



Celiachia si coniuga al femminile

Le donne affette da celiachia sono circa il doppio degli uomini. E la malattia celiaca è associata a diversi disturbi che medici e nutrizionisti dovrebbero tenere in considerazione.

Gli articoli pubblicati in questo numero del Forum, attinenti ai temi delle complicanze ostetriche, l'infertilità e l'osteoporosi in corso di celiachia, presentano un filo conduttore comune: i rapporti tra la patologia celiaca e la salute femminile, specie in età fertile. L'interesse di questi argomenti è notevole, visto che il trattamento dietetico della celiachia è in grado di prevenire e curare queste complicanze, di grande impatto sia sul piano sanitario che psico-sociale.

Peraltro queste tematiche non esauriscono i rapporti tra la celiachia ed il genere femminile, visto che (a) in generale la frequenza di questa patologia è maggiore nelle femmine, con un rapporto di incidenza all'incirca di 2:1 rispetto ai maschi; (b) alcune complicanze autoimmuni, particolarmente la tiroidite di Hashimoto, sono più frequenti nelle femmine, già durante l'età pediatrica; (c) alcune manifestazioni della celiachia, in particolare la anemia da carenza di ferro, possono accentuare condizioni

patologiche comunque più frequenti nella donna. Sarà pur vero, come affermano Khashan e McCarthy nella loro eccellente review sulle complicanze ostetriche, che "non esistono ancora prove sufficienti per raccomandare lo screening sierologico della celiachia all'inizio della gravidanza", ma è indubitabile che un semplice esame di sangue (la ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi), aggiunto a tanti altri che si fanno di routine nella gestante, potrebbe prevenire tante possibili sofferenze sia alla futura mamma che al nascituro.

Summary

I temi trattati in questo numero del Forum, complicanze ostetriche e osteoporosi legate alla celiachia, unitamente alla maggiore frequenza di questa patologia nel genere femminile rispetto a quello maschile, fanno della celiachia uno dei temi di interesse primario per la salute femminile, particolarmente in età fertile.



PROFESSOR CARLO CATASSI

Professore di pediatria all'Università Politecnica delle Marche, Ancona. Presidente della Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica, anni 2013-2016. Coordinatore del Comitato Scientifico Dr. Schär.

Complicanze ostetriche in pazienti celiache

Le donne celiache hanno un rischio più elevato di complicanze durante la gravidanza, che tuttavia possono essere ridotte con la scrupolosa osservanza di una dieta senza glutine. Ma proprio una celiachia non diagnosticata – e di conseguenza non trattata – può innalzare il rischio di disturbi della fertilità, di prematurità e di ridotto peso alla nascita.



DR. ALI S. KHASHAN

Department of Epidemiology and Public Health, University College Cork, Irland e The Irish Centre for Fetal and Neonatal Translational Research (INFANT), University College Cork, Cork University Maternity Hospital, Wilton, Cork, Irlanda.



DR. FERGUS MCCARTHY

Division of Women's Health KCL, Women's Health Academic Centre KHP, St Thomas's Hospital, London, Gran Bretagna

La celiachia è un'enteropatia con sensibilità al glutine, con una prevalenza stimata dell'1% in tutto il mondo.¹ Si suppone che questo valore rappresenti solo la punta dell'iceberg e che un gran numero di casi di celiachia resti sconosciuto. La celiachia di norma viene diagnosticata in una fase precoce dell'età pediatrica oppure nel terzo o quarto decennio di vita negli adulti.

In determinati gruppi etnici, per esempio nei gruppi di origine celtica, sembra dominare una prevalenza più elevata della celiachia. Quasi il 96% dei pazienti celiaci risulta positivo al test HLA DQ2, mentre i rimanenti pazienti, di norma, esprimono l'aplotipo HLA DQ8, meno frequente. Questo fatto con-

ferma il ruolo centrale delle molecole HLA nella patogenesi della celiachia. La celiachia è caratterizzata da un'intolleranza permanente nei confronti di alimenti contenenti glutine. Nel passato, la celiachia era ritenuta un disturbo dell'alimentazione in età pediatrica, manifestata con malassorbimento e diarree nelle forme più diverse. Oggi, tuttavia, la celiachia è riconosciuta come una malattia sistemica con molteplici presentazioni cliniche.² La celiachia è associata a un rischio maggiore di disturbi della fertilità e di complicanze in gravidanza. Tra queste figurano infertilità inspiegata,³ aborto spontaneo,³ malformazioni congenite,⁴ parto pretermine,⁵ ritardo della crescita intrauterina,^{5,6} emorragia post-partum⁷ e nascita assistita.⁷ I risultati disponibili sono controversi.^{4,7,8}

Si suppone che la celiachia, e in particolare una celiachia non trattata, provochi complicanze in gravidanza tramite anticorpi che interagiscono con il tessuto della placenta in fase di sviluppo. Studi in vitro hanno mostrato che anticorpi anti-transglutaminasi tissutali IaA (tTG-IgA) si legano a cellule del trofoblasto umano e, in tal modo, pregiudicano la funzionalità del trofoblasto in funzione di

tempo e dosaggio. Inoltre, in donne che soffrono di celiachia, il glutine induce una risposta immunitaria cellulo-mediata dal linfocita T, che a sua volta può contribuire a complicanze in gravidanza. Oltre a ciò, la gliadina può attivare linfociti T nel sangue periferico e provocare così una secrezione elevata di citochine, che a loro volta possono nuocere allo sviluppo del trofoblasto.

Di recente, autorevoli studi di grandi coorti e revisioni sistematiche hanno contribuito a spiegare l'entità dell'associazione tra la celiachia, sia trattata che non trattata, e le complicanze in gravidanza, al punto che sono migliorate la consulenza e l'esame di donne con complicanze della gravidanza. I due principali studi di coorte sulla celiachia materna e le complicanze in gravidanza sono stati condotti in Svezia⁹ e Danimarca⁵ e pubblicati nell'ultimo decennio. Gli autori di questi studi si basano sui dati rilevanti dei registri delle nascite e ospedalieri dei Paesi coinvolti. Tramite questi dati, è stato possibile identificare tutte le nascite durante il periodo dello studio. Inoltre, si è potuto accertare se nelle donne interessate era stata diagnosticata una celiachia: la data della diagnosi e la data della conferma della gravidanza hanno permesso tra l'altro di

Si presume che l'interazione tra anticorpi e placenta possa scatenare complicanze durante la gravidanza.

stabilire se la diagnosi era stata precedente o successiva alla gravidanza. Nello studio svedese di coorte condotto su più di due milioni di neonati, Ludvigsson et al.⁹ hanno accertato che una celiachia materna non diagnosticata è associata a uno scarso peso alla nascita (OR = 2,13), SGA [piccolo per età gestazionale] (OR = 1,62) e parto pretermine (OR = 7,71). Nelle gestanti con celiachia diagnosticata e presumibilmente trattata prima del parto, non si è osservato un rischio maggiore di effetti negativi sui parametri del parto, rispetto alle

donne non celiache. Tali risultati sono stati confermati dallo studio danese di coorte su oltre 1,5 milioni di neonati.⁵ Questo studio ha evidenziato per donne con celiachia non diagnosticata al momento della gravidanza e, di conseguenza, non trattata, rispetto a donne senza celiachia, un rischio più elevato di SGA (OR = 1,3), parto pretermine (OR = 1,33) e scarso peso alla nascita, precisamente un peso mediamente inferiore di 100 g rispetto al peso alla nascita di figli di donne senza celiachia. Come lo studio svedese, anche lo studio danese non ha evidenziato un rischio maggiore di complicanze in gravidanza per donne con celiachia diagnosticata e presumibilmente trattata.

Una revisione sistematica pubblicata di recente ha analizzato dieci studi di coorte con dati di oltre 4,5 milioni di donne.¹⁰ Questa meta-analisi ha mostrato che il rischio di parto pretermine (OR elaborato = 1,35), ritardo della crescita intrauterina (OR = 2,48), morte endouterina fetale (OR = 4,84), scarso peso alla nascita (OR = 1,63) e SGA (OR = 4,52), definito come valore inferiore al 10° percentile della curva di accrescimento, è significativamente più alto nelle donne con celiachia (sia trattata sia non trattata). Non sono state accertate differenze significative per quanto riguarda il tasso di incidenza della preeclampsia.

Nell'analisi successiva di un sottogruppo, è stata studiata l'entità dell'associazione tra la celiachia diagnosticata (e presumibilmente trattata) e questi parametri. L'analisi del sottogruppo di donne con celiachia diagnosticata e trattata ha evidenziato, così come l'analisi del sottogruppo di donne con celiachia non diagnosticata e di conseguenza non trattata, un rischio significativamente maggiore di parto pretermine (rispettivamente OR = 1,26 e OR = 2,50). In donne con celiachia diagnosticata e presumibilmente trattata, tuttavia, il rischio di parto pretermine come complicanza della gravidanza era significativamente minore (OR = 0,80), rispetto alle donne con celiachia non diagnosticata e di conseguenza non trattata.

Una celiachia non diagnosticata della madre è spesso associata ad un ridotto peso alla nascita e a parto pretermine



Una dieta senza glutine può ridurre i rischi di complicanze in gravidanza.



Anche i dati concernenti i fattori di rischio prenatale e perinatale per lo sviluppo di una celiachia nella prole sono controversi. Il fattore determinante per lo sviluppo di celiachia nei figli, tuttavia, è evidentemente la celiachia materna.¹¹ In una coorte madre-neonato con circa 100.000 coppie madre-neonato, l'odds ratio per lo sviluppo della celiachia nei figli è circa 12.

Quali sono i rischi rilevanti per la popolazione ostetrica generale e come possono essere minimizzati?

Complessivamente, le donne con celiachia hanno un rischio maggiore di avere complicanze in gravidanza. Questi rischi possono essere ridotti attraverso un'alimentazione senza glutine. Per questo, le pazienti celiache dovrebbero essere istruite a osservare una rigorosa astinenza dal glutine prima del concepimento

e durante l'intera gravidanza, al fine di ridurre al minimo i possibili rischi dovuti alla celiachia materna.

Non sussistono sufficienti evidenze cliniche e dati relativi ai costi per caldeggiare uno screening di massa nelle gestanti sane all'inizio della gravidanza, al fine di accertare una possibile celiachia non diagnosticata e migliorare il decorso e l'esito della gravidanza. Così pure, sono disponibili solo evidenze insufficienti per raccomandare tale screening della celiachia per donne con complicanze in gravidanza. Tuttavia, ora i gruppi ad alto rischio come le donne con anamnesi di aborti ripetuti vengono sottoposte in misura maggiore a test per accertare una possibile celiachia non diagnosticata. Alle gestanti senza celiachia si può assicurare che l'assunzione di glutine durante la gravidanza non è evidentemente associata a un rischio più elevato di sviluppare la celiachia nei figli.

BIBLIOGRAFIA

- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9381):383-91.
- van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037-46.
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorosi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-93.
- Ban L, West J, Abdul Sultan A, Dhalwani NN, Ludvigsson JF, Tata LJ. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with coeliac disease: a population-based cohort study. *BJOG*. 2015;122(13):1833-41.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):528-34.
- McCarthy FP, Khashan AS, Quigley E, Shanahan F, O'Regan P, Cronin C, et al. Undiagnosed maternal celiac disease in pregnancy and an increased risk of fetal growth restriction. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):792-3.
- Abdul Sultan A, Tata LJ, Fleming KM, Crooks CJ, Ludvigsson JF, Dhalwani NN, et al. Pregnancy complications and adverse birth outcomes among women with celiac disease: a population-based study from England. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1653-61.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1267-74 e1; quiz e13-4.
- Ludvigsson J, Montgomery S, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:454 – 463.
- Saccoccione G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):225-34.
- Emilsson L, Magnus MC, Stordal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):921-7.

Intolleranza al glutine e infertilità femminile



La celiachia può causare diversi disturbi della fertilità, quali l'endometriosi. Per questo motivo, uno screening per la celiachia dovrebbe essere preso in considerazione in donne colpite da questo disturbo. Anche in caso di referto negativo, una dieta senza glutine può aiutare in casi di sensibilità al glutine non celiaca.

Le attuali linee guida non esprimono raccomandazioni a favore di uno screening di massa per la celiachia nelle donne con problemi di fertilità, nonostante il potenziale influsso della celiachia sulla fertilità femminile sia stato trattato a sufficienza in letteratura e molti scienziati caldeggiino l'introduzione di un tale screening. La celiachia può ritardare la pubertà¹ nelle donne e provocare malassorbimento e deficit di sostanze nutritive, in particolare una carenza di zinco, vitamina B12, ferro e acido folico.² Questi oligoelementi e vitamine svolgono un ruolo importante per il concepimento e la gravidanza e una loro carenza può portare, come dimostrato, a disturbi della fertilità e a complicanze in gravidanza. Inoltre, la

Secondo rapporti disponibili in letteratura, la prevalenza della celiachia in donne con disturbi della fertilità in Europa si attesta tra il 4 e l'8%, quindi una percentuale superiore rispetto alla popolazione generale, nella quale la prevalenza di celiachia è stimata intorno all'1%.⁵ Le donne con disturbi della fertilità inspiegati hanno evidentemente un'incidenza della celiachia maggiore rispetto alla popolazione generale.⁶ In uno studio condotto su donne con infertilità inspiegata, la quota di celiachia tra queste donne era sei volte più alta rispetto al gruppo di controllo.⁶ In considerazione dei costi elevati e del carico emotivo connessi a una terapia della fertilità, i medici operanti in questo settore dovrebbero essere incoraggiati a esaminare di routine le pazienti con diagnosi di infertilità, in particolare quelle con infertilità inspiegata, per accertare la presenza di celiachia.



JUSTINE BOLD

Senior Lecturer,
Institute of Health & Society,
University of Worcester

Si stima che la prevalenza della celiachia in donne con disturbi della fertilità sia da 4 a 8 volte superiore rispetto a quella della popolazione generale.

celiachia è associata a amenorrea, insufficienza ovarica precoce, nonché a complicanze ostetriche, come parto pretermine o scarso peso alla nascita.³ Esistono comunque rapporti su pazienti celiache con un passato di aborti spontanei nella loro storia ostetrica che, dopo aver introdotto un'alimentazione senza glutine (DSG), hanno avuto una gravidanza priva di complicazioni.⁴ Una celiachia non diagnosticata, e di conseguenza non trattata, può influire profondamente sulla fertilità femminile e sul decorso della gravidanza.





Un'alimentazione senza glutine può ridurre i sintomi in caso di endometriosi.

Mentre l'associazione della celiachia con i disturbi della fertilità è riconosciuta, non ci sono praticamente dati affidabili di una correlazione tra Sensibilità al Glutine Non Celiaca (SGNC) e infertilità femminile. Tuttavia, nel 2015 è stato pubblicato il rapporto su un caso che indica una possibile associazione tra i due problemi.⁷ Appare interessante notare come anche nella SGNC venga osservata una carenza di ferro, acido folico, vitamina D e vitamina B12.^{8,9} Ciò potrebbe indicare che la causa dei disturbi della fertilità di pazienti SGNC vada ricercata proprio in questi deficit, causati dal malassorbimento, in combinazione con le anomalie immunologiche dovute alla SGNC.

La letteratura riferisce inoltre di un'associazione della celiachia con l'endometriosi.¹⁰ L'endometriosi, una delle cause primarie dell'infertilità femminile, nella sola Gran Bretagna riguarda quasi due milioni di donne.¹¹ È in-

teressante anche il fatto che l'endometriosi, in assenza di sintomi classici, venga menzionata come il sintomo primario della celiachia¹² e che, in numerose pazienti, i disturbi gastrointestinali e la sindrome dell'intestino irritabile (SII) spesso si manifestano associati a una endometriosi¹³. È inoltre importante anche il fatto che alcune pazienti SII presentino una sensibilità al glutine; secondo la letteratura, la SII è associata sia alla celiachia¹⁴, sia anche alla SGNC¹⁵, nonostante le correlazioni e la patogenesi alla base non siano ancora state spiegate in maniera esauriente.

Un progetto di ricerca post-laurea in corso all'University of Worcester, che studia la motivazione delle persone a seguire una dieta senza glutine nonostante non soffrano di celiachia, ha evidenziato che molti cercano di curare determinati sintomi ricorrendo a una dieta senza glutine. Se si considera l'opinione dominante, secondo la quale la crescente popolarità della dieta senza glutine tra i pazienti non celiaci è solo il frutto di una moda, questo costituisce un aspetto interessante. Forse alcune donne cercano di superare in questo modo i loro problemi di salute specificamente femminili? Esistono solo pochi studi che abbiano indagato il potenziale effetto terapeutico di una dieta



senza glutine nel trattamento di problemi di salute specifici delle donne, come per esempio l'endometriosi. Uno studio condotto in Italia nel 2012¹⁶, che ha coinvolto 207 pazienti con diagnosi conclamata di endometriosi, ha mostrato che in molte pazienti i sintomi dolorosi dovuti all'endometriosi erano diminuiti dopo un anno in assenza di glutine. Il 75% delle pazienti riferiva, dopo un anno di dieta senza glutine, una riduzione statisticamente significativa dei sintomi dolorosi. Nel 25% delle pazienti, i sintomi non sono migliorati; nessuna paziente, tuttavia, ha lamentato un peggioramento. In considerazione della qualità della vita legata alle condizioni di salute, tutte le pazienti hanno conseguito punteggi piuttosto alti nell'ambito della salute fisica e psichica e della vitalità, nonché della funzione sociale e dell'attività fisica.

I medici che curano donne con diagnosi di infertilità inspiegata e altri problemi di salute specificamente femminili, come l'endometriosi, dovrebbero tenere conto di sintomi clinici e comorbidità e prendere in considerazione uno screening della celiachia, senza però trascurare la possibilità dell'assenza di sintomi gastrointestinali. In caso di esito negativo della sierologia specifica della celiachia e di mancanza di indicazioni per una biopsia dell'intestino tenue, pertanto, si dovrebbe prendere in considerazione anche una SGNC. Nonostante occorrono senza dubbio altri studi in questo ambito, considerato il carico emotivo ed economico associato all'infertilità sarebbe raccomandabile discutere con queste pazienti l'opportunità di una dieta senza glutine e prenderla in considerazione come misura aggiuntiva per il trattamento dell'infertilità o dell'endometriosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):561-71.
- 2 Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016 May 7.
- 3 Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(3):12-8.
- 4 Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov; 53(11):2925-8.
- 5 Fortunato F, Martinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from Ad Hoc and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001-2011. *The Scientific World Journal*. Volume 2014.
- 6 Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A MetaAnalysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan; 50(1):339.
- 7 Bold J, Rostami K. Non-coeliac gluten sensitivity and reproductive disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(4):294-297.
- 8 Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
- 9 Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:807-20.
- 10 Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson J. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2896-901.
- 11 Adamson G, Kennedy S, Hummelshoj L. (2010) Creating solutions in endometriosis: global collaboration through World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis* 2, 13-16.
- 12 Caserta D, Matteucci E, Ralli E, Bordi G, Moscarini M. Celiac disease and endometriosis: an insidious and worrisome association hard to diagnose: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):3468.
- 13 Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients-A case-cohort study. *BMC Womens Health*. 2015 Aug 13;15:59.
- 14 SánchezVargas LA, ThomasDupont P, TorresAguilera M, AzamarJacome AA, RamírezCeervanes KL, AedoGarcés MR, MeixueiroDaza A, RoeschDietlen F, GrubePagola P, VivancoCid H, Remes Troche JM. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jul;28(7):9941000.
- 15 Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015 Dec 10;7(12):1041726.
- 16 Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. 2012 Dec;67(6):763499504.

Osteoporosi nella popolazione celiaca

La celiachia costituisce, probabilmente a causa del ridotto assorbimento di calcio, uno dei fattori di rischio per la comparsa di osteoporosi. Un'alimentazione senza glutine riduce l'atrofia dei villi intestinali e migliora di conseguenza l'assorbimento dei nutrienti. I pazienti celiaci dovrebbero inoltre prestare attenzione ad avere un'adeguata assunzione di calcio.



DR ALY WOODALL

Senior Lecturer – Nutrition & Dietetics,
University of Chester.

Background

Le ripercussioni dell'osteoporosi e di altre patologie ossee sulla salute e sul benessere delle persone colpite sono poco riconosciute. Al momento, nel mondo l'osteoporosi è responsabile di oltre 8,9 milioni di fratture all'anno: in pratica, significa una frattura dovuta all'osteoporosi ogni 3 secondi.¹ In Gran Bretagna, la prevalenza dell'osteoporosi è stimata in 3 milioni (Age UK, NOS, 2016). Il grado di invalidità associato direttamente o indirettamente all'osteoporosi è superiore rispetto a quello delle malattie tumorali.¹ Una volta verificatesi fratture dovute alla patologia, il rischio di ulteriori fratture è dell'86% ed è ac-

compagnato da un rischio continuo e potenzialmente crescente di invalidità a lungo termine dovuta all'osteoporosi e di comorbidità associate, come il dolore cronico.² Nel 2010, l'osteoporosi è stata responsabile direttamente o indirettamente di 43.000 casi di decesso in Europa.³ All'interno dell'Unione Europea, i costi generati dall'osteoporosi (terapie farmacologiche, trattamento delle fratture e ricoveri ospedalieri) nel 2010 si aggiravano intorno a 37 miliardi di euro. Nel 2010, il carico della popolazione con osteoporosi espresso in QALY (anni di vita ponderati x coefficiente di qualità della vita) era pari a 1.180.000 QALY persi. Si stima che questa cifra crescerà del 20% entro il 2025.³



Eziologia

L'osteoporosi insorge se si verifica una riduzione del valore massimo di massa ossea oppure in seguito a una riduzione significativa della sostanza ossea. Di solito, la massa ossea raggiunge il picco intorno ai 35 anni. Tuttavia, numerosi fattori possono concorrere a raggiungere una riduzione del valore massimo di massa ossea, tra questi l'anoressia, la malnutrizione, il morbo di Crohn, la celiachia e l'abuso di alcol. Una riduzione ossea intensificata è correlata a una sintesi ridotta degli ormoni sessuali (in particolare nelle donne), a malnutrizione, ipertiroidismo e determinati farmaci, per esempio antiepilettici, chemioterapici, inibitori della pompa protonica e steroidi. Anche alcune abitudini di vita come l'uso di prodotti solari, il fumo e la vita sedentaria possono contribuire a una perdita elevata di massa ossea e, di conseguenza, a patologie ossee come l'osteoporosi.⁴ Altri fattori di rischio per l'osteoporosi sono la predisposizione genetica, l'appartenenza etnica e l'età. Così, per esempio, il tasso di incidenza dell'osteoporosi a partire da 50 anni sale a 1 su 3 nelle donne e a 1 su 5 negli uomini. Anche all'interno della famiglia delle persone interessate si registra un tasso di incidenza più elevato.^{4,5} I fattori menzionati non si escludono reciprocamente.

Osteoporosi e celiachia

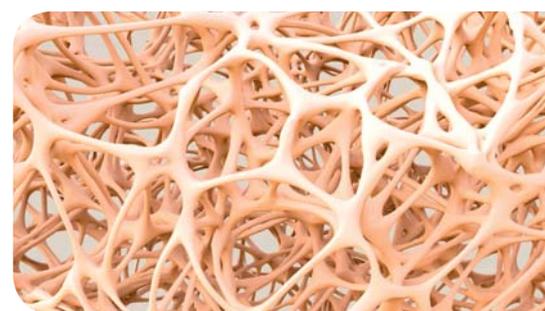
Se confrontata con la popolazione generale, l'incidenza di contenuto minerale osseo ridotto, osteopenia e osteoporosi nella popolazione celiaca è più alta.^{6,7,8,9} Il rischio stimato di frattura all'interno della popolazione celiaca è variabile; una meta-analisi pubblicata di recente, tuttavia, in merito alla baseline in pazienti celiaci ha accertato un rischio di frattura più alto del 30% rispetto al gruppo di controllo (95% intervallo di confidenza [IC]: 1,14; 1,50) e un rischio aumentato del 69% per le fratture all'anca (95% IC: 1,10; 2,59).¹⁰ Poiché questa

meta-analisi si basava necessariamente su studi epidemiologici e osservazionali, non è stato possibile dimostrare correlazioni causali. Inoltre occorre segnalare che la maggior parte dei pazienti degli studi presi in esame seguiva una dieta priva di glutine e questa potrebbe aver influenzato i risultati.

Nel corso del tempo, sono stati postulati diversi meccanismi potenziali per il cambiamento del metabolismo osseo e, quindi, per un effetto pregiudizievole sulla salute delle ossa dei pazienti celiaci. È un fatto riconosciuto che l'atrofia dei villi osservata nei pazienti celiaci ha per conseguenza un malassorbimento di diverse vitamine e oligoelementi; tra questi anche calcio e vitamina D, che hanno un ruolo primario nel metabolismo osseo. L'aumento del rischio di osteoporosi in caso di celiachia è attribuito al malassorbimento del calcio. Un abbassamento del livello di calcio induce il rilascio di paratormone, si incrementa l'attività degli osteoclasti e si arriva così a un riassorbimento osseo aumentato. Alcune ricerche in corso esaminano inoltre il ruolo dell'attivazione intensificata di citochine proinfiammatorie e fattori autoimmuni come potenziali meccanismi per un cambiamento del metabolismo osseo. Sono necessari ulteriori studi per indagare le caratteristiche precise e l'equilibrio dei meccanismi coinvolti.

Studi recenti hanno analizzato la correlazione tra i cambiamenti fisiologici associati alla celiachia e la salute ossea. I risultati sono interessanti. In una coorte prevalentemente femminile, Garcia Manzanares et al. (2012) hanno accertato correlazioni positive tra un'intensificazione dell'atrofia dei villi intestinali e la riduzione di massa ossea nella colonna vertebrale.⁸ In una coorte esclusivamente femminile, Stein et al. (2015) hanno accertato differenze significative nella microarchitettura ossea in pazienti celiache rispetto a pazienti di controllo sane della stessa fascia d'età.⁹ Queste differenze sono state osservate

In pazienti celiache sono stati osservati una ridotta solidità delle ossa dello scheletro e livelli di calcemia sierica più bassi



calcio

primariamente nell'osso trabecolare e erano associate a una ridotta solidità delle ossa dello scheletro. In pazienti celiache, Stein et al. (2015) hanno osservato inoltre livelli di calcemia sierica più bassi rispetto alle pazienti di controllo sane della stessa fascia d'età, nonostante un'assunzione di calcio sensibilmente maggiore.⁹ Ciò indica un malassorbimento del calcio e conferma le ipotesi, da tempo accarezzate, relative ai meccanismi originari che giustificano l'elevata prevalenza di osteoporosi nella popolazione celiaca.

Sono necessari altri studi di grandi coorti, con pazienti celiaci sia maschili che femminili, al fine di dimostrare la rilevanza e la validità dei risultati di questi studi per un'ampia popolazione celiaca.

Diagnosi

Per la diagnosi dell'osteoporosi, di solito viene misurato il contenuto minerale osseo tramite osteodensitometria (scansione DEXA). Possono essere impiegate anche altre tecniche radiografiche convenzionali, come la tomografia computerizzata quantitativa (QTC).¹² La densità minerale ossea misurata viene indicata come T-score nel numero di deviazioni standard (DS) del valore misurato dal valore medio della popolazione adulta sana. Per definizione, si parla di osteoporosi a partire da un T-score di -2,5 DS. Le tecniche diagnostiche nei pazienti celiaci corrispondono a quelle utilizzate nella popolazione generale.

Per diagnosticare la celiachia, in caso di sierologia positiva, viene inoltre raccomandato un esame istologico della mucosa dell'intestino tenue. Questa raccomandazione tiene conto della variabilità del referto sierologico e del fatto che un malassorbimento dovuto alla

celiachia può essere dimostrato senza lasciare dubbi tramite esame istologico.¹³ Tale raccomandazione non si applica per i pazienti pediatrici.¹³ L'esame istologico della biopsia della mucosa, se eseguito, non dimostra solo un'atrofia dei villi nell'intestino tenue, ma consente invece anche di valutare l'atrofia secondo la classificazione di Marsh.¹³ Un grado elevato di Marsh corrisponde a una marcata atrofia dei villi ed è associato a un intenso malassorbimento.^{8,13} Se ripetute biopsie dell'intestino tenue evidenziano un'atrofia dei villi duratura in assenza di glutine, è probabile un malassorbimento costante.

Terapia

Al momento, il trattamento dell'osteoporosi si concentra sulla terapia farmacologica, per es. bifosfonati, terapia ormonale sostitutiva, terapia con teripatide (polipeptide sintetico ricombinante dell'ormone umano paratiroideo) e supplementazione di calcio e calcio/vitamina D.

Anche le consuetudini alimentari e di vita hanno un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi e ciò vale anche per pazienti celiaci con osteoporosi. Le linee guida sulla celiachia della British Society of Gastroenterology del 2014 sottolineano, oltre all'importanza di un'alimentazione priva di glutine per ridurre l'atrofia dei villi, per favorire la guarigione della mucosa e migliorare l'assorbimento dei nutrienti, anche l'importanza di un apporto adeguato di una serie di sostanze nutritive, vitamine e oligoelementi, incluso il calcio.¹³ Se l'alimentazione fornisce un apporto sufficiente di calcio, normalmente non è necessaria una supplementazione extra di calcio. Alcuni pazienti celiaci riescono a assumere la dose giornaliera raccomandata

di 1.000 mg di calcio con la sola alimentazione.¹⁴ Solo pochi, invece, riescono ad assumere in questo modo la dose giornaliera che in passato veniva raccomandata dalle linee guida per la celiachia, pari a 1.500 mg¹⁴, che resta tuttora la dose giornaliera raccomandata per donne in fase post-menopausale e uomini di età avanzata.¹³ La prevalenza dell'osteoporosi all'interno della popolazione celiaca mette in evidenza l'importanza di un'assunzione di calcio adeguata e costante.

Dati scientifici attuali indicano che le misure preventive sono irrinunciabili per tutti i pazienti con osteoporosi conclamata o rischio

di osteoporosi, indipendentemente dal fatto che soffrano o meno di celiachia. Tra queste misure rientrano, oltre a un'adeguata assunzione dei nutrienti importanti, vitamine e oligoementi, misure generali atte a favorire la salute, per esempio un'alimentazione sana, uno stile di vita attivo, nonché evitare la malnutrizione. In pazienti con rischio elevato di osteoporosi, per esempio pazienti con celiachia, l'assunzione di calcio non dovrebbe scendere sotto i 1.000 mg/giorno secondo la raccomandazione delle linee guida.¹³ Se questo valore non viene ottenuto tramite l'alimentazione, è necessario intervenire con una supplementazione di calcio.



BIBLIOGRAFIA

- 1 Johnell O and Kanis JA An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* (2006) 17:1726.
- 2 Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375.
- 3 Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* (2013) 8:136 DOI 10.1007/s11657-013-0136-1
- 4 Hendrickx, G., Boudin, E. and Van Hul, W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology* (2015), 11, 462-474 doi:10.1038/nrrheum.2015.48
- 5 Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* (2001) 29:517
- 6 Van Heel, D.A. & West, J. Recent advances in coeliac disease. *GUT* (2006), 55, 1037-1046.
- 7 Corazza, G.R., Di Sario, A., Cecchetti, L., et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*, (1996) 18(6), 525-530.
- 8 García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* (2012) 47(8-9):927-36. doi: 10.3109/00365521.2012.688217
- 9 Stein, E.M., Rogers, H., Leib, A., McMahon, D.J., Young, P., Nishiyama, K., Guo, X.E., Lewis, S, Green, P.H., Shane, E. Abnormal Skeletal Strength and Microarchitecture in women with Celiac Disease. *J. Clin Endocrinol Metab*, (2015) 100(6), 2347-2353
- 10 Heikkilä K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Coeliac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1),25-34
- 11 Walters JRF. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut* (1994) 35,150-1
- 12 <https://www.iofbonehealth.org/diagnosing-osteoporosis> accessed 10/8/16 at 2.13
- 13 Ludvigsson, J.F., Bai, J.C., Biagi, F., et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *GUT* (2014) 63(8). 1210-1228.
- 14 Martin, K. and Woodall, A. Optimising the Management of Bone Disease for Coeliac Patients in a Dietetic-led Clinic. *International Journal of Celiac Disease.* 2016, 4(2), 48-54. DOI: 10.12691/ijcd-4-2-6

News

Grissini ondulati

Cavalca l'onda del gusto genuino con i nuovi grissini ondulati Schär senza glutine! Forme sinuose, croccante al punto giusto, vivace di sapore, grazie all'olio d'oliva e al sale marino ... uno snack perfetto per essere condiviso, quando e con chi vuoi.



Petit cereal

C'è un dolce profumo di novità nell'aria! È quello delicato del burro che si mescola con quello più rustico dei cereali come il grano saraceno. I nuovi frollini integrali Petit Cereal, ricchi di fibre e fonte di ferro, saranno i compagni ideali per cominciare la giornata nel modo giusto, con una carica di energia e vitalità.

Pain au chocolat

Un soffice saccottino di pasta sfoglia con un morbido ripieno di crema alle nocciole. Con i deliziosi Croissant, classici o alla nocciola, e il delicato Pain au Chocolat Schär, l'aria si riempie di dolcezza! Caldi e fragranti, sono perfetti a colazione e in tutti quei momenti che profumano di bontà.



DrSchär

EDITOR

Dr. Schär Nutrition Service
Dr. Schär AG/SPA, Winkelau 9, I - 39014 Burgstall / Postal
Phone +39 0473 293 300, Fax +39 0473 293 338, professional@drschaer.com

www.drschaer-institute.com

Testi: zweiblick, Dr. Schär Nutrition Service
Traduzione: NTL Traduzioni