

## Marcatori biochimici del metabolismo osseo in pazienti adulti con morbo celiaco

Giulio Mengozzi<sup>1</sup>, Cristina Baldi<sup>1</sup>, Teresa Zaccaria<sup>1</sup>, Silvia Bruna Grosso<sup>2</sup>, Sandra Biasiol<sup>1</sup>, Marco Di Stefano<sup>2</sup>, Gian Carlo Isaia<sup>2</sup>, Carla Sategna-Guidetti<sup>2</sup>, Giuseppe Aimò<sup>1</sup>, Roberto Pagni<sup>1</sup>, Silvia Martini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.A. Laboratorio di Chimica Clinica "Baldi e Riberi", Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino, Torino

### ABSTRACT

#### Biochemical markers of bone turnover in newly diagnosed adult coeliac disease patients

The diagnostic accuracy and predictivity of biochemical markers of bone turnover as compared to bone mineral density (BMD) and the role of non-invasive tests in the characterization of bone metabolism derangement, with particular regard to osteomalacia, were evaluated in 86 consecutive newly diagnosed, biopsy confirmed, adult coeliac patients. According to WHO criteria, 34% of patients had a normal BMD, 40% had osteopenia and 26% osteoporosis. Osteopenics had higher bone specific alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin values than subjects with a normal BMD. Biochemical assessment of bone metabolism may reveal useful in the early identification of coeliac patients who are at high risk of developing reduced BMD and bone impairment.

### RIASSUNTO

In un gruppo campione composto da 86 pazienti celiaci adulti (diagnosi confermata mediante biopsia intestinale) sono state valutate l'accuratezza diagnostica e la predittività di alcuni marcatori del metabolismo osteocalcico in confronto alle misurazioni densitometriche e la possibilità di identificare alterazioni ossee mediante indagini non invasive con particolare attenzione all'osteomalacia. Secondo i criteri OMS, il 34% dei pazienti ha una densità minerale ossea nella norma, il 40% presenta osteopenia e il 26% osteoporosi. La fosfatasi alcalina ossea (BAP) e l'osteocalcina sono significativamente aumentate nel gruppo degli osteopenici rispetto ai pazienti con densità minerale ossea nella norma. La valutazione degli indici biochimici di metabolismo osseo nei soggetti celiaci potrebbe rivelarsi utile nell'identificazione precoce della riduzione di massa ossea.

### INTRODUZIONE

La malattia celiaca dell'adulto si manifesta spesso con un quadro clinico sfumato e paucisintomatico, responsabile a volte di un prolungato ritardo diagnostico (1, 2). Negli ultimi trent'anni si è assistito ad un aumento esponenziale dell'incidenza del morbo celiaco in età adulta anche per la messa a punto di indagini non invasive (3, 4). L'osteopenia metabolica ha un'alta incidenza nei pazienti con diagnosi di morbo celiaco in età adulta e ne rappresenta talvolta l'unico sintomo d'esordio. Numerosi studi trasversali o prospettici indicano che il 40-70% dei pazienti celiaci presentano una riduzione di massa ossea di vario grado, valutabile mediante densitometria minerale ossea (BMD) (5, 6). Meno frequentemente sono state riscontrate variazioni dei parametri bioumorali del metabolismo osteocalcico quale paratormone, vitamina D e calcio sierico. Solo recentemente la determinazione dei metaboliti urinari del collagene di tipo I (telopeptide N-terminale del collagene, desossipiridinolina) ha permesso di evidenziare nei pazienti celiaci un costante incremento dei processi di riassorbimento, non compensati da una adeguata neosintesi di tessuto osseo (7).

La patologia ossea nel morbo celiaco sembra avere

un'eziopatogenesi di tipo multifattoriale con in primo luogo un ridotto assorbimento intestinale di calcio e vitamina D associato frequentemente ad iperparatiroidismo secondario. Altri fattori concomitanti sono la carenza di ormoni sessuali, di magnesio e degli elementi in tracce, la ridotta attività fisica nonché gli effetti deleteri delle citochine infiammatorie a livello della mucosa intestinale (8). Vari studi hanno dimostrato la mancanza di una correlazione significativa tra alterazioni densitometriche ed i principali indici nutrizionali, ad eccezione dell'indice di massa corporea (BMI), indicando che nel soggetto celiaco l'osteopatia può manifestarsi più precocemente rispetto ad altri sintomi carenziali (9, 10). Infine, alcune delle patologie associate alla celiachia, se presenti, possono contribuire all'alterato metabolismo osseo; tra le più frequenti, le tireopatie, l'ipogonadismo e la terapia insulinica nel diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) (11, 12).

Le lesioni ossee che si riscontrano più frequentemente nei pazienti celiaci adulti sono l'osteomalacia (riduzione della massa ossea per inadeguata mineralizzazione di matrice normalmente sintetizzata), l'osteoporosi (riduzione quantitativa di massa ossea per unità di volume senza alcuna modificazione del rapporto tra componente minerale e componente organica) ed alterazioni del metabo-

lismo osteocalcico come l'iperparatiroidismo secondario (13-15). Tali alterazioni rendono il paziente celiaco maggiormente suscettibile a fratture (5). La diagnosi differenziale tra osteoporosi e osteomalacia può avvenire soltanto mediante la biopsia ossea, tecnica invasiva, cruenta e costosa. Alcuni parametri biomorali possono, tuttavia, costituire un valido ausilio diagnostico, se affiancati all'anamnesi e alla storia clinica del paziente. L'osteomalacia è, infatti, caratterizzata dalla riduzione dei livelli sierici di fosforo, vitamina D, calcio e dall'incremento dei livelli di fosfatasi alcalina e di paratormone. In particolare l'ipofosfemia, con o senza ipocalcemia, associata ad un aumento della fosfatasi alcalina ossea e a bassi livelli di vitamina D costituiscono un profilo biomorale patognomonico per l'osteomalacia. Al contrario, l'osteoporosi è caratterizzata da valori nella norma di tutti i marcatori sierici del metabolismo osteocalcico (16, 17).

Il presente lavoro si propone di valutare in un ampio gruppo di pazienti adulti con morbo celiaco l'accuratezza diagnostica ed il valore predittivo di alcuni marcatori biomorali del metabolismo osseo in confronto a quelli forniti dalla misurazione densitometrica e di verificare la possibilità di tipizzazione delle alterazioni ossee mediante indagini non invasive con particolare attenzione all'identificazione dei pazienti con quadro biochimico compatibile con l'osteomalacia.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Nello studio prospettico sono inclusi 86 pazienti celiaci, 22 uomini (da 19 a 67 anni, mediana 29 anni) e 64 donne, delle quali 54 in età fertile (da 19 a 51 anni, mediana 29 anni) e 10 in menopausa (da 50 a 67 anni, mediana 55 anni). La diagnosi di morbo celiaco è stata formulata sulla base della storia clinica, della biopsia intestinale e della positività per gli anticorpi anti-endomisio (18). La biopsia intestinale è stata effettuata a livello della seconda porzione duodenale in corso di esofagogastro-duodenoscopia. Il danno della mucosa intestinale è espresso secondo la classificazione di Cooke in tre gradi (19).

In 54 pazienti i sintomi erano iniziati da 6 a 108 mesi prima della diagnosi, 21 erano affetti da morbo celiaco sin dall'infanzia, mentre 11 pazienti erano asintomatici e sono stati individuati nel corso di un programma di screening. Sono stati esclusi i pazienti con età inferiore a 19 anni, quelli affetti da patologie associate con alterazioni del metabolismo osseo e quelli già in trattamento con farmaci in grado di influenzare il rimodellamento osseo.

La densitometria ossea, gli indici biomorali del metabolismo osteocalcico ed i parametri ematochimici dello stato nutrizionale sono stati valutati al momento della diagnosi e dopo un anno di dieta priva di glutine (66 su 86 pazienti e, tra questi, 40 pazienti sono stati risottoposti ad esofagogastro-duodenoscopia e biopsia duodenale).

Il protocollo di studio è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki e previo consenso informato da

parte del paziente.

### Valutazione della densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD)

Ogni paziente è stato sottoposto a mineralometria ossea computerizzata (MOC) a livello delle vertebre lombari L1-L4 (BMD-L, CV 0.8%) e del collo del femore (BMD-F, CV 1.3%) con tecnica di assorbimetria con raggi X a duplice energia (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) (apparecchio Hologic QDR 1000, Hologic Inc., Waltham, MA, USA). Il valore di BMD è espresso come valore assoluto ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), come Z score (numero di deviazioni standard di cui il BMD del soggetto differisce dalla media di BMD di una popolazione di riferimento paragonabile per sesso ed età) e come T score (numero di deviazioni standard di cui il BMD del paziente differisce dal picco di massa ossea, BMD all'età di trent'anni, di una popolazione di riferimento paragonabile per sesso). L'OMS ha definito come osteoporosi una riduzione di densità minerale ossea superiore a -2.5 DS e come osteopenia una riduzione del T score tra -1 e -2.5 DS (20).

### Valutazione dello stato nutrizionale

Sono stati considerati l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), espresso come peso (kg) / altezza al quadrato ( $\text{m}^2$ ) (valori di riferimento vr: M>20, F>19) ed alcuni parametri laboratoristici: emoglobina, albumina, pre-albumina, sideremia, ferritina (AIA-Pack Fer, Tosoh; vr: 15-150 ng/dL), acido folico (RIA Solid Phase No Boil Dualcount DPC, Los Angeles, CA, USA, vr: 3.0-20.0 pg/ml).

### Valutazione del metabolismo osteocalcico

Il metabolismo osseo è stato studiato utilizzando le determinazioni di elettroliti ed ormoni calciotropi: calcemia e fosforemia, paratormone (PTH; RIA N-tact PTH SP Kit, DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA; vr: 10-65 pg/mL, CV intra-saggio 4.6% ed inter-saggio 9.8%), 25-Idrossivitamina D (25OH-D; 125I RIA Kit, DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA; vr: 16-74 ng/mL, CV 6.2% e 15.6%); marcatori di neoformazione ossea: fosfatasi alcalina (ALP), isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BAP; Tandem-R Ostase™, Hybritec, San Diego, CA, USA; vr: 7.5-16.1  $\mu\text{g}/\text{L}$ , CV intra e inter-saggio di 4.2% e 7.2%), osteocalcina (OST; Osteocalcin  $^{125}\text{I}$  RIA Kit, DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA; vr: 1.8-6.6 ng/mL, CV intra e inter-saggio di 3.5% e 16.6%), propeptide C-terminale del collagene I (PICP; PICP  $^{125}\text{I}$ , Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia; vr: M 38-202  $\mu\text{g}/\text{L}$ , F 50-170  $\mu\text{g}/\text{L}$ , CV intra e inter-saggio di 3.2% e 6.6%); marcatori di riassorbimento osseo: calciuria, idrossiprolina urinaria (uOHP; HPLC Eurisco Diagnostica, Italia; metodica di Nordin, vr: 6-20 mg/g creatinina, CV intra e inter-saggio di 15.0% e 22.1%), piridinolina (PYR) e deossipiridinolina (D-PYR) urinarie (Cross links; Pyrilinks-D, Metra Biosystem Inc., Mountain View, CA, USA; vr: M 2.3-5.4

nM/mM creatinina, F 3.0-7.4 nM/mM creatinina, CV intra e inter-saggio di 6.9% e 10.3%), telopeptide del collagene tipo I (ICTP; Telopeptide ICTP<sup>125I</sup>, Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia; vr: 1.8-5.0 µg/L, CV intra e inter-saggio di 6.2% e 7.9%).

### Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± DS; per il confronto tra le medie è stato utilizzato il test T di Student. Per i parametri che non presentano una distribuzione gaussiana è stato adottato il test non parametrico di Mann-Whitney. Le differenze nei confronti multipli (soggetti normali, osteopenici ed osteoporotici) sono state verificate mediante l'analisi della varianza o il metodo di Kruskal Wallis, seguiti dalle correzioni secondo Newman-Keuls o Dunn. L'analisi delle curve ROC (21) è stata utilizzata per la valutazione dell'accuratezza diagnostica dei marcatori del metabolismo osseo nei confronti della densitometria ossea (T score lombare, T-L), stratificando i pazienti a due livelli: T-L > -1 (normali) e -1 < T-L < -2.5 (osteopenici) oppure T-L > -2.5 (osteoporotici).

Nelle valutazioni statistiche, un valore di p<0.05 è definito come significativo.

### RISULTATI

Al momento della diagnosi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative dei parametri biochimici tra popolazione maschile e femminile, fatta eccezione per i valori di emoglobina e di ferritina, più elevati negli uomini (rispettivamente p<0.0001 e p=0.0005). Al contrario, se nell'ambito della popolazione femminile si confronta il gruppo di donne in età fertile e quello in menopausa, sono rilevabili differenze significative nei valori densitometrici e negli indici del metabolismo osteocalcico (Tabella 1).

I valori di BMD rilevati alla diagnosi sono di 0.897 ± 0.148 g/cm<sup>2</sup> (T score -1.7 ± 1.3; Z score -1.5 ± 1.1) a livello lombare e di 0.744 ± 0.218 g/cm<sup>2</sup> (T score -1.4 ± 1.3; Z score -1.8 ± 1.2) a livello femorale. Secondo i criteri OMS, il 34% dei pazienti (29 su 86) presenta una densità ossea nella norma (T score lombare T-L > -1), il 40% dei casi (34/86) presenta

un quadro di osteopenia (-1>T-L>-2.5), mentre il restante 26% dei pazienti (23/86) osteoporosi (T-L<-2.5).

Pazienti con BMD nella norma, osteopenici e osteoporotici non mostrano differenze significative per quanto riguarda gli indici nutrizionali, mentre il confronto tra pazienti con BMD nella norma e pazienti con osteoporosi rivela differenze statisticamente significative per la maggior parte dei parametri osteometabolici (Tabella 2). Le concentrazioni di BAP e osteocalcina risultano significativamente aumentate nel gruppo dei pazienti con osteopenia rispetto ai pazienti con T-L nella norma (p=0.002 e p=0.001 rispettivamente). Anche tra il gruppo di pazienti osteopenici e il gruppo di osteoporotici si rilevano differenze significative, con un aumento per ALP (p<0.001), OHP (p=0.003), uCa (p=0.033), PTH (p=0.032) e una diminuzione per P (p=0.053) e 25OH-D (0.057) (Tabella 2).

Nel 36% dei pazienti studiati (31/86) è stato riscontrato un profilo bioumorale tipico per l'osteomalacia (concomitante incremento della BAP e riduzione dei livelli sierici di vit.D). Tali pazienti presentano, rispetto alla restante popolazione, valori densitometrici significativamente ridotti e numerosi parametri del metabolismo osteocalcico e dello stato nutrizionale alterati (Tabella 3).

L'analisi delle funzioni ROC è stata condotta confrontando il comportamento di tutte le variabili osteometaboliche nella stratificazione dei pazienti secondo due livelli di T-L (-1 e -2,5). Solo la BAP e l'osteocalcina hanno dimostrato una buona efficacia diagnostica. Nella discriminazione tra pazienti osteopenici e pazienti con normale T-L (cut-off di T-L > -1), una soglia decisionale di 13.7 µg/L per la BAP e di 3.4 ng/mL per l'osteocalcina, calcolate come il valore associato alla migliore combinazione di sensibilità e specificità, permette di ottenere per la BAP una sensibilità del 75.6%, una specificità del 75.0%, con un valore predittivo positivo dell'85.6% ed un valore predittivo negativo del 61.1%, e per l'osteocalcina una sensibilità del 73.1%, una specificità del 76.9%, con un valore predittivo positivo dell'86.4% ed un valore predittivo negativo del 58.8%. Nel secondo caso, per un cut-off di T-L < -2.5 e un limite decisionale posto a 14.3 µg/L per la BAP e a 3.8 ng/mL per l'osteocalcina si ha, per la BAP, una sensibilità del 75%, una specificità del 52%, con valore predittivo positivo e negativo, rispettivamente, pari al 31.6% e 87.5%, mentre per l'osteocalcina il 63.0% di

**Tabella 1**

*Differenze statisticamente significative dei parametri di metabolismo osseo e densitometrici in donne con morbo celiaco in età pre- e post-menopausale*

	Pre-menopausa		Post-menopausa		p
	Media	DS	Media	DS	
BMD-L g/cm <sup>2</sup>	0.940	0.118	0.670	0.104	<0.0001
ZL DS	-1.2	1	-2.5	1	0.0006
TL DS	-1.3	1.1	-3.7	1	<0.0001
BMD-F g/cm <sup>2</sup>	0.783	0.121	0.621	0.118	0.001
TF DS	-1.1	1.2	-2.7	1.1	0.0004
BAP µg/l	17.7	12.8	41.2	27.1	0.003
25OH-D ng/ml	18.9	12	11.5	7.3	<0.03

**Tabella 2**

Metabolismo osteocalcico in pazienti con densità ossea nella norma (TL>1), con osteoporosi (TL<-2.5) e con osteopenia (-2.5>TL<1)

	TL>1 (normale)		TL<-2.5 (osteoporosi)		-2.5>TL<1 (osteopenia)		p
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Ca mEq/l	4.59	0.25	4.42	0.26	4.57	0.31	n.s.
P mmol/l	1.23	0.19	1.17	0.25	1.31	0.20	0.053
ALP U/l	77.7	31.5	138	79.9	94.0	36.3	<0.0001
BAP µg/l	13.2	9.3	33.1	24.4	24.0	15.8	<0.0001
OHP mg/g	25.4	12.4	41.2	20.3	30.4	16.0	0.003
UCa mg/mg	0.05	0.05	0.08	0.07	0.04	0.04	0.033
OST ng/ml	2.7	1.2	4.4	1.8	4.4	2.4	<0.0001
PTH pg/ml	55.3	50.1	88.5	57.9	57.0	41.3	0.032
25OH-D ng/ml	18.8	9.0	12.8	9.4	19.6	12.7	0.057
D-Pyr nM/mM	7.78	3.42	11.52	5.88	9.4	4.5	0.021
Telo µg/l	4.78	1.78	5.51	2.79	5.54	2.84	n.s.
PICP µg/l	137.83	60.05	181.93	70.51	177.7	88.31	0.058

**Tabella 3**

Alterazioni del metabolismo osteocalcico nei pazienti con o senza profilo bioumorale compatibile con osteomalacia

	Non-osteomalacia		Osteomalacia		p
	Media	DS	Media	DS	
Ca mEq/l	4.60	0.25	4.43	0.30	0.007
OHP mg/g	26.8	14.3	39.5	18.1	0.0009
OST ng/ml	3.4	1.7	4.7	2.5	0.02
PTH pg/ml	48.5	28.7	93.1	66.2	0.0008
D-Pyr nM/mM	7.70	3.16	12.72	5.52	<0.0001
ICTP µg/l	4.66	1.73	6.44	3.38	0.02
PICP µg/l	148.26	68.97	195.57	83.77	0.009

sensibilità, il 64.0% di specificità, con il 32.3% di valore predittivo positivo e il 84.6% di valore predittivo negativo (Figura 1).

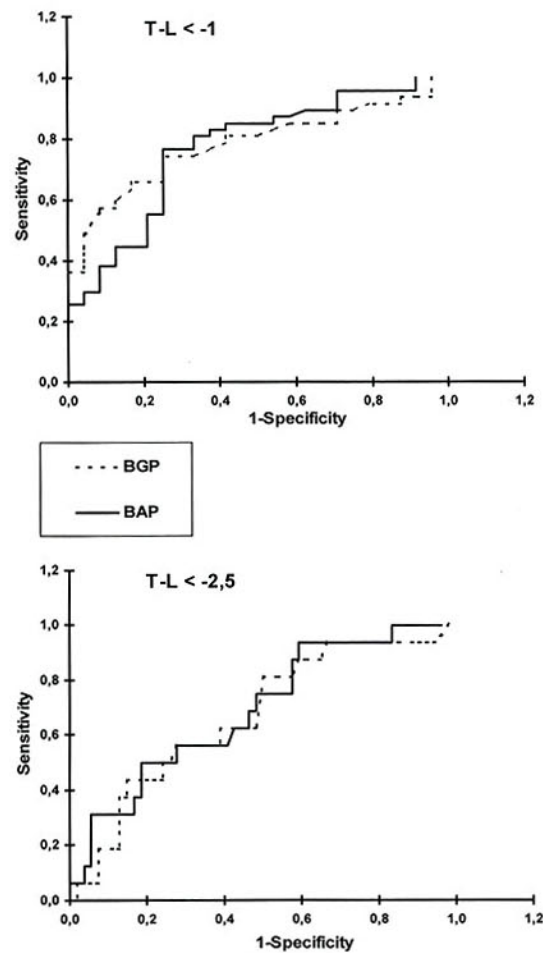
Rispetto ai valori basali, dopo un anno di dieta priva di glutine si sono verificati significativi miglioramenti dei marcatori del metabolismo osteocalcico (Ca,  $p<0.0001$ ; ALP,  $p<0.0001$ ; BAP,  $p<0.0001$ ; OHP,  $p=0.0002$ ; OST,  $p=0.001$ ; PTH,  $p=0.0003$ ; 25OH-D,  $p=0.0004$ ; PICP,  $p=0.02$ ), degli indici nutrizionali (Hb,  $p<0.0001$ ; Alb,  $p=0.003$ ; Fe,  $p<0.04$ ; transferrina,  $p=0.002$ ; acido folico,  $p=0.002$ ) e dei parametri densitometrici (a livello lombare da  $0.886 \pm 0.15$  a  $0.993 \pm 0.14$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.0001$ ; a livello femorale da  $0.754 \pm 0.21$  a  $0.813 \pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.0009$ ). Significativi incrementi dei valori di densità minerale ossea, Z score e T score ( $p<0.01$ ,  $p<0.04$  e  $p<0.04$ , rispettivamente) si sono verificati anche nelle pazienti celiache in età post-menopausale e nei pazienti con profilo umorale tipico per l'osteomalacia.

## DISCUSSIONE

Lo studio ha permesso una valutazione obiettiva del

metabolismo osseo in un'ampia casistica di pazienti celiaci al momento della diagnosi e dopo un anno di dieta priva di glutine. Nonostante le discrete condizioni nutrizionali, i due terzi dei pazienti mostrano ridotti livelli densitometrici ossei ed il 26% di essi osteoporosi. L'omogeneità dei dati e la mancanza di differenze significative tra popolazione maschile e femminile suggerisce un meccanismo patogenetico comune per l'osteopatia, non influenzato dal sesso. Gli ormoni sessuali sembrano esercitare un influsso negativo sulla massa ossea solo nel sottogruppo delle donne in post-menopausa, che mostrano una più grave riduzione della massa ossea, riflettendo quanto avviene nella popolazione generale.

I parametri biochimici del metabolismo osseo mostrano invece un andamento alquanto disomogeneo. Nel 70% circa dei soggetti si ha un incremento dei marcatori di riassorbimento osseo (cross-links e idrossiprolina urinaria), mentre in una percentuale inferiore dei pazienti si ha un aumento dei principali indicatori di neoformazione ossea. Nei pazienti celiaci si verificherebbe uno squilibrio dell'omeostasi osteocalcica, con un aumento del riassorbimento osseo e contemporaneamente un inadeguato



**Figura 1**

Efficacia diagnostica della BAP e dell'osteocalcina (BGP, Bone Gla-Protein) valutata mediante analisi delle funzioni ROC dopo stratificazione dei pazienti su due livelli di T-L (in alto: T-L < -1 e in basso: T-L < -2.5)

grado di neoapposizione, comunque insufficiente a compensare l'incremento del rimaneggiamento osseo (7).

I marcatori del metabolismo osseo hanno un diverso andamento correlabile con la gravità di osteopenia: nei pazienti osteoporotici, sia i marcatori di riassorbimento osseo che quelli di neoformazione sono significativamente più alterati rispetto ai pazienti con normale massa ossea. Il gruppo intermedio composto da pazienti osteopenici mostra, invece, un profilo biumorale non dissimile da quello dei pazienti con massa ossea nella norma, ad eccezione di un aumento significativo dei valori di osteocalcina e dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina.

L'applicazione delle funzioni ROC per l'analisi dell'accuratezza diagnostica dei marcatori del metabolismo osseo ha evidenziato che i livelli sierici di osteocalcina e di BAP (indici di attività osteoblastica e di neosintesi ossea, rispettivamente), possono essere considerati dei marcatori precoci di danno osseo di lieve entità (16, 17). Il riscontro in un paziente celiaco adulto di variazioni dei livelli sierici della BAP e dell'osteocalcina può essere predittivo di riduzione di massa ossea, in quanto nelle fasi iniziali di rimaneggiamento osseo vi sarebbe una notevole

attivazione delle cellule osteoblastiche in risposta ai processi di riassorbimento, mentre nelle fasi più avanzate di osteopatia, il fenomeno di neoapposizione di tessuto osseo andrebbe incontro ad un progressivo esaurimento. Tenendo presente, inoltre, i valori soglia derivati dall'analisi delle curve ROC in questo studio, riteniamo opportuna una revisione degli attuali limiti decisionali per la valutazione del metabolismo osseo nei soggetti celiaci adulti.

L'osteopatia nel soggetto celiaco è causata anche da un progressivo malassorbimento intestinale di calcio e di vitamina D (14, 22). Nella popolazione esaminata, circa un terzo dei pazienti osteopenici mostra alterazioni concomitanti dei livelli ematici di vitamina D e di BAP. Anche alcuni indici nutrizionali (emoglobina, sideremia, albuminemia, acido folico e BMI) risultano significativamente più compromessi in questa sottopopolazione rispetto agli altri pazienti celiaci. L'ipovitaminosi D e la conseguente osteomalacia pare verificarsi in concomitanza ad un globale deterioramento delle condizioni nutrizionali ed essere il fenomeno patogenetico prevalente di danno osseo in questo gruppo di pazienti. Nei pazienti celiaci con un migliore assetto nutrizionale e con un discreto assorbimento inte-

stinale di vitamina D è possibile che intervengano altri meccanismi di danneggiamento osseo quale l'attivazione osteoclastica da parte di citochine pro infiammatorie (8).

La rivalutazione dei pazienti dopo un anno di dieta senza glutine ha evidenziato un significativo miglioramento della densità minerale ossea, degli indici bioumorali di metabolismo osseo e dei principali indici nutrizionali. Un discreto recupero della massa ossea si evidenzia anche per le donne in età post-menopausale, sebbene la ridotta numerosità del campione non consenta una elevata significatività dei dati (23).

Il gruppo dei pazienti con profilo biochimico compatibile con l'osteomalacia, sebbene caratterizzato da una maggiore compromissione del metabolismo osteocalcico al momento della diagnosi, mostra un incremento altamente significativo della densità minerale ossea ed un miglioramento degli indici osteocalcici e nutrizionali paragonabili a quelli degli altri soggetti in studio, a conferma che la dieta priva di glutine è in grado di ridurre l'ipovitaminosi D, principale fattore responsabile di danno osseo in questo sottogruppo di pazienti.

In conclusione, il nostro studio conferma l'alto rischio per i pazienti celiaci di andare incontro ad alterazioni del metabolismo osseo e ad una progressiva riduzione della densità minerale ossea; come già dimostrato (23-25), una dieta priva di glutine può migliorare nettamente il quadro clinico, sia nei pazienti con profilo bioumorale tipico per l'osteomalacia che nelle donne in post-menopausa.

Data l'elevata frequenza della patologia ossea nel morbo celiaco (13, 14), riteniamo giustificata, al momento della diagnosi di malattia, la valutazione dei principali indicatori del metabolismo osteocalcico. Il dosaggio sierico dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e dell'osteocalcina potrebbero risultare particolarmente sensibili nell'evidenziare un danno osseo anche in fase iniziale e pertanto identificare i pazienti da sottoporre alla più costosa metodica densitometrica. Infine la ricerca delle alterazioni bioumorali tipiche dell'osteomalacia permetterebbe di discriminare, in modo non invasivo, sottogruppi di pazienti celiaci con una più grave compromissione ossea.

## BIBLIOGRAFIA

- Corazza GR, Frisoni M, Treggiani EA et al. Subclinical coeliac sprue: increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:16-21.
- Sategna-Guidetti C, Bianco L, Ferfaglia G. Caratteristiche cliniche della malattia celiaca nell'adulto. Esperienza personale 1968-1988. *Rec Progr Med* 1988;79:455-459.
- Walker Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
- Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med* 1993;95: 519.
- McFarlane XA, Robertson DAF, Bhalla AK et al. Fractures and low bone mineral density in adult celiac disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (suppl. 1): S436.
- Pistorius IR, Sweidan WH, Purdie DW et al. Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. *Gut* 1995;37:639-642.
- Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995;109:122-128.
- Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1b, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol* 1998;93:413-417.
- McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DAF. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996;39:180-184.
- Sategna-Guidetti C, Grosso S. Changing pattern in adult coeliac disease: a 24-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:15-19.
- Walters JRF. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut* 1994;35:150-151.
- Valdimarsson T. Bone and calcium disturbance in coeliac disease. In: Lohiniemi S, Collin P, Maki M, eds. *Proceedings of the Finnish Coeliac Society*, Tekstias Oy, Tampere 1998;158, A88.
- Melvin KEW, Hepner GW, Bordier P et al. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. *Q J Med* 1970;39:83-113.
- Hepner GW, Jowsey J, Arnaud C et al. Osteomalacia and celiac disease. Response to 25-hydroxy vitamin D. *Am J Med* 1978;65:1015-1020.
- Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ et al. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1226-1231.
- Arnaud CD. The calciotropic hormones and metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. Norwalk CT: Appleton & Lange, 1991;247-322.
- Kleerekoper M. Biochemical markers of bone remodeling. *Am J Med Sci* 1966;312:270-277.
- Chorzelski TP, Suley J, Tchorzewska H et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983;420:325-334.
- Roy-Choudhury D, Cooke WT, Tan DT et al. Jejunal biopsy criteria and significance. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:57-74.
- Report of a WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;29:457-461.
- Valdimarsson T, Lofman O, Toss G et al. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996;38:322-327.
- Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult celiac disease patients. *Alim Pharmacol Ther* 2000;14:35-43.
- Corazza GR, 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 celiac disease. *Bone* 1996;18:525-530.
- Bai JC, Gonzales D, Mautalen C, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Alim Pharmacol Ther* 1997;11:157-164.