

OSTEOPOROSI: RICONOSCERLA, PREVENIRLA E CURARLA

Le fratture da fragilità sono più frequenti e anticipate nel celiaco non diagnosticato. La dieta determina un significativo miglioramento e blocca il deterioramento delle alterazioni ossee già presenti

©SHUTTERSTOCK



Di Maria Luisa Brandi

UNITÀ DI MALATTIE DEL METABOLISMO OSSEO E MINERALE,
DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA E MEDICINA TRASLAZIONALE,
UNIVERSITÀ DI FIRENZE

L'osteoporosi è definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una condizione di rischio di fratture da fragilità caratterizzata da una diminuzione della massa minerale ossea e da alterazioni qualitative dello scheletro (Fig. nel box a destra).

Sebbene le forme più frequenti di osteopo-

rosi siano le forme involutive primitive, la postmenopausale e la senile, esistono numerose condizioni riconosciute che causano le cosiddette osteoporosi secondarie. Tra queste è nota la forma da malassorbimento intestinale di calcio, il minerale importante per la mineralizzazione ossea. Diagnosticare, prevenire e curare l'osteoporosi è ancora una sfida ma, se all'osteoporosi si aggiunge la celiachia, per i pazienti il problema può apparire invalicabile. Cercheremo qui di spiegare le cause dell'osteoporosi nella celiachia e i

mezzi per attuare programmi di prevenzione delle fratture da fragilità che ne conseguono. La malattia celiaca si manifesta in adulti e bambini con una frequenza vicina all'1% della popolazione Europea e Statunitense, come dimostrato da studi basati su screening sierologici. Originariamente considerata una malattia dell'infanzia, è oggi riconosciuta come patologia che con espressione tardiva può manifestarsi anche nell'età adulta.

Anche se l'estrinsecazione clinica è notoriamente camaleontica, nel bambino è frequente una manifestazione clinica "classica" malassorbitiva con diarrea, gonfiore addominale e problemi di crescita. Nell'adolescente la malattia può esordire con sintomi addominali atipici (es. dolori, vomito e stipsi), con segni e sintomi extra-addominali (es. artrite, sintomi neurologici e anemia) oppure non avere alcun sintomo.

Nell'adulto la celiachia si presenta nel 50% dei casi con diarrea ed anemia ferro-privata. L'osteoporosi è un'altra manifestazione clinica della malattia celiaca nell'adulto. Le fratture da fragilità a livello dello scheletro appendicolare sono più frequenti ed anticipate nel paziente celiaco non ancora diagnosticato o non aderente alla dieta prescritta.

D'altro canto la celiachia appare più frequente nei pazienti osteoporotici rispetto a quanto avviene nel resto della popolazione. Questo ha fatto suggerire uno screening sierologico per celiachia in tutti i pazienti con osteoporosi. È anche noto che l'instaurarsi di un trattamento dietetico di esclusione del glutine determina un significativo miglioramento del quadro clinico-metabolico, consentendo di bloccare il progressivo deterioramento delle alterazioni ossee già presenti. Si comprende pertanto come l'individuazione precoce del-

la malattia celiaca non trattata possa rivestire un importante ruolo di prevenzione di fratture osteoporotiche. Viceversa, il metabolismo osseo e la massa ossea andrebbero sempre valutati in un paziente celiaco a qualsiasi età e di entrambi i sessi.

La diagnosi di osteoporosi

L'osteoporosi definisce una condizione di ridotta massa ossea che si accompagna ad un deterioramento della microarchitettura ossea, con un aumentato rischio di fratture per trauma minore o sine trauma. Queste variazioni in negativo del tessuto osseo sono basate su alterazioni del metabolismo osseo. È per questo che l'osteoporosi è riconosciuta come una delle malattie metaboliche dell'osso.

Oggi tramite la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) siamo in grado di misurare la quantità di minerale osseo, mentre gli aspetti qualitativi dell'osso sono valutabili soltanto attraverso tecniche sofisticate non ancora rientrate nella routine diagnostica. La MOC è misurabile a livello lombare, femorale, dell'avambraccio o Total Body. È consigliabile effettuare in prima istanza una valutazione della MOC lombare e femorale. L'osteoporosi è definita da valori sensitometrici ossei indicati dall'OMS (nella colonnina di destra).

Oltre alla diagnosi strumentale è anche possibile valutare il livello di turnover o metabolismo osseo. Attraverso questa valutazione di tipo biochimico si stabilisce se il paziente celiaco sta costruendo poco osso o ne sta riassorbendo in quantità eccessiva. In entrambi i casi il rimodellamento osseo è sbilanciato ed è negativo, con una microperdita di massa ossea giornaliera, che nel tempo potrà essere macroscopicamente misurabile attraverso la MOC.

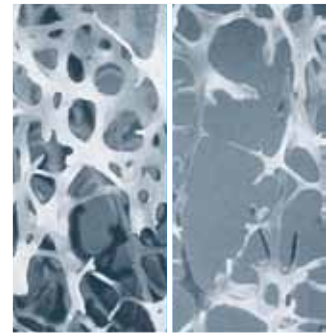
I marcatori di rimodellamento osseo sono

Ricerche Prospettive future

Le ricerche future su osteoporosi e celiachia dovranno vertere su tre argomenti fondamentali: la valutazione del rischio di frattura attraverso l'implementazione della carta di rischio FRAX (vedi www.shef.ac.uk/FRAX/), come recentemente effettuato nelle malattie infiammatorie intestinali; lo studio del rimodellamento osseo e del metabolismo degli ormoni calciotropi; e la definizione della migliore strategia terapeutica in pazienti celiaci affetti da osteoporosi.

DEFINIZIONI

Che cosa è l'osteoporosi?



NELLA FOTO: a sinistra, tessuto osseo sano; a destra, tessuto osseo osteoporotico

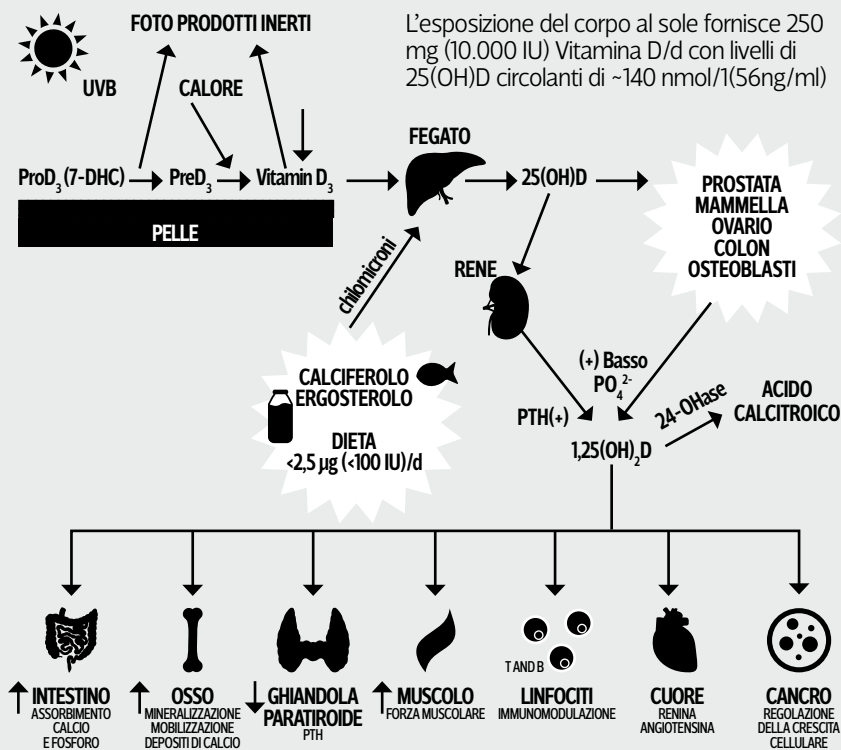
L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una bassa densità delle ossa e da modificazioni della microarchitettura ossea. Con l'aumento della porosità e fragilità delle ossa il rischio di fratture da trauma minore aumenta di pari passo. Il deterioramento del tessuto osseo procede "silenziosamente" e progressivamente. Spesso non vi sono sintomi fino alla prima frattura.

I VALORI DELLA OSTEOPOROSI SECONDO L'OMS

Normale
T-SCORE ≥ -1
Osteopenia
T-SCORE TRA -1 e -2.5
Osteoporosi
T-SCORE ≤ -2.5
Osteoporosi stabilizzata
T-SCORE ≤ -2.5 + frattura

La soglia di -2.5 T-score rappresenta il livello di densità che identifica il maggior numero di donne che andranno incontro a frattura.

Produzione, metabolismo e funzioni biologiche della vitamina D



a livello serico: calcemia, fosforemia, paratormone, calcidiolo, fosfatasi alcalina ossea e CTX. La misurazione del metabolismo osseo permette di guidare anche la terapia con farmaci antifratturativi e di correggere un eventuale deficit della vitamina D, che si accompagna frequentemente a un aumento dei livelli di paratormone, con un iperparatiroidismo secondario, che contribuirà ad accelerare la perdita di massa ossea. Un processo così sofisticato deve essere ribilanciato per poter prevenire la perdita di massa ossea.

Cause di osteoporosi nella celiachia

Sono numerose le basi eziologiche che portano ad osteoporosi nella celiachia. La ricerca ha permesso di evidenziarne alcune. Il *primum movens* è sicuramente la progressiva atrofia dei villi intestinali, indispensabili per permettere l'assorbimento di sostanze nutritive. Il malassorbimento intestinale che ne consegue porta ad una riduzione dell'assorbimento attivo di calcio, che avviene a livello duodenale e digiunale, proprio i segmenti in-

LA STORIA DI ARIANNA

Ho 59 anni e la diagnosi di celiachia è stata fatta soltanto dopo decenni di dolorose fratture. A 28 anni ho sofferto di una frattura costale ed ho pensato che fosse normale, che poteva accadere. Ho sofferto di un'altra frattura a 40 anni e successivamente di numerose altre fratture costali. Iniziai a domandarmi se fosse davvero normale, ma il medico curante non mi prese sul serio, rassicurandomi sul fatto che questi piccoli incidenti potevano accadere. Non c'era spiegazione anche per il terribile mal di schiena di cui soffrivo, mi fu diagnosticata una discopatia e mi fu detto che problemi degenerativi dei dischi intervertebrali sono comuni. Il risultato fu che negli anni successivi la mia vita è stata costellata di visite e esami radiologici per cercare di ottenere una diagnosi. Una odissea frustrante e molto costosa. Provai anche per un anno a lavorare soltanto due giorni per settimana con la speranza di vedere un miglioramento. Ma alla fine soltanto antidolorifici e stringere i denti funzionavano per poter andare avanti. Cinque anni fa semplicemente appoggiandomi allo schienale di

una sedia in cucina si verificò spontaneamente un'altra frattura. Decisi allora di rivolgermi ad un centro privato per effettuare un esame densitometrico e la MOC rivelò che soffrivo di una grave forma di osteoporosi. La diagnosi fu finalmente fatta: soffrivo di celiachia, che causa un grave malassorbimento di numerosi nutrienti, inclusi calcio e vitamina D, entrambi fondamentali per la salute dell'osso. Questo spiega la frequenza di osteoporosi nella malattia celiaca. Ora sono in pensione, la mia schiena è fragile e non posso sollevare pesi che superino i 5 Kg. Come vorrei sollevare la mia nipotina! Ma anche le borse della spesa sono troppo pesanti per me. Anche sedere o camminare a lungo è doloroso. Nonostante ciò cerco di fare attività fisica praticando giardinaggio e camminando. Seguo la dieta senza glutine e una terapia farmacologica per l'osteoporosi ed assumo supplementi di calcio e vitamina D. Ma non sono più spaventata all'idea di invecchiare. So che avendo cura di seguire un corretto stile di vita potrò influenzare positivamente la salute delle mie ossa e queste potranno ancora sostenermi negli anni a venire.

testinali più danneggiati nella celiachia. Altro fattore importante nel ridurre l'assorbimento intestinale di calcio è anche la ridotta introduzione di questo importante minerale, probabilmente mediato dal concomitante deficit di lattasi. Questo porta ad una limitazione dietetica di latte e latticini, alimenti ricchi in lattasi, ma anche in calcio.

A contribuire ad un ridotto assorbimento intestinale di calcio c'è anche una riduzione dei livelli circolanti di calcidiolo, il metabolita epatico della vitamina D nativa prodotta nella cute (Infografica nella pagina accanto). Questo potrebbe essere dovuto ad una riduzione della sintesi cutanea della vitamina D per una ridotta esposizione al sole oppure ad un alterato metabolismo epatico della vitamina D nativa.

Livelli insufficienti di calcio e di vitamina D portano ad una riduzione del processo di mineralizzazione ossea, essendo il calcio un elemento fondamentale nel processo di formazione dell'idrossiapatite, il cristallo che compone il minerale osseo.

La riduzione di calcio circolante e di vitamina D porta ad un aumento del paratormone, ormone calciotropo in grado di aumentare i livelli serici di calcio attraverso la attivazione del riassorbimento di calcio a livello osseo e renale. Il riassorbimento osseo causato dall'iperparatiroidismo secondario contribuisce ad una ulteriore demineralizzazione scheletrica. L'aumentato riassorbimento osseo può essere facilmente evidenziato attraverso un aumento del rimodellamento osseo che stimola sia i marcatori di riassorbimento che di formazione ossei.

Altro fattore in gioco nell'aumentare il riassorbimento osseo è riconoscibile nell'eccessiva produzione di citochine legata allo stato infiammatorio cronico della parete intestinale.

Infine, l'alterazione del sistema immunitario, tipica della celiachia, porta ad una autoag-

gressione da parte degli anticorpi di antigeni (bersagli), che non sono estranei al corpo umano, bensì ne fanno parte integrante. Questo spiega la autoimmunità intestinale, tiroidea, ovarica ed anche ossea. Sono stati infatti individuati nella celiachia autoanticorpi che riconoscono la osteoprotegerina, proteina fondamentale nell'inibire il riassorbimento osseo e che, quando ridotta od assente, si associa ad un aumentato riassorbimento osseo.

Prevenire le fratture da fragilità nella celiachia

La prevenzione delle fratture da fragilità nella celiachia può essere ottenuta con interventi diversi che non si escludono a vicenda. Il primo è la dieta priva di glutine, che appare migliorare la massa ossea. Si deve poi assicurare la mineralizzazione ossea, attraverso la normalizzazione dei livelli di calcio e di vitamina D. Si possono poi utilizzare farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo e, infine, farmaci che stimolano la formazione ossea.

Ad oggi le esperienze sono prevalentemente limitate all'uso di inibitori del riassorbimento osseo, quali i bisfosfonati. Una delle domande da porsi è anche se i bisfosfonati possono essere somministrati per via orale o per via iniettiva, soprattutto tenendo conto delle complicanze gastro-intestinali legate all'introduzione di aminobisfosfonati per via orale. Mentre non ci sono dati pubblicati su un importante inibitore del riassorbimento osseo, l'anticorpo monoclonale denosumab, che blocca la proteina RANK-L, importante stimolatrice del riassorbimento osseo. Limitate sono le esperienze con farmaci osteoformativi, visto che il più potente di questi, il teriparatide, non è rimborsabile per pazienti che non abbiano sofferto di fratture vertebrali o femorali. Infine, non ci sono dati pubblicati sull'uso sequenziale o contemporaneo di farmaci antiassorbitivi ed osteoformativi. ♦

Scoperte **Celiachia e osteoporosi** **un problema antico**

Recenti analisi su uno scheletro di donna dall'età di circa 18 anni, vissuta 2000 anni fa nella zona di Cosa (provincia di Grosseto) dimostrano i segni della malnutrizione per la presenza di osteoporosi, ipoplasia dello smalto dentale e bassa statura (140 cm) nel contesto di una condizione sociale elevata (tomba ricca di gioielli in oro e bronzo) e di un'ampia disponibilità di cibo in cui avrebbe vissuto la donna. I paleontologi sono riusciti ad isolare il DNA e a determinare la presenza dell'HLA DQ2 predisponente alla celiachia. L'insieme di questi dati sono suggestivi per considerare questa donna sofferente di celiachia, a sua volta responsabile della malnutrizione. Questo studio confermerebbe che l'osteoporosi è una condizione clinica frequente della celiachia non trattata soprattutto tra giovani adulti, in accordo con i numerosi articoli scientifici dei giorni d'oggi.