

## Capítulo 15

# Metabolismo óseo y osteoporosis en la enfermedad celíaca

Alvaro García Manzanares<sup>1</sup>, Alfredo J. Lucendo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. España.

<sup>2</sup>Aparato Digestivo. Hospital General de Tomelloso. España.

[agmanzanares2010@gmail.com](mailto:agmanzanares2010@gmail.com), [alucendo@vodafone.es](mailto:alucendo@vodafone.es)

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.57>

### Referenciar este capítulo

García-Manzanares A, Lucendo AJ. *Metabolismo óseo y osteoporosis en la enfermedad celíaca*. En Rodrigo L y Peña, AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 325-344.

## Resumen

La enfermedad celíaca (EC) afecta al 1-2% de la población mundial. Muchos celíacos actuales padecen síntomas durante años antes de ser diagnosticados, estando expuestos a las consecuencias de la enfermedad, incluyendo una mineralización ósea deficiente. Este capítulo proporciona una actualización sobre la relación entre densidad mineral ósea (DMO), osteopenia, osteoporosis y EC. La baja DMO afecta hasta al 75% de los pacientes celíacos, y al 40% de los diagnosticados en edad adulta. Puede encontrarse a cualquier edad, con independencia de serología positiva o síntomas digestivos, contribuyendo a deteriorar la calidad de vida. La prevalencia de EC entre pacientes osteoporóticos aumenta también significativamente. Dos teorías explican el origen de esta baja DMO: La malabsorción de micronutrientes (incluyendo calcio y vitamina D) determinada por atrofia vellositaria se ha relacionado con hiperparatiroidismo secundario e incapacidad para alcanzar el potencial máximo de masa ósea. La inflamación crónica también se ha relacionado con secreción de RANKL, activación de osteoclastos y aumento de reabsorción ósea. Como consecuencia, los pacientes celíacos presentan un riesgo de fractura ósea 40% superior al de la población no afectada. El tratamiento de la baja DMO en la EC consiste en una dieta libre de gluten, suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos, aunque los efectos de estos últimos entre celíacos no se han evaluado específicamente. Podemos concluir que una amplia proporción de celíacos presentan baja DMO y aumento variable en el riesgo de fracturas. Los cambios epidemiológicos en la EC hacen más relevante la exploración mediante densitometría entre celíacos adultos.

## Abstract

Celiac disease (CD) affects around 1-2% of the world population. Many current CD patients live with their symptoms for years before diagnosis, and are therefore exposed to the consequences of the disease, including an impaired bone mineralization. In this chapter we provide an updated discussion on the relationship between low bone mineral density (BMD), osteopenia and osteoporosis, and celiac disease. Review of the literature shows, low BMD affects up to 75% of patients with celiac disease and 40% of those diagnosed during adulthood. It can be found at any age, independently of positive serological markers and presence of digestive symptoms, contributing to deterioration in quality of life. The prevalence of CD among osteoporotic patients is also significantly increased. Two theories try to explain this origin of low BMD: Micronutrients malabsorption (including calcium and vitamin D) determined by villous atrophy has been related to secondary hyperparathyroidism and incapacity to achieve the potential bone mass peak; chronic inflammation was also related with RANKL secretion, osteoclasts activation and increased bone reabsorption. As a consequence, CD patients have a risk for bone fractures that exceeds 40% that of matched non-affected population. Treatment of low BMD in CD comprises gluten-free diet, calcium and vitamin D supplementation, and biphosphonates, although its effects on CD have not been specifically assessed. It can be concluded that a relevant proportion of CD patients present a low BMD and a variable increase in the risk of bone fractures. Epidemiological changes in CD make bone density scans more relevant for adult coeliacs.

## **1. Introducción**

La baja densidad mineral ósea (DMO) representa el primer criterio diagnóstico de la osteoporosis, una enfermedad metabólica esquelética definida además por deterioro de la microarquitectura ósea, mayor fragilidad ósea y susceptibilidad a padecer fracturas. La disponibilidad de la densitometría mineral ósea como técnica diagnóstica no invasiva ha permitido asociar esta osteopatía con la enfermedad celíaca (EC) hace relativamente pocos años<sup>1,2</sup>. En contraste, la asociación entre osteomalacia infantil y EC es conocida desde las primeras descripciones de ésta última enfermedad, incluso desde antes de conocer el origen y tratamiento de la propia EC.<sup>3</sup> La osteomalacia es una enfermedad caracterizada por baja DMO, marcadas deformidades óseas y raquitismo, que raramente supone la presentación inicial de la EC.<sup>4,5</sup>

En los pacientes adultos las alteraciones en la mineralización ósea, osteopenia u osteoporosis, constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la EC, pudiendo afectar hasta al 75% de los pacientes en algunas series<sup>1</sup>, y con una prevalencia entre celíacos doble a la de la población no afecta de su mismo rango de edad.<sup>6</sup> A pesar de ésto y de la multitud de estudios al respecto no se ha llegado a describir exactamente cómo la EC, una trastorno primariamente digestivo, puede afectar al metabolismo óseo.

La EC es una enfermedad de elevada prevalencia<sup>7</sup> que afecta a en torno al 1% de la población mundial en base a estudios de cribado mediante serología.<sup>8</sup> La mayoría de los pacientes que padecen EC no están actualmente diagnosticados, siendo las mujeres diagnosticadas más frecuentemente que los hombres. Muchos de los actuales pacientes con EC han padecido síntomas durante años antes del diagnóstico, habiendo estado expuestos a sus consecuencias. Por otro lado, la osteoporosis presenta unas características similares a la EC en cuanto a su frecuencia e infradiagnóstico. Se ha hipotetizado que la EC podría explicar parte del gran “cajón de sastre” que representa la osteoporosis idiopática.<sup>1,6-9-10</sup> Por tanto, un alto índice de sospecha entre los profesionales sanitarios que tratan ambas enfermedades (EC y osteoporosis) mediante su mejor conocimiento podría sacar a la luz muchos casos ocultos, con el beneficio de un tratamiento certero y precoz.

La EC de por sí supone un importante deterioro de la calidad de vida<sup>11,13</sup>, que se agrava por la presencia de osteoporosis y su manifestación clínica en forma de fracturas. Todo ello constituye una razón para mantener una actitud intervencionista tratando de prevenir su aparición y/o aminorar sus consecuencias.

## **2. Osteoporosis: Definición y conceptos generales**

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente; conlleva disminución de la masa ósea y es responsable de la mayor parte de las fracturas producidas en mayores de 50 años; se estima que 1 de cada 3 mujeres de Europa<sup>14</sup> y Estados Unidos<sup>15</sup> mayores de 50 años sufrirá una fractura osteoporótica a lo largo de su vida. Aunque la DMO se considera el determinante principal para padecer osteoporosis, existen factores adicionales que condicionan la fragilidad del hueso, y que en los últimos años se han englobado bajo el concepto de “calidad

ósea". Entre ellos están la microarquitectura, el grado de recambio y el acúmulo de lesiones o microfracturas.<sup>16</sup>

La Organización Mundial de la Salud establece los diferentes grados de baja masa ósea, en base a las mediciones mediante densitometría ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca.<sup>17</sup> De este modo, define osteoporosis cuando los valores de masa ósea se sitúan por debajo de -2.5 desviaciones estándar (DE) del pico de masa ósea (esto es, el máximo valor de DMO alcanzado por un adulto), y osteopenia como aquellos valores situados entre -1 DE y -2,49 DE. La osteoporosis establecida o grave es aquella que presenta una DMO inferior a -2,5 DE y existe además ya una fractura por fragilidad.<sup>15,18</sup>

Diagnóstico	Criterios sobre DMO (T-score)
Normal	DMO T > -1 DE
Osteopenia o densidad ósea baja	DMO T < -1 Y > -2,49 DE
Osteoporosis	DMO T < -2,49 DE
Osteoporosis grave	DMO T > -2,49 DE + fractura

T-score: comparación con valor de DMO alcanzado en población media de referencia.

DE: Desviación estándar; DMO: Densidad mineral ósea.

*Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mujeres posmenopáusicas de origen caucásico.*

Los resultados de las mediciones de DMO son expresados en términos de T-score, que es el número de desviaciones estándar que la medición de DMO difiere de la densidad ósea medida en población joven ("pico" de DMO). Otra forma de mostrar los resultados es el Z-score, que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad y se recomienda por algunas guías<sup>19</sup> para varones y mujeres premenopáusicas.

### 3. Prevalencia de osteoporosis entre los pacientes celíacos

Se estima que en el momento del diagnóstico de la EC infantil, un tercio de los niños presentarían osteoporosis, un tercio osteopenia y únicamente el tercio restante tendrían conservada la DMO.<sup>9</sup> En todo caso, una vez instaurada la DSG, la mayoría de los niños celíacos recuperan su curva de crecimiento estatura-ponderal y aceleran el ritmo de mineralización ósea, de manera que en el momento de finalizar el crecimiento óseo la mayoría ha alcanzado un pico de masa ósea normal. El problema principal se plantea en el caso de la que la EC sea diagnosticada en la edad adulta, una vez finalizado el crecimiento óseo y alcanzado el pico de masa ósea. Entre estos últimos pacientes, la prevalencia de osteoporosis es de al menos el doble a la de la población no afecta de su mismo rango de edad.<sup>6,20</sup> Incluso más de la mitad de los pacientes celíacos con marcadores serológicos positivos y asintomáticos desde el punto de vista digestivo, pueden presentar una afectación ósea en el momento del diagnóstico<sup>1,10-21-25</sup>, y aún aquellos sin atrofia vellositaria, esto es, con estadíos 1 y 2 de la clasificación de Marsh-Oberhuber para el grado de lesión duodenal.

Los estudios de prevalencia de pérdida de masa ósea realizados entre pacientes con EC describen frecuencias ampliamente variables<sup>2,21-26-33</sup> (Tabla 2); Valdimarsson y colaboradores desarrollaron un estudio prospectivo sobre 63 pacientes adultos, observando una prevalencia de osteoporosis del 22% en antebrazo, del 18% en cadera y del 15% en zona lumbar (estimada en función del Z-score).<sup>34</sup> Bardella y colaboradores únicamente observaron baja DMO entre aquellas mujeres diagnosticadas de EC durante la edad adulta.<sup>35</sup> Meyer y colaboradores encontraron baja densidad mineral ósea en la columna lumbar en el 38%, y en la cadera en el 44%, de los pacientes celíacos adultos analizados.<sup>33</sup> La amplia variabilidad en la frecuencia de baja DMO en estos estudios podría explicarse por diversos factores, incluyendo los criterios de diagnóstico de osteoporosis (considerar T o Z-score), el método de medición, la localización del esqueleto donde se lleva a cabo la misma, la selección de los pacientes y su estudio antes o después de iniciar la dieta sin gluten (DSG). En todo caso, los datos disponibles en conjunto corroboran un claro aumento de prevalencia de baja DMO entre los pacientes celíacos sobre la población general, que globalmente oscila en torno al 40%.

La baja DMO se ha demostrado tanto en pacientes celíacos con clínica clásica,<sup>11</sup> en casos subclínicos,<sup>36</sup> y también en pacientes asintomáticos.<sup>26</sup> Paradójicamente, se ha observado incluso mayor afectación entre los pacientes sin clínica digestiva que entre aquellos con síntomas clásicos.<sup>10</sup> Por tanto, el tipo de síntomas de la EC no parece predecir la existencia de baja DMO, motivo por el cual se han tratado de identificar otros factores determinantes.

La osteoporosis constituye de este modo una complicación frecuente de la EC, lo que ha planteado la conveniencia de la realización o no de cribado de EC entre aquellos pacientes con osteoporosis idiopática. Aunque no existe acuerdo definitivo, la opinión de mayor peso apuesta por realizarlo<sup>37,40</sup>, ya que la frecuencia de EC es 10 veces superior a la esperada entre pacientes con osteoporosis; de hecho, una frecuencia similar de EC entre los diabéticos tipo 1 ya justifica el cribado universal entre éstos últimos.<sup>41</sup> Además el cribado de EC mediante anticuerpos específicos en pacientes con osteoporosis ha permitido diagnosticar entre 4<sup>42</sup> y 17<sup>40</sup> veces más celíacos.

Aquellos estudios cuyos resultados se oponían al cribado de EC entre pacientes con osteoporosis pueden cuestionarse por el empleo de anticuerpos de baja sensibilidad; así, Legroux-Gérot y colaboradores determinaban anticuerpos anti-gliadina y únicamente en aquellos con títulos positivos se determinaba anti-transglutaminasa tésular (AatTG),<sup>43</sup> una estrategia que infradiagnostica EC. Este mismo estudio estableció el umbral de positividad para AAtTG en 50 U/mL, muy por encima de las 2 U/mL actualmente recomendadas para el diagnóstico de adultos.<sup>44</sup> Otros estudios adolecen de similares limitaciones: Mather determinó anticuerpos antiendomiso,<sup>45</sup> Lindh anti gliadina,<sup>42</sup> y el umbral de positividad para AAtTG en el trabajo de Laadhar se situó en 10 U/ml.<sup>39</sup>

Análisis	Valor medio ponderado	Número de estudios (número de pacientes)
Z-score en columna lumbar	-1,3	14 (490)
Z-score en cadera	-1,1	7 (239)
T-score en columna lumbar	-1,7	1(86)
T-score en cadera	-1,4	1 (86)
% Con osteoporosis lumbar	26	6 (212)
% Con osteoporosis en cadera	11	3 (102)
% Con osteopenia lumbar	41	4 (188)
% Con osteopenia en cadera	43	3 (102)

Tabla 2. Estudios sobre densidad mineral ósea en pacientes celíacos antes de iniciar la DSG (Modificada de Scott, 2000<sup>28</sup>).

#### 4. Etiopatogenia de la baja DMO en la EC

Los mecanismos patogénicos subyacentes a la enfermedad metabólica ósea en pacientes con EC no han sido completamente dilucidados. El origen de la osteoporosis en la EC ha sido relacionado clásicamente con la malabsorción producida por la atrofia vellositaria intestinal, y la deficiente absorción de calcio y de vitamina D,<sup>46</sup> así como con un hiperparatiroidismo secundario.<sup>47</sup> Un bajo consumo de productos lácteos,<sup>48</sup> el no haber alcanzado nunca el pico de masa ósea máxima teórica,<sup>26,49-50</sup> el mayor grado de lesión duodenal<sup>51,52</sup> y el más prolongado retraso diagnóstico<sup>20</sup> también han sido directamente relacionados con el origen de la baja DMO en los pacientes celíacos.

Conocemos que el déficit de vitamina D es común entre pacientes con EC, en los que además no existen alteraciones en la expresión de los receptores de vitamina D,<sup>53</sup> ni mayor número de mutaciones genéticas del receptor que interfieran con el metabolismo de esta vitamina.<sup>54</sup> La restricción de la ingesta de leche puede agudizar el déficit de vitamina D; así la coincidencia de intolerancia a la lactosa es frecuente entre los pacientes celíacos, estimándose en un 10%, pero pudiendo aumentar hasta el 50% en presencia de síntomas evidentes de malabsorción.<sup>55,58</sup> Sin embargo, no debemos olvidar que el aporte dietético de vitamina D únicamente suple el 5-10% de los requerimientos,<sup>59</sup> debiendo el resto ser obtenido de la exposición solar. Aún así, en los estudios desarrollados en celíacos no se observa clara asociación entre niveles de vitamina D y afectación ósea, como tampoco en otras enfermedades intestinales, como en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>59</sup>

Diversos autores han propuesto que otros déficits en vitaminas liposolubles (A, K y E) e incluso hidrosolubles (C, B<sub>12</sub>, ácido fólico y B<sub>6</sub>), o en minerales (como hierro, calcio, fósforo, cobre, zinc, boro, flúor), todos ellos necesarios para un metabolismo óseo normal,<sup>52,60</sup> también resultarían de la malabsorción intestinal que presentarían los pacientes celíacos.

El hiperparatiroidismo es otro de los factores que han sido implicados. Incluso en pacientes con niveles séricos normales de vitamina D, niveles elevados de paratohormona (PTH) se han relacionado con pérdida de masa ósea.<sup>47</sup> Pacientes celíacos en tratamiento con DSG presentan con frecuencia niveles séricos de PTH elevados.<sup>61</sup> Otro factor hormonal implicado es el descenso en los niveles de IGF-1 (somatomedina C)<sup>62</sup> en los pacientes con menor masa ósea, habiéndose relacionado con niveles disminuidos de zinc,<sup>63</sup> que se normalizaron tras la introducción de la DSG.

Pese a todo lo expuesto, esta teoría malabsortiva por sí misma no se ha podido corroborar en todos los estudios llevados a cabo,<sup>52</sup> mientras que la compleja regulación del recambio óseo y el efecto de los múltiples factores nutricionales implicados, así como los resultados discordantes de diversos estudios han hecho que se planteen nuevas hipótesis para el origen de la osteoporosis en la EC, como la que relaciona la baja DMO con la presencia de inflamación crónica.<sup>64</sup> Una función menos conocida de la vitamina D es su papel en la activación de los linfocitos T, que mantienen la integridad de la inmunidad mucosa intestinal evitando la infección<sup>65</sup> y regulando las uniones entre proteínas.<sup>66</sup> Por este motivo, desde hace tiempo su déficit se ha considerado un factor desencadenante de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.<sup>67</sup>

La inflamación crónica determina alteraciones en el metabolismo óseo a través de distintas citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquinas (IL)-1beta, IL-6 o interferón gamma. Citoquinas relacionadas con el TNF son el receptor activador de factor nuclear kappa B (*Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B*, o RANK), su ligando (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). RANKL es una molécula esencial en la regulación del metabolismo óseo cuya expresión génica se induce tras la activación de los linfocitos T y es secretada por estas células. Se ha demostrado que es un factor de supervivencia cuya función principal es la activación de los osteoclastos, células implicadas en la resorción ósea,<sup>68</sup> promoviendo la resorción de tejido óseo. La superproducción de RANKL está implicada en gran variedad de enfermedades degenerativas del tejido óseo, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica, mientras que la inactivación del gen RANKL en ratones determina una severa osteopetrosis provocada por un gran déficit de osteoclastos.<sup>69,70</sup> Por contra, OPG (osteoprotegerina, “*para proteger el hueso*”), es una proteína inhibidora de la osteoclastogénesis, que actúa como un receptor señuelo homólogo a RANK, que se une al ligando RANKL, y neutraliza así su acción.<sup>71</sup> La producción de OPG es estimulada *in vivo* por los estrógenos y el fármaco antirresortivo ranelato de estroncio.<sup>72</sup> IL-6 favorece la expresión de ambos RANKL y OPG y estimula tanto la formación de osteoblastos como la resorción ósea.

Los niveles séricos de RANKL y OPG están elevados en pacientes con EC,<sup>73</sup> por lo que más importante que los propios niveles de estas citoquinas es la relación relativa establecida entre ellas; de este modo, un desbalance en el ratio OPG/RANKL se ha relacionado con un recambio óseo alterado en pacientes con distintas patologías, incluyendo la osteodistrofia renal,<sup>74</sup> artritis reumatoide,<sup>75</sup> enfermedad de Cushing<sup>76</sup> o cirrosis biliar primaria.<sup>77</sup> El ratio OPG/RANKL se relaciona directamente con los niveles séricos de IL-6<sup>73</sup> y la masa ósea lumbar.<sup>78</sup> Así, mujeres celíacas adultas presentan un ratio OPG/RANKL significativamente inferior a los controles a pesar de mantener una DSG, lo que se correlaciona con una menor DMO a nivel lumbar.<sup>79</sup> Aunque la función de los niveles elevados de OPG entre los celíacos no ha sido completamente aclarada, las pruebas disponibles sugieren que se trata de un mecanismo protector frente a otros factores promotores de daño óseo. Los mecanismos descritos activadores directos de la osteoclastogénesis y de la consiguiente pérdida de masa ósea<sup>80</sup> han sido reconocidos de manera reciente como posibles contribuidores a la osteoporosis entre los pacientes con distintas

enfermedades digestivas, en este sentido, pacientes con EC y enfermedad inflamatoria intestinal presentan perfiles similares en la expresión de citoquinas reguladoras del metabolismo óseo.<sup>81,83</sup>

Finalmente, en la etiología de la osteoporosis en la EC se mantienen, por supuesto, aquellos factores comunes para el resto de la población<sup>84</sup> (antecedentes familiares, edad, menopausia, actividad física, tabaco,..) y otros específicos como la influencia genética, deficiencias de vitaminas ya comentadas, alteraciones hormonales y el proceso inflamatorio en sí mismo.

Sin embargo, los años de exposición al gluten de la dieta antes del diagnóstico no parecen influir de manera relevante sobre la DMO,<sup>26,32-33-85-86</sup> como tampoco la menopausia precoz.<sup>24</sup> Ciertos estudios describen una relación inversa entre los años de DSG y la ingesta de calcio.<sup>87</sup> Existen pocos datos con respecto a la influencia del sexo del paciente sobre la DMO, pero la mayoría de estudios no muestran diferencias al respecto.<sup>24,33-34-88-89</sup> Otro factor relacionado con un peor estado óseo es un bajo índice de masa corporal (IMC).<sup>11,52-84-90</sup> Los pacientes con persistencia de atrofia vellositaria a pesar de un correcto cumplimiento de la DSG (EC refractaria) constituyen un grupo especialmente susceptible a padecer osteoporosis, con una prevalencia del 58% frente al 22% descrita entre aquellos respondedores a la DSG.<sup>90</sup>

## 5. Diagnóstico de baja densidad mineral ósea en la EC

En todo paciente con sospecha clínica de osteoporosis se debe realizar una correcta anamnesis y exploración física, con el fin de identificar otros factores de riesgo para la misma, y/o sus consecuencias. En cuanto a las exploraciones complementarias, la radiografía convencional no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea, por lo que el estudio de la osteoporosis debe ser realizado mediante una densitometría mineral ósea. En el caso de la EC, se ha sugerido que en todos los pacientes con diagnóstico en la edad adulta se debería realizar una densitometría ósea,<sup>11,91</sup> al tratarse de un método diagnóstico simple y no invasivo, con una gran precisión<sup>92</sup> (el margen de error se estima en tan sólo un 5-6%). Su mayor beneficio sería determinar si existe osteoporosis y su grado de afectación, para planificar un esquema terapéutico. Sin embargo, algunos estudios, basándose en el bajo riesgo de fractura ósea que presentan los sujetos celíacos, han cuestionado el estudio rutinario de los pacientes celíacos mediante densitometría,<sup>28,93</sup> por considerarlo de baja rentabilidad. Otros autores plantean la realización de densitometría únicamente en enfermos con clínica digestiva,<sup>94</sup> a pesar de que ésta no constituye un factor condicionante de mayor riesgo.<sup>95</sup> Pacientes celíacos sin síntomas digestivos pueden mostrar baja DMO, que aumenta tras introducir la DSG.<sup>10</sup> Estudios recientes proponen la realización de densitometrías en aquellos pacientes celíacos diagnosticados en la edad adulta que presentan atrofia vellositaria en las biopsias duodenales y/o datos analíticos de desnutrición, con independencia de sus síntomas.<sup>52</sup>

Otra cuestión planteada en la literatura es el mejor momento para realizar una densitometría en el paciente celíaco, bien en el momento del diagnóstico de la enfermedad, o tras un tiempo de tratamiento mediante DSG. En los niños celíacos se ha documentado una gran capacidad de recuperación ósea tras DSG, por lo que no parecen necesarios más estudios hasta concluir su periodo de crecimiento. En todo caso, el principal beneficio de la realización de una DMO se obtendría cuando de sus resultados se derivase la instauración de un tratamiento diferente a la simple DSG.



Al estar el desarrollo de osteoporosis determinado por múltiples factores de riesgo, es conveniente identificar aquellos más relevantes, o utilizar una puntuación o *score* para el riesgo de fractura a 10 años. Los marcadores de remodelado óseo (como el telopéptido n-amino-terminal del procolágeno 1, la hidroxiprolina, o la fosfatasa alcalina ósea) proporcionan información adicional y complementaria al estudio mediante densitometría sobre la dinámica del recambio óseo; los pacientes celíacos con osteoporosis presentan niveles superiores en estos marcadores que los de aquellos celíacos con DMO normal.<sup>52</sup> Sin embargo, la utilidad de su determinación en el diagnóstico de osteopatías es limitada, por lo que no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis.

## 6. Riesgo de fractura ósea en la EC

Como consecuencia de la mayor prevalencia de osteoporosis, los pacientes celíacos presentan un elevado riesgo de fractura, estimado entre 3,5 a 7 veces superior al de la población de su misma edad y sexo no afecta.<sup>11</sup> Y hasta uno de cada cuatro celíacos adultos tienen historia de fracturas establecidas,<sup>96</sup> lo que supone un importante deterioro de la calidad de vida.

Como en otros aspectos de la relación entre EC y osteoporosis, la cuantificación del riesgo de fractura por distintos estudios ha arrojado resultados dispares. Estas discordancias proceden en gran medida del modo en el que se recogieron los datos, procedentes principalmente de informes de fracturas, cuestionarios, o de ingresos hospitalarios. Así, es posible que la prevalencia de fracturas (vertebrales, de cadera, y todas en general) entre la población celíaca esté infravalorada. Uno de los problemas comunes de estos estudios de riesgo de fractura es que carecen de una correcta valoración morfométrica de la columna vertebral, lo que infraestima las fracturas a dicho nivel,<sup>2</sup> o bien no se desarrollan mediante encuestas o métodos validados, como el índice FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*) propuesto por la Organización Mundial de la Salud.<sup>97</sup>

Hasta la fecha, 9 estudios publicados y un metanálisis han estimado la incidencia o prevalencia de fractura ósea en la población celíaca adulta (Tabla 3).<sup>28</sup> Su metodología dispar, las variaciones en el momento de la determinación de osteoporosis y los criterios diagnósticos para EC variables determinan que sus resultados sean bastante discordantes. Un estudio desarrollado en Argentina sobre 165 pacientes celíacos determinó retrospectivamente entre ellos una prevalencia de fracturas periféricas más de 3 veces superior a la presente en los controles.<sup>2</sup> Este mismo estudio mostró que la mayor prevalencia de fracturas a nivel lumbar estaba únicamente presente en aquellos pacientes con “síntomas clásicos” de EC.<sup>98</sup> Un estudio retrospectivo en Inglaterra demostró que un 21,3% de los pacientes celíacos presentaban historia de fractura, frente al 2,7% de los controles no celíacos, una diferencia estadísticamente muy significativa cuantificada en un incremento del riesgo de 7,0.<sup>99</sup> En contraste, otros estudios en la misma región geográfica incluyendo un importante número de pacientes no encontraron diferencias significativas.<sup>29</sup> Dos estudios adicionales europeos, el primero con un amplio número de pacientes incluidos describieron un discreto aumento del riesgo de fractura: En el primero realizado en Suecia sobre 13.000 pacientes y 65.000 controles se observó un aumento de riesgo del 2,1% (IC 95%: 1,8-2,4) para fractura de cadera y de 1,4% (IC 95 %: 1,3-1,5) para cualquier tipo de fractura entre los celíacos.<sup>31</sup> Un reciente estudio realizado en España sobre celíacos adultos en el momento del diagnóstico que empleó la herramienta FRAX® para estimar el riesgo de fractura a 10 años, mostró un riesgo de fractura moderado entre aquellos pacientes con atrofia

vellositaria duodenal (estadio Marsh III), que fue 3,5 veces superior al de los pacientes sin atrofia vellositaria (estadios Marsh I o II).<sup>52</sup>

	País y año	Población de estudio	Diseño	Metodos diagnóstico de osteoporosis /fracturas	Fracturas analizadas	Riesgo de fractura
Vasquez H <i>et al</i> <sup>2</sup> .	Argentina, 2000	165 celíacos y 165 controles con síntomas gastrointestinales	Transversal con análisis retrospectivo	Densitometría de rayos X de doble energía, radiografía espinal	Periféricas Columna lumbar	OR 3,5 (1,8-7,2) OR 2,8 (0,7-11,5)
Fickling WE <i>et al</i> <sup>99</sup> .	Reino Unido, 2001	75 celíacos con 75 controles pareados por edad y sexo	Transversal con análisis retrospectivo	Absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) en columna lumbar y cuello del fémur	Cualquier localización	21% entre celíacos, versus 3% en controles
Thomason K <i>et al</i> <sup>29</sup> .	Reino Unido, 2003	244 celíacos nacidos tras 1950, 161 controles de misma edad y sexo	Análisis de registros poblacionales de celíacos. Controles pareados por edad y sexo.	Cuestionario de estilos de vida y salud general, con preguntas específicas sobre experiencia de fracturas.	Cualquier localización Antebrazo	OR 1.05 (0,68-1,62) OR 1,21 (0,66-2,25)
West J <i>et al</i> <sup>96</sup> .	Reino Unido, 2003	4732 celíacos (1589 de ellos "incidentes") y 23620 controles pareados por edad y sexo	Estudio de cohortes poblacionales a partir de una base de datos	Registro codificado de fracturas en celíacos y controles	Cualquier localización Cadera Cúbito, radio	HR 1,30 (1,16-1,46) HR 1,90 (1,20-3,02) HR 1,77 (1,35-2,34)
Moreno ML <i>et al</i> <sup>98</sup> .	Argentina, 2004	Serie argentina n=148 con 292 controles de misma edad y sexo y con síntomas gastrointestinales	Estudio transversal de casos y controles	Historia de fracturas a partir de entrevista con un cuestionario predefinido	Cualquier localización	OR 5,2 (2,8-9,8) en EC "clásica". OR 1,7 (0,7-4,4) en EC "asintomática"
Vestergaard P <i>et al</i> <sup>31</sup> .	Dinamarca, 2002	1021 celíacos y 3063 controles pareados por edad y sexo	Registro informatizado de todos los ingresos y altas de hospitales nacionales	Diagnósticos de fracturas en casos y controles en el mismo registro de nacional.	Cualquiera Lumbar Radio distal (Colles) Cuello Femoral	IRR 0,7 (0,45-1,09) IRR 2,14 (0,70-6,57) IRR 2,00 (0,58-6,91) IRR 0,71 (0,27-1,89)
Davie MW <i>et al</i> <sup>100</sup>	Reino Unido, 2005	383 mujeres celíacas de más de 50 años, y 445 controles	Estudio transversal mediante	Cuestionario detallado sobre ocurrencia de fracturas	Cualquier localización	OR 1,51 (1,13-1,5)
Ludvigsson JF <i>et al</i> <sup>31</sup>	Suecia, 2007	13000 individuos con EC (de ellos 4819 adultos) y 65 000 controles pareados por edad y sexo	Estudio poblacional transversal de cohortes, a partir de registros de altas hospitalarias	Registros de 1ª fractura de cualquier localización documentada	Cualquier localización Cadera	HR 1,4 (1,3-1,5) HR 2,1 (1,8-2,4)
García-Manzanares A <i>et al</i> <sup>52</sup>	España, 2012	40 pacientes con diagnóstico de EC en la edad adulta	Transversal prospectivo	Densitometría de rayos X de doble energía, herramienta FRAX®	Riesgo de fractura de cadera Riesgo de fractura mayor osteoporótica (lumbar, cuello femoral, antebrazo y hombro).	3,5 veces mayor en Marsh III sobre I-II. 1,34 veces mayor en Marsh III sobre I-II.

EC: enfermedad celíaca, OR: Odds ratio, IRR: incremento de riesgo relativo, HR: Hazard ratio, cociente de riesgos instantáneos.

Tabla 3. Estudios de riesgo de fractura disponibles en celíacos adultos (Modificada de Scott, 2000<sup>28</sup>).

Finalmente, el metanálisis realizado por Olmos y colaboradores<sup>101</sup> que incluyó 21.000 pacientes celíacos y cerca de 100.000 controles confirmó un aumento del 43% en la prevalencia de fracturas entre los celíacos (8,7% frente a 6,1%).

## **7. Tratamiento de la baja densidad mineral ósea en los pacientes con EC**

El primer tratamiento para la osteoporosis en la EC lo constituye la propia DSG: existen multitud de estudios que demuestran su efecto sobre la densidad ósea y la absorción de calcio.<sup>21,23-24-27-32-87-90-102-105</sup> La mayor ganancia de masa ósea descrita en estos estudios se establece en el primer año.<sup>24,34</sup> La DSG conduce a un 5% de incremento de masa ósea tras un año de su instauración,<sup>1</sup> aunque sin llegar a normalizarse. En condiciones de práctica clínica, el grado de cumplimiento de la DSG también determina la recuperación de la masa ósea, que de manera general este cumplimiento se ha estimado en torno al 30%.<sup>106,107</sup> Además, el grado de recuperación es mayor entre los pacientes celíacos jóvenes<sup>21</sup> que entre los adultos,<sup>21,34</sup> lo que se explica en gran parte por el hecho de que el 97% de la masa ósea se gana durante las dos primeras décadas de vida y pasado este tiempo es complicada la recuperación plena.

La pérdida de DMO asociada con la EC infantil responde a la DSG de forma continuada y progresiva, con una restauración prácticamente total, al cabo de unos 2 años de tratamiento.<sup>108</sup> Cuanto más temprana sea la edad de instauración de la DSG, tanto mejor y mucho más rápida será la respuesta alcanzada.<sup>26</sup> Se ha estimado que únicamente se observaría un aumento de DMO en el caso de que la DSG se instaure antes de los 25 años de edad.<sup>46</sup> Hasta tal punto es importante la correcta DSG para el metabolismo óseo que la falta de mejoría de la DMO tras su introducción se ha relacionado con la persistencia de lesión duodenal.<sup>11</sup>

Además de la DSG, y aplicando la Declaración de Consenso sobre Tratamiento de la Osteoporosis,<sup>15</sup> se debe asegurar una ingesta diaria adecuada de calcio y de vitamina D como un factor crítico para la adquisición de masa ósea y su mantenimiento. En los pacientes celíacos adultos no tratados se ha demostrado una absorción de calcio reducida en un 45%, seguida por una mejora del 52% tras 6 meses de seguimiento de DSG.<sup>109</sup> En cuanto a la vitamina D, en el momento del diagnóstico, menos del 5% de los celíacos adultos españoles podrían presentar niveles séricos normales.<sup>52</sup> Se recomienda garantizar una ingesta de entre 1.200 y 1.500 mg de calcio y de 800 UI de vitamina D al día, y como en cualquier otra forma de osteoporosis, se debe suplementar de manera farmacológica. La adherencia al tratamiento farmacológico, al igual que para la DSG, se revela como un aspecto crucial, por lo cual es necesario mantener la motivación del paciente; de hecho, el tratamiento con calcio y vitamina D es el más frecuentemente abandonado entre estos pacientes al tener que tomarlo a diario, mientras que la terapia hormonal y bifosfonatos (de administración semanal, mensual o anual) suelen cumplirse correctamente.<sup>110</sup> El tratamiento farmacológico se indicaría para aquellos pacientes en los que no se consiguen los objetivos de recuperación de masa ósea, y no diferiría del de la osteoporosis de otras causas, recomendando una primera línea tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, carecemos de datos en la literatura de su efecto concreto en la osteoporosis asociada a EC.

## **8. Conclusiones**

La EC se ha asociado a baja DMO desde las primeras descripciones. La presencia de osteomalacia en niños celíacos es excepcional en la actualidad, pero no así la presencia de osteoporosis y osteopenia, que aparece en el 40% de los pacientes diagnosticados en su edad adulta, y condiciona un aumento variable en el riesgo de fractura ósea, que conduce a una peor calidad de vida. Los cambios en la epidemiología de la EC hacen más relevante el cribado de baja DMO entre los celíacos adultos. Entre ellos, podrían obtener un mayor beneficio del estudio mediante densitometría los sujetos con atrofia vellositaria o con datos de malnutrición en el momento del diagnóstico de EC.

La dieta sin gluten constituye también la base del tratamiento de la baja DMO entre los celíacos, siendo suficiente en los pacientes más jóvenes, pero debiendo suplementarse con calcio y vitamina D en los adultos con masa ósea reducida. Aunque carecemos de estudios específicos, el tratamiento con bifosfonatos constituiría también un tratamiento de primera línea en los celíacos adultos con osteoporosis.

## Referencias

1. Corazza GR, Di SM, Maurino E, Bai JC. *Bones in coeliac disease: Diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 453-465.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.002>
2. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. *Risk of fractures in celiac disease patients: A cross-sectional, case-control study. Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 183-189. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x>
3. Salvesen HA, Boe J. *Osteomalacia in sprue. Acta Med Scand.* 1953; 146: 290-299.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1953.tb10243.x>
4. Basu RA, Elmer K, Babu A, Kelly CA. *Coeliac disease can still present with osteomalacia!*. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 335-336.  
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.3.335>
5. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. *Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. Arch Osteoporos.* 2011; 6: 209-213. <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-011-0059-7>
6. Sundar N, Crimmins R, Swift G. *Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening. Postgrad Med J.* 2007; 83: 273-276. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.052977>
7. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Álvarez-Mieres N, Niño-García P, de Francisco García R, Riestra-Menendez S. *Enfermedad Celíaca en el 2009. RAPD Online.* 2009; 32: 339-357.
8. Reilly NR, Green PH. *Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. Semin Immunopathol.* 2012; 34: 473-478. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0311-2>
9. Goddard CJ, Gillett HR. *Complications of coeliac disease: Are all patients at risk?. Postgrad Med J.* 2006;82:705-712. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.048876>
10. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. *Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. Lancet.* 1999; 354: 744-745.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01990-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01990-X)
11. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. *Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. Gut.* 1995; 37: 220-224. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.2.220>
12. Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, Morris CB, Hu Y, Leserman J, et al. *The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 666-675.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x>
13. de Lorenzo CM, Xikota JC, Wayhs MC, Nassar SM, de Souza Pires MM. *Evaluation of the quality of life of children with celiac disease and their parents: a case-control study. Qual Life Res.* 2012; 21: 77-85. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-9930-7>
14. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. *World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int.* 1997; 7: 407-413. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00004148>
15. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement.* 2000; 17: 1-45.
16. Sambrook P, Cooper C. *Osteoporosis. Lancet.* 2006; 367: 2010-2018.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68891-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0)

17. Sosa HM, Diaz CM, Diez PA, Gomez AC, Gonzalez MJ, Farrerons MJ, et al. *Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine*. Rev Clin Esp. 2008; 208: 33-45.  
<http://dx.doi.org/10.1157/13115006>
18. *Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med. 1993; 94 (6): 646-650.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-E](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-E)
19. Khan AA, Bachrach L, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, Kendler DL, et al. *Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children*. J Clin Densitom. 2004; 7: 51-64.  
<http://dx.doi.org/10.1385/JCD:7:1:51>
20. Younes M, Ben YH, Safer L, Fadoua H, Zrouer S, Bejjia I, et al. *Prevalence of bone loss in adult celiac disease and associated factors: A control case study*. Tunis Med. 2012; 90: 129-135.
21. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C et al. *Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease*. Am J Clin Nutr. 1993; 57: 224-228.
22. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. *Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia*. Scand J Gastroenterol. 1995; 30:153-156. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529509093254>
23. Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. *Bone and mineral metabolism in adult celiac disease*. Am J Gastroenterol. 1988; 83: 274-277.
24. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. *Osteoporosis in treated adult coeliac disease*. Gut. 1995; 36: 710-714.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.36.5.710>
25. Gonzalez D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. *Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease*. Bone. 1995; 16: 231-234. [http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(94\)00034-W](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(94)00034-W)
26. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, et al. *Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease*. Am J Gastroenterol. 1994; 89: 2130-2134.
27. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, et al. *Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 157-164.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.112283000.x>
28. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. *Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease*. Gut. 2000; 46 (Suppl 1): I1-I8.  
[http://dx.doi.org/10.1136/gut.46.suppl\\_1.I1](http://dx.doi.org/10.1136/gut.46.suppl_1.I1)
29. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. *Fracture experience of patients with coeliac disease: A population based survey*. Gut. 2003; 52: 518-522.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.4.518>
30. Vestergaard P, Mosekilde L. *Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark*. Am J Epidemiol. 2002; 156: 1-10. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf007>
31. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. *Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study*. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 273-285. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03203.x>

32. Lewis NR, Scott BB. *Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured?*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1065-1070.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200510000-00009>
33. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. *Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 112-119.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03507.x>
34. Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M. *Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease*. Gut. 1996; 38: 322-327. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.38.3.322>
35. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. *Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet*. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 937-939.
36. Corazza GR, Di SA, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di SM, Minguzzi L, Brusco G, et al. *Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease*. Bone. 1996; 18: 525-530.  
[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(96\)00071-3](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(96)00071-3)
37. Drummond FJ, Annis P, O'Sullivan K, Wynne F, Daly M, Shanahan F, et al. *Screening for asymptomatic celiac disease among patients referred for bone densitometry measurement*. Bone. 2003; 33: 970-974. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.07.002>
38. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez AC, Vega E, et al. *Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women?* Calcif Tissue Int. 2002; 71: 141-144. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-1027-9>
39. Laadhar L, Masmoudi S, Bahlous A, Zitouni M, Sahli H, Kallel-Sellami M et al. *Is screening for celiac disease in osteoporotic post-menopausal women necessary?* Joint Bone Spine. 2007; 74: 510-511. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.01.025>
40. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. *Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis*. Arch Intern Med. 2005; 165: 393-399. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.4.393>
41. *Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care*. Diabetes Care. 2012; 35 (Suppl 1): S1-S2. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-s001>
42. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, Lavo B. *Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis*. J Intern Med. 1992; 231: 403-406.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00951.x>
43. Legroux-Gerot I, Leloire O, Blanckaert F, Tonnel F, Grardel B, Ducrocq JL, et al. *Screening for celiac disease in patients with osteoporosis*. Joint Bone Spine. 2009; 76: 162-165.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.06.016>
44. Santaolalla R, Fernandez-Banares F, Rodriguez R, Alsina M, Rosinach M, Marine M et al. *Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 820-829.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03652.x>
45. Mather KJ, Meddings JB, Beck PL, Scott RB, Hanley DA. *Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 120-125.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03461.x>
46. Ciacci C, Maurelli L, Klain M, Savino G, Salvatore M, Mazzacca G, et al. *Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease: Factors predicting response*. Am J Gastroenterol. 1997; 92: 992-996.

47. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. *Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res. 1999; 14: 652-657. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.4.652>
48. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. *A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population*. Eur J Clin Nutr. 2008; 62: 1333-1342. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602856>
49. Bernstein CN, Leslie WD. *The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 857-864. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200308000-00004>
50. Fisher AA, Davis MW, Budge MM. *Should we screen adults with osteoporotic fractures for coeliac disease?* Gut. 2004; 53: 154-155. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.53.1.154-a>
51. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. *Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 48: 175-180. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318177e621>
52. Garcia-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. *Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients*. Scand J Gastroenterol. 2012; 8-9: 927-936. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.688217>
53. Colston KW, Mackay AG, Finlayson C, Wu JC, Maxwell JD. *Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease*. Gut. 1994; 35: 1219-1225. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.35.9.1219>
54. Vogelsang H, Suk EK, Janisiw M, Stain C, Mayr WR, Panzer S. *Calcaneal ultrasound attenuation and vitamin-D-receptor genotypes in celiac disease*. Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 172-176. <http://dx.doi.org/10.1080/003655200750024344>
55. Garcia-Manzanares A, Lucendo AJ. *Nutritional and dietary aspects of celiac disease*. Nutr Clin Pract. 2011; 26: 163-173. <http://dx.doi.org/10.1177/0884533611399773>
56. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. *High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance*. Digestion. 2005; 71: 106-110. <http://dx.doi.org/10.1159/000084526>
57. Bode S, Gudmand-Hoyer E. *Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 1988; 23: 484-488. <http://dx.doi.org/10.3109/00365528809093898>
58. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. *Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 132-137. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03463.x>
59. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. *Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 192-199. <http://dx.doi.org/10.1080/003655202753416876>
60. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. *Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 498-505. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.498>
61. Lemieux B, Boivin M, Brossard JH, Lepage R, Picard D, Rousseau L, et al. *Normal parathyroid function with decreased bone mineral density in treated celiac disease*. Can J Gastroenterol. 2001; 15: 302-307.



62. Valdimarsson T, Arnqvist HJ, Toss G, Jarnerot 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: 904-908.  
<http://dx.doi.org/10.1080/003655299750025381>
63. Jameson S. *Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc.* Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 894-896.  
<http://dx.doi.org/10.1080/003655200750023291>
64. Bianchi ML, Bardella MT. *Bone in celiac disease.* Osteoporos Int. 2008; 19: 1705-1716.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0624-0>
65. Sun J. *Vitamin D and mucosal immune function.* Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26: 591-595. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f>
66. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. *Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294: G208-G216.  
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2007>
67. Zittermann A. *Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?.* Br J Nutr. 2003; 89: 552-572. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN2003837>
68. Buckley KA, Fraser WD. *Receptor activator for nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin: regulators of bone physiology and immune responses/potential therapeutic agents and biochemical markers.* Ann Clin Biochem. 2002; 39: 551-556.  
<http://dx.doi.org/10.1258/000456302760413324>
69. McClung M. *Role of RANKL inhibition in osteoporosis.* Arthritis Res Ther. 2007; 9 (Suppl 1): S3. <http://dx.doi.org/10.1186/ar2167>
70. Yogo K, Ishida-Kitagawa N, Takeya T. *Negative autoregulation of RANKL and c-Src signaling in osteoclasts.* J Bone Miner Metab. 2007; 25: 205-210.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-007-0751-2>
71. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.* Cell. 1997; 89: 309-319. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80209-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80209-3)
72. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, et al. *Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells.* Endocrinology. 1999; 140: 4367-4370. <http://dx.doi.org/10.1210/en.140.9.4367>
73. Taranta A, Fortunati D, Longo M, Rucci N, Iacomino E, Aliberti F, et al. *Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease.* J Bone Miner Res. 2004; 19: 1112-1121. <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040319>
74. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, et al. *Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy.* Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 233-238.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.2.233>
75. Feuerherm AJ, Borset M, Seidel C, Sundan A, Leistad L, Ostensen M, et al. *Elevated levels of osteoprotegerin (OPG) and hepatocyte growth factor (HGF) in rheumatoid arthritis.* Scand J Rheumatol. 2001; 30: 229-234.  
<http://dx.doi.org/10.1080/030097401316909585>
76. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. *Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis.* Eur J Endocrinol. 2001; 145: 685-690. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1450685>

77. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, et al. *High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis*. *J Hepatol*. 2003; 38: 395-400. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00435-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00435-X)
78. McCormick RK. *Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility*. *Altern Med Rev*. 2007; 12: 113-145.
79. Fiore CE, Pennisi P, Ferro G, Ximenes B, Privitelli L, Mangiafico RA, et al. *Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and low bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet*. *Horm Metab Res*. 2006; 38: 417-422. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-944548>
80. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. *Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 6156-6165. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.13.6156>
81. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. *Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts*. *Gut*. 2008; 57: 684-694. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.117382>
82. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, et al. *Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy*. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1379-1384. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20234>
83. Garcia-Manzanares A, Alvarez-Hernandez J, Pelaez N. *Soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal*. En: Bellido Guerrero D, De Luis Román DA (Ed) *Manual de nutrición y metabolismo*. Editorial Diaz de Santos, S.A., 2006.
84. Di SM, Veneto G, Corrao G, Corazza GR. *Role of lifestyle factors in the pathogenesis of osteopenia in adult coeliac disease: a multivariate analysis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 1195-1199. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200012110-00005>
85. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, Vazquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, et al. *Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients*. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 313-318.
86. Di SM, Jorizzo RA, Veneto G, Cecchetti L, Gasbarrini G, Corazza GR. *Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis*. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 2139-2143. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1026603309056>
87. Pzianan M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, et al. *Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake*. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 56-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1641-2>
88. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. *Osteoporosis in adult patients with celiac disease*. *Bone*. 1999; 24: 249-255. [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(98\)00178-1](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00178-1)
89. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, et al. *The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 35-43. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00671.x>
90. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, et al. *Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 1237-1245. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x>

91. American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases*. Gastroenterology. 2003; 124: 791-794. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2003.50107>
92. Svendsen OL, Hassager C, Skodt V, Christiansen C. *Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip, and forearm: a human cadaver study*. J Bone Miner Res. 1995; 10: 868-873. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650100607>
93. Murray JA, Van DC, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. *Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003; 1: 19-27. <http://dx.doi.org/10.1053/jcgh.2003.50004>
94. Reyes GR, Jodar GE, Garcia MA, Romero MM, Gomez Saez JM, Luque FI, et al. *Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions*. Endocrinol Nutr. 2012; 59: 174-196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.01.002>
95. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. *Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease*. Lancet. 2000; 355: 806. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04855-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04855-2)
96. 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: 429-436. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00891-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00891-6)
97. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporos Int. 2008; 19: 385-397. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>
98. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Pedreira S, et al. *Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 127-134. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(03\)00320-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00320-3)
99. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. *The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease*. Postgrad Med J. 2001; 77: 33-36. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.77.903.33>
100. Davie MW, Gaywood I, George E, Jones PW, Masud T, Price T, et al. *Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: a cross-sectional, questionnaire-based study*. Osteoporos Int. 2005; 16: 1150-1155. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1822-z>
101. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. *Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease*. Dig Liver Dis. 2008; 40: 46-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.09.006>
102. Corazza GR, Di SA, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. *Bone mass and metabolism in patients with celiac disease*. Gastroenterology. 1995; 109: 122-128. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90276-7](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(95)90276-7)
103. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M. *Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism*. Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 274-280. <http://dx.doi.org/10.1080/003655200750024146>
104. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. *Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease*. Gut. 1996; 39: 180-184. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.39.2.180>
105. Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, Pozzoli E, Bianchi P. *Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet*. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 2025-2028.

- 106.Green PH, Jabri B. *Coeliac disease*. Lancet. 2003; 362: 383-391.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14027-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14027-5)
- 107.Alaedini A, Green PH. *Narrative review: Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder*. Ann Intern Med. 2005; 142: 289-298.
- 108.Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. *Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease*. Am J Clin Nutr. 1998; 67: 477-481.
- 109.Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzacca G, De Santo NG. *Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease*. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 1480-1484.
- 110.Rossini M, Bianchi G, Di MO, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. *Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice*. Osteoporos Int. 2006; 17: 914-921. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0073-6>