

Disturbi del metabolismo osteo-calcico e malattia celiaca

®

Enteropatia

Introduzione

Nell'ambito delle alterazioni che si possono associare ad una malattia celiaca (MC) non trattata, occorre segnalare anche quelle riguardanti il metabolismo osteo-calcico e, in particolare, l'osteopenia e l'osteoporosi. E' importante altresì ricordare che, soprattutto in età adulta, tali problematiche possono rappresentare anche l'unica modalità di esordio di una enteropatia da glutine^(1,3).

La disponibilità di indagini semplici ed affidabili, sia a livello biumorale che strumentale, in particolare la densitometria ossea a raggi X (DEXA), ha consentito di valutare la frequenza e l'entità della osteopenia e/o osteoporosi nel paziente celiaco durante tutte le fasi della malattia, dalla diagnosi al follow-up⁽⁴⁾.

Sebbene il turnover osseo sia influenzato anche da fattori genetici ed ambientali⁽⁵⁾, la maggior parte degli Autori concorda nell'affermare che l'avvio del trattamento dietetico di esclusione del glutine determina non solo un significativo miglioramento del quadro clinico-metabolico ma, in alcuni casi, consente altresì di evitare il progressivo deterioramento delle alterazioni ossee già presenti^(6,7,8). Si comprende pertanto come l'individuazione precoce di una MC non trattata possa rivestire un importante significato preventivo, dato che una condizione di osteoporosi si associa ad un aumentato rischio di fratture.

Definizione

Con il termine di osteoporosi si intende una patologia scheletrica sistemica, caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumentata sensibilità alle fratture⁽⁹⁾.

Dal punto di vista quantitativo, la definizione corrente più accettata di osteoporosi è quella recentemente suggerita dal WHO, ovvero quella che si basa sulla valutazione della densità minerale ossea (Bone Mineral Density = BMD). Pertanto, si parla di osteoporosi quando i valori di BMD sono superiori a 2,5 deviazioni standard rispetto alla media giovane adulta, ovvero quando il T-score (picco medio di BMD) è inferiore a 2,5. Nel caso in cui il valore relativo al T-score risulti compreso tra 1 e 2,5, si realizza una condizione di osteopenia che, se non precocemente riconosciuta ed adeguatamente trattata può condurre allo sviluppo di osteoporosi⁽¹⁰⁾.

Epidemiologia

Una marcata riduzione del contenuto minerale e della densità dell'osso sono stati ripetutamente segnalati da numerosi studi sia nell'adulto che nel bambino con malattia celiaca non trattata, indipendentemente dalla sintomatologia di esordio⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Sebbene tali studi non siano omogenei per quanto concerne la selezione dei pazienti e dei controlli e sebbene vi siano lievi differenze nei metodi di indagini utilizzati, la maggior parte concorda sul fatto che il trattamento della malattia celiaca con una dieta priva di glutine rigorosa può migliorare le alterazioni ossee riducendo il grado di osteopenia ed osteoporosi, arrestandone la progressione e riducendo il rischio di fratture^(13,15).

L'entità del coinvolgimento osseo al momento della diagnosi e la risposta metabolica al trattamento dietetico di esclusione sono assai variabili da individuo ad individuo. Tale fenomeno dipende soprattutto dalle condizioni clinico-metaboliche del soggetto all'esordio, dall'età del paziente, dal periodo di dieta aglutinata seguito e dalla compliance al trattamento stesso, oltre che da fattori genetici ed ambientali (ad es., il sesso, la razza, l'intake giornaliero di calcio, il livello di attività fisica, eventuali terapie a base di corticosteroidi e, negli individui di sesso femminile, la carenza di estrogeni)^(5,6). L'"overlapping" dei fattori sopra esposti rende quanto mai difficile stabilire la reale prevalenza delle problematiche ossee nel soggetto con enteropatia da glutine. Per tale motivo, allo scopo di valutare se la celiachia non trattata rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di osteopenia e/o osteoporosi, è necessario stimare la prevalenza della enteropatia da glutine proprio nei pazienti in cui tale patologia ossea è di origine "indeterminata". In uno studio condotto negli USA sono stati esaminati 840 individui, 266 con osteoporosi e 574 senza, sottoposti a screening sierologico per la celiachia. I soggetti risultati positivi ai test per l'anticorpo anti-transglutaminasi o anti-endomisio sono stati sottoposti a biopsia endoscopica intestinale allo scopo di confermare la diagnosi di MC. I soggetti con celiachia comprovata da esame biptico sono stati assegnati a ricevere un'alimentazione priva di glutine, e seguiti per valutare i miglioramenti della densità minerale ossea. Il 4.5% dei 266 soggetti con osteoporosi e l'1% dei 574 senza osteoporosi sono risultati positivi allo screening sierologico; di questi, nove pazienti osteoporotici ed uno non osteoporotico hanno avuto risultati biptici positivi. La prevalenza di celiachia confermata da biopsia è stata del 3.4% tra la popolazione con osteoporosi e solo dello 0.2% tra quella senza osteoporosi. I livelli di anti-transglutaminasi sono

Disturbi del metabolismo osteo-calcico e malattia celiaca

risultati correlati alla gravità dell'osteoporosi, misurata mediante punteggio T, dimostrando che più grave è la celiachia più grave risulta essere il danno osteoporotico. Il trattamento dei pazienti celiaci con una dieta priva di glutine ha portato a marcati miglioramenti nel punteggio T. I dati di questo studio hanno indicato che l'incidenza di celiachia nell'osteoporosi è sufficientemente alta da giustificare la raccomandazione di uno screening sierologico per la malattia celiaca in tutti i pazienti affetti da osteoporosi⁽⁸⁾.

Patogenesi

L'assorbimento attivo del calcio ha luogo soprattutto nel duodeno e nella parte prossimale del digiuno. E' verosimile pertanto ipotizzare che le alterazioni della mucosa intestinale che si osservano nei soggetti con enteropatia da glutine (atrofia dei villi, aumento dei linfociti intraepiteliali, iperplasia della cripte), determinando una riduzione della superficie assorbitiva del piccolo intestino proprio a livello duodeno-digiunale, possano interferire negativamente anche con il bilancio del calcio⁽¹⁶⁾.

L'ipocalcemia rappresenta dunque l'evento centrale, al quale poi conseguono una serie di complesse alterazioni metaboliche e, in particolare, l'aumento dei livelli sierici di paratormone (PTH). L'ipersecrezione di PTH, a sua volta, non solo accelera il riassorbimento osseo, ma è in grado anche di modificare il metabolismo della vitamina D. La riduzione della calcemia inoltre determina, direttamente o mediante la secrezione di PTH, una aumentata attività dell'enzima 1- α -idrossilasi, ovvero dell'enzima deputato alla conversione dell'1,25-diidrossicolecalciferolo (1,25-OH₂-D₃) a 25-idrossicolecalciferolo (25-OH-D₃). Questo tentativo compensatorio, tuttavia, risulta del tutto inefficace data l'incapacità dell'organo bersaglio, ovvero del piccolo intestino, a rispondere in maniera adeguata all'enzima. Tale condizione di insensibilità, verosimilmente correlata ad un deficit di alcune proteine coinvolte nel trasporto attivo del calcio (ad es., la calbindina), determina un aumento dei livelli sierici di 1,25-OH₂-D₃, a cui consegue una condizione di ipocalcemia persistente che, a sua volta, mantiene il riassorbimento osseo⁽¹⁷⁾. La documentata rapida scomparsa nel plasma dei pazienti celiaci del 25-OH-D₃ potrebbe anche suggerire l'esistenza di una aumentata conversione di questo metabolita attivo a 1,25-OH₂-D₃, fenomeno mediato proprio dal PTH o comunque da una condizione di ipocalcemia.

I meccanismi fisiopatologici che, accanto alla enteropatia, potrebbero contribuire alla realizzazione di un bilancio negativo del calcio includono^(17,18) anche quanto segue:

- a) *ridotto intake di calcio con l'alimentazione*. Nei pazienti celiaci, la assunzione di calcio con la dieta può risultare inadeguata, sia per la presenza di una certa anoressia (in particolare nelle forme ad esordio nei primi anni di vita), sia perché spesso coesiste una condizione di intolleranza al lattosio (giustificabile sulla base delle alterazioni mucosali sopra descritte). Entrambi questi fenomeni portano dunque il soggetto a ridurre o addirittura a sospendere l'assunzione di latte e derivati che, come è noto, rappresentano la principale fonte di calcio;
- b) *ridotto assorbimento di calcio*. Tale fenomeno determina, attraverso un meccanismo di feedback a livello delle ghiandole paratiroidi, una condizione di iperparatiroidismo secondario ed una aumentata attività da parte degli osteoclasti con successivo riassorbimento del calcio dal tessuto osseo, in modo tale da mantenere la calcemia nei valori normali;
- c) *aumentata escrezione fecale di calcio endogeno*, secondaria ad un incremento della secrezione intestinale e/o al ridotto riassorbimento ed alla precipitazione del calcio assunto nel lume intestinale sotto forma di saponi;
- d) *deficit di magnesio*. Alcuni studi avrebbero evidenziato che la supplementazione della dieta dei pazienti celiaci con magnesio determinerebbe un aumento della BMD⁽¹⁹⁾;
- g) *ridotti livelli sierici di Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)*. L'IGF-1 è una sostanza che media gli effetti anabolici dell'ormone della crescita, intervenendo direttamente a livello del tessuto osseo, le cui concentrazioni sono direttamente correlate allo stato di nutrizione del soggetto. Nei pazienti con MC in fase florida, sia in età adulta che pediatrica, è stata osservata una riduzione dei livelli sierici di IGF-1. È stato inoltre suggerito che un deficit di zinco, condizione frequente nei celiaci, possa giocare un determinante ruolo in tale riduzione⁽²⁰⁾. Solo un completo ripristino della mucosa intestinale, dopo un lungo trattamento con una dieta priva di glutine, può riportare tali parametri nella norma⁽²¹⁾;
- h) *produzione di citochine*. Diversi studi hanno dimostrato che in fase attiva di malattia si ha produzione di citochine proinfiammatorie, quali IL-1, IL-6, TNF-alpha che sembrerebbero svolgere, anche, un importante ruolo nel processo di riassorbimento dell'osso stimolando la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. La perdita dell'osso può essere causata, inoltre, da uno squilibrio relativo alla produzione di differenti citochine: bassi livelli nel sangue di citochine inibitorie quali IL-12 e IL-18 indicano un mancato effetto inibitorio sul processo di osteoclastogenesi⁽²²⁻²⁵⁾.

Infine, si ha induzione del riassorbimento osseo attraverso l'attivazione del sistema di citochine RANKL/OPG^(26,27); tale sistema, che ha un ruolo chiave nella biologia dell'osteoclasto e del rimodellamento osseo, è costituito dal RANKL, una citochina appartenente alla famiglia dei TNF-legandi, espressa sia sulla superficie della membrana di cellule stromali/osteoblastiche, sia in una forma solubile, che legato al suo recettore RANK, espresso su cellule della linea osteoclastica, stimola la differenziazione e attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. Altro componente di tale sistema è l'osteoprotegerina (OPG), una citochina solubile appartenente alla famiglia dei recettori per il TNF, espressa da cellule stromali/osteoblastiche, che funziona da recettore "trappola", con elevata affinità per il RANKL, a cui si lega, impedendo pertanto il legame RANKL/RANK. Un aumento di RANKL/OPG è stato riscontrato in soggetti celiaci non trattati.

Aspetti clinico-biumorali

Il coinvolgimento del tessuto osseo, osservabile sia in età pediatrica che nei soggetti adulti, può essere non solo parte integrante del quadro clinico-metabolico di esordio della MC ma, soprattutto in età adulta, rappresentare anche l'unica modalità di espressione clinica di tale condizione, in assenza di qualsiasi disturbo gastrointestinale o addirittura prima che questo o altri sintomi divengano evidenti.

L'estensione delle alterazioni a carico del tessuto osseo non sembra essere correlata alla presenza di una sintomatologia dolorosa a livello dei segmenti scheletrici interessati od alla severità dei disturbi intestinali⁽⁹⁾. Per tale motivo, la valutazione del coinvolgimento osseo non avviene soltanto su base clinica, ma prevede l'esecuzione di una serie di indagini biumorali (calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, determinazione dei livelli di PTH, della vitamina D e degli indici di rimodellamento osseo) e strumentali (densitometria ossea).

La presenza di un eventuale interessamento del metabolismo osteo-calcico nei soggetti con MC è stata indagata in numerosi studi, sia al momento della diagnosi, che a distanza di un periodo di tempo variabile dall'avvio del trattamento dietetico aglutinato (8 mesi 17 anni)⁽⁹⁾.

La maggior parte di queste indagini concorda nell'affermare che i soggetti affetti da celiachia non trattata, presentano le seguenti

Disturbi del metabolismo osteo-calcico e malattia celiaca

alterazioni metaboliche e strumentali^(5,7):

a. Ipopocalcemia, aumentata secrezione di PTH, riduzione dei livelli sierici di 25-OH-D₃ con incremento delle concentrazioni di 1,25-OH₂-D₃ ed aumento degli indici di rimodellamento osseo.

Per quanto riguarda la calcemia, alcuni Autori riportano che, nei celiaci adulti, tale parametro presenterebbe una correlazione positiva con il quadro clinico di esordio della enteropatia da glutine. Infatti, sebbene in tutti i pazienti i livelli sierici di calcio risultino inferiori rispetto ai controlli, tuttavia tali valori sono "migliori" nei soggetti con celiachia ad espressione subclinica o silente rispetto a coloro che presentano una forma tipica. Questo fenomeno è stato osservato anche nella valutazione dei parametri indicativi di un aumentato turnover osseo. La modalità di esordio della MC appare essere invece ininfluenza sui livelli sierici di PTH⁽²⁶⁾.

L'ipovitaminosi D e l'iperparatiroidismo secondario sono fenomeni comuni sia nei celiaci all'esordio che nei pazienti refrattari al trattamento dietetico, presentando una frequenza, rispettivamente pari al 58 - 88 % ed al 25 % dei casi; nei soggetti con MC che invece rispondono alla dieta aglutinata, le suddette alterazioni si osservano rispettivamente nel 25 e nel 19 % dei casi⁽¹⁶⁾.

b. Riduzione della BMD.

I pazienti celiaci all'esordio presentano valori di BMD inferiori rispetto alla norma e la frequenza di tale fenomeno varia dal 26 all'85 %, in relazione ai distretti ossei esaminati ed all'ampiezza del campione indagato⁽²⁹⁻³¹⁾.

Per quanto riguarda la correlazione tra modalità di espressione clinica della MC e grado di osteopenia, i dati disponibili non sono affatto univoci. Dal punto di vista biochimico, è stato altresì osservato che i bambini con MC non trattati presentano iperfosforemia, lieve ipocalcemia e livelli sierici di PTH modicamente aumentati, con ridotti livelli sierici di calcitonina⁽³²⁾. Secondo alcuni studi, inoltre, nei pazienti pediatrici, l'età alla diagnosi riveste un ruolo più importante rispetto a quanto si verifica negli adulti, ovvero esiste una correlazione positiva tra età al momento della diagnosi e BMD. I pazienti celiaci diagnosticati tardivamente infatti presentano una BMD inferiore rispetto a coloro nei quali la diagnosi è stata posta in epoca più precoce⁽³³⁾.

Infine, l'ipotesi del coinvolgimento dell'iperparatiroidismo secondario dovuto a malassorbimento intestinale sembra essere inadeguata a spiegare tutti i casi di bassa massa ossea nei pazienti celiaci, spesso affetti da gravi danni scheletrici, ma senza sintomi intestinali evidenti^(34,16). A tal proposito, un recente studio⁽²³⁾ condotto su un gruppo di pazienti celiaci a dieta da almeno due anni e su un secondo gruppo di soggetti diagnosticati da poco e pertanto non ancora a dieta, ha evidenziato che, nonostante alcuni pazienti presentino un leggero aumento dei livelli di PTH, l'iperparatiroidismo secondario non sembra essere l'unica causa della perdita ossea nel campione di pazienti. Infatti, l'NTx e lo "Z-score" della massa ossea rilevati nei pazienti non correlano con i livelli di PTH, ma correlano con una serie di citochine stimolatorie degli osteoclasti. Inoltre, la concentrazione di PTH nel siero dei pazienti non correla con i livelli di citochine suggerendo che queste non derivano da una risposta all'aumentato PTH. Gli alti, ma ancora nella norma, livelli di calcio escreto osservati nei pazienti non a dieta, fanno ipotizzare che l'aumentato riassorbimento osseo possa essere la causa principale della bassa densità ossea. Infatti, se ci fosse un non corretto assorbimento di calcio a causa di un danno agli enterociti, l'escrezione di calcio dovrebbe risultare ridotta nei pazienti non a dieta. Ciò accade generalmente nei pazienti celiaci che presentano sintomi intestinali evidenti, nei quali sono facilmente osservabili bassi livelli di calcio e alti livelli di PTH. Quindi, nel loro insieme, le osservazioni degli autori favoriscono l'ipotesi che lo sbilanciamento di citochine sia un importante fattore che contribuisce all'aumento del riassorbimento osseo e alla conseguente perdita di massa ossea nel gruppo di pazienti. Esperimenti in vitro mostrano che i sieri dei pazienti celiaci agiscono direttamente sia sugli osteoclasti che sugli osteoblasti, in particolare, alti livelli misurati di NTx nei pazienti sembrano confermare la maggiore influenza dei fattori sierici dei pazienti celiaci sugli osteoclasti piuttosto che sugli osteoblasti. Il fatto che l'osteoclastogenesi fosse stimolata in presenza di concentrazioni subottimali di RANKL ha fatto ipotizzare che questo regolatore potesse essere alterato nei pazienti oggetto di studio. Inoltre, sembra che l'accelerazione della perdita d'osso nei pazienti celiaci sia dovuta ad una diminuzione dei livelli di IL-12 e IL-18. Entrambe le citochine partecipano alla produzione di altri fattori inibitori dell'osteoclastogenesi^(24,25); l'IL-18, ad esempio, agisce sui linfociti T stimolandoli a produrre e rilasciare il GM-CSF⁽³⁵⁾ ed entrambe le citochine collaborano alla produzione dell'IFN- γ ^(36,37). Il GM-CSF e i membri della famiglia degli IFN sono noti per il loro effetto inibitorio nei confronti dell'osteoclastogenesi. Da notare che i livelli nei sieri di queste due citochine sono diversi nei pazienti celiaci a dieta e non a dieta e di conseguenza diverso sarà il contributo di ciascuna citochina all'osteoclastogenesi complessiva.

Il metabolismo osteo-calcico e la dieta priva di glutine

Lo sviluppo di alterazioni del tessuto osseo e, in particolare, della osteoporosi, si associa ad un aumentato rischio di fratture, con conseguenze comprensibili in termini di morbilità e di mortalità della popolazione. E' dunque importante valutare se nel paziente celiaco la presenza di un processo di demineralizzazione ossea può essere corretto o, comunque, arrestato nella sua evoluzione mediante l'avvio della dieta aglutinata. L'obiettivo principale del trattamento pertanto è quello di ripristinare una normale mucosa intestinale, in modo tale che i meccanismi che favoriscono l'assorbimento del calcio riprendano la loro piena funzionalità.

Età adulta

Nei differenti studi relativi alla valutazione del metabolismo osseo negli adulti sono stati riscontrati elevati livelli sia degli indicatori di formazione che di riassorbimento osseo: tali risultati sono stati attribuiti ad un incremento del metabolismo osseo conseguente all'iperparatiroidismo secondario al malassorbimento e, come detto prima, non solo. Dopo l'inizio della dieta aglutinata si osserva la riduzione di entrambi i markers probabilmente in relazione alla normalizzazione della secrezione di PTH⁽¹⁵⁾. E' noto, ormai, che il trattamento della malattia celiaca con una dieta priva di glutine rigorosa può migliorare le alterazioni ossee riducendo il grado di osteopenia ed osteoporosi, arrestandone la progressione e riducendo il rischio di fratture^(38,13,15). Tuttavia, i dati ottenuti negli adulti risultano discordanti: la maggior parte degli Autori ha, infatti, riportato come negli adulti celiaci trattati il contenuto minerale osseo si mantenga sotto la media normale anche dopo anni dall'inizio della dieta⁽³⁹⁾. Alcuni studi, invece, hanno rilevato valori di contenuto minerale osseo normali in adulti in dieta da molti anni⁽⁴⁰⁾. Tali discrepanze potrebbero essere ascritte anche ai fisiologici cambiamenti della massa ossea durante la vita che dipendono dal picco di massa ossea raggiunto in adolescenza e dalle successive perdite che sono i maggiori determinanti dell'osteoporosi⁽⁴¹⁾.

Età pediatrica

Gli studi che si sono occupati della valutazione delle alterazioni del metabolismo osseo nei bambini celiaci non trattati hanno raggiunto differenti risultati rispetto ai dati ottenuti nella valutazione degli adulti. Nel bambino celiaco, infatti, risultano ridotti gli indicatori di apposizione ossea, a significare una ridotta attività osteoblastica che si associa ad un incremento dell'attività di riassorbimento osseo indicato da elevati markers del catabolismo. La dieta iniziata in età pediatrica comporta già dopo pochi mesi (3 mesi)

Disturbi del metabolismo osteo-calcico e malattia celiaca

l'incremento dei markers di formazione, che risultano addirittura maggiori rispetto ai valori normali, mentre non induce modifiche negli indicatori di riassorbimento osseo nemmeno a lungo termine⁽¹⁵⁾. Ne consegue, quindi, un aumentato metabolismo osseo. La patogenesi dell'osteopenia nel paziente celiaco pediatrico non trattato sembrerebbe, quindi, differire da quella dell'adulto: gli studi effettuati sui bambini, infatti, non rilevano l'incremento del paratormone evidenziato, invece, negli adulti. L'ipotesi avanzata è quella di un elemento, ancora non ben identificato, che alteri la normale regolazione del modellamento osseo⁽¹⁵⁾. Alcuni dati suggeriscono un possibile ruolo di interleuchine (IL-1 e IL-6) ed autoanticorpi anti-osso che nel bambino sembrerebbero giocare un ruolo maggiore rispetto alle alterazioni nutrizionali nella genesi dell'osteopenia celiaca-correlata^(42,43). Gli studi relativi al contenuto minerale osseo nel bambino affetto da celiachia hanno mostrato un ritorno a valori normali entro un anno dall'inizio della dieta priva di glutine, con conseguente incremento dell'altezza e del peso^(11,12,15). La dieta aglutinata ha, inoltre, mostrato di essere sufficiente da sola, senza supplementazioni orali di calcio e vitamina D, al raggiungimento di un normale contenuto minerale e, conseguentemente, di un valido picco di massa ossea.

Conclusioni

Le alterazioni della mucosa duodeno-digiunale tipiche della enteropatia da glutine favoriscono lo sviluppo di alterazioni del metabolismo osteo-calcico che, in alcuni casi, possono condurre al progressivo deterioramento del tessuto osseo, fino alla realizzazione di un quadro di osteopenia e/o osteoporosi.

La recente disponibilità di indagini biochimiche e strumentali ha consentito di evidenziare che tali problematiche sono di frequente riscontro, potendo rappresentare non solo una delle alterazioni metaboliche presenti al momento della diagnosi ma, soprattutto nel soggetto adulto, l'unica modalità di espressione di una MC non trattata.

L'avvio della dieta priva di glutine, ripristinando completamente la mucosa intestinale, consente un miglioramento dei parametri biochimici e densitometrici del metabolismo osseo e, in alcuni casi, anche la normalizzazione completa degli stessi. Per tale motivo è data l'esistenza di una correlazione inversa tra densità ossea e rischio di fratture, è facilmente comprensibile come l'individuazione di una celiachia non trattata rivesta un importante ruolo preventivo.

Sono tuttavia necessarie ulteriori indagini epidemiologiche in gruppi numericamente ampi di pazienti affetti da osteopenia e/o osteoporosi, al fine di definire meglio se una MC non diagnosticata rappresenti un fattore di rischio significativo per lo sviluppo della patologia ossea in questione.

Bibliografia

- Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, Bai JC. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2130-4.
- Cellier C, Flobert C, Cormier C et al. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000;355:806.
- Mustalahti K, Collin P, Sievanen H et al. Osteopenia in patients with clinically silent celiac disease warrant screening. *Lancet* 1999;28:744-5.
- Pereira CC, Correa PHS, Halpern A. Case report: recently diagnosed celiac disease as aggravating factor of osteoporosis in old woman. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50 no.6.
- Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Torozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109:1228.
- McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996;39:1804.
- Kavak US, Yuca A, Kocak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:434-6.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393-9.
- Wood Aji. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;336:736-746.
- Walters JRF. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut* 1994;3:1501.
- Barera G, Mora S, Brambilla P, et al. Body composition in children with celiac disease and effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:71-5.
- Mora S, Barera G, Beccio S, et al. A prospective longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139:516-21.
- Kalacy AG, Kansu A, Girgin N, et al. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001;108:5-89.
- West J, Logan RFA, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:429-36.
- Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2004;79:148-54.
- Bianchi ML, Bardella MT. Bone celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002;71:465-71.
- Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:453-65.
- Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002;122:1793-9.
- Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int* 1996;6:453-61.
- Jameson S. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density and zinc. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:894-6.
- Jansson UHG, Kristiansson B, Magnusson P, et al. The decrease of IGF-1, IGF-binding protein-3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with celiac disease. *Eur J Endocrinol* 2001;144:4172-3.
- Golding SR. Mechanisms of pathologic bone loss. *Calcif Tissue Int* 2003;73:97-100.
- Taranta A, Fortunati D, Longo M, et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with coeliac disease. *J Bone Miner Res* 2004;19:1112-21.
- Horwood NJ, Elliot J, Martin TJ & Gillespie MT. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol* 2001;15:4915-21.
- Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, et al. Interleukin 18 and interleukin 12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone* 2002;30:901-8.
- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5.
- Fiore CE, Pennisi P, Ferro G, 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;38:417-22.
- Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L, Brusco G, Bernardi M, Gasbarrini G. Influence of pattern of clinical presentation and gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone* 1996;18:52530.
- Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Amala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with coeliac disease. *Bone* 1999;24:2495-5.
- Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, Vazquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, Niveloni S, Pedreira S, Smecuol E, Boerr LA, Bai JC. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated CD patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:3138.
- Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996;38:3227.
- Pratico G, Catalbiano L, Bottaro G, Palano GM, Rotolo N, Spina M. Calcium-phosphorus metabolism in celiac disease in children. *Pediatr Med Chir* 1995;17:4036.
- Scotta MS, Salvatore S, Salvatori A, De Amici M, Ghiringhelli D, Brogini M, Nespoli L. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:13314.
- Southerland J.C. & Valentine J.F. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr. Gastroenter. Rep.* 2001; 3:399-407.
- Horwood NJ, Udagawa N, Elliot J, et al. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 1998;101:595-603.
- Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL, et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999;104:1393-1401.
- Hayashi T, Kaneda T, Toyama Y, et al. Regulation of receptor activator of NF-kappa B ligand-induced osteoclastogenesis by endogenous interferon beta (IFN- β) and suppressors of cytokine signalling (SOCS). The possible counteracting role of SOCS-1 in IFN- β -inhibited osteoclast formation. *J Biol Chem* 2002;277:27880-6.
- Pinelli L, Tatò L, Valletta E, et al. Gluten sensitivity and "normal histology": is the intestinal mucosa really normal? *Dig Liver Dis* 2003.
- McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves D, et al. Osteoporosis in treated adult celiac disease. *Gut* 1995;36:710-4.
- Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. Bone mineral density in adult celiac patients and the effect of gluten free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 1990;1:513.
- Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:39-63.
- Fomari MC, Pedreira S, Niveloni S, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1 β , IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol* 1998;93:413-8.
- Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S, et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. *J Clin Immunol* 2002;22:353-62.