS E. Testosterone changes in patients with liver cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation and its correlation with MELD. *Arq Gastroenterol* 2014, 51:59–63
 12. NARASAKA T, MORIYA T, ENDOH M, SUZUKI T, SHIZAWA S, MIZOKAMI Y ET AL. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the human liver. *Endocr J* 2000, 47:697–705
 13. ESHRAGHIAN A, TAGHAVI SA. Systematic review: Endocrine abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2014, 17:713–721
 14. MITCHELL R, McDERMID J, MA MM, CHIK CL. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2011, 3:157–163
 15. GALLEGRO-ROJO FJ, GONZALEZ-CALVIN JL, MUÑOZ-TORRES M, MUNDI JL, FERNANDEZ-PEREZ R, RODRIGO-MORENO D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor 1, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998, 28:695–699
 16. CAREGARO L, ALBERINO F, AMODIO P, MERKEL C, ANGELI P, PLEBANI M ET AL. Nutritional and prognostic significance of insulin-like growth factor 1 in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 1997, 13:185–190
 17. MØLLER S, BECKER U. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease. *Dig Dis* 1992, 10:239–248
 18. ZHENG B, JIANG J, LUO K, LIU L, LIN M, CHEN Y ET AL. Increased osteogenesis in osteoporotic bone marrow stromal cells by overexpression of leptin. *Cell Tissue Res* 2015, 361:845–356
 19. JIA D, O'BRIEN CA, STEWART SA, MANOLAGAS SC, WEINSTEIN RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006, 147:5592–5599
 20. SAAG KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32:135–157
 21. WEINSTEIN RS, JILKA RL, PARFITT AM, MANOLAGAS SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998, 102:274–282
 22. 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* 1995, 95:2581–2586
 23. SMITH DL, SHIRE NJ, WATTS NB, SCHMITTER T, SZABO G, ZUCKER SD. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Clin Densitom* 2006, 9:105–113
 24. MANSUETO P, CARROCCIO A, SEIDITA A, DI FEDE G, CRAXI A. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Intern Emerg Med* 2013, 8:377–388
 25. MIROLIAEE A, NASIRI-TOOSI M, KHALILZADEH O, ESTEGHAMATI A, ABDOLLAHI A, MAZLOUMI M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int* 2010, 4:634–640
 26. ARTEH J, NARRA S, NAIR S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010, 55:2624–2628
 27. SUNEETHA PV, SARIN SK, GOYAL A, KUMAR GT, SHUKLA DK, HISSAR S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol* 2006, 44:856–863
 28. NOBILIV, REIF S. Vitamin D and liver fibrosis: Let's start soon before it's too late. *Gut* 2015, 64:698–699
 29. ZHANG Z, YU X, FANG X, LIANG A, YU Z, GU P ET AL. Preventive effects of vitamin D treatment on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Sci Rep* 2015, 5:17638
 30. GONÇALVES AF, SANTOS PP, RAFACHO BP, BATISTA DF, AZEVEDO PS, MINICUCCI MF ET AL. Vitamin D supplementation intensifies cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014, 176:1225–1226
 31. USATEGUI A, CRIADO G, DEL REY MJ, FARÉ R, PABLOS JL. Topical vitamin D analogue calcipotriol reduces skin fibrosis in experimental scleroderma. *Arch Dermatol Res* 2014, 306:757–761
 32. BEILFUSS A, SOWA JP, SYDOR S, BESTE M, BECHMANN LP, SCHLATTJAN M ET AL. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut* 2015, 64:791–799
 33. ABRAMOVITCH S, DAHAN-BACHAR L, SHARVIT E, WEISMAN Y, BENTOV A, BRAZOWSKI E ET AL. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut* 2011, 60:1728–1737
 34. GONZÁLEZ-CALVIN JL, MUNDI JL, CASADO-CABALLERO FJ, ABADIA AC, MARTIN-IBAÑEZ JJ. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:4844–4850
 35. PFEILSCHIFTER J, CHENU C, BIRD A, MUNDY GR, ROODMAN GD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclast-like cells *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1989, 4:113–118
 36. BERTOLINI DR, NEDWIN GE, BRINGMAN TS, SMITH DD, MUNDY GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986, 319:516–518
 37. GONZÁLEZ-CALVIN JL, GALLEGRO-ROJO F, FERNANDEZ-PEREZ R, CASADO-CABALLERO F, RUIZ-ESCOLANO E, OLIVARES EG. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4325–4330
 38. HOFBAUER LC, KHOSLA S, DUNSTAN CR, LACEY DL, BOYLE WJ, RIGGS BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000, 15:2–12
 39. SCHETT G, KIECHL S, REDLICH K, OBERHOLLENZER F, WEGER S, EGGER G ET AL. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004, 291:1108–1113
 40. GAUDIO A, LASCO A, MORABITO N, ATTERITANO M, VERGARA C, CATALANO A ET AL. Hepatic osteodystrophy: Does the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-κB ligand system play a role? *J Endocrinol Invest* 2005, 28:677–682

41. SAMBROOK P, COOPER C. Osteoporosis. *Lancet* 2006, 367:2010–2018
42. HO AS, CHENG CC, LEE SC, LIU ML, LEE JY, WANG WM ET AL. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: Alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci* 2010, 17:58
43. COLLIER JD, NINKOVIC M, COMPSTON JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002, 50(Suppl 1):i1–i9
44. GUICHELAAR MM, SCHMOLL J, MALINCHOC M, HAY JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: Long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007, 46:1198–1207
45. MOBARHAN SA, RUSSELL RM, RECKER RR, POSNER DB, IBER FL, MILLER P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D2, 25-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984, 4:266–273
46. LINDOR KD, GERSHWIN ME, POUPON R, KAPLAN M, BERGASA NV, HEATHCOTE EJ ET AL. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009, 50:291–308
47. GUAÑABENS N, PARÉS A, ROS I, CABALLERÍA 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, 42:573–577
48. MENON KV, ANGULO P, WESTON S, DICKSON ER, LINDOR KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001, 35:316–323
49. ANGULO P, THERNEAU TM, JORGENSEN A, DeSOTEL CK, EGAN KS, DICKSON ER ET AL. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: Prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998, 29:729–735
50. CHAPMAN R, FEVEY J, KALLOO A, NAGORNEY DM, BOBERG KM, SHNEIDER B ET AL. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010, 51:660–678
51. ANGULO P, GRANDISON GA, FONG DG, KEACH JC, LINDOR KD, BJORNSSON E ET AL. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011, 140:180–188
52. WILLIAMS FM, SPECTOR TD. The genetics of osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2007, 32:231–240
53. LUCEY RM, TERRAULT N, OJO L, HAY JE, NEUBERGER J, BLUMBERG E ET AL. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013, 19:3–26
54. GUAÑABENS N, MONEGAL A, MUXI A, MARTINEZ-FERRER A, REYES R, CABALLERÍA J ET AL. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: Implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012, 23:1481–1487
55. KELLEY GA, KELLEY KS, KOHRT WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2012, 13:177
56. WALLIN M, BARREGARD L, SALLSTEN G, LUNDHT, KARLSSON MK, LORNTZON M ET AL. Low-level cadmium exposure is associated with decreased bone mineral density and increased risk of incident fractures in elderly men: The MrOS Sweden study. *J Bone Miner Res* 2015 [Epub ahead of print]
57. CRAWFORD BA, LABIO ED, STRASSER SI, McCAUGHAN GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3:689–699
58. ISH-SHALOM S, SEGAL E, SALGANIK T, RAZ B, BROMBERG IL, VIETH R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:3430–3435
59. 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
60. REID IR, BRISTOW SM, BOLLAND MJ. Calcium supplements: Benefits and risks. *J Intern Med* 2015, 278:354–368
61. ZEIN CO, JORGENSEN RA, CLARKE B, WENGER DE, KEACH JC, ANGULO P ET AL. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005, 42:762–771
62. YURCI A, KALKAN AO, OZBAKIR O, KARAMAN A, TORUN E, KULA M ET AL. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011, 23:1206–1212
63. MODI A, SIRIS ES, STEVE FAN CP, SAJJAN S. Gastrointestinal events among patients initiating osteoporosis therapy: A retrospective administrative claims database analysis. *Clin Ther* 2015, 37:1228–1234
64. MILLER RG, BOLOGNESE M, WORLEY K, SOLIS A, SHEER R. Incidence of gastrointestinal events among bisphosphonate patients in an observational setting. *Am J Manag Care* 2004, 10:S207–S215
65. ADACHI JD, BENSEN WG, BROWN J, HANLEY D, HODSMAN A, JOSSE R ET AL. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997, 337:382–387
66. DIAMOND T, McGUIGAN L, BARBAGALLO S, BRYANT C. Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med* 1995, 98:459–463
67. SAAG KG, EMKEY R, SCHNITZER TJ, BROWN JP, HAWKINS F, GOEMAEIRE S ET AL. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:292–299
68. COHEN S, LEVY RM, KELLER M, BOLING E, EMKEY RD, GREENWALD M ET AL. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2309–2318
69. WOLFHAGEN FH, VAN BUUREN HR, DEN OUDEN JW, HOP WC, VAN LEEUWEN JP, SCHALM SW ET AL. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997, 26:325–330
70. REEVES HL, FRANCIS RM, MANAS DM, HUDSON M, DAY CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998, 4:404–409
71. CHEN J, ZHAO KN, LIU GB. Estrogen-induced cholestasis: Pathogenesis and therapeutic implications. *Hepatogastroenterol*

- ogy 2013, 60:1289–1296
72. HARTMANN BW, HUBER JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104:163–168
 73. CRIPPIN JS, JORGESSEN RA, DICKSON ER, LINDOR KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: Effects of estrogen treatment. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:47–50
 74. CLEMENTS D, RHODES J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis; a case report. *Gut* 1993, 34:1639–1640
 75. OLSSON R, MATSSON LA, OBRANT K, MELLSTRÖM D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999, 19:188–192
 76. LUKERT BP, JOHNSON BE, ROBINSON RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992, 7:1063–1069
 77. DIAMOND T, STIEL D, POSEN S. Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Miner Res* 1991, 6:39–43
 78. SINCLAIR M, GROSSMANN M, GOW PJ, ANGUS PW. Testosterone in men with advanced liver disease: Abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, 30:244–251
 79. POK S, BARN VA, WONG HJ, BLACKBURN AC, BOARD P, FARRELL GC ET AL. Testosterone regulation of cyclin E kinase is a key factor determining gender differences in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 [Epub ahead of print]
 80. JIE X, LANG C, JIAN Q, CHAOQUN L, DEHUA Y, YI S ET AL. Androgen activates *PEG10* to promote carcinogenesis in hepatic cancer cells. *Oncogene* 2007, 26:5741–5751
 81. LEVY C, HARNOIS DM, ANGULO P, JORGENSEN R, LINDOR KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: Results of a pilot study. *Liver Int* 2005, 25:117–121
 82. MORII H, OHASHI Y, TAKETANI Y, FUKUNAGA M, NAKAMURA T, ITABASHI A ET AL. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003, 14:793–800
 83. ADAMI S, SAN MARTIN J, MUÑOZ-TORRES M, ECONS MJ, XIE L, DALSKY GP ET AL. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008, 19:87–94
 84. CAMISASCA M, CROSIGNANI A, BATTEZZATI PM, ALBISETTI W, GRANDI-NETTI G, PIETROGRANDE L ET AL. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994, 20:633–637
 85. HAY JE, MALINCHOC M, DICKSON ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2001, 34:292–298
 86. FLOREANI A, ZAPPALA F, FRIES W, NACCARATO R, PLEBANI M, D'ANGELO A ET AL. A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997, 24:239–244
 87. FLOREANI A, CHIARAMONTE M, GIANNINI S, MALVASI L, LODETTI MG, CASTRIGNANO R ET AL. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. *J Hepatol* 1991, 12:217–223
 88. STEIN B, TAKIZAWA M, KATZ I, JOFFE I, BERLIN J, FALLON M ET AL. Salmon calcitonin prevents cyclosporin-A-induced high turnover bone loss. *Endocrinology* 1991, 129:92–98
 89. GIROTRA M, RUBIN MR, BILEZIKIAN JP. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006, 7:113–121
 90. BILEZIKIAN JP, RUBIN MR, FINKELSTEIN JS. Parathyroid hormone as an anabolic therapy for women and men. *J Endocrinol Invest* 2005, 28(Suppl 8):41–49
 91. BILEZIKIAN JP, RUBIN MR. Combination/sequential therapies for anabolic and antiresorptive skeletal agents for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006, 4:5–13
 92. RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM, CHAO EY, WAHNER HW, MUHS JM ET AL. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, 322:802–809
 93. GUAÑABENS N, PARÉS A, DEL RIO L, ROCA M, GÓMEZ R, MUNOZ J ET AL. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992, 15:345–349
 94. LINDOR KD, JANES CH, CRIPPIN JS, JORGENSEN RA, DICKSON ER. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology* 1995, 21:389–392
- Corresponding author:*
- S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr