Χρόνιες ηπατοπάθειες & οστεοπόρωση

Ξ. ΤΖΑΝΝΕΤΑΚΟΥ[1], Σ. ΚΟΥΤΣΟΥΝΑΣ[2]
[1]Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος, [2]Υπεύθυνος κέντρου ελέγχου και αναφοράς Ιογενούς Ηπατίτιδας, ΙΚΑ

Οι διαταραχές των οστών που προκαλούνται από παθήσεις του ήπατος είναι γνωστές με τον όρο ηπατική οστεοδυστροφία. Σαν όρος περιγράφηκε πρώτη φορά το 1960, είναι παρόμοια με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και για τη μελέτη της χρησιμοποιούνται οι δείκτες της οστεοπόρωσης. Η ηπατική οστεοδυστροφία περιλαμβάνει την οστεοπόρωση και την οστεομαλακία. Η πρώτη είναι πιο συχνή και προσβάλλει κυρίως το σπογγώδες οστούν και η δεύτερη εμφανίζεται συχνότερα σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης και σε χολοστατικές νόσους.Συγκεκριμένα για την οστεοπόρωση, αποτελεί κοινή επιπλοκή των ηπατοπαθειών σε συχνότητα από 20% έως 50%, η οποία μεταβάλλεται από παραμέτρους όπως ο πληθυσμός των ασθενών, η ηπατική νόσος, η βαρύτητα της, η διάρκεια και το στάδιο. Η συχνότητα των καταγμάτων κυμαίνεται από 5% έως 20%.

Η νόσος του ήπατος που είναι πιο στενά συνδεδεμένη με την οστεοπόρωση είναι η πρωτοπαθής χολική κίρρωση σε συχνότητα 20%-30% και κατάγματα 7%-14%.Σε τελικά στάδια η συχνότητα φτάνει 41% και τα κατάγματα 21%[5]. Στις πρόσφατες μελέτες αναφέρεται πως το ποσοστό της οστεοπόρωσης φτάνει το 43,7% και τα κατάγματα το 22%[25].

Εκτός από την πρωτοπαθή χολική κίρρωση (primary billary cirrhosis-PBC), η η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis-PSC) σχετίζεται με οστεοπόρωση ενώ τα τελευταία χρόνια κερδίζουν έδαφος οι χρόνιες ηπατίτιδες, η αλκοολική ηπατοπάθεια, και τα φάρμακα εξαιτίας των μεταμοσχεύσεων ήπατος (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά).

Για να κατανοήσουμε την παθογένεια της οστεοπόρωσης σε χρόνια ηπατικά νοσήματα θα πρέπει να γνωρίζουμε τα σημεία αλληλεπίδρασης ήπατος και οστών. Αναλυτικά αυτά είναι:

1) η παραγωγή στο ήπαρ του παράγοντα IGF-1 (insulin like growth factor 1), ο οποίος αποτελεί ενεργοποιητή των οστεοβλαστών
2) η 25 υδροξυλίωση της βιταμίνης D η οποία γίνεται στο ήπαρ
3) η υπερχολερυθριναιμία η οποία ασκεί ανασταλτική επίδραση στους οστεοβλάστες και από μελέτες φαίνεται πως ο ίκτερος μειώνει την απορρόφηση της βιταμίνης D από το δέρμα
4) ο υπογοναδισμός προκαλεί μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης
5) η μείωση της οστεοπροτεγερίνης λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας προκαλεί αύξηση της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών
6) συνοδά συμπτώματα των ηπατοπαθειών όπως η ανορεξία ναυτία και ο έμετος οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα Ca και βιταμίνης D.

Παθογένεια

Η παθογένεια της οστεοπόρωσης δεν είναι πλήρως κατανοητή μέχρι σήμερα. Υπάρχουν λίγες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επικρατέστερες είναι δυο θεωρίες:

1) η θεωρία της υψηλής οστικής εναλλαγής και
2) η θεωρία της χαμηλής οστικής εναλλαγής.

Η θεωρία της χαμηλής οστικής εναλλαγής η οποία είναι και η συχνότερη (80%) χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή θεμέλιας ουσίας και ελαττωμένη επιμετάλλωση. Πιθανός μηχανισμός δράσης είναι η μείωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας εξαιτίας μικρότερης παραγωγής IGF 1 ή δράσης αναστολέων τροφικών παραγόντων όπως η χολερυθρίνη.

Στη θεωρία της υψηλής οστικής εναλλαγής η σύνθεση κολλαγόνου και η επιμετάλλωση διατηρούνται φυσιολογικές. Όμως παρατηρείται αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας που πιθανώς σχετίζεται με τον υπογοναδισμό και την ένδεια της βιαταμίνης D. Έτσι οι οστεοβλάστες αδυνατούν να πληρώσουν τις κοιλότητες λόγω της έντονης δραστηριοποίησης των οστεοκλαστών. Η θεωρία αυτή περιγράφεται κυρίως σε χολοστατικά νοσήματα.

Παράγοντες κινδύνου- αιτιολογικοί προσδιοριστές

Οι παράγοντες κινδύνου στην πλειοψηφία τους δε διαφέρουν από αυτούς που προκαλούν οστεοπόρωση στο γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν όμως και κάποιοι που σχετίζονται συγκεκριμένα με ηπατικά νοσήματα.

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Διαταραχές στα επίπεδα του ασβεστίου και της βιταμίνης D παρατηρούνται κυρίως σε χολοστατικά νοσήματα. Οφείλονται σε διαταραχές στην πρόσληψη και στην απορρόφηση αλλά και στη μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης από το δέρμα λόγω ικτέρου. Η 25 υδροξυλίωση της βιταμίνης D, όπως δείχνουν οι μελέτες, διαταράσσεται μόνο σε τελικά στάδια της ηπατικής ανεπάρκειας και έτσι δεν αποτελεί τουλάχιστον μέχρι σήμερα παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση[5].

Υπογοναδισμός

Ο υπογοναδισμός αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου. Η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε υπογοναδισμό μέσω μειωμένης παραγωγής γοναδοτροπινών από τον εγκέφαλο ή λόγω πρωτοπαθούς γοναδικής δυσλειτουργίας. Στα τελικά στάδια έχουμε πτώση της τεστοστερόνης ορού και τελικά και των οιστρογόνων.

Διατροφικοί παράγοντες

Η ένδεια της βιταμίνης Κ, θεωρητικά, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Η βιταμίνη αυτή συντίθεται στο ήπαρ. Οι οστεοβλάστες συνθέτουν την οστεοκαλσίνη παρουσία της βιταμίνης Κ. Επιπλέον, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης προάγει την οστεοκλαστογένεση.

Χρόνια χολόσταση

Ακριβής σχέση χολόστασης και οστεοπόρωσης δεν είναι ακόμη γνωστή. Μελέτες δείχνουν πως η οστική μάζα μειώνεται με την πρόοδο της χολοστατικής νόσου. Από μελέτες επίσης, προκύπτει το συμπέρασμα πως το T score ασθενών με PBC και PSC είναι χαμηλότερο από αυτό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα και αλκοολική κίρρωση[5].

Κίρρωση

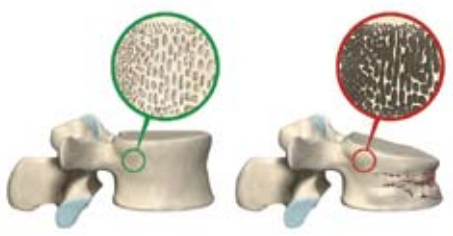
Η ίδια η κίρρωση από πολλούς ερευνητές σχετίζεται με την οστική μεταβολική νόσο. Πιθανός μηχανισμός δράσης είναι η μείωση της παραγωγής οστεοπροτεγερίνης και IGF-1. Ελάττωση της οστικής σύνθεσης σε χρόνιες ηπατοπάθειες έχει συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα του IGF-1. Σε οστεοπενικά ποντίκια η χορήγηση του παράγοντα αυτού οδήγησε σε αύξηση του BMD. Σε ότι αφορά την οστεοπροτεγερίνη, αυτή ρυθμίζοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ RANKL/RANK επιδρά στον οστικό μεταβολισμό[25,26].

Φάρμακα

Από τα φάρμακα τα κορτικοστεροειδή δίνονται ως θεραπεία στην αυτοάνοση ηπατίτιδα και στη μεταμόσχευση ήπατος. Προάγουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω παραγωγής ιντερλευκίνης-1 και 6 και RANKL. Προάγουν τον υπογοναδισμό, μειώνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και προκαλούν ασβεστιουρία[16]. Επίσης πρέπει να λαμβάνονται κατά νου και φάρμακα που ίσως επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό όπως αντικαταθλιπτικά, αντιαιμοπεταλιακά, λίθιο, ταμοξιφαίνη, βενζοδιαζεπίνες.

Διάγνωση

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης στις χρόνιες ηπατικές παθήσεις γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στο γενικό πληθυσμό και είναι ιστολογική. Στην κλινική πράξη βασίζεται στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας και της ραδιογραφίας οι οποίες επιτρέπουν την αναγνώριση της οστικής απώλειας και του καταγματικού κινδύνου.



Παράγοντες που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται. Τέτοιοι είναι το αλκοόλ, ο καπνός, η καφεΐνη, τα διουρητικά της αγκύλης και άλλα φάρμακα

Θεραπεία

Γενικά μέτρα

Παράγοντες που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται. Τέτοιοι είναι το αλκοόλ, ο καπνός, η καφεΐνη, τα διουρητικά της αγκύλης και άλλα φάρμακα. Σημαντική είναι η διατροφική κάλυψη του ασθενούς με ασβέστιο, λευκώματα και βιταμίνη D. Σε συνδυασμό μάλιστα με την άσκηση καθυστερεί η οστική απώλεια. Για τους ηπατοπαθείς σε προχωρημένα στάδια η φυσικοθεραπεία με επικέντρωση στους μύες της ράχης μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη.

Φαρμακευτική αγωγή

- ***Ca και βιταμίνη D***

Ο ρόλος τους σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο παραμένει ακαθόριστος. Γνωρίζουμε πως η κάλυψη με τη διατροφή είναι απαραίτητη και φαίνεται πιο αποτελεσματική από τα φαρμακευτικά σκευάσματα. Σε ότι αφορά τα τελευταία υπάρχουν μέχρι τώρα μικρής στατιστικής σημαντικότητας μελέτες. Σε μια μελέτη με 55 άτομα με PBC τα οποία λάμβαναν ασβέστιο και βιταμίνη D το BMD ήταν μικρότερο του υγιούς πληθυσμού κατά 8%[5]. Σε όλους τους ηπατοπαθείς σήμερα προτείνεται από την αμερικάνικη γαστρεντερολογική εταιρία δόση 800UI βιταμίνη D και 1gr Ca[29].

Ορμονική θεραπεία

Οιστρογόνα

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης από νεότερες μελέτες φαίνεται ασφαλής. Σε γενικές γραμμές σε γυναίκες, που έχουν ένδειξη, η ορμονική θεραπεία προτείνεται για 5-10 χρόνια. Όμως ο κίνδυνος για οστεοπόρωση σε ηπατοπαθείς διαρκεί περισσότερο από 10 χρόνια.

Έτσι η απόφαση για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται λαμβάνοντας υπ' όψη τον κίνδυνο για Ca μαστού[1].

Τεστοστερόνη

Άνδρες με υπογοναδισμό έχουν ένδειξη για θεραπεία με τεστοστερόνη. Μελέτες δείχνουν πως η τεστοστερόνη αύξησε το BMD[1]. Όμως, ως τώρα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη δοσολογία και ο ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει πως σε ηπατοπαθείς η χορήγηση της αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Διφωσφωνικά

Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες. Είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με PBC που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Προτιμάται η ενδοφλέβιος χορήγηση εξαιτίας των γαστρεντερολογικών παρενεργειών σε από του στόματος χορήγηση.

Προσοχή στην αλεδρονάτη, λόγω της ΓΟΠ (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) που προκαλεί, δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με κιρσούς και πυλαία υπέρταση.

Καλσιτονίνη

Σύγχρονα δεδομένα για ηπατοπαθείς δεν υπάρχουν. Σήμερα δίνεται σαν εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τα διφοσφωνικά. Μικρές μελέτες σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή πάσχουν από PBC είναι ενθαρρυντικές για το μέλλον.

Νεότερες θεραπείες

Ειδικές θεραπείες των ηπατικών νοσημάτων όπως το ουρσοδεόξυ-χολικό οξύ έχει ανεξάρτητη επίδραση στο μεταβολισμό των οστών. Το ουρσοδεόξυ-χολικό αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου σε ασθενείς με PBC. Όμως, σε τυχαιοποιημένη μελέτη προκύπτει πως δεν υπήρξε καμία διαφορά στην οστική απώλεια μεταξύ ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ουρσοδεόξυ-χολικό για 3 χρόνια και σε άτομα που δεν πήραν τέτοια θεραπεία. Ιντερφερόνη, PTH και IGF-1 έχουν αναβολική επίδραση στα οστά in vitro και in vivo και ίσως έχουν θέση στη μελλοντική θεραπεία[2].

Βιβλιογραφία

1. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease (bmj.com) Br Soc Gastroenterology. Gut 2002.
2. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy (natap.org). Hepatology 2001 doi.wiley.com.
3. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders.
4. Bhansali A. Hepatic osteodystrophy. Department of Endocrinology PGMER Chandigarh.
5. Hay JE, Guichelaar MMJ. Evaluation and Management of Osteoporosis in Liver Disease. Clinics in Liver Disease. Elsevier 2005.
6. Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment.
7. Eileen J Hay Bsc(Hons). Primary Biliary Cirrhosis. Primary Sclerosing Cholangitis and Adult Chonalgiopathies. Mayo Clinic Rochester. Minnesota.
8. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. Bone Miner Metab 2008; 26(4):379-84. Epub 2008 Jul 4.
9. Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis.
10. Osteoporos Int 2003 Dec; 14(12):987-94. Epub 2003 Sep 19.Department of Endocrinology, Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Camperdown, NSW 2050, Australia. brcrawfo@mail.usyd.edu.au
11. Monegal A. Osteoporosis and Bone Mineral Metabolism Disorders in Cirrhotic Patients Referred for Orthotopic. Calcified Tissue International. Springer 1997.
12. Viral Hepatitis B and C: Organ Transplantation Treatment with interferon and Metabolic Bone Disease, Calcium Parathyroid hormone, vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2001; 16:1022-1027.
13. Crosbie OM. Bone Density, Vitamin D Status and Disordered Bone Remodeling in End-Stage Chronic Liver Disease. Calcified Tissue International. Springer 1999.
14. Reduced Bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatits B or C infection.
15. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin A V, Schenker E. Gudrun Borte Manfred Wiese. World J Gastroenterol 2005 March:1843-184.
16. Γ. Π. Λυρίτης. Μεταβολικά νοσήματα οστών. Αθήνα 2007.
17. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal. women.http//www.natap.org/2005/HCV/110705-01.htm.
18. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS. Bone disease in primary billiary cirrhosis:does ursodeoxycholic acid make a difference? Hepatology 1995; 21:389-392.
19. Miki Y, Yoshida H, Shioi A. Effect of interferon alhfa on bone metabolism in patients with chronic hepatitis. J Bone Miner Metabol 1993; 11:39-44.
20. Primary biliary cirrhosis. Textbook of hepatology. From basic science to clinical practice. Juan rodes.
21. Cell biology,biochemistry and physiology of liver function. Chapter 7:Vitamin D metabolism and metabolic bone disease.
22. McCaughan GW, Feller RB. Oseoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors and management. Dig Dis 1994; 12:223-231.
23. Diamond T, Stiel D. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. Source: gut.bmg.com
24. Newton J, Francis R. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. Source: Gut.bmg.com
25. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology 2007; 46.
26. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic diseases. Journal Musculoskel Neuron Interact 2004.
27. Crosbie OM, Freaney R. Bone density, vitamin D status and disordered bone remodeling in end stage chronic liver disease. Calcif tissue int 1999.
28. Royal college of physicians of London. Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment 1999.
29. American gastroenterological association medical position statement: Osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003; 125:937-940.

IG