



12 Convegno Nazionale Associazione Italiana Glicogenosi

Rimini, 27-28 Settembre 2008

GLICOGENOSI TIPO I: DIETA E SALUTE DELL'OSSO



Sabrina Paci

Clinica Pediatrica - Ospedale San Paolo

Università degli Studi di Milano

Tra le complicanze tipiche della glicogenosi tipo I sono riportati quadri di osteopenia ed osteoporosi (ad esordio anche in età pre-puberale).

Considerare la “salute dell’osso” è di fondamentale importanza nei pazienti affetti da tale patologia, soprattutto in considerazione del fatto che la dietoterapia nella glicogenosi I (per le limitazioni che impone) causa una deficitaria assunzione calcica con conseguente riduzione del contenuto minerale osseo (BMC), fattore di rischio per fratture in età adulta.

Analisi della letteratura scientifica – 1/2

Uno studio istopatologico (Soejima, 1985) ha evidenziato osteoporosi (riduzione della matrice e della densità ossea) senza osteomalacia (ridotta mineralizzazione della matrice ossea).

Due studi radiografici (Miller 1979 e 1993) hanno mostrato osteopenia, fratture multiple e diverse anomalie ossee aspecifiche.



Analisi della letteratura scientifica – 2/2

- Descrizioni di comparsa di osteopenia in età adolescenziale ed adulta, ma anche in pazienti in età pre-puberale (Lee et al, 1995)
- Stretta correlazione con il controllo metabolico
- Ruolo delle malattie infiammatorie croniche intestinali nell'assorbimento di calcio e fosforo
- Terapia con G-CSF: non dimostrata influenza significativa.



Fattori determinanti – 1/2

- Ipoglicemia e relativa carenza insulinica: causa ridotta glicosilazione non-enzimatica delle proteine della matrice ossea
- Acidosi lattica cronica: inibisce l'attività osteoblastica e stimola gli osteoclasti; influenza il riassorbimento tubulare di calcio, fosforo e magnesio, con conseguente ipercalciuria, e ridotto riassorbimento tubulare di fosfato soprattutto in stato di scarso controllo metabolico
- Eccesso di ormoni glucocorticoidi
- Alterate concentrazioni di GH e IGF, correlati a una riduzione della sintesi del collagene e della matrice ossea.



Fattori determinanti – 2/2

- Ritardo nello sviluppo puberale, per disfunzione nella secrezione degli ormoni sessuali: lo scatto di crescita alla pubertà sembra avere un ruolo critico nel raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea
- Anomalo trofismo ed alterata funzione muscolare, come risultato di una globale riduzione della sintesi proteica e di un' aumentata proteinolisi, specialmente in caso di scarsa compliance alla dietoterapia
- Ridotta attività fisica
- Ridotto intake di calcio (dietoterapia)
- Diminuito assorbimento intestinale di calcio.

Alcuni parametri ematochimici ed urinari da valutare nel “follow up osseo”

- Calcio, fosforo, magnesio
- Fosfatasi alcalina
- 25-OH vitamina D
- Paratormone
- Osteocalcina
- β -crosslaps
- Calciuria (come rapporto Ca urinario/crea urinaria)
- TRP (riassorbimento tubulare del fosfato)
- Magnesio urinario
- Idrossiprolina urinaria

Calcio



- Assorbimento: intestinale (duodeno-digiuno)
- Risultante di due processi distinti:
 - Trasporto attivo: particolarmente importante quando la concentrazione degli ioni Ca^{++} entro il lume intestinale è inferiore a quella extraluminale.
Dipende dal metabolismo del paziente ed è soggetto a cinetica di saturazione, pertanto la quantità di calcio trasferibile attraverso questa via è limitata.
 - Trasporto passivo: influenzato esclusivamente dalla concentrazione calcica intestinale, e determinante quando questa supera quella extraluminale.
- Il calcio viene assorbito solo in forma ionizzata, secreto con la bile e con il succo pancreatico ed è escreto in parte con le feci, ma in prevalenza con le urine.

Osteocalcina

- Proteina sintetizzata dagli osteoblasti maturi, dagli odontoblasti e dai condrociti.
- Numerosi dati indicano che l'osteocalcina presente in circolo è un marcatore specifico e sensibile dell'attività degli osteoblasti e la sua concentrazione a livello sierico riflette la velocità di formazione dell'osso → marcatore di formazione ossea.
- Livelli sierici maggiori in età pediatrica (picco raggiunto in corrispondenza della pubertà correlato alla velocità di crescita); in età adulta valori più elevati in malattie caratterizzate da elevata velocità di turnover osseo (es. iperparatiroidismo primario e secondario, ipertiroidismo e acromegalia).

β -crosslaps

- Marcatore di degradazione dell'osso “relativamente vecchio”, significativamente più utile dei dosaggi nelle urine dei marcatori di riassorbimento osseo, proprio in virtù dell'analisi su siero, non soggetta alla variabilità ed agli inconvenienti dovuti alle necessarie correzioni dei valori urinari in base all'escrezione urinaria di creatinina.



Opzioni terapeutiche nell'osteoporosi – 1/2

- **SALI DI CALCIO**: utilizzati in caso di ridotto intake dietetico, anche nell'osteoporosi senile
- **SALI DI FLUORO**: molti effetti collaterali, stimolano osteoblasti, favorendo la formazione di osso con densità più elevata ma fragile
- **VITAMINA D**: aumenta l'assorbimento intestinale di calcio; rischio maggiore di calcolosi renale se associata al calcio
- **TERAPIA ORMONALE**: utilizzata esclusivamente nell'osteoporosi post-menopausale
- **CALCITONINA**: inibisce la distruzione dell'osso, molti effetti collaterali e perdita di efficacia nei trattamenti prolungati per sviluppo di anticorpi.

Opzioni terapeutiche nell'osteoporosi – 2/2

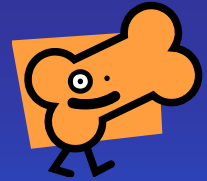
- **IPRIFLAVONE**: stimola la formazione di nuovo osso e ne inibisce la distruzione; possibili disturbi gastrici. Ancora disponibili solo pochi studi.
- **BIFOSFONATI**: inibiscono la distruzione dell'osso; buona tollerabilità.
 - ***ETIDRONATO*** in terapie prolungate può inibire la mineralizzazione ossea → consigliato in gravi patologie
 - ***CLODRONATO*** non causa problemi a lungo termine (400 mg/di fl ev, im o capsule)
 - ***ALENDRONATO*** più efficace (5-10 mg/die) arresta la perdita di massa ossea e la riduzione di densità minerale nell'osteoporosi grave.

Integrazione con calcio: razionale



Età	Fabbisogno (mg/die)
0-6 mesi	210
6 mesi–1 anno	450
1-4 anni	500
4-9 anni	700
9-19 anni	1100-1200
adulti	1000
gravidanza	1000-1200

Integratori di calcio – 1/3



- Non tutti gli integratori di calcio contengono la stessa quantità di calcio utilizzabile (elementare).
- Disponibili sotto forma di:
 - compresse: ingerire intere durante i pasti principali
 - compresse masticabili: masticare bene prima di ingoiare
 - bustine
- Sono preferibili i composti più assimilabili → preferire composti organici (orotato, oxiprolinato).
- Da utilizzare soli o come componenti di complessi multivitaminici.
- In caso di calcolosi renale: associare magnesio (2:1), che contrasta la formazione di depositi di calcio a livello delle vie urinarie, delle arterie e di altri distretti corporei.



Integratori di calcio – 2/3

CALCIO CARBONATO:

forma più economica (0.5-1 g/die, per via orale, ai pasti).

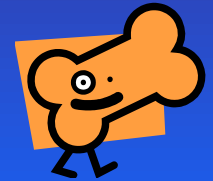
Effetti collaterali: dispepsia e stipsi.

Preparazioni farmaceutiche più usate:

- Cacit 1000 compresse effervescenti (1000 mg di calcio equivalente)
- Ideos compresse masticabili (500 mg di calcio equivalente + 400 UI di vitamina D3)
- Calcidon compresse effervescenti da 625 mg (contiene anche vitamina D3 300 UI).

Integratori di calcio – 3/3

CALCIO CARBONATO + GLUCONATO LATTATO DI CALCIO:



- Calcium Sandoz forte compresse effervescenti: calcio gluconato lattato 2940 mg + calcio carbonato 300 mg (corrispondenti a 500 mg di calcio ione)
- Calcium Sandoz fortissimum granulato effervescente in bustine: calcio gluconato lattato 5880 mg + calcio carbonato 600 mg (corrispondenti a 1000 mg di calcio ione).

Interazione con farmaci, vitamine o minerali



- **Contraccettivi orali o estrogeni:** possono aumentare l'assorbimento del calcio
- **Farmaci o integratori che contengono magnesio:** aumenta il livello di entrambi nel sangue
- **Integratori di ferro:** diminuisce l'assorbimento del ferro a meno che la vitamina C venga assunta contemporaneamente.
- **Integratori di potassio**
- **Preparati digitalici:** irregolarità cardiache
- **Tetraciclina (orale):** ne diminuisce l'assorbimento
- **Vitamina A:** provoca deplezione del contenuto minerale osseo
- **Vitamina D:** aumenta eccessivamente l'assorbimento degli integratori di calcio. Rischio di calcolosi renale.

Grazie per l'attenzione!

