

Aspetti riproduttivi della malattia celiaca

Anna Velia Stazi, Biagino Trinti*

In the past, celiac disease (CD), or intolerance to gluten, was considered a rare disease of infancy characterized by chronic diarrhea with malabsorption and delayed growth. Besides the overt enteropathy, there are other clinic and subclinic forms which appear later in life. Target organs are not limited to the gut, but include liver, thyroid, skin and female and male reproductive systems. CD interference on reproduction is related to the multifactorial nature of the disease, whose pathological manifestations can be modulated, besides gluten, by different concurrent genetic and environmental factors. CD induces malabsorption with consequent deficiencies of micronutrients such as iron, folic acid and vitamin K, which are essential for organogenesis, and fat-soluble vitamins important for spermatogenesis. Regarding endocrine disorders, the deficiencies of specific trace elements on ovarian function could explain its involvement in the increased risk of female osteoporosis in CD patients. Affected males show a picture of tissue resistance to androgens; the increases of follicle-stimulating hormone and prolactin, not associated with infertility, may indicate an imbalance at hypothalamus-pituitary level, with general effects on health. Since reproductive alterations are reversible, adoption of a gluten-free diet supported by early diagnosis is important. Therefore, the detection of early biomarkers, such as deficiencies of vitamins and/or iron and andrological or endocrinological dysfunctions, should trigger timely strategies for prevention and treatment.

(Ann Ital Med Int 2005; 20: 143-157)

Key words: Abortion; Celiac disease; Female infertility; Hormones; Male infertility; Malformations; Nutritional deficiency; Pregnancy; Spermatogenesis.

Introduzione

La malattia celiaca (MC), o intolleranza al glutine, è una malattia cronica dell'intestino tenue caratterizzata da malfassorbimento; le caratteristiche generali della MC sono state illustrate da vari autori come per esempio da Rossi¹. L'insorgenza della malattia richiede elementi sia esogeni (il glutine) che endogeni (controllo genetico) ed, in particolare, il fattore esogeno risulta tossico solo per i soggetti geneticamente predisposti. Il glutine è una proteina presente in molti cereali, tra cui il grano, ed è quindi un componente alimentare importante nella dieta di molte popolazioni, tra cui quella italiana che, per le caratteristiche proprie della sua alimentazione, risulta una fra i maggiori consumatori.

Il controllo genetico è reso evidente dal fatto che la MC è associata a specifici alleli del complesso maggiore di istocompatibilità, noto anche come sistema HLA (human leukocyte antigen) di classe II; i geni del complesso HLA si trovano sul cromosoma 6. In particolare, è stata dimostrata l'associazione con i geni del complesso HLA-II che codificano gli eterodimeri DQ2 e DQ8. Nel 90% circa dei celiaci è presente l'aploide DQ2, mentre nella mag-

gior parte dei pazienti DQ2 negativi si riscontra la positività per il DQ8. Gli stessi alleli sono osservati anche nel 25-30% dei familiari sani dei celiaci; infatti la presenza degli alleli HLA è un indicatore di predisposizione alla MC ed è essenziale per la patogenesi della malattia; questo suggerisce come nella predisposizione genetica alla MC, sono coinvolti altri geni non-HLA^{1,2}.

La MC è un'importante malattia per le sue complesse interazioni e manifestazioni cliniche ed è una delle malattie più frequenti tra quelle con una forte componente genetica. Infatti, considerando le diverse forme cliniche e/o subcliniche, colpisce tra lo 0.3 e l'1% della popolazione generale ed in particolare in Europa ha una frequenza che varia da 1:130 a 1:300³. La diffusione della MC in Europa è stata messa in relazione con gradienti genetici, determinati a loro volta in gran parte dallo sviluppo agricolo e dalle modalità storiche di consumo alimentare di cereali⁴.

La diagnosi di MC, prima degli anni '80, veniva effettuata sulla base della sintomatologia clinica classica e confermata poi dalla biopsia intestinale per rilevare lo stato della mucosa. Ora esistono, prima di effettuare tale indagine invasiva, test diagnostici basati sui dosaggi sierologici di anticorpi anti-gliadina (AGA), anti-endomisio (EMA) ed antitransglutaminasi tissutale (anti-tTG). Tra questi, la ricerca di anti-tTG rappresenta un test particolarmente sensibile per la diagnosi di MC; infatti le tTG, oltre ad essere maggiormente attive ed espresse in aree definite della mucosa dell'intestino tenue nei pazienti con

Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria (Direttore: Prof.ssa Luciana Gramiccioni), Reparto di Tossicologia Genetica Istituto Superiore di Sanità, *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia (Direttore: Prof. Mario Piccoli), Istituto di Ingegneria Biomedica, CNR, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
© 2005 CEPI Srl

MC, indicano l'importanza degli effetti sistemici su base autoimmune di tale malattia⁵. Inoltre, la scoperta della transglutaminasi tissutale di tipo 2 come principale, se non il solo, bersaglio degli EMA assegna a questo enzima un ruolo regolatore importante nella MC⁶. Tuttavia, nonostante la presenza dei test sierologici, la biopsia intestinale rimane il cardine della diagnosi di MC in quanto evidenzia lo stato della mucosa.

Al momento l'unica via di trattamento per la MC risulta la dieta priva di glutine (DPG), che deve essere mantenuta per tutta la vita. I possibili regimi alimentari per i pazienti con MC, sono però condizionati dai diversi tipi di dieta caratteristici di ogni paese (ad esempio la frequenza dell'uso del mais o del riso)⁷. Perciò, le manifestazioni della MC sono associate a determinanti ambientali ed in primo luogo all'alimentazione.

Parlando di alimentazione non si può tralasciare l'importante aspetto della MC che, inducendo malassorbimento, provoca carenze di vitamine e minerali che sono essenziali per il normale sviluppo riproduttivo⁸⁻¹⁰. Pertanto, la patogenesi di complesse manifestazioni riproduttive è riportabile sia ad un malassorbimento subclinico di tali fattori nutrizionali (come ad esempio l'acido folico), sia ad una base comune di squilibrio immunitario ed endocrino che si associano ad una diretta interferenza del glutine con tali sistemi⁴.

Per evidenziare tale basilare concetto e per comprendere le implicazioni della MC nella sfera riproduttiva umana, si vuole sottolineare l'eziologia multifattoriale di tale malattia. Questa importante caratteristica è resa evidente dal fatto che la MC è associata anche ad altre patologie a carattere endocrino ed immunitario, esempi sono: malattie autoimmuni del fegato e del sistema biliare, tiroiditi, diabete mellito insulino-dipendente (di tipo 1), aumentato rischio di linfomi intestinali^{11,12}; anche per queste patologie, fattori ambientali possono giocare un ruolo importante. Nell'ampia gamma di manifestazioni cliniche associate alla MC bisogna includere l'osteoporosi, importante manifestazione, in quanto la diminuzione della massa ossea e i disordini del metabolismo dell'osso possono essere i soli segni di una MC altrimenti silente¹³.

Nel contesto della multifattorialità Sandmberg-Bennich et al.¹⁴ hanno indicato che fattori, come il basso peso alla nascita e le infezioni neonatali, legati a particolari condizioni dell'ambiente uterino sono di rischio per la MC, supportando l'idea dell'eziologia multifattoriale di tale malattia. Anche eventi di stress prima del concepimento o durante la gravidanza, possono interessare lo sviluppo fetale ed aumentare il rischio di patologie nei nati¹⁵. Tuttavia gli autori in uno studio di coorte con 16 286 bambini, hanno indicato che, tali eventi di stress insieme alla mancanza di un supporto sociale e la mancanza di fiducia in sé stes-

si durante la gravidanza, non giocano fortunatamente alcun ruolo nello sviluppo della MC nei nati.

Ci sono poi due punti interessanti da rilevare: primo, la gravità delle manifestazioni associate alla MC non è direttamente posta in relazione alla sintomatologia intestinale¹⁶; secondo, come già evidenziato, la MC è correlata al rischio di patologie autoimmuni¹. Infatti, tale correlazione, è resa evidente negli adulti, dove può essere messa in relazione alla durata dell'esposizione al glutine, suggerendo come, sotto certi aspetti, tale proteina si possa paragonare ad una sostanza tossica con effetti cronici di cui ancora non è nota un'eventuale dose senza effetto¹⁷.

Perciò, il problema di sanità pubblica non è solo rappresentato dalla minoranza di casi conclamati, ma dalle decine di migliaia di persone che presentano patologie croniche legate alla MC, ma senza evidenti segni di enteropatia. In particolare, anche se le forme subcliniche e silenziose della MC hanno una maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini¹⁸, la MC rappresenta un importante fattore di rischio riproduttivo per entrambi i sessi evidenziando problemi legati ai disturbi endocrini ed alle carenze alimentari che possono interagire, con meccanismi diversi, con i sistemi endocrino ed immunitario sia della donna che dell'uomo.

Pertanto, con questo lavoro, si è voluto indagare con le evidenze disponibili, attraverso quali meccanismi la MC possa interferire con la salute riproduttiva, con particolare attenzione ai problemi legati alle carenze alimentari ed ai disturbi endocrini.

Malattia celiaca, fertilità femminile e gravidanza

Dall'esame degli studi clinici ed epidemiologici disponibili in letteratura, si ottiene un quadro coerente del complesso dei disturbi riproduttivi che fanno parte della MC. Le alterazioni riproduttive più frequentemente riscontrate nelle donne affette da MC sono: infertilità, aborti spontanei, amenorrea e ridotta durata della vita riproduttiva (ritardo nella comparsa della prima mestruazione, menopausa precoce)¹⁹; inoltre non sono esclusi i ritardi di crescita fetale intrauterina²⁰.

Infertilità

In uno studio caso-controllo di Collin et al.²¹ su donne con infertilità da cause inspiegate, il 4.1% (4 su 98 pazienti) dei casi era affetto da MC rispetto a 0 su 150 controlli. Le donne celiache identificate in questo studio avevano una forma subclinica di MC, in cui vi era come unico segno l'anemia da mancanza di ferro. Anche studi più recenti hanno confermato una più alta incidenza di MC nelle donne con problemi di infertilità²².

Aborto spontaneo

In una ricerca, eseguita da Ciacci et al.¹⁶, viene identificato un notevole aumento dell'incidenza con rischio relativo di 8.9 (95%, intervallo di confidenza 1.19-66.3); questo dato conferma quanto rilevato in uno dei primi studi effettuato da Ogborn²³ sugli effetti della MC sulla gravidanza, in cui il rischio relativo per gli aborti spontanei nelle pazienti che non seguivano la DPG era di 7, rispetto alle gravidanze delle donne celiache che invece si sottoponevano ad una corretta dieta. Anche un altro studio, effettuato da Sher e Mayberry²⁴, ha rilevato un aumento dell'incidenza, pur con un rischio relativo minore pari a 2.5. Quindi, come sottolineato da Foschi et al.²⁰, sarebbe importante sottoporre a test clinici per la MC, donne che presentano una storia di aborti multipli.

Amenorrea

Molteni et al.²⁵, in uno studio, hanno osservato nelle donne celiache, un rischio relativo di circa 4.3 di amenorrea rispetto alle donne non celiache usate come controlli. Questo dato risulta importante considerando che, uno studio di Eastell²⁶ ha indicato una precedente amenorrea tra i fattori di rischio di osteoporosi postmenopausale nelle donne.

Basso peso alla nascita

Per questo effetto Ciacci et al.¹⁶ hanno identificato un rischio relativo di 5.8. Un dato interessante è stato osservato da una precedente ricerca di Ogborn²³, in cui non sono state rilevate differenze significative riguardo all'incidenza di neonati sottopeso prima (16%) e dopo (18%) l'inizio della DPG. Inoltre si è visto che, anche il rischio di ritardo della crescita fetale aumenta in donne con MC diagnosticata e/o trattata in ritardo²⁷. Appare tuttavia che, con il miglioramento della MC, dovuto alla DPG, il ripristino della mucosa intestinale determina un miglioramento del supporto nutrizionale fetale che si riflette anche sul complessivo esito perinatale²⁸.

Durata dell'allattamento

L'unico dato, peraltro di notevole interesse, viene riportato in Ciacci et al.¹⁶: nelle madri non trattate, la durata è ridotta di circa 2.5 volte rispetto alle madri che hanno seguito la DPG.

Comparsa della prima mestruazione

L'influenza della MC sulla comparsa della prima mestruazione è stata descritta da due studi caso-controllo^{24,25}, in cui l'età media del primo menarca era signifi-

cativamente ritardata nelle donne celiache (circa 13.5 anni) rispetto ai controlli (circa 12.0 anni).

Età alla menopausa

Un esempio è fornito ancora dalla ricerca di Sher e Mayberry²⁴ in cui l'età media delle donne con MC era più precoce (circa 47.6 anni) rispetto alle donne non celiache usate come controlli (circa 50.1 anni). Tale dato ci deve far riflettere sul fatto che, abbassandosi l'età della menopausa nelle donne con MC, aumenta anche il rischio di andare incontro ad osteoporosi più precocemente; infatti Eastell²⁶, come per l'amenorrea, l'annovera tra i fattori di rischio di osteoporosi.

Rischio di osteoporosi

Per l'importanza socioeconomica di questa patologia e per la relazione con l'amenorrea e la menopausa, particolare rilievo assume l'aumentato rischio di osteoporosi nelle donne con MC; anche se, come si evidenzierà poi in età tardiva²⁹, tale patologia, risulta maggiormente presente negli uomini con MC.

La MC è una condizione predisponente non molto considerata per alcune malattie che possono insorgere dopo la menopausa; infatti la MC può agire sull'osteoporosi postmenopausale sia direttamente, colpendo il metabolismo dell'osso e diminuendo la densità dell'osso, sia indirettamente determinando un precoce inizio della menopausa³⁰. Infatti, il maggiore rischio di osteoporosi, certamente connesso alla carenza di estrogeni, oltre ad essere una conseguenza logica legata alla precoce comparsa della menopausa e/o dovuta alla presenza di amenorrea che, come sottolineato sopra, sono anche condizioni di per sé legate alla MC, può essere una diretta conseguenza della MC non diagnosticata. Questo è reso maggiormente evidente anche dal malassorbimento di calcio e di vitamina D a cui sono soggette le donne con MC. Pertanto la MC può essere annoverata tra le malattie, come l'iperparatiroidismo e la tireotossicosi, che sono causa di osteoporosi²⁶. Tale autore, inoltre, mette in evidenza che, la patogenesi di tale malattia è certamente influenzata dalla carenza di calcio, di vitamina D e di estrogeni, ma anche da altri fattori che promuovono la perdita di osso, come ad esempio la scarsa attività fisica e l'abuso di alcool e di fumo che anche nell'uomo sono cause predisponenti di osteoporosi²⁹. Uno studio di Nuti et al.³¹ ha quantificato la prevalenza della MC asintomatica in una coorte di donne con osteoporosi e ha ricercato le caratteristiche di perdita dell'osso. Delle 255 donne (età media 66.6 ± 8.5 DS) con osteoporosi primaria, 53 sono risultate positive agli IgG-AGA ed anti-tTG. Solo 10 di queste si sono sottoposte alla biopsia intestinale e 6 sono risultate positive per MC

(11.3%). Inoltre, delle 53 donne, 24 presentavano una significativa riduzione del 25(OH) vitamina D sierica ($p < 0.01$) ed un significativo aumento dell'ormone paratiroideo sierico (PTH) ($p > 0.01$). A tali donne, per valutare il metabolismo dell'osso è stato calcolato: calcio sierico ed urinario, fosforo sierico ed urinario, fosfatasi alcalina sierica, crosslaps urinario, 25(OH) vitamina D sierica, e PTH. I dati conclusivi supportano l'ipotesi che la MC non diagnosticata sviluppa maggiori processi di rimodellamento dell'osso in relazione al malassorbimento del calcio, secondario all'iperparatiroidismo ed indisponibilità di vitamina D con conseguente maggiore perdita dell'osso.

Il calcio è un importante fattore per l'osteoporosi postmenopausale a causa del suo scarso assorbimento nelle donne in postmenopausa, e la sua presenza viene migliorata dagli effetti della terapia sostitutiva ormonale³⁰. Come già sottolineato, in considerazione del diretto coinvolgimento della MC sulla disponibilità del calcio, quanto detto potrebbe risultare più evidente nelle donne con MC che non seguono la DPG. È interessante però evidenziare che, anche se i pazienti con MC sono a rischio di sviluppare osteoporosi, essi non rappresentano una popolazione a rischio particolarmente elevato di contrarre fratture osteoporotiche rispetto alla popolazione generale; perciò non è giustificato sottoporre questa popolazione allo screening ed al trattamento per l'osteoporosi^{32,33}.

Peraltro, i dati riguardanti i miglioramenti apportati dalla DPG sulle donne con MC in età fertile non sono completamente concordi. Ad esempio uno studio caso-controllo effettuato in Argentina³⁴ ha riportato che le donne celiache che seguivano la DPG da lungo tempo, avevano una storia ginecologica ed ostetrica completamente paragonabile a quella delle donne non affette. Per contro, uno studio inglese²⁴ non ha osservato una significativa differenza nell'incidenza di aborti spontanei e nel numero medio di nati vivi per donna nelle pazienti esaminate prima e dopo l'inizio della DPG. I risultati di questi studi possono essere correlati a differenze socioeconomiche e culturali delle popolazioni prese in esame, compresa una maggiore consapevolezza della MC e perciò dell'importanza di seguire strettamente la DPG.

Inoltre, sono emersi alcuni elementi interessanti dagli studi disponibili:

- in primo luogo, vi è la mancanza di correlazione tra la gravità delle manifestazioni cliniche della MC e le alterazioni riproduttive¹⁶; un incremento del rischio di infertilità è stato osservato in donne in cui la MC era identificabile solo mediante lo screening sierologico²¹;
- l'anemia da carenza di ferro può essere un indicatore per identificare i casi di infertilità correlati a MC subclinica, di cui rappresenta il segno più evidente e frequente^{18,21};
- durante la gravidanza e/o il puerperio la MC latente può

essere smascherata così che, i pazienti con sintomi intestinali lievi o anemia in gravidanza, dovrebbero essere controllati per rilevare la malattia prima che danneggi seriamente la salute materno-fetale³⁵. Inoltre può anche apparire o riattivarsi, in donne che hanno intrapreso da tempo la DPG³⁶.

Sebbene il meccanismo patogenetico non sia stato ancora chiarito, uno stato di malnutrizione generale o la carenza di fattori specifici come ferro, zinco ed acido folico possono essere causa dell'infertilità e dei problemi ostetrici e ginecologici associati alla MC. La malnutrizione con carenze di proteine è associata all'amenorrea e ad una scarsa funzionalità dell'ipofisi con conseguente ridotta produzione di gonadotropine ed estrogeni. Tuttavia, la presenza di alterazioni riproduttive nei casi di MC subclinica suggerisce un ruolo importante per carenze di fattori nutrizionali specifici; esempi sono il ferro e lo zinco che possono essere importanti per la funzionalità ovarica e per il ciclo mestruale. È stato inoltre ipotizzato che le alterazioni ormonali siano un effetto diretto della MC piuttosto che una conseguenza secondaria della malnutrizione¹⁹. Inoltre, le carenze di specifici oligoelementi essenziali a livello ovarico, e perciò estrogenico, potrebbero far comprendere il diretto coinvolgimento di tali carenze nutrizionali sul maggiore rischio di osteoporosi nelle donne con MC.

Malattia celiaca, carenze di fattori specifici ed esiti sfavorevoli della gravidanza

La MC è un plausibile fattore di rischio per le malformazioni congenite, giacché induce malassorbimento e specifiche carenze di nutrienti come minerali (ferro, zinco) e vitamine (acido folico, B12, K, B6) che sono importanti per lo sviluppo prenatale.

Non esistono dati epidemiologici adeguati circa l'incidenza delle malformazioni congenite nelle donne con MC, ma solo alcuni rapporti di casi clinici isolati. Un unico studio è stato effettuato sul ruolo della MC come fattore di rischio materno per i difetti del tubo neurale³⁷. La prevalenza della positività sierologica agli EMA era di 1/60 (1.6%) fra le madri di bambini affetti dalla malformazione, quindi superiore alla prevalenza attesa nella popolazione generale; il campione era, tuttavia, troppo limitato per effettuare una valutazione statistica.

Di seguito verranno illustrati i dati relativi a carenze di singoli fattori nutrizionali che hanno un ruolo riconosciuto per lo sviluppo intrauterino.

Ferro

Il malassorbimento di ferro, insieme a quello di acido folico, è un evento comune nella MC non trattata dal momento che, in tale malattia, viene interessato principalmen-

te l'intestino tenue prossimale³⁸. La carenza di ferro con conseguente anemia è frequente nei pazienti con MC e può essere il solo segno nei casi subclinici^{18,21}. Anche se riguarda una sola paziente, è indicativo segnalare il caso di una paziente di 29 anni, con attacchi diarroici e una storia medica caratterizzata da anemia ferropriva e tre gravidanze concluse, rispettivamente, con aborto spontaneo, natalità ed interruzione per distacco della placenta. La diagnosi di MC fu eseguita mediante i test sierologici e confermata con biopsia duodenale. Iniziata la DPG, dopo 2 anni la paziente portò a termine con successo la sua quarta gravidanza; gli autori attribuiscono tale esito favorevole alla correzione dello stato di malassorbimento della paziente, per quanto esso fosse apparentemente lieve e circoscritto principalmente alla carenza di ferro³⁹. Inoltre uno studio eseguito su donne in gravidanza ha identificato che 5/216 donne con emoglobina < 11 g/dL (2.3%), presentavano gli EMA positivi rispetto a 0/350 donne con emoglobina ≥ 11 g/dL (0%). Quattro di queste 5 donne avevano bassi livelli di ferritina plasmatica indicanti anemia ferropriva; la quinta donna era invece al limite dell'anemia. Gli autori consigliano di indagare l'eventuale presenza della MC nelle donne in gravidanza che presentano un'emoglobina < 11 g/dL⁴⁰.

Zinco

L'assorbimento di zinco (come per altri elementi in tracce) è un processo attivo che avviene nell'intestino tenue; quando questo tratto intestinale è danneggiato, come nella MC, si ha una riduzione dell'assorbimento; la carenza di zinco è quasi sempre accompagnata dalla carenza di acido folico. Bassi livelli sierici materni di zinco sono stati associati con abortività precoce, parto prematuro, ritardato o distocico, immaturità neonatale e malformazioni, in particolare con aumentato rischio di difetti del tubo neurale⁴¹. Tuttavia, i livelli sierici di vitamine ed elementi in traccia possono non essere il miglior indicatore per predire il rischio teratogeno; per lo zinco la sua concentrazione nei leucociti, capelli ed unghie risulta più affidabile⁴².

Acido folico

La carenza di questa vitamina, essenziale per il metabolismo degli acidi nucleici, si ripercuote particolarmente sui tessuti caratterizzati da rapida proliferazione come l'embrione, oltre l'epitelio seminifero ed il sistema emopoietico^{8,9}. In particolare nella donna, bassi livelli sierici di acido folico sono associati ad un aumentato rischio di aborti spontanei, ipotizzando che il concepimento sia avvenuto nel periodo di maggiore carenza. Le carenze in particolari fasi organogenetiche hanno un ruolo nella patoge-

nesi di numerose malformazioni come i difetti del tubo neurale, schisi orofacciale, difetti cardiaci, anomalie del tratto urinario, difetti della riduzione degli arti, stenosi ipertrofica congenita del piloro. Oltre che con le malformazioni, l'inadeguata assunzione è associata ad un aumentato rischio di ritardata crescita intrauterina, distacco ed infarto della placenta, parto prematuro⁴³; inoltre, il ridotto apporto di acido folico potrebbe avere un ruolo nell'aumento di aborti spontanei osservato nelle donne celiache²³. Nelle donne celiache che seguono la DPG una supplementazione dietetica con tale vitamina dovrebbe essere considerata nel periodo periconcezionale, perché anche modeste carenze di acido folico possono essere dannose per il concepito. Va notato che la concentrazione di acido folico negli eritrociti è un migliore indicatore del rischio di malformazioni congenite rispetto ai livelli sierici⁴².

Vitamina B12

Le carenze di acido folico e di vitamina B12 possono essere fattori di rischio indipendenti per i difetti del tubo neurale; bassi livelli di vitamina B12 sono stati trovati nel liquido amniotico di feti che presentavano questo tipo di malformazioni⁴⁴. La carenza di vitamina B12 può essere associata ai bassi livelli di acido folico negli eritrociti ma non a quelli sierici⁴². Riguardo alla salute materna il deficit di vitamina B12 è legato all'insorgenza di anemia megaloblastica, che può portare ad un progressivo danno neurologico. L'anemia può essere prevenuta dalla supplementazione di acido folico; questo però può mascherare l'insorgenza a più lungo termine di eventuali sintomi neurologici. Tale problema va considerato per gli anziani, i vegetariani e le donne con MC che assumono acido folico nel periodo periconcezionale^{43,45}.

Vitamina K

Anche carenze di vitamina K, da parte della madre, possono danneggiare il concepito. Infatti, il malassorbimento cronico durante l'organogenesi, compreso quello causato dalla MC, può provocare condrodiplosia puntata con ipoplasia nasale e malformazioni della spina dorsale, fenomeni simili a quelle causati dall'anticoagulante warfarin, come dal caso clinico riportato da Menger et al.⁴⁶. Perciò la MC inadeguatamente trattata può essere un'ulteriore possibile causa di tale malformazione.

Vitamina B6

Uno studio ha dimostrato un minore assorbimento di vitamina B6 nelle persone affette da MC⁴⁷. I livelli plasmatici di tale vitamina sono più bassi durante la gravidanza, perciò nelle donne con MC il problema della possibile ca-

renza è maggiore; il migliore indicatore plasmatico è il piridossale-5-fosfato che risulta la forma metabolicamente attiva della vitamina⁴⁸. La vitamina B6 può essere un importante fattore antiteratogeno. In femmine di ratto gravide, a seguito di somministrazioni combinate di vitamina B6 e beta-amminopropionitrile (BAPN), il trattamento con solo BAPN induceva palatoschisi; la gravità e l'incidenza della malformazione erano diminuite dalla precedente o concomitante somministrazione di vitamina B6⁴⁹. La carenza di vitamina B6 nei pazienti con MC potrebbe quindi aumentare la suscettibilità agli agenti embriotossici.

Malattia celiaca, carenze di nutrienti e sistema riproduttivo maschile

Negli uomini con MC, come nelle donne celiache, oltre ad esserci un malassorbimento generale possono verificarsi carenze specifiche di sali minerali e di vitamine importanti per il normale sviluppo dell'apparato riproduttivo. Infatti, Bona et al.⁵⁰ ipotizzarono che nella MC poteva verificarsi un malassorbimento selettivo di micronutrienti essenziali per il metabolismo di proteine trasportatrici e/o recettoriali per gli ormoni sessuali. Infatti, come già riportato, una delle caratteristiche della MC è che, oltre ad indurre malassorbimento generale, induce carenze specifiche di nutrienti come minerali (ferro e zinco) e vitamine (acido folico, B12, K, B6) che nella donna sono importanti per lo sviluppo prenatale⁸. Proprio la ricerca delle carenze di acido folico e/o ferro, potrebbero essere usati come marker di popolazione, per identificare soggetti con MC per un trattamento precoce con DPG⁵¹. Questo, evidenziando anche il ruolo patogenetico delle carenze di specifici nutrienti, potrebbe proteggere la popolazione dalle possibili complicanze associate alla MC soprattutto per quelle fasce di popolazione in cui non sono presenti segni evidenti di enteropatia.

Il malassorbimento cronico dell'acido folico, vitamina essenziale per il metabolismo degli acidi nucleici, si ripercuote particolarmente su tessuti caratterizzati da rapida proliferazione, come l'epitelio seminifero, il sistema emopoietico e l'embrione^{8,9}. Un ruolo importante per la riproduzione maschile è dato dalla carenza di vitamina A (retinolo) ed il suo più importante derivato biologicamente attivo (acido retinoico). Infatti questi retinoli, sono coinvolti nella crescita e differenziazione di numerosi tipi di epitelii e, in particolare, sono essenziali per il mantenimento della spermatogenesi⁵². Livera et al.⁵³ sottolinearono il ruolo di tale vitamina nei roditori per la regolazione della funzione testicolare. La carenza di vitamina A induce l'arresto precoce della spermatogenesi ed influenza negativamente la secrezione del testosterone. Inoltre topi mutan-

ti per i recettori alfa dell'acido retinoico e per i recettori beta del retinolo sono sterili. I retinoli appaiono esercitare un'azione sui tre principali tipi di cellule del testicolo (cellule del Sertoli, germinali e Leydig); tali vitamine agiscono sul metabolismo delle cellule del Sertoli e sui fattori secreti da queste. Inoltre i retinoli appaiono necessari per la proliferazione e differenziazione dei spermatogoni A e per la spermatogenesi. È importante sottolineare che il deficit di vitamina A porta all'atrofia degli organi sessuali accessori dopo la diminuzione della produzione di testosterone e che i retinoli interessano questi tre tipi di cellule anche nel feto.

È utile evidenziare che il grado di sincronizzazione della spermatogenesi è influenzata dalla dose dei retinoli⁵⁴, infatti anche un eccesso di vitamina A conduce a lesioni testicolari e disordini della spermatogenesi⁵³. Perciò un apporto adeguato di tale vitamina con un'equilibrata dieta può evitare effetti negativi sull'apparato riproduttore maschile, ad esempio nel caso dei pazienti con MC. Infatti, uno studio⁵⁵ eseguito su 246 bambini indiani ha evidenziato che 42 bambini (16.6%) erano affetti da MC e che 2 di loro soffrivano di carenza di vitamina A; pertanto una simile carenza non è da sottovalutare; analogamente va presa in considerazione la carenza di un'altra vitamina liposolubile, la vitamina E. Infatti si è visto che nel ratto la carenza di vitamina E causa una spermatogenesi incompleta che interessa la differenziazione strutturale delle cellule epiteliali dell'epididimo; la vitamina ha un importante ruolo nel mantenimento e sopravvivenza della popolazione spermatidica⁵⁶. In particolare, nell'epididimo l'effetto della carenza di vitamina E si manifesta sulle cellule principali, ristrette ed apicali che mostrano un apparato endocitico e secretorio scarsamente sviluppato. Per contro, le cellule chiare mostrano l'apparato endocitico maggiormente sviluppato solo nella regione caudale, mentre nelle cellule delle regioni del corpo e del capo gli apparati endocitici sono piccoli ed indifferenziati. Questo ci fa comprendere che la vitamina E, nell'epididimo, è importante nella differenziazione strutturale delle cellule principali lungo l'intero epididimo, mentre nelle cellule chiare il suo ruolo è regione-specifico. È interessante evidenziare che la reintroduzione della vitamina E con la dieta ripristina un normale aspetto dei testicoli e dell'epididimo, indicando che gli effetti su questi tessuti sono reversibili⁵⁶.

Un altro aspetto della carenza di vitamina E è stato affrontato da Wilson et al.⁵⁷; tale aspetto riguarda l'effetto sulla crescita e funzione secretoria del complesso prostatico nel ratto. La carenza della vitamina E, pur non interessando la crescita dei lobi prostatici e l'inizio e l'estensione della specifica prostatite del lobo laterale, può ritardare alcune funzioni differenziate come la secrezione di

specifiche proteine nel lobo ventrale. Pertanto, gli effetti della carenza di tale vitamina nella prostata del ratto sono selettivi, ma devono essere considerati con particolare attenzione per il loro possibile impatto a lungo termine; è stato infatti suggerito che un aumento della sua assunzione potrebbe avere un effetto protettivo contro il cancro della prostata nell'uomo. Inoltre, il suo effetto positivo sull'apparato riproduttore maschile potrebbe essere anche collegato al suo potere antiossidante⁵⁸ visto che molti organi che lo compongono sono ricchi in lipidi.

L'effetto antiossidante della vitamina E e della vitamina C furono studiati da Deshpande et al.⁵⁸ utilizzando il metimazolo (MMI), un composto che induce ipotiroidismo, su ratti maschi Wistar alimentati con MMI. MMI più vitamina C e MMI più vitamina E, rispettivamente. I ratti che ricevevano solo MMI mostravano, rispetto ai controlli, un aumento del peso della tiroide, bassi livelli circolanti di T3 e T4 ed aumento del colesterolo totale. Per contro, questi effetti non erano evidenti nei gruppi trattati con le vitamine. Tali vitamine perciò, hanno un effetto positivo sulla ghiandola tiroidea associato direttamente all'azione antiossidante.

Altro aspetto è la presenza di alcune malattie rare associate alla MC che possono risultare degli indicatori di carenza di vitamina E. Un esempio è la sindrome dell'intestino bruno⁵⁹ dovuta al deposito di lipofuscina nella muscolatura liscia intestinale; tale sindrome avviene in associazione con il malassorbimento di vitamina E ed ha una mortalità molto elevata. Un'altra malattia rara è la sindrome cerebellare⁶⁰ che progredisce nonostante la risoluzione dei sintomi di malassorbimento con la DPG. Tuttavia la terapia con vitamina E migliora i sintomi cerebellari, sostenendo il possibile ruolo di questa carenza nello sviluppo delle complicazioni neurologiche della MC.

Particolare attenzione, negli ultimi anni, viene posta agli effetti della dieta sul fattore-I di crescita insulino-simile (IGF-I), a cui viene attribuito un ruolo importante nella maturazione sessuale maschile.

Takenaka et al.⁶¹ hanno considerato gli effetti della dieta proteica sul numero dei recettori dell'IGF-I nei vari tessuti di ratto. Il numero dei recettori non variava nei testicoli, polmoni, intestino, cervello e reni, ma aumentava nello stomaco di ratti alimentati sia con una dieta contenente il 12% di glutine sia con una dieta aproteica; diminuivano leggermente nel cuore di ratti alimentati con la dieta contenente il 12% di glutine rispetto ai ratti alimentati con la dieta contenente il 12% di caseina. Anche se la quantità dei recettori IGF-I è relativamente costante nella maggior parte dei tessuti, la sintesi del recettore IGF-I è regolata in modo differente in ogni tessuto in risposta alla nutrizione proteica ed in particolare alla presenza di glutine,

suggerendo che la regolazione può avere dei significati fisiologici nella trasmissione del segnale dell'IGF-I. Perciò le concentrazioni dell'IGF-I plasmatico e della proteina IGF-legante possono regolare soprattutto l'azione dell'IGF-I nei tessuti in risposta alla dieta proteica.

Quello che viene descritto, aiuta a comprendere l'ipotesi del coinvolgimento dell'IGF-I nella maturazione sessuale maschile. Keene et al.⁶² hanno studiato un ceppo di topi knockout (GHR-KO) per i recettori dell'ormone della crescita (GH); tali topi sono GH resistenti e IGF-I carenti. Gli autori hanno valutato in questi topi e nei topi normali dallo svezzamento alla maturità sessuale, gli effetti dall'assenza di IGF-I sulla maturazione sessuale, considerando i seguenti parametri: pesi dei testicoli e degli organi riproduttivi secondari, separazione balanoprepuziale, sviluppo delle cellule germinali, livelli del testosterone intratesticolare. Inoltre era valutata la risposta del testosterone all'ormone luteinizzante (LH). I risultati indicarono che la separazione balanoprepuziale era significativamente ritardata e vi era un consistente aumento delle vescicole seminali rispetto ai topi normali. Si osservava un'evidente riduzione anche riguardo ai pesi dei testicoli e dell'epididimo nei topi GHR-KO. Vi era inoltre un ritardo nella maturazione degli spermatozoi allungati; infine i livelli di testosterone intratesticolare e la risposta del testosterone al trattamento dell'LH erano attenuati nei topi GHR-KO. Pertanto, l'assenza della secrezione dell'IGF-I ritarda il normale corso della maturazione sessuale nei maschi di topo GHR-KO indicando che IGF-I gioca un ruolo importante per l'inizio della pubertà nei topi maschi.

L'importanza dell'alterazione dell'IGF-I nella fase puberale si accresce quando consideriamo che nei bambini affetti da MC un parametro comune è la mancanza di un'adeguata crescita. In questi pazienti, Federico et al.⁶³ hanno considerato che, viene alterato proprio l'asse di crescita: l'IGF-I, le proteine IGF-leganti e la proteina GH-legante. Infatti gli autori, in uno studio effettuato su 14 bambini con MC, hanno messo in evidenza che in tali bambini vi erano molteplici alterazioni dell'asse di crescita nella fase attiva della malattia che si risolvevano durante la DPG.

Inoltre, negli adulti si è visto che bassi livelli di IGF-I circolanti possono essere posti in relazione con la scarsa densità minerale dell'osso in pazienti affetti da MC non trattati⁶⁴. Questo fa presupporre che in tali pazienti possa aumentare anche il rischio di osteoporosi, patologia di per sé legata alla MC.

Malattia celiaca e sistema endocrino maschile

Diversi studi passati⁶⁵ hanno evidenziato che gli uomini con MC hanno un maggiore rischio di infertilità ed ipogonadismo e che la DPG migliora sia la conta che la mo-

tilità dello sperma. Questo dato suggerisce, anche da quanto sottolineato sopra, che le carenze nutrizionali sono dei fattori importanti nel coinvolgimento in tali disfunzioni e che il sistema endocrino è sensibile ai cambiamenti dell'alimentazione. Un punto di notevole interesse è che la presenza della MC nel padre sembra essere un fattore di rischio anche per il basso peso dei piccoli alla nascita. Uno studio di Ludvigsson e Ludvigsson⁶⁶, su 10 597 nati con basso peso, ha rilevato che 53 bambini avevano le madri con MC, 27 bambini avevano padri con MC, 70 bambini avevano fratelli con MC e 442 avevano entrambi i genitori con MC. I nati da padri con MC pesavano meno rispetto a quelli da padri non celiaci ed anche rispetto ai nati da padri che erano colpiti da altre malattie autoimmuni. In particolare, i bambini di madri celiache pesavano 222 g in meno rispetto alla media della popolazione e i bambini di padri celiaci pesavano 266 g in meno; per i padri con MC il rischio di bambini con basso peso era 5 volte più alto di quello della popolazione generale (11 vs 2.5%).

Tuttavia su tale studio, Greco⁶⁷ ha fatto alcune considerazioni critiche. Pur riportando un'ampia popolazione di nati, lo studio era limitato alle donne che partorivano un bambino vivo; pertanto i risultati tendono a sottostimare la prevalenza attuale della MC non trattata ed il danno indotto dalla MC non diagnosticata. Lo studio, infatti, avrebbe dovuto includere le donne infertili che avevano avuto un aborto o partorito un bambino morto; tutti eventi sfavorevoli per i quali la MC è un fattore di rischio, analogamente avrebbero dovuto essere identificati gli uomini infertili. Si sarebbe dovuto anche verificare se le madri con MC eseguivano la DPG correttamente pur segnalando l'assenza di glutine nella loro dieta, visto anche la difficoltà di aderire alla DPG. Inoltre, assume rilievo il confronto con il diabete e le altre patologie autoimmuni⁶⁶; i padri con il diabete non generano, tanto quanto i padri con MC, bambini con basso peso alla nascita. Infine, c'è una costante e significativa correlazione tra il peso dei nati da madri con MC e quello dei nati da padri con MC ma anche con i pesi dei nati da fratelli o parenti con MC; perciò, potrebbe esserci una "familiarità celiaca", associata ad una predisposizione a disturbi autoimmuni. Pertanto, la MC emerge come un complesso di eventi sull'importante base della multifattorialità, in cui entrano in gioco sia fattori genetici che ambientali; questo è particolarmente evidente considerando le diverse interazioni della MC con l'equilibrio endocrino.

Le implicazioni della MC sul sistema endocrino maschile sono state considerate in studi passati come nel caso di Green et al.⁶⁸ che confrontarono la concentrazione di alcuni ormoni plasmatici di 23 uomini con enteropatia da glutine prima e durante la DPG. In questi pazienti, prima del-

la DPG, vi era un marcato aumento delle concentrazioni sia del testosterone che del testosterone libero, nonché dell'LH. Le concentrazioni del 5 alfa-diidrotestosterone (DHT), il potente metabolita periferico del testosterone, al contrario, erano più basse rispetto i valori normali; tali concentrazioni si ristabilivano con la DPG. Questi dati hanno suggerito una resistenza tissutale degli ormoni circolanti nell'uomo con enteropatia da glutine e con atrofia dei villi intestinali. In particolare, si ritiene che la disfunzione gonadica sia dovuta alla riduzione della conversione del testosterone a DHT causato dai bassi livelli di 5 alfa-riduttasi nella MC, questo porta allo sconvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario¹⁹. Inoltre, meritano attenzione gli aumenti di ormone follicolo stimolante (FSH) e prolattina (PRL) non associati ad infertilità, ma che possono essere indicatori di uno squilibrio ipotalamo-ipofisario, con riflessi generali sulla salute: un esempio è l'elevato rischio di osteoporosi maschile nei soggetti con MC.

Farthing et al.⁶⁹⁻⁷¹, nei primi anni '80, in una serie di studi, hanno evidenziato l'importanza delle alterazioni endocrine negli uomini con MC.

Questi autori⁶⁹ hanno evidenziato che, negli uomini con MC, si osservava una maggiore frequenza di infertilità, disfunzione erettile ed ipogonadismo. Nello studio, gli autori hanno misurato a 41 uomini celiaci, il testosterone e il DHT, la globulina legante gli ormoni sessuali, l'estradiolo ed il progesterone plasmatici, in relazione alla morfologia del digiuno, la fertilità, la qualità del seme e la funzione sessuale. I risultati indicavano un aumento di testosterone plasmatico, una riduzione di DHT ed un aumento di progesterone, indicatori di resistenza agli androgeni. Con il miglioramento della morfologia del digiuno, migliorata con la DPG, i livelli ormonali ritornavano alla normalità; queste alterazioni non erano presenti nel gruppo di controllo. Nel 10% degli uomini con MC, l'estradiolo plasmatico era modestamente aumentato; a differenza degli androgeni plasmatici ed il progesterone, l'estradiolo plasmatico non era chiaramente in relazione alla morfologia del digiuno. Perciò la resistenza agli androgeni e la disfunzione ipotalamo-pituitaria associata, appare essere relativamente specifica alla MC e non può essere spiegata soltanto in termini di malnutrizione o di malattie croniche intestinali.

Sempre Farthing et al.⁷⁰ hanno messo in evidenza che le alterazioni endocrine di uomini con MC si possono ripercuotere anche sulla crescita dei peli facciali. Questi autori hanno condotto uno studio su 8 pazienti con MC, in cui era stata precedentemente dimostrata la reversibilità della resistenza agli androgeni e su 12 controlli a cui sono state misurate le concentrazioni plasmatiche del testosterone e del DHT. La crescita lineare dei peli facciali era signifi-

cattivamente ridotta nei pazienti celiaci e correlata con le concentrazioni plasmatiche del DHT ma non del testosterone. Viceversa, la densità dei peli era significativamente maggiore nei celiaci rispetto ai controlli e correlata solo alla concentrazione del testosterone plasmatico. Queste differenze fra crescita e densità dei peli facciali apparivano più evidenti nei pazienti che seguivano la DPG. Quindi il testosterone ed il DHT possono avere un ruolo indipendente nel controllo della crescita dei peli degli uomini in tale zona come per esempio il testosterone per l'innescamento del follicolo pilifero e il DHT per la promozione della crescita dei peli della faccia. La relazione tra le anomalie della crescita dei peli nella MC e la DPG richiede ulteriori ricerche.

Gli stessi autori⁷¹ hanno sottolineato l'alterazione della regolazione pituitaria della funzione gonadica negli uomini con MC. In 39 uomini con MC trattati e non trattati con DPG e in 19 pazienti con malattia di Crohn, di età e stato nutrizionale simile, la concentrazione dell'FSH sierico era aumentata in 10 celiaci (26%) comparata a 2 dei 19 controlli (11%); non vi era differenza fra celiaci trattati e non trattati e non vi era associazione con l'oligospermia. Anche la concentrazione sierica dell'LH, era aumentata in 8 di 15 celiaci non trattati (53%) mostrandoti atrofia dei villi intestinali; diversamente all'FSH, l'LH ritorna verso la normalità dopo la DPG. L'ormone LH sierico era alto nei celiaci nonostante l'indice di DHT elevato. Risposte esagerate di FSH e di LH all'ormone di rilascio dell'LH (LHRH) furono trovate rispettivamente nell'89 e 45% di celiaci con atrofia dei villi intestinali; tuttavia solo le risposte all'LH vennero osservate più frequentemente nei celiaci che nei pazienti con la malattia di Crohn ($p < 0.02$) e diversamente dall'FSH, l'LH era associato maggiormente alla morfologia del digiuno. Nei celiaci, i livelli di gonadotropine basali erano normali mentre venivano esaltati dopo stimolo con LHRH; la presenza delle risposte esagerate non era associata alle concentrazioni plasmatiche del testosterone, DHT, o all'estradiolo. La PRL sierica era modestamente aumentata sia nel 25% dei celiaci non trattati e trattati, sia nei pazienti con malattia di Crohn. La concentrazione elevata di PRL non era associata a disfunzione erettile o a infertilità.

Perciò l'alterazione a carico della regolazione pituitaria della funzione gonadica potrebbe far parte di un disturbo più ampio dei meccanismi regolatori centrali delle funzioni endocrine nella MC. Infatti Bona et al.⁵⁰ hanno considerato la possibilità che nella MC sia presente un'alterazione dei meccanismi propri del periodo puberale. Nei ragazzi, questo porta ad una riduzione di DHT ed un aumento dei livelli sierici di LH; un modello di alterazione che suggerisce una resistenza androgena, confermando lo studio di Green et al.⁶⁸.

Per quanto riguarda il possibile aumento della PRL nelle malattie croniche intestinali i risultati sono controversi. La PRL è un ormone polipeptidico prodotto dalla adenoipofisi possiede un effetto importante sulla crescita, riproduzione ed osmoregolazione; inoltre esistono evidenze che indicano un'influenza immunomodulatoria⁷². Inoltre Theintz et al.⁷³ in un breve rapporto, hanno suggerito che la PRL poteva essere anche uno dei fattori che controllano la crescita della mucosa intestinale. Gli autori hanno misurato, in 166 bambini, sospetti celiaci, i livelli di PRL plasmatici contemporaneamente alla biopsia intestinale. In 117 bambini, con normale biopsia, non vi era nessuna differenza nella PRL plasmatica; anche nei 31 bambini con atrofia parziale di vario grado e nei 39 con mucosa appiattita non vi era un aumento della PRL sia associato all'età, sia alla diagnosi di MC prima e dopo il trattamento, ed anche nei confronti di altre patologie come l'intolleranza delle proteine del latte vaccino, sindrome post-enterica isolata, intolleranza selettiva allo zucchero e problemi funzionali intestinali. Questo suggerisce che la PRL plasmatica non è un marker della rigenerazione del digiuno nei bambini.

Al contrario Reifen et al.⁷² hanno dato un ruolo importante alla PRL nelle persone con MC. Gli autori hanno investigato lo stato di PRL sierica in 48 pazienti con MC attiva e non attiva, 20 bambini con febbre mediterranea familiare e 65 controlli. La PRL sierica dei pazienti con MC attiva era significativamente più alta rispetto agli altri gruppi studiati ed al valore di riferimento. La PRL sierica era bene correlata al grado dell'atrofia della mucosa intestinale ed alla concentrazione sierica degli EMA. Secondo gli autori, la PRL poteva giocare un ruolo nella modulazione nel danno intestinale della MC e poteva servire come un potenziale marker per l'attività della malattia.

Varkonyi et al.⁷⁴ in uno studio ventennale con persone celiache hanno evidenziato che nei bambini con MC che non seguivano la DPG vi era una significativa iperprolattinemia sierica. È interessante notare che in questi bambini vi era anche un aumento del contenuto del glutatiione eritrocitario, mentre il livello del glutatiione disulfide era diminuito rispetto ai valori dei normali controlli. Il livello di glutatiione disulfide eritrocitario e il rapporto glutatiione disulfide/glutatiione eritrocitario nei bambini con MC differivano anche da quelli con deficienza di ferro.

Oltre alla PRL, anche il GH e l'IGF-I, possono influenzare vari aspetti delle funzioni riproduttive sia nelle donne che negli uomini⁷⁵. Grazie alla disponibilità recente di animali KO si è potuto esaminare più accuratamente il ruolo fisiologico della PRL e dell'asse GH-IGF-I nel controllo della riproduzione. Gli studi hanno dimostrato che, le femmine di topi PRL-recettore (R)-KO e PRL-KO sono sterili sia per deficit luteinico che per difetti nello svilup-

po degli ovociti e dei primi stadi embrionali; al contrario, la fertilità maschile non è interessata nei topi PRL-KO e nella maggior parte di quelli PRL-R-KO. Invece gli animali IGF-KO hanno un sistema riproduttivo infantile caratterizzato da criptorchidismo ed inoltre sono sterili; i topi GH-R-KO possono riprodursi, ma la loro capacità di accoppiamento, particolarmente nelle femmine, è ridotta. Questi dati indicano che è richiesto il segnale IGF-I per il normale sviluppo riproduttivo e confermano che la PRL è essenziale per la fertilità nei topi femmine. La resistenza al GH conduce a deficit quantitativi nello sviluppo riproduttivo e nelle funzioni riproduttive, ma non preclude la fertilità in entrambi i sessi. La PRL e l'asse GH-IGF forniscono parzialmente la sovrapposizione (ridondante) degli input regolatori all'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e conseguentemente la specifica interruzione del bersaglio di entrambe le vie metaboliche del segnale ha un effetto relativamente lieve su molte funzioni collegate alla riproduzione. L'espressione aumentata di GH eterologhi od omologhi negli animali transgenici può condurre a severi deficit riproduttivi, inclusa la sterilità femminile in alcune delle linee. Perciò gli studi in GH transgenici permetterebbero l'identificazione di meccanismi che mediano gli effetti della maggiore esposizione cronica al GH sulla riproduzione⁷⁵.

La sensibilità al glutine in generale, come già sottolineato, è un disordine multifattoriale che si manifesta come MC ma si può manifestare anche in sede cutanea come dermatite erpetiforme caratterizzata da eruzioni papulovesicolari; infatti risulta fortemente associata a HLA-DQ2 e HLA-DQ8⁷⁶. La diversa manifestazione verso la sensibilità al glutine nelle due patologie, riflette anche uno stato diverso dei livelli sierici degli ormoni sessuali maschili. Infatti Gawkrödger et al.⁷⁷ hanno analizzato lo stato di tali ormoni in 28 uomini con la dermatite erpetiforme ed evidenziarono un aumento dei livelli di testosterone e di gonadotropine in una frazione minore di uomini con dermatite erpetiforme rispetto a quelli con MC, in cui si avevano, inoltre, alterazioni quantitativamente più evidenti.

Il rilascio della PRL, estradiolo-indotta, può essere influenzato da stress prenatale; infatti nel ratto questo può indurre alterazioni importanti del normale differenziamento riproduttivo in entrambi i sessi⁷⁸. Anche gli xenobiotici ambientali con effetti estrogenici, possono influenzare la PRL; un esempio è il composto industriale ottilfenolo, che stimola l'espressione del gene della PRL⁷⁹. Questo dato evidenzia quanto l'ambiente che ci circonda possa interagire con l'equilibrio endocrino⁸⁰.

L'aumentato rischio di osteoporosi, spesso descritto nelle donne con MC è presente anche negli uomini con MC. In particolare, il riferimento è all'effetto del GH

che, oltre a livello riproduttivo, si ripercuote sull'apparato osseo, evidenziando il suo ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi⁸¹, una patologia fortemente associata anche all'omeostasi degli steroidi. Inoltre, è interessante notare che l'ipogonadismo, portando anche all'osteoporosi⁸², può essere nell'uomo con MC un ulteriore fattore di rischio per il suo benessere⁸³. Questo risulta particolarmente rilevante per gli uomini anziani con MC tardiva, in particolare se non fanno esercizio fisico; per tale motivo si può ritenere che la MC costituisca un importante fattore di rischio per l'osteoporosi²⁹.

Come per la donna²⁶, gli autori hanno indicato che, nella patogenesi di questa condizione negli uomini anziani, vari altri elementi devono essere presi in considerazione: fattori ormonali (diminuzione della secrezione testicolare, carenza della vitamina D), stile di vita (alcool, fumo, mancanza di esercizio), alcune malattie (artrite reumatoide), certi farmaci ed altre sostanze (corticosteroidi, estrogeni, anti-androgeni), tutti fattori che possono interagire con le manifestazioni sistemiche della MC. Quindi l'osteoporosi assume particolare rilevanza clinica tra gli uomini anziani e la supplementazione della vitamina D e del calcio risulta ancora più importante se tali persone soffrono di MC diagnosticata in età adulta⁹.

Bona et al.⁵⁰, pur sottolineando che tuttora la patogenesi dei disordini riproduttivi in relazione alla MC deve ancora essere chiarita, hanno formulato alcune ipotesi. Nella MC esiste un alto livello di autoanticorpi diretti contro gli auto-antigeni, così vi potrebbero essere anticorpi diretti contro ormoni od organi critici per lo sviluppo puberale. Il periodo puberale, in cui si ha l'acquisizione delle caratteristiche sessuali secondarie, è molto influenzato da vari fattori come lo stato ipogonadotropico causato ad esempio da tumori, lo stato ipergonadotropico causato ad esempio da disordini genetici, e le malattie croniche secondarie, ad esempio quelle che portano ad uno stato di malnutrizione generale⁸⁴. Quindi il periodo puberale potrebbe essere considerato come una fase critica per l'instaurarsi dei disturbi riproduttivi indotti dalla MC.

Conclusioni

Le evidenze disponibili mostrano che sia la donna che l'uomo, affetti da MC, sono a maggiore rischio di infertilità ed altri disturbi della sfera riproduttiva; in generale, l'uomo ha una maggiore incidenza di ipofunzionalità degli steroidi sessuali^{65,69}, mentre la donna può presentare problemi in gravidanza¹⁹. Le alterazioni femminili riproduttive associate alla MC sono: ridotta vita riproduttiva^{24,25,34}, amenorrea e infertilità^{21,24,25,34}, aborti spontanei^{23,25,39}, ritardo di crescita intrauterina^{21,23,24} e ridotta durata dell'allattamento¹⁶. Inoltre, merita particolare attenzione il mag-

giore rischio di osteoporosi postmenopausale³⁰, patologia chiaramente legata alla carenza estrogenica. In particolare, le donne con MC sviluppano maggiori processi di rimodellamento in relazione al malassorbimento del calcio, secondario all'iperparatiroidismo ed indisponibilità di vitamina D con conseguente marcata perdita dell'osso³¹.

La gravità degli effetti riproduttivi non è direttamente collegata a quella della sintomatologia intestinale^{16,39}. Infatti, tali effetti si possono osservare anche nei casi di MC subclinica o silente e perciò diagnosticabili solo con i test sierologici^{18,21}. La presenza di disturbi riproduttivi nella MC subclinica, cioè in assenza di enteropatia evidente, indica il ruolo patogenetico delle carenze di specifici nutrienti; questi potrebbero essere usati come indicatori nei disordini riproduttivi nelle donne con MC, misurandone i livelli non solo nel siero ma anche in altre sedi come eritrociti (acido folico), capelli, unghie e leucociti (zinco)⁴². Anche nell'uomo proprio la ricerca delle carenze di acido folico e/o ferro, potrebbero essere usati come marker di popolazione, per identificare soggetti con MC per un trattamento precoce con DPG⁵¹. Questo, evidenziando anche il ruolo patogenetico delle carenze di specifici nutrienti, potrebbe proteggere la popolazione dalle possibili complicanze associate alla MC soprattutto per quelle fasce di popolazione in cui non sono presenti segni evidenti di enteropatia.

I meccanismi delle alterazioni riproduttive correlate alla MC non sono ancora chiariti: si presuppone che il malassorbimento, inducendo sia uno stato di malnutrizione generale che carenze di specifici nutrienti, interagisca con l'apparato ormonale ed immunitario. Infatti malattie come il diabete mellito, disordini tiroidei e surrenali e malattie autoimmuni sono spesso associate con la MC^{1,18}.

Pertanto, la complessità dei potenziali fattori patogenetici evidenzia il carattere multifattoriale della MC, le cui manifestazioni possono venire modulate dal concorso sia di diverse componenti genetiche sia di altri fattori ambientali, oltre al glutine^{1,2,17}.

Il possibile ruolo del malassorbimento cronico di oligonutrienti essenziali, rispetto alle alterazioni riproduttive associate a MC, ha ricevuto relativamente minore attenzione rispetto alle possibili basi immunitarie ed endocrine, tuttavia non si tratta necessariamente di fattori fra loro in alternativa. Un lieve, ma prolungato malassorbimento porterebbe, ad esempio, ad una carenza specifica di fattori necessari per l'attività, la sintesi e/o il trasporto di ormoni⁵⁰. Riguardo al malassorbimento cronico di vitamine, come riportato sopra, è ben nota la carenza di acido folico nella MC^{8,9}, una vitamina essenziale per il metabolismo degli acidi nucleici il cui deficit si ripercuote particolarmente su tessuti caratterizzati da rapida proliferazione, come il sistema emopoietico, l'embrione e l'epitelio semi-

nifero. In particolare nelle donne con MC che intendono avere figli vengono raccomandate supplementazioni di 0.4 mg al giorno di acido folico in aggiunta alla loro assunzione con la dieta visto che la DPG determina l'allontanamento di alcuni alimenti di farina di grano contenenti tale vitamina⁸⁵.

Nell'uomo sarebbe inoltre opportuna una maggiore attenzione verso le possibili carenze di vitamine liposolubili osservate nella MC quali A⁵⁵ ed E^{45,59}. Infatti, la vitamina A, considerata un fattore protettivo per gli epitelii, è importante per la funzionalità delle cellule del Sertoli e per le prime fasi della spermatogenesi⁵³. La vitamina E, fattore antiossidante, ha diversi ruoli importanti ai fini della salute riproduttiva maschile, quali la corretta differenziazione e funzionalità dell'epitelio dell'epididimo, nonché la maturazione degli spermatozoi⁵⁶ e la secrezione di proteine da parte della prostata⁵⁷. Inoltre, l'effetto antiossidante può essere protettivo nei confronti di agenti con attività endocrina⁵⁸, molti dei quali hanno come bersagli specifici lo stroma testicolare e l'epitelio seminifero⁸⁰. Pertanto, appaiono giustificate ulteriori indagini sul ruolo delle carenze di vitamine liposolubili nei disturbi della riproduzione maschile associati alla MC, nonché riguardo all'effetto della DPG su tali carenze. Parlando poi di carenza di vitamina E non si può fare a meno di evidenziare che, a causa del danno neuronale mediato dai radicali liberi, tale carenza può portare un disturbo neurologico, caratterizzato da perdita sensoriale, atassia e retinite pigmentosa. Da qui l'importanza della diagnosi precoce e conseguente trattamento che possono prevenire, interrompere o cambiare gli eventi neurologici⁸⁶.

Si vuole inoltre sottolineare che sia nelle donne che negli uomini il malassorbimento di ferro e di acido folico è un fattore comune nella MC non trattata dal momento che, con tale malattia, risulta principalmente interessato l'intestino tenue. Inoltre, sia negli uomini che nelle donne con MC non trattata, si riscontrano carenze di vitamina B12³⁸. Infatti Dickey⁸⁷ ha evidenziato che bassi livelli di vitamina B12 sono comuni anche in assenza dell'anemia perniciosa. È inoltre interessante sottolineare che le carenze di alcune vitamine del gruppo B (come per esempio B12, B6, folati) presenti nella MC in entrambi i sessi, possono portare a malattie cardiovascolari come è indicato dagli alti livelli plasmatici di omocisteina, importante marker metabolico di tali vitamine e fattore di rischio per tali patologie⁸⁸. Questo è anche evidente in pazienti che seguono un'accurata DPG da vario tempo, indicando implicazioni cliniche che supportano il legame tra le carenze vitaminiche, gli alti livelli di omocisteina e le malattie cardiovascolari; queste implicazioni suggeriscono che lo stato delle vitamine in pazienti con MC dovrebbe essere sempre esaminato.

Pur mancando dati epidemiologici adeguati, anche la possibile associazione tra la MC e un aumento del rischio di malformazioni congenite sembra essere legato alle carenze di micronutrienti. Infatti tale associazione può essere plausibile considerando il fatto che le carenze di vitamine specifiche ed oligoelementi sono correlate con un aumento del rischio teratogeno sia nell'uomo che negli animali da laboratorio. Esempi ne sono le carenze di acido folico, vitamina B12 e/o zinco associate soprattutto con i difetti del tubo neurale⁴²⁻⁴⁴, e la carenza di vitamina K, associata con specifiche malformazioni scheletriche⁴⁶. Inoltre, il concepito di madri affette da MC può essere più sensibile ad agenti teratogeni, poiché ha un'inadeguata assunzione di fattori protettivi come la vitamina B6⁴⁹. Va ricordato ancora che la MC è associata ad un aumentato rischio di disendocrinopatie, tra cui ipotiroidismo e diabete mellito; con conseguenziale incremento del rischio teratogeno^{89,90}.

Inoltre, è interessante notare che lo stress ossidativo è coinvolto nella patogenesi dell'embriopatia diabetica⁸⁹; questo campo è degno di ulteriori ricerche riguardo al suo possibile ruolo nella patogenesi malformativa, considerando che anche nella MC vi è un aumento dello stress ossidativo^{91,92}.

Purtroppo la determinazione dell'associazione tra MC e malformazioni congenite è complicata dalla ridotta fertilità delle donne con MC che, in considerazione della rarità degli eventi studiati, non permette di ottenere campioni delle dimensioni necessarie per evidenziare un aumento del rischio.

Ricordando la complessità dei potenziali fattori patogenetici che evidenzia il carattere multifattoriale della MC, si può ipotizzare che altri meccanismi possono contribuire agli effetti riproduttivi della MC, tra cui:

- meccanismi immunitari: va detto che il locus HLA coinvolto nella predisposizione alla MC è importante anche per altre malattie a base autoimmune, tra cui il diabete mellito insulino-dipendente⁴. La DPG potrebbe ripristinare solo il normale assorbimento dei micronutrienti ma non altri meccanismi ormai innescati. Inoltre la MC conclamata si può riattivare o apparire durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante l'allattamento suggerendo che, anche in questi casi, possono intervenire alterazioni immunitarie ed ormonali proprie dello stato di gravidanza e del puerperio³⁶;
- stress ossidativo: può essere associato alle forme croniche di MC, con conseguente aumento di radicali liberi di origine lipidica e proteica. Anche nelle forme subcliniche di MC può essere presente uno squilibrio ossido-riduttivo evidenziato da indicatori plasmatici, quali ad esempio gruppi carbonilici di derivazione proteica⁹². Può essere importante valutare la variazione di tali indicatori in relazione agli effetti riproduttivi.

Per quanto riguarda le alterazioni endocrine associate all'ipogonadismo maschile nella MC, i dati indicano un quadro complessivo di resistenza tissutale agli androgeni^{68,69}: tale quadro è caratterizzato da aumento del testosterone plasmatico e da riduzione del DHT. Inoltre, vi sono indicazioni di un più generale scompenso della regolazione ipotalamo-ipofisaria dell'equilibrio degli steroidi sessuali, con incremento dei livelli di LH⁶⁸, FSH⁷⁰, LHRH⁷¹, progesterone e 17-beta estradiolo⁶⁹, PRL^{71,73,74}. Gli incrementi di FSH e PRL non erano però associati con infertilità o disfunzione erettile⁷¹; essi sono tuttavia indicativi di un più generale squilibrio dell'omeostasi endocrina, i cui riflessi sulla salute, non solo riproduttiva, delle persone affette da MC devono ancora essere pienamente valutati. Le alterazioni ormonali sono comunque reversibili con l'adozione della DPG⁶⁸⁻⁷¹: questo dato sottolinea ulteriormente l'importanza di una diagnosi precoce, da effettuare ovunque sussista un sospetto clinico, quale ad esempio un caso inspiegato di infertilità maschile o di ipoandrogenismo.

Infine, ulteriori dati sono necessari per corroborare, o confutare, l'interessante ipotesi di Bona et al.⁵⁰ che vedono la maturazione puberale come un periodo critico per l'instaurarsi di danni dovuti ad autoanticorpi contro ormoni o tessuti endocrini. Se tale ipotesi fosse confermata, le implicazioni riproduttive della MC potrebbero configurarsi come una vera e propria "patologia dello sviluppo". Tale ipotesi trova punti di contatto con quanto suggerito da Greco⁶⁷ che considera l'aumentato rischio di basso peso alla nascita osservato in neonati con padre, o altro familiare, celiaco come un'indicazione di un fenotipo celiaco, con caratteristiche di familiarità, il quale presenterebbe una predisposizione ai disordini autoimmuni.

Le incertezze rimanenti sulla patogenesi dei disturbi riproduttivi maschili associati alla MC nonché su altri cofattori di rischio, genetici ed epigenetici, fanno sì che al momento non sia possibile una completa caratterizzazione dello spettro delle manifestazioni e quindi una loro adeguata stima epidemiologica. Ad esempio, sarebbe importante ottenere ulteriori dati sul rischio di manifestazioni precoci di disfunzionalità riproduttiva quali il criptorchidismo. Si tratta di una patologia associata a resistenza agli androgeni e ipofunzionalità dell'IGF-I⁷⁵; è da rimarcare che la sintesi dei recettori per tale fattore, e quindi la risposta tissutale, può essere sperimentalmente modulata dalla dieta a base di glutine⁶¹. Altrettanto interessante sarebbe indagare il rischio di seminomi per i giovani affetti da MC; tale tumore, oltre ad essere molto più frequente nei soggetti criptorchidi, è correlato ad un'alterata funzionalità delle cellule del Sertoli ed a squilibri endocrini instauratisi precocemente durante lo sviluppo riproduttivo⁹³.

Pertanto, l'ipofertilità maschile connessa alla MC non dovrebbe essere considerata come un fenomeno isolato, ma come parte di uno squilibrio endocrino più generale, con possibili gravi ricadute sulla salute. A tale proposito, occorre ricordare che estrogeni ed androgeni hanno effetti regolatori che vanno oltre la funzione riproduttiva. Ogni fattore di rischio, endogeno od esogeno, che disturbi l'omeostasi di questi steroidi potrebbe, quindi, avere ricadute su uno spettro piuttosto ampio di tessuti e funzioni. A titolo di esempio, basti ricordare le evidenze che associano l'alterata omeostasi degli steroidi con il rischio di osteoporosi⁹⁴; si tratta di una patologia che, come già evidenziato, oltre ad essere un importante fattore di rischio per le donne con MC^{26,30,31} risulta tutt'altro che infrequente nei maschi di mezza età affetti da MC⁴⁷. In ultimo, è importante sottolineare la possibile maggiore suscettibilità di soggetti con MC a fattori di rischio esogeni che colpiscono l'equilibrio immunitario, endocrino e/o riproduttivo^{17,58}.

In conclusione, la MC può essere sospettata in casi di disfunzionalità riproduttiva maschile e femminile senza cause apparenti. La diagnosi deve portare all'adozione tempestiva della DPG, che deve essere rigidamente rispettata. Il mantenimento della DPG, teoricamente "semplice", può essere compromesso dalla potenziale assunzione di tracce di glutine che possono contaminare gli alimenti usati ad esempio come eccipienti nei farmaci e come additivi alimentari; tali tracce costituiscono comunque un rischio da non sottovalutare⁹⁵. Pertanto in considerazione dell'ampio spettro di patologie associate alla MC, la presenza di indicatori precoci di tale malattia, come le carenze di specifici micronutrienti e/o le disfunzioni andrologiche o endocrinologiche, dovrebbe portare all'avvio tempestivo di strategie di prevenzione e trattamento.

Riassunto

In passato la malattia celiaca (MC), ovvero l'intolleranza al glutine, era considerata una malattia rara e tipica dell'infanzia, i cui sintomi erano diarrea cronica con malassorbimento e rallentamento della crescita. Oltre a questa forma classica, esistono altre forme cliniche e subcliniche che possono comparire anche tardivamente e senza alcun sintomo intestinale, con manifestazioni a carico del fegato, della tiroide, della cute e degli apparati riproduttivi femminili e maschili. L'interferenza della MC sulla riproduzione è modulata, oltre che dal glutine, anche dal concorso di diversi fattori genetico-ambientali, indicando un'eziologia multifattoriale per questo tipo di patologia. La MC induce malassorbimento e quindi carenza di micronutrienti come ferro, acido folico e vitamina K essenziali per l'organogenesi e di vitamine liposolubili importanti per la spermatogenesi. Per quanto riguarda l'aspetto ormonale, il deficit di specifici oligoelementi a livello ovarico potreb-

be spiegare il suo coinvolgimento sul maggiore rischio di osteoporosi nelle donne celiache. I maschi affetti mostrano un quadro di resistenza tissutale agli androgeni ed aumentati livelli di ormone follicolo stimolante e prolattina che, sebbene non associati ad infertilità, possono indicare uno squilibrio ipotalamo-ipofisario, con riflessi generali sulla salute. Giacché le alterazioni riproduttive sono reversibili, risulta molto importante l'adozione della dieta senza glutine supportata da una diagnosi tempestiva. Perciò l'uso di indicatori precoci della malattia, come le carenze vitaminiche e/o di ferro, le disfunzioni andrologiche o endocrinologiche, dovrebbe portare all'avvio tempestivo di strategie di prevenzione e trattamento.

Parole chiave: Abortività; Carenze nutrizionali; Gravidanza; Infertilità femminile; Infertilità maschile; Malattia celiaca; Malformazioni; Ormoni; Spermatogenesi.

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto di Ricerca Finalizzata "Danno genotossico e metabolismo dell'acido folico", Istituto Superiore di Sanità, Esercizio finanziario 2003.

Si ringrazia il Dr. Andrea Zijno per gli utili suggerimenti dati per l'elaborazione di questo lavoro.

Bibliografia

- Rossi T. Celiac disease. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 91-103.
- Sollid LM. Genetics of the immune response to gluten in coeliac disease. *Dig Dis* 1998; 16: 345-7.
- Fornaroli F, Drago S, Di Pierro MR, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a world in exploration. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 23-31.
- Cronin CC, Shanahan F. Why is celiac disease so common in Ireland? *Perspect Biol Med* 2001; 44: 342-52.
- Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1813-20.
- Caputo I, D'Amato A, Troncone R, Auricchio S, Esposito C. Transglutaminase 2 in celiac disease. *Minireview article. Amino Acids* 2004; 26: 381-6.
- Thompson T. Wheat starch, gliadin, and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1456-9.
- Stazi AV, Mantovani A. La malattia celiaca: fattore di rischio per la donna in età fertile. *Minerva Ginecologica* 2000; 52: 189-96.
- Stazi AV, Mantovani A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 454-63.
- Stazi AV, Mantovani A. Malattia celiaca e implicazioni endocrine e nutrizionali nella riproduzione maschile. *Minerva Med* 2004; 95: 243-54.
- Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2003; 16: 805-18.
- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49: 502-5.

13. Bianchi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 465-71.
14. Sandmberg-Bennich S, Dahlquist G, Kallen B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr* 2002; 91: 30-3.
15. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Stressful life events, social support and confidence in the pregnant woman and risk coeliac disease in the offspring. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 516-21.
16. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-22.
17. Stazi AV, Mantovani A. Possibili modelli animali delle complicanze endocrine, immunologiche e riproduttive della malattia celiaca. *Minerva Med* 2002; 93: 457-70.
18. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-6.
19. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186-90.
20. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 151-9.
21. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarinen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-4.
22. Machac S, Kolek A, Dostal J, et al. Celiac disease and fertility disorders in women. *Ceska Gynekol* 2003; 68: 80-3.
23. Ogborn AD. Pregnancy in patients with coeliac disease. *Brit J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 293-6.
24. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case-control study. *Digestion* 1994; 55: 243-6.
25. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 37-9.
26. Eastell R. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 222-7.
27. Michael M. Recognizing and managing celiac disease in primary care. *J Am Acad Nurse Pract* 2003; 15: 108-14.
28. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 3-7.
29. Szulc P, Delmas PD. Osteoporosis in the aged male. *Presse Med* 2002; 31 (Part 1): 1760-6.
30. Chiechi LM, Valerio T, Loizzi P. Postmenopausal osteoporosis and celiac disease. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29: 187-8.
31. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvatori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac disease syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250: 361-6.
32. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with celiac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518-22.
33. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429-36.
34. Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, et al. Gynecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 63-9.
35. Corrado F, Magazzu G, Sferlazzas C. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 180-1.
36. Erdozain JC, Martin de Argila C, Cerezo E, Lizasoain J, Presa M. Adult celiac disease: reactivation during pregnancy and puerperium. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1139-40.
37. Dickey W, Stewart F, Nelson J, McBreen G, McMillan SA, Porter KG. Screening for coeliac disease as a possible maternal risk factor for neural tube defect. *Clin Genet* 1996; 49: 107-8.
38. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 745-50.
39. De Sandre G, Caramaschi P. Untreated celiac disease with bad outcome of three pregnancies followed by a fourth normal pregnancy after two years of gluten-free diet [letter]. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2653.
40. Haslam N, Lock RJ, Unsworth DJ. Coeliac disease, anemia and pregnancy. *Clin Lab* 2001; 47: 467-9.
41. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation. *Ann NY Acad Sci* 1993; 678: 178-92.
42. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Maternal trace elements, vitamin B12, folic acid and fetal malformations. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 53-7.
43. Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 445-50.
44. Steen MT, Boddie AM, Fisher AJ, et al. Neural-tube defects are associated with low concentration of cobalamine (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1998; 18: 545-55.
45. Rothenberg SP. Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin Hematol* 1999; 36: 65-74.
46. Menger H, Lin AE, Toriello HV, Bernert G, Spranger JW. Vitamin K deficiency embryopathy: a phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet* 1997; 72: 129-34.
47. Reinken L, Zieglauer H, Berger H. Vitamin B6 nutriture of children with acute celiac disease, celiac disease in remission, and of children with normal duodenal mucosa. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 750-3.
48. Merrill AH, Herderson JM. Disease associated with defects in vitamin B6 metabolism or utilisation. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 137-56.
49. Jacobsson C, Granstrom G. Effects of vitamin B6 on beta-aminopropionitrile-induced palatal cleft formation in the rat. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34: 95-100.
50. Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2): 63-5.
51. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed celiac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55: 754-7.
52. Ong DE, Takase S, Chytil F. Cellular vitamin A-binding proteins in the testis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 513: 172-8.
53. Livera G, Rouiller-Fabre V, Pairault C, Levacher C, Habert R. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamins A. *Reproduction* 2002; 124: 173-80.
54. Gaemers IC, van Pelt AM, van der Saag PT, de Rooij DG. All-trans-4-oxo-retinoic acid: a potent inducer of in vivo proliferation of grown-arrested A spermatogonia in the vitamin A-deficient mouse testis. *Endocrinology* 1996; 137: 479-85.
55. Mohindra S, Yachha SK, Srivastava A, et al. Coeliac disease in Indian children: assessment of clinical, nutritional and pathologic characteristics. *J Health Popul Nutr* 2001; 19: 204-8.
56. Bensoussan K, Morales CR, Hermo L. Vitamin E deficiency causes incomplete spermatogenesis and affects the structural differentiation of epithelial cells of the epididymis in the rat. *J Androl* 1998; 19: 266-88.
57. Wilson MJ, Kaye D, Quach HT, Sinka AA, Vatassery GT. Effect of vitamin E deficiency on the growth and secretory function of the rat prostatic complex. *Exp Mol Pathol* 2003; 74: 267-5.
58. Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, Samuel AM. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 735-8.

59. Reynaert H, Debeuckelaere S, De Waele B, Meysman M, Goossens A, Devis G. The brown bowel syndrome and gastrointestinal adenocarcinoma: two complications of vitamin E deficiency in celiac sprue and chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 48-51.
60. Mauro A, Orsi L, Mortara P, Costa P, Schiffer D. Cerebellar syndrome in adult celiac with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 167-70.
61. Takenaka A, Takahashi S, Noguchi T. Effect of protein nutrition on insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor in various tissues of rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1996; 42: 347-57.
62. Keene DE, Suescun MO, Bostwick MG, Chandrashekar V, Bartke A, Kopchick JJ. Puberty is delayed in male growth hormone receptor gene-disrupter mice. *J Androl* 2002; 23: 661-8.
63. Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Saggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res* 1997; 48: 108-14.
64. Valdimarsson T, Arnqvist HJ, Toss G, Jamerot G, Nystrom F, Strom M. Low circulating insulin-like growth factor I in coeliac disease and its relation to bone mineral density. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 904-8.
65. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease. I. Sexual dysfunction, infertility and semen quality. *Gut* 1982; 23: 608-14.
66. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001; 49: 169-75.
67. Greco L. The father figure in celiac disease. *Gut* 2001; 49: 163-6.
68. Green JR, Goble HL, Edwards CR, Dawson AM. Reversible insensitivity to androgens in men with untreated gluten enteropathy. *Lancet* 1977; 1: 280-2.
69. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease. II. Sex hormones. *Gut* 1983; 24: 127-35.
70. Farthing MJ, Mattei AM, Edwards CR, Dawson AM. Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth. *Br J Dermatol* 1982; 107: 559-64.
71. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease. III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 661-71.
72. Reifen R, Buskila D, Maislos M, Lerner A. Serum prolactin in coeliac disease: a marker for disease activity. *Arch Dis Child* 1997; 77: 155-7.
73. Theintz GE, Nussle D, Cox J, Carmignac D, Duhamel D, Sizonenko PC. Prolactin and the gut: a controversy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 523-8.
74. Varkonyi A, Boda M, Endreffy E, Nemeth I, Timer E. Coeliac disease: always something to discover. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 228: 122-9.
75. Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals? *Steroids* 1999; 64: 598-604.
76. Marietta F, Black K, Camilleri M, et al. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 1090-7.
77. Gawkrödger DJ, Sweeting VM, Edwards CR, Barnetson RS. Male sex hormone status in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1985; 112: 57-61.
78. Kinsley CH, Bridges RS. Prenatal stress reduces estradiol-induced prolactin release in male and female rats. *Physiol Behav* 1987; 40: 647-53.
79. Abraham EJ, Frawley LS. Octylphenol (OP), an environmental estrogen, stimulates prolactin (PRL) gene expression. *Life Sci* 1997; 60: 1457-65.
80. Neubert D. Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26 (Part 1): 9-29.
81. Gilberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilsson AG. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4900-6.
82. Diamond T, Sambrook P, Williamson M, et al. Guidelines for treatment of osteoporosis in men. *Aust Fam Physician* 2001; 30: 787-91.
83. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249-55.
84. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51 (Suppl 3): 95-100.
85. Hancock R, Koren G. Celiac disease during pregnancy. *Can Fam Physician* 2004; 50: 1361-3.
86. Aslam A, Misbah SA, Talbot K, Chabel H. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol* 2004; 12: 24-9.
87. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 425-7.
88. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1333-9.
89. Reece EA, Homko CJ, Wu YK. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 1996; 54: 171-82.
90. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet* 1999; 42: 17-20.
91. Reece EA, Homko CJ, Wu YK, Wiznitzer A. The role of free radicals and membrane lipids in diabetes-induced congenital malformations. *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5: 178-87.
92. Odetti P, Valentini S, Aragno I, et al. Oxidative stress in subjects affected by celiac disease. *Free Radic Res* 1998; 29: 17-24.
93. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, et al. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? *APMIS* 1998; 106: 3-11.
94. Gennari L, Becherini F, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 81: 1-24.
95. Abdulkarim AS, Murray JA. Celiac disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 27-38.

Manoscritto ricevuto il 2.3.2005, accettato il 9.6.2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Anna Velia Stazi, Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria, Reparto di Tossicologia Genetica, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma. E-mail: avelia@iss.it