

# Alterazioni del metabolismo osseo in pazienti con epatite cronica da virus C

## *Alterations of bone metabolism in patients with chronic C virus hepatitis*

Sauro Luchi, Italo Fiorini<sup>1</sup>, Micaela Meini, Antonio Scasso

Infectious Disease Unit and Liver Disease Centre; <sup>1</sup>Clinical Biochemistry Department, Usl 2 Lucca, Italy

### ■ INTRODUZIONE

**L** steodistrofia epatica (OE) è una importante complicanza della malattia cronica di fegato ed è presente con prevalenze diverse in tutte le epatopatie croniche. L'OE si manifesta più frequentemente con osteopenia e osteoporosi, mentre l'osteomalacia è rara e limitata ai soggetti con malattia epatica molto avanzata e con malassorbimento intestinale [1-4]. Studi sulla cirrosi biliare primitiva hanno mostrato un rischio di osteoporosi 4.4 volte maggiore rispetto a gruppi di controllo con un conseguente rischio di fratture significativamente più elevato [2, 5]. In pazienti con epatite cronica e cirrosi virale sono state dimostrate prevalenze di perdita di tessuto osseo doppie rispetto alla popolazione di controllo; sono stati segnalati, inoltre, in pazienti con epatite cronica C alcuni casi di osteosclerosi [6, 7].

Le alterazioni del metabolismo osseo riguardano sia la funzione osteoblastica (osteoporosi a basso turnover), sia la funzione osteoclastica (osteoporosi ad alto turnover) [1, 8].

L'osteoporosi a basso turnover è caratterizzata da un deficit dell'attività osteoblastica con riduzione della sintesi e della mineralizzazione della matrice collagena mentre nell'osteoporosi ad alto turnover la sintesi e la mineralizzazione della matrice ossea sono normali ma è incrementata l'attività osteoclastica di riassorbimento osseo [1, 8, 9].

I principali meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi a basso turnover sono rappresentati dalla ridotta sintesi epatica di insulin growth factor-1 con conseguente ridotto sti-

molo sulla attività osteoblastica, dalla ritenzione nel plasma di bilirubina e di altre sostanze legate alla colestasi che inibiscono gli osteoblasti, dal deficit di estrogeni e testosterone con influenza negativa sulla attività osteoblastica [1, 3, 10-13].

Nell'osteoporosi ad alto turnover risultano determinanti il deficit di assorbimento intestinale di vitamina D, calcio e fosforo per la ridotta secrezione intestinale di sali biliari, a cui consegue un iperincrezione di paratormone che stimola l'attività osteoclastica, la ridotta produzione epatica della osteoprotegerina che ha azione inibente l'attività osteoclastica, l'ipogonadismo che, oltre a deprimere la funzione osteoblastica, è causa di incremento della attività osteoclastica [1, 3, 14, 15]. Ai meccanismi suddetti si aggiungono la ridotta sensibilità recettoriale alla vitamina D che si associa ad alcune epatopatie, l'azione osteoporotica diretta dell'alcol nelle epatopatie alcoliche e delle terapie immunosoppressive nelle epatiti autoimmuni, l'azione inibente l'attività osteoblastica da parte del ferro in casi di emocromatosi ereditaria e in tutte le condizioni di sovraccarico marziale [3, 15-17].

La densitometria ossea (MOC) rappresenta la metodica di scelta per valutare la massa ossea e apprezzare le sue variazioni nel tempo, mentre i marcatori biochimici di rimodellamento osseo riflettono la dinamica dei processi di riassorbimento e formazione ossea e sono utili nell'individuare i pazienti a rischio di perdita ossea [4, 18, 19]. Fra i marcatori di formazione ossea i più utilizzati sono la fosfatasi alcalina ossea e l'osteocalcina, fra quelli di riassorbimento osseo

l'escrezione urinaria di calcio, piridolina, idrossipiridolina e il dosaggio sierico dei crosslink piridinolinici e dei crosslaps (Ctx). Questi ultimi rappresentano dei prodotti di degradazione dei C telopeptidi terminali del collagene tipo I della matrice ossea, la loro liberazione dall'osso è legata all'attività osteoclastica [19]. Nella donna la perdita di massa ossea è fisiologicamente maggiore e più precoce che nell'uomo e influenzata maggiormente dai fattori ormonali; abbiamo pertanto scelto di valutare il metabolismo osseo in un gruppo di pazienti maschi con epatite cronica da virus C di diversa gravità e di confrontarlo con un gruppo di maschi sani.

## PAZIENTI E METODI

Abbiamo studiato 60 pazienti maschi con epatite cronica da virus C (età media 47aa, range 31-60) e 60 maschi sani (età media 46 aa, range 31-60).

I soggetti venivano suddivisi per fasce di età e sottoposti a:

- MOC della regione lombare per la valutazione della massa ossea; sono state utilizzate le seguenti definizioni stabilite dall'OMS: NORMALE: MOC inferiore a una deviazione standard dalla media di soggetti giovani normali (T score >-1); OSTEOPENIA: MOC fra 1 e 2.5 deviazioni standard della media di soggetti giovani normali (T score tra -1 e -2.5);

OSTEOPOROSI: MOC superiore a 2.5 deviazioni standard dalla media di soggetti giovani normali (T score inferiore a -2.5).

- dosaggi sierici di paratormone (PTH) (metodica IRMA), 1, 25 diidrossi-vitamina D (vit D) (metodica RIA), osteocalcina (metodica IRMA), Ctx (metodica one-step ELISA).

Nei soggetti epatopatici veniva effettuata anche la biopsia epatica e per la valutazione dell'attività necroinfiammatoria e della fibrosi veniva utilizzato lo score secondo Ishack [20].

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il metodo  $\chi^2$  (significatività statistica per  $p < 0.05$ ).

## RISULTATI

Nelle Tabelle 1 e 2 sono riportati i risultati relativi alla MOC e ai valori di PTH, vit D, osteocalcina e Ctx, espressi come valore medio e come range, per i pazienti epatopatici (Tabella 1) e per i soggetti sani (Tabella 2) suddivisi per fasce di età. La frequenza di perdita di massa ossea (osteopenia ed osteoporosi) per tutte le fasce di età era significativamente più elevata per pazienti epatopatici:  $p = 0.017$  per la fascia di età 31-40 anni;  $p = 0.012$  per la fascia di età 41-50 anni,  $p = 0.006$  per la fascia di età 51-60 anni.

Nella Tabella 3 sono riportati i risultati dello score istologico relativo alla fibrosi dei pazienti epatopatici suddivisi per fasce di età.

Nelle Tabelle 4 e 5 sono riportati i risultati rela-

**Tabella 1 - Risultati relativi ai pazienti epatopatici suddivisi per fasce di età.**

Età	N. pz	MOC normale	Osteopenia	Osteoporosi	PTH Vn 8-65	Vit D Vn 30-70	Osteocalcina Vn 5-30	Ctx <3500
31-40	20	11	9	0	52 12-136	38 5-78	35 7-79	7715 3538-17297
41-50	20	10	7	3	53 11-85	44 9-63	38 6-68	6327 2494-11592
51-60	20	5	11	4	47 20-110	53 44-71	28 7-82	4200 2050-8329

**Tabella 2 - Risultati relativi ai soggetti sani suddivisi per fasce di età.**

Età	N. pz	MOC normale	Osteopenia	Osteoporosi	PTH Vn 8-65	Vit D Vn 30-70	Osteocalcina Vn 5-30	Ctx <3500
31-40	20	20	0	0	30 10-39	58 43-70	17 10-25	2510 800-3400
41-50	20	20	0	0	38 20-45	57 41-67	20 18-29	2510 1800-3500
51-60	20	19	1	0	47 30-55	53 30-61	26 20-30	3380 2500-4000

**Tabella 3 - Score istologico dei pazienti epatopatici.**

Età	N. pazienti	Staging X medio range
31-40	20	0,64 0-3
41-50	20	1,83 0-6
51-60	20	2,44 0-6

tivi ai pazienti epatopatici e ai soggetti sani considerati complessivamente anziché per fasce di età. Anche dal confronto di questi dati emergeva una frequenza significativamente maggiore di osteopenia ( $p = 0.02$ ) e osteoporosi ( $p < 0.001$ ) nel gruppo degli epatopatici. Anche le alterazioni di PTH, vit D, osteocalcina e Ctx risultavano significativamente più rappresentate nei maschi con epatite cronica C ( $p = 0.007$  per PTH,  $p = 0.04$  per vit D,  $p < 0.001$  per osteocalcina e Ctx).

Nella Tabella 6 vengono correlati staging dell'epatopatia e perdita di massa ossea: l'osteoporosi risultava significativamente più frequente nei soggetti con staging uguale o superiore a 3.

## ■ DISCUSSIONE

L'esito della MOC ha evidenziato negli epatopatici un'elevata frequenza di perdita di massa ossea (56%), osteoporosi era presente in 7/60

(11%), osteopenia in 27/60 (45%), con differenza statisticamente significativamente rispetto ai soggetti sani studiati in cui si rilevava solo un caso di osteopenia nella fascia di età più avanzata.

Lo score istologico per la fibrosi aumentava con l'aumentare delle fasce di età prese in considerazione. All'incremento dello score istologico corrispondeva un significativo aumento della compromissione ossea: nel gruppo dei pazienti con score istologico inferiore a 3 osteoporosi era presente nel 2.5% dei casi e osteopenia nel 42,5%, mentre nel gruppo dei pazienti con staging uguale o superiore a 3 osteoporosi era presente nel 30% dei casi e osteopenia nel 50% dei casi a conferma di come questa patologia rappresenti un importante fattore di rischio di perdita ossea [21].

È interessante notare come i Ctx risultavano alterati in tutte le fasce di età degli epatopatici, con valori più elevati nelle fasce giovanili dove anche i valori medi dell'osteocalcina risultavano maggiori. Se considerati complessivamente, nei pazienti epatopatici potevamo rilevare incremento dei Ctx nell'88% dei casi e incremento dell'osteocalcina nel 28% dei casi. I Ctx risultavano elevati nel 73% dei soggetti con epatite cronica C e MOC normale a dimostrazione dell'aumentata attività di rimodellamento osseo con prevalenza dell'attività osteoclastica.

Un deficit di vit D e un'iperincretione di PTH erano presenti rispettivamente nel 10 e 17% dei

**Tabella 4 - Risultati relativi ai pazienti epatopatici considerati complessivamente.**

Totale N° pz	MOC normale	Osteopenia	Osteoporosi	PTH aumentato	Vit D ridotta	Osteocalcina aumentata	CTX aumentato	MOC normale CTx aumentato
60	26 (44%)	27 (45%)	7 (11%)	10 (17%)	6 (10%)	17 (28%)	53 (88%)	19/26 (73%)

**Tabella 5 - Risultati relativi ai soggetti sani considerati complessivamente.**

Totale N° pz	MOC normale	Osteopenia	Osteoporosi	PTH aumentato	Vit D ridotta	Osteocalcina aumentata	CTX aumentato	MOC normale CTx aumentato
60	59 (98,3%)	1 (1,7%)	0	0	0	0	2 (3,3%)	1/59 (16,9%)

**Tabella 6 - Correlazione fra staging epatopatia e perdita di massa ossea.**

N. pazienti	Staging epatopatia	Osteoporosi	Osteopenia
40	<3	1 (2,5%)	17 (42,5%)
20	>= 3	6 (30%)	10 (50%)

soggetti epatopatici a dimostrazione che il coinvolgimento patogenetico di questi due fattori, caratteristico delle epatopatie colestatiche, è poco rilevante nell'epatite cronica C.

Nei soggetti sani solo in un caso, nella fascia di età 51-60 anni, abbiamo riscontrato perdita di massa ossea; sia il valore medio dell'osteocalcina espressione dell'attività osteoblastica sia quello dei Ctx, espressione dell'attività osteoclastica sono risultati normali. Questi dati confermano che l'osteoporosi maschile è associata al deficit di produzione di testosterone che generalmente inizia dopo i 60 anni.

Fra i marcatori biochimici ossei il dosaggio dei Ctx rappresenta uno strumento semplice e sicuro per stimare il riassorbimento osseo e il rischio di perdita ossea come già suggerito in letteratura [18, 19, 22]. Il loro utilizzo ci può permettere di individuare i pazienti con perdita ossea prima che questa sia rilevabile con la MOC [22].

Attualmente in commercio sono disponibili metodiche di dosaggio urinario di questo

marker biochimico che offrono risultati sovrapponibili a quelli sierici con una minor costo [23]. L'epatite cronica C come tutte le altre epatopatie croniche rappresenta un fattore di rischio di perdita di massa ossea. Il rischio di sviluppo di osteopenia e osteoporosi è correlato alla gravità della malattia ed in gran parte dovuto ad un aumento della attività osteoclastica. Come suggerito anche da altri autori riteniamo che al momento della diagnosi di questa malattia sia utile effettuare una valutazione del metabolismo osseo mediante l'esecuzione della MOC e il dosaggio dei Ctx quale marcatore della attività osteoclastica [22].

Mediante tali metodiche diagnostiche è possibile individuare ed eventualmente trattare i soggetti che presentano una perdita ossea documentabile con la MOC o uno stato di accelerata perdita ossea svelabile con l'incremento dei Ctx.

*Keywords:* chronic hepatitis C, hepatic osteodystrophy, osteoporosis

## RIASSUNTO

I pazienti con epatopatia cronica vanno incontro ad alterazioni del metabolismo osseo; l'osteoporosi e l'osteopenia sono le manifestazioni più frequenti. La densitometria ossea rappresenta la metodica di scelta per valutare la massa ossea; si tratta comunque di un parametro statico mentre i marcatori biochimici del rimodellamento osseo rappresentano gli indici che riflettono la dinamica dei processi di riassorbimento e formazione ossea.

Nel nostro studio abbiamo valutato il metabolismo osseo, utilizzando la densitometria ossea e i marcatori biochimici sierici di rimodellamento osseo, in un gruppo di pazienti con epatite cronica C e in un gruppo di controllo di maschi sani.

Il 56% dei pazienti con epatite cronica C risultava osteopenico od osteoporotico e all'incremento dello score istologico per la fibrosi epatica corrispondeva un aumento della frequenza della compromissione ossea. Il dosaggio dei crosslaps, che rappresentano un indice dell'attività osteoclastica, risultava alterato in tutte le fasce di età dei pazienti epatopatici, a dimostrazione di una intensa attività di rimodellamento osseo con prevalenza dell'attività osteoclastica. L'epatite cronica C rappresenta un fattore di rischio di perdita ossea, per la cui prevenzione suggeriamo, in questi pazienti, una valutazione del metabolismo osseo mediante l'esecuzione della densitometria ossea e il dosaggio dei crosslaps.

## SUMMARY

*Patients affected with chronic hepatitis are prone to alterations in bone metabolism, osteoporosis and osteopenia being the most common manifestations. Bone mineral densitometry is the method of choice for assessing bone mass; never-*

*theless, this is a static parameter whereas biochemical markers of bone remodelling reveal the dynamics of bone resorption and formation. With this study we used bone mineral densitometry and biochemical markers to evaluate bone*

metabolism in a group of male patients with chronic C virus hepatitis and in a group of healthy males. In the hepatitis group 56% of the patients proved osteopenic or osteoporotic and bone depletion increased as the histological score of the disease increased. Crosslaps are a parameter of osteoclastic activity: their measurement showed alterations in all the age groups of the he-

patitis patients studied, which goes to show that there is intense bone remodelling in these individuals due mainly to osteoclastic resorption. Hepatitis C is a risk factor for bone depletion: we believe that when this type of hepatitis is diagnosed it is useful to assess bone metabolism with bone mineral densitometry and with the crosslaps assay.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Rouillard S., Lane N. E. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology* 33, 301-307, 2001.
- [2] Heathcote E.J. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 31, 1005-1013, 2000.
- [3] Idilman R., De Maria N., Uzunalimoglu O., Van Thiel D.H. Hepatic osteodystrophy: A review. *Hepato-Gastroenterology* 44, 574-581, 1997.
- [4] Collier J.D., Ninkovic M., Compston J.E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 50, i1-i9, 2002.
- [5] Diamond T., Stiel D., Lunzer M., Wilkinson M., Roche J., Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 31, 82-83, 1990.
- [6] Chen C.C., Wang S.S., Jeng F.S., Lee S.D. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 417-421, 1996.
- [7] Solis-Herruzo J.A., Castellano G., Fernànez I., Munoz R., Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 33, 812-817, 2000.
- [8] McCaughan G.W., Feller R.B. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors and management. *Dig. Dis.* 12, 23-231, 1994.
- [9] Schiefke I., Borte G., Wiese M., Schenker E. Decreased bone mineral density in non cirrhotic patients with chronic hepatitis B or C. *J. Hepatol.* 36, 106, 2002.
- [10] Eriksen E.F., Kassem M., Langdahl B. Growth hormone, insulin like growth factors and bone remodelling. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 525-534, 1996.
- [11] Slootweg M.C., Hoogerbrugge C.M., de Poorter T.L., Duursma S.A., Van Buul Offers S.C. The presence of classical insuline-like growth factor (IGF) type-I and II receptors on mouse osteoblasts: autocrine/paracrine growth effect of IGF's? *J. Endocrinol.* 125, 271-277, 1990.
- [12] Hodgson S.F., Dickon E.R. Bone loss and reduced osteoblast function in PBC. *Ann. Int. Med.* 103, 855-860, 1985.
- [13] Bell H., Raknerud N., Falch J.A., Haug E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur. J. Endocrinol.* 132, 444-449, 1995.
- [14] Compston J.E., Thompson R.P.H. Intestinal absorption of 25 hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2, 1 (8014), 721-724, 1977.
- [15] Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 309-319, 1997.
- [16] Adler R.A., Rosen C.J. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol. Metab. Clin.*; 23, 641-654, 1994.
- [17] Chappard D., Plantard B., Fraisse H., Palle S., Alexandre C., Riffat G. Bone changes in alcoholic cirrhosis of the liver. A histomorphometric study. *Pathol. Res. Pract.* 18, 480-485, 1989.
- [18] Edelson G.W., Kleerkoper M. Utilizzo dei marcatori biochimici dell'osso nell'osteoporosi. *J. Clin. Lig. Assay* 21, 128-137, 1998.
- [19] Pedersen B.J., Ravn P., Bonde M. Prodotti di degradazione del C-telopeptide del collagene di tipo I come marcatori del riassorbimento osseo. *J. Clin. Lig. Assay* 21, 128-137, 1998.
- [20] Ishak K., Baptista A., Bianchi L., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 22, 696-702, 1995.
- [21] Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Hegarty J.E. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodelling in end-stage chronic liver disease. *Calcif. Tissue Int.* 64, 295-300, 1999.
- [22] Luchi S., Fiorini I., Tarchi R., Vincenti A., Scasso A. Osteodistrofia epatica. *Pandora* 3, 9-13, 2001.
- [23] Fiorini I., Scasso A., Luchi S. et al. A comparison between serum and urinary crosslaps in healthy and osteopenic males. *Giornale Italiano di Andrologia* 1, 23-25, 2003.