

PERDA DE MASSA ÓSSEA NA DOENÇA CELÍACA

LOSS OF BONE MASS IN CELIAC DISEASE

CAMILA COSTA SAID RODRIGUES, CLAUDIA VIEIRA DA COSTA, ADRIANA MENESES DELEVEDOVE, MELLISSA YUMI FERREIRA KAWAMOTO, CALIM CURI JÚNIOR, VINÍCIUS MATHEUS DE ASSUNÇÃO PEREIRA MACHADO, FABIANO INÁCIO DE SOUSA

RESUMO

Esta comunicação apresenta a ocorrência da perda de massa óssea em portadores da doença celíaca (DC), cujo o quadro clínico pode ser bastante variável, desde sintomas clássicos tal qual a diarreia e perda de peso, a sintomas extra intestinais, como a osteoporose. É estimado que a doença celíaca afete cerca de 1% da população, e a baixa densidade mineral óssea (DMO) é encontrada em até 75% desses pacientes não tratados. A baixa DMO pode gerar complicações como a osteoporose secundária. Este artigo objetiva correlacionar sintomas secundários a doença celíaca que impliquem no risco de osteoporose, através de análises de estudos já realizados. A pesquisa é baseada em uma revisão da literatura. Identificou uma prevalência de baixa massa óssea em celíacos, podendo corroborar com enfermidades secundárias como a osteoporose. Pode-se concluir que a saúde óssea em portadores da DC é um aspecto que deve ser melhor analisado, visando a detecção e tratamento precoces de uma possível osteoporose.

DESCRITORES: OSTEOPOROSE, DOENÇA CELÍACA, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, REVISÃO.

ABSTRACT

This communication presents the occurrence of loss of bone mass in carriers of celiac disease (CD), whose clinical picture can be highly variable, from classical symptoms, such as diarrhea and weight loss, to extra intestinal symptoms, osteoporosis for instance. It is estimated that the celiac disease affects nearly 1% of the population and that the low bone mineral density (BMD) is found in up to 75% of patients with non-treated CD. The low BMD can lead to complications, such as secondary osteoporosis. This article has as it's main purpose to, through analysis of previous studies, correlate celiac disease's secondary symptoms to osteoporosis risk. The research is based on literature revision. This article identified a low bone mass predominance in celiac patients, which can trigger secondary infirmities, osteoporosis for example. It is possible to conclude that aiming at the early detection and treatment of possible osteoporosis, the bone health of patients with CD is an aspect that should be further analyzed.

KEYWORDS: OSTEOPOROSIS, CELIAC DISEASE, BONE MINERAL DENSITY, REVISION.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma doença auto-imune caracterizada pela inflamação intestinal em decorrência da exposição ao glúten (encontrado em alimentos como trigo, cevada e centeio)^{1,2} em indivíduos geneticamente suscetíveis.^{3,4,5,6} É estimado que a doença celíaca afete cerca de 1% da população mundial.^{7,8,9} A DC foi inicialmente caracterizada como uma doença diarreica pediátrica, porém hoje é considerada uma doença de qualquer idade.¹⁰ Muitos pacientes passam a desenvolver a doença na fase adulta.² A prevalência de DC variou de 3% a 16% em crianças e de 1,4% a 6,8% em adultos.⁹ O curso clínico pode ser bastante variável.

Enquanto alguns pacientes apresentam um quadro clínico clássico, com diarreia e perda de peso, outros apresentam sintomas extra intestinais, como a osteoporose⁷, ou cursam com uma condição assintomática.¹¹

A baixa densidade mineral óssea (DMO) tem sido relatada em muitos pacientes com DC,^{2,12} sendo encontrada em até 75% dos pacientes com DC não tratados e tanto pacientes sintomáticos quanto assintomáticos podem ser afetados.¹³ A baixa DMO cursa com redução da massa óssea e risco de complicações a longo prazo, como osteoporose secundária (figura 1), e fraturas.^{3,14,15} A patologia da doença óssea na DC não é totalmente compreendida, mas sabe-se que o desarranjo

INSTITUIÇÃO

Clínica Só Trauma – Goiânia – Goiás.

ósseo é multifatorial, com fatores como hormônios, tabagismo e atividade física exercendo grande influência.¹⁴

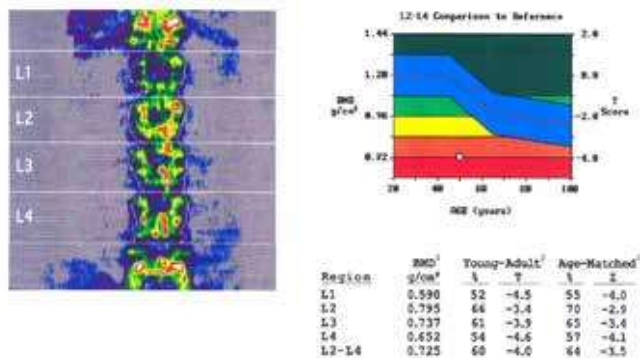


Figura 1 – Densitometria óssea da coluna lombar evidenciando paciente com osteoporose (t-escore = -4,0), secundária (z-escore = -3,5), por doença celíaca.

A DMO diminuída é um forte fator de risco para fratura por fragilidade^{1,13} e pacientes com DC apresentam um risco 40% maior de fratura em comparação com aqueles sem a doença.¹³ A gravidade da afecção óssea depende do sexo, idade, estado pré ou pós-menopausa, gravidade e duração da doença e outras doenças concomitantes.¹⁶ O padrão-ouro para medir massa óssea é a absorciometria por raios-x de dupla energia (DXA)¹⁷, dando diagnóstico de osteoporose e prevendo fraturas osteoporóticas. Devido à alta prevalência de baixa massa óssea e o maior risco de fratura associada a esta doença, a avaliação da densidade óssea é muito importante no manejo clínico dos pacientes com doença celíaca.

PATOGENIA DA BAIXA DMO NA DOENÇA CELÍACA

O mecanismo exato para a associação entre doença celíaca e saúde óssea não é conhecido, porém vários fatores estão relacionados.¹⁸ O osso é um tecido dinâmico que está continuamente passando pela reabsorção e absorção de cálcio do sangue para o osso em um processo chamado remodelamento. A perda de densidade óssea na DC é causada por um desequilíbrio na osteoclastogênese e atividade dos osteoblastos.¹⁹ Segundo a OMS, osteoporose (OP) é um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado por baixa massa óssea, deterioração micro-arquitetural com aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fratura.²⁰ A etiologia da OP na DC é multifatorial.

Na doença celíaca ocorre a inflamação crônica e atrofia das vilosidades, levando a uma má absorção de nutrientes.¹⁹ O cálcio é um desses nutrientes afetados e muitos pacientes também apresentam intolerância secundária à lactose, diminuindo sua ingestão.¹⁴ Além disso, ácidos graxos não absorvidos se ligam ao cálcio reduzindo sua absorção. Todos esses mecanismos contribuem para uma hipocalcemia. Outro nutriente que também tem sua absorção prejudicada na DC

e atua na regulação do metabolismo ósseo²⁰ é a vitamina D, embora não haja alteração na expressão de seus receptores.¹⁴ Os baixos níveis de cálcio e vitamina D desencadeiam uma compensação com o aumento do hormônio paratireóideo (PTH), acarretando hiperparatireoidismo secundário e reabsorção óssea mediada por osteoclastos, a fim de manter os níveis normais de cálcio sérico.¹³ Porém, essa estimulação dos osteoclastos leva a uma alteração na microestrutura óssea¹¹, resultando em osteopenia e OP.^{16,21}

O zinco e a vitamina K também são nutrientes relacionados com o metabolismo ósseo e que apresentam absorção diminuída na DC. A deficiência de zinco está associada com a redução do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)²⁰, e a diminuição desse fator é observada em pacientes com osteoporose.²¹ Estudos prévios propuseram que a vitamina K apresenta um papel benéfico no metabolismo mineral ósseo, atuando como co-fator na carboxilação pós-translacional de várias proteínas ósseas, principalmente a osteocalcina (figura 2).³

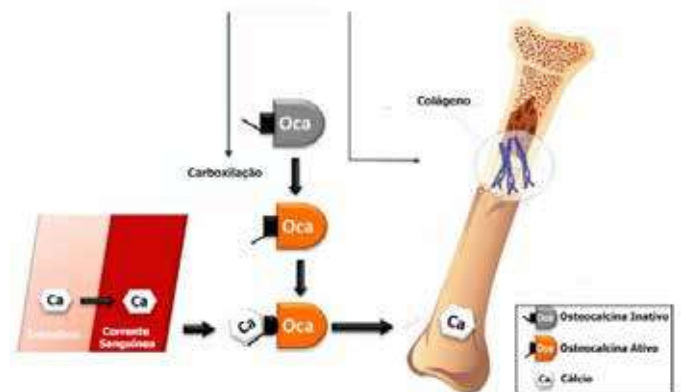


Figura 2 - Vitamina K: cofator na carboxilação de proteínas ósseas.

Fatores de risco para baixa DMO em pacientes recém-diagnosticados com DC incluem presença de auto-anticorpos para DC, fosfatase alcalina elevada, idade mais avançada e status pós-menopausa.¹³ O aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e a deficiência de hormônios sexuais também estão associados na patogênese dos distúrbios de metabolismo ósseo.²⁰

Outro mecanismo postula que o componente autoimune e inflamatório subjacente da DC aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL 1 e 6),²² e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), que pode aumentar o ligante receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) para osteoprotegerina (OPG).¹³ A osteoprotegerina (OPG) é um membro da família de receptores do fator de necrose tumoral. O RANKL é uma citocina que estimula a formação e ativação de osteoclastos no osso, enquanto a OPG atua como um receptor charme para o RANKL, controlando assim sua função.¹⁹

A via RANKL / RANK / osteoprotegerina é considerada um importante sistema de sinalização no metabolismo ósseo. O RANKL é expresso e secretado pelos osteoblastos; liga-se à RANK, localizada na superfície de precursores de osteoclastos, para induzir a diferenciação destas células em osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) também é secretada pelos osteoblastos; age como um receptor chamariz para RANK e bloqueia a interação RANK-RANK L. Em pacientes com DC, um aumento do nível de OPG e RANKL foi descrito, com uma relação OPG / RANKL significativamente menor do que controles²³ e correlacionada positivamente com uma DMO reduzida.²⁴

A IL-6 tem um papel fundamental na reabsorção óssea recrutando precursores de osteoclastos e estimulando sua diferenciação. Em pacientes com DC não tratados, os níveis séricos de IL-6 correlacionam-se inversamente com a DMO e diretamente com os níveis de PTH. Em um estudo, a existência de um complexo desequilíbrio de citocinas em pacientes com DC, afetando tanto a atividade dos osteoclastos quanto dos osteoblastos foi mostrado: culturas de células mononucleares do sangue periférico de doadores saudáveis com soros de pacientes com DC não tratados resultam em um aumento no número de osteoclastos e níveis de IL-6, juntamente com uma inibição de IL-12 e IL-18, duas citocinas com efeito inibitório na osteoclastogênese e atividade dos osteoclastos.^{23,25}

Fatores demográficos e de estilo de vida, como idade, sexo, transtornos alimentares, abuso de álcool, baixa atividade física e tabagismo também estão associados à baixa densidade mineral óssea na DC.¹⁹ Maior prevalência de baixa DMO foi observada em homens com mais de 30 anos e mulheres de todas as idades.²⁶ O hipogonadismo é também um contribuinte para OP em DC.²⁷ Amenorréia e menopausa precoce foram descritas em mulheres e creditado à desnutrição e desequilíbrio hormonal. Resistência androgênica e hiperprolactinemia são consideradas e podem ser um possível fator de risco para OP masculina.²¹ Baixos níveis de esteróides sexuais são fatores de risco bem conhecido para baixa DMO e aumento do risco de fraturas.² Outra pesquisa demonstrou a associação entre uma predisposição genética (gene da IL-1) e baixa massa óssea em pacientes com DC.¹⁴

A reação auto-imune da mucosa do intestino delgado também pode impactar na massa óssea, reprimindo a formação óssea e aumentando a reabsorção, tornando os ossos frágeis e propensos à fratura. Isso poderia explicar os achados de estudos de pequena escala em humanos, que a osteopenia pode ocorrer nos estágios iniciais da doença celíaca, antes do desenvolvimento de lesões do intestino delgado ou sintomas gastrointestinais, quando o único indicador do processo da doença é o aumento da concentração sérica de auto-anticorpos.¹⁸

Em um estudo, o nível elevado de fosfatase alcalina em uma pequena porcentagem dos pacientes sugeriu que a osteomalácia, em vez de osteopenia ou osteoporose, pode ter contribuído para a baixa DMO em uma minoria de pacientes.¹³ Outro estudo descobriu que pacientes assintomáticos apresentavam menor densidade óssea do que pacientes sintomáticos.²⁵ Finalmente, a DC é freqüentemente associada a tireoidite autoimune e diabetes mellitus tipo I: ambos os distúrbios apresentam alto risco de osteoporose.²³

DIAGNÓSTICO

A absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) é o re disponível mais apropriado para medir a massa óssea devido à sua versatilidade, alta precisão e exatidão, curto tempo de varredura e baixa exposição à radiação.⁸ É um método baseado no princípio de absorção de fótons, que permite a quantificação de cálcio nos tecidos.²¹

De acordo com os critérios da OMS, a osteoporose está presente quando o escore T do colo do fêmur é menor ou igual a -2,5 (de zero a -1 é considerado normal; de -1 a -2,5 considera-se osteopenia)²¹. Esta definição também se estende ao estudo do segmento L1-L4 espinhal. Para o diagnóstico de osteoporose secundária, é útil determinar o escore Z, que compara a DMO do paciente com a de pessoas do mesmo sexo e idade. Um escore Z menor que -2.0 é sugestivo de osteoporose secundária.²⁰

A DMO reduzida observada na DC pode representar osteopenia ou osteoporose, que se caracterizam pela deterioração da microarquitetura esquelética e redução da resistência óssea. Em alguns casos, no entanto, a baixa DMO pode representar osteomalácia ou mineralização esquelética prejudicada.¹³

Na prática, a DEXA é o padrão-ouro para diagnosticar a osteoporose e prever fraturas osteoporóticas. No entanto, essa técnica não discrimina entre os tecidos ósseo trabecular e cortical e, portanto, não explora o íntimo da fisiopatologia da deterioração óssea na DC. A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), que é um método de imagem não invasivo para a caracterização tridimensional volumétrica (3D) de sítios esqueléticos periféricos, permite quantificação de parâmetros microarquiteturais do osso. Essa tecnologia apresenta uma alta resolução (82 µm) e permite a avaliação direta e confiável desses parâmetros que são relevantes para a resistência óssea. O HR-pQCT permite a avaliação 3D de características microarquitetônicas do osso medindo compartimentos trabecular e cortical separadamente, e dando uma visão profunda da fisiopatologia da doença óssea (figura 3).^{16,17,22}

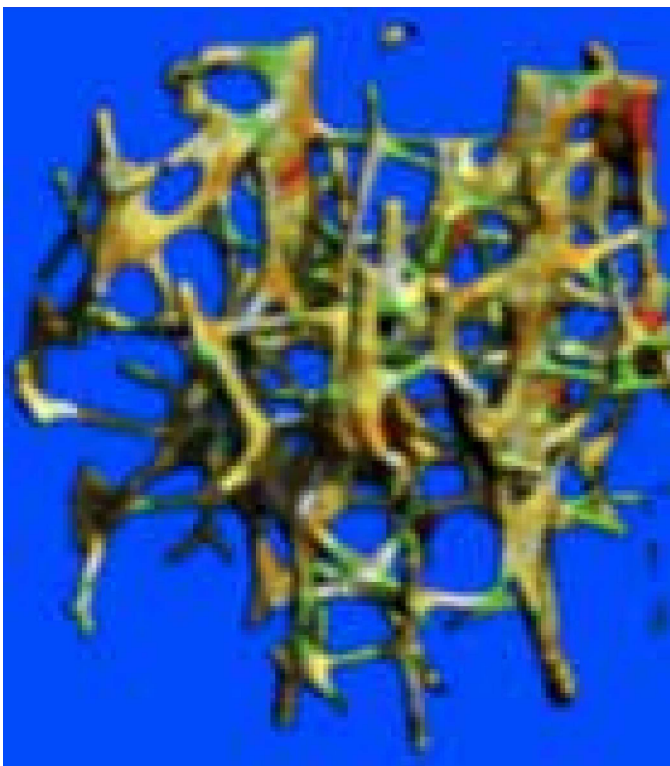


Figura 3 - HR-pQCT permite a avaliação 3D de características microarquitetônicas do osso trabecular e cortical.

Não existe um acordo geral sobre o momento correto para exames de densitometria em pacientes celíacos. Algumas diretrizes sugeriram a medida da DMO no diagnóstico apenas em adultos com DC clássica ou naqueles com fatores de risco como menopausa, idade avançada, história de fratura por fragilidade, deficiência de vitamina D e altos títulos de marcadores sorológicos para DC (anti-gliadina, anti-endomísio e anti-transglutaminase).^{16,28} Para adultos celíacos assintomáticos ou silenciosos, eles recomendaram avaliação da DMO após 1 ano de dieta sem glúten para permitir a estabilização da densidade mineral óssea. As

recomendações para acompanhamento são de reavaliação da DMO após 1 ano de dieta sem glúten na presença de osteopenia /osteoporose ao diagnóstico, e após 2 anos em casos de massa óssea normal.¹⁶

RISCO DE FRATURA

Uma das principais complicações da osteoporose é a fratura óssea, por isso a importância de analisar os fatores de risco para essa complicação. A calculadora de risco de fratura global FRAX estima os riscos de fratura com base no índice de massa corporal (IMC), densidade mineral óssea e fatores de risco como idade, sexo, peso corporal, altura, história de fratura óssea osteoporótica, história de osteoporose, fratura de quadril nos pais, tabagismo, alcoolismo, tratamento crônico com glicocorticóides e presença real de doenças que causam osteoporose secundária.²⁰

A DMO diminuída é um forte fator de risco para fratura por fragilidade.¹³ Estudos avaliando o risco de fratura em pacientes com DC são heterogêneos no design e controversos nos resultados. Uma meta-análise confirmou um aumento de quase duas vezes o risco de fraturas em pacientes com DC. Alguns estudos sugerem que o risco de fraturas é mais pronunciado em pacientes com DC sintomáticos do que naqueles diagnosticados por causa de condições associadas à DC e com sintomas mínimos.⁷ O gênero masculino também foi apontado como fator de maior incidência de fraturas.^{16,17,23,25}

A DMO é apenas um dos fatores que contribuem para estabelecer a extensão do risco de fratura em pacientes com osteoporose. Outros fatores estão relacionados às características mecânicas do osso, como rigidez do osso cortical, inadequação dos protetores do trauma (massa corporal, gordura e músculos) e disfunção neuromuscular.²³ Os baixos níveis de vitamina D podem aumentar o risco de quedas, já que predisõem a uma função neuromuscular pobre.² Mesmo bem tratados, pacientes adultos com DC podem ter menor DMO e mais fraturas em comparação com controles saudáveis; assim, a avaliação de risco de DMO e fratura deve ser considerado quando a DC é diagnosticada.²

Fraturas osteoporóticas são fraturas que ocorrem a partir de uma queda de altura em pé ou menos (fraturas de baixa energia) e estão associadas à diminuição da resistência óssea e aumento da fragilidade. Eles têm um impacto negativo na qualidade de vida e independência do paciente e, em alguns casos, como vertebral ou fratura no quadril, eles podem até levar a maior mortalidade.¹⁶ Estudos prospectivos sugeriram que a doença celíaca está associada a um aumento de 1,69 vezes no risco de fratura de quadril.^{18,29} No entanto, são necessários mais estudos sobre associações entre DC e outros locais específicos de fratura.

TRATAMENTO DA BAIXA DMO NA DOENÇA CELÍACA

A primeira linha de tratamento para osteoporose na doença celíaca é a dieta sem glúten (DSG).^{19,25} Porém, poucos estudos avaliaram quais tipos de pacientes com DC têm a maior capacidade de melhorar a DMO após o tratamento com a DSG, e muitos têm resultados controversos.¹³

A melhoria da DMO na doença celíaca parece estar principalmente no primeiro ano após começar uma dieta sem glúten.^{2,8,13,17,21,24} Porém, a recuperação total para adultos foi alcançada após 5 anos de dieta, em média. Apesar da variabilidade interindividual, no geral, os estudos mostraram que a DSG para a maioria dos pacientes é uma terapia eficaz para recuperação mineral óssea a longo prazo.^{19,24}

O grau de adesão à dieta isenta de glúten é também importante para a recuperação da massa óssea¹³, e alguns estudos mostraram baixa adesão, variando entre 42% e 91% em adultos.^{2,7} Esses pacientes devem ser acompanhados rotineiramente, de preferência por um nutricionista com experiência nesta dieta.⁷ As implicações financeiras e de qualidade de vida deste tipo de dieta são apontados como limitantes para a continuação do tratamento.³⁰

Após o início da DSG, a inflamação sistêmica diminui, a mucosa intestinal cicatriza progressivamente e a absorção gastrointestinal é restabelecida.^{7,13} Consequentemente, a reabsorção óssea diminui e o cálcio e a vitamina D remineralizam a matriz óssea. Esse processo pode ser evidenciado pelo aumento na DMO^{7,8,13,30,31}, melhora na microarquitetura óssea, e em última análise, a diminuição do risco de fratura.^{7,17}

Pesquisas dietéticas descobriram que pacientes com DC que estão em uma DSG frequentemente consomem menos do que as quantidades recomendadas de cálcio e vitamina D.²⁵ Por isso, uma suplementação suficiente de cálcio e vitamina D para acompanhar este processo de restauração óssea pode ser indicado.^{16,25} A dose diária recomendada de carbonato de cálcio é de 1000 mg. São recomendados níveis séricos de vitamina D em torno de 30ng/mL. Esse valor pode ser obtido por exposição solar regular ou pela suplementação de 2000 UI/dia.^{7,16} Além disso, para ajudar melhorar a densidade e a resistência óssea, os pacientes devem ser encorajados a praticar exercícios com pesos (já que massa muscular é fortemente associada à saúde óssea), limitar a ingestão de álcool e cessar tabagismo.^{7,16,19,24,25} No entanto, se após um ou dois anos de dieta sem glúten com suplementação correta de cálcio e vitamina D o paciente continua com osteoporose e risco de fratura, o acréscimo de tratamento com medicamentos osteoativos específicos, como antireabsorptivos ou formadores, devem ser considerados.^{7,16} Porém são necessários mais estudos sobre essa recomendação.

CONCLUSÃO

Devido à alta prevalência de baixa massa óssea e o maior risco de fratura associada a esta doença, a saúde óssea é um aspecto muito importante do paciente celíaco. Os autores recomendam a avaliação óssea em todos os pacientes diagnosticados com doença celíaca, visando a detecção e tratamento precoces da osteoporose. É recomendado uma avaliação inicial do grau de comprometimento ósseo com DEXA. A dieta sem glúten é a base do tratamento para melhora da DMO em celíacos. Enquanto não há consenso sobre se a suplementação de cálcio e vitamina D deve ser prescrito a todos os pacientes com doença celíaca, é prudente para garantir a ingestão adequada de cálcio e vitamina D para todos. Em casos específicos, deve ser considerado o uso de medicamentos osteoativos.

REFERÊNCIAS

- Clarke M, Ward M, Dickey W, Hoey L, Molloy AM, Waldron L, Varghese A, McCann A, Blayney JK, McNulty H. B-vitamin status in relation to bone mineral density in treated celiac disease patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50, 975-84.
- Hjelle AM, Apalset E, Mielnik P, Bollerslev J, Lundin KE, Tell GS. Celiac disease and risk of fracture in adults-a review. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 1667- 76.
- Volkan, B.; Fettah, A.; Islek, A.; Kara, S.S.; Kurt, N.; Çayır, A. Bone mineral density and vitamin K status in children with celiac disease: is there a relation? *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 215-20.
- Forrest, E.A.; Wong, M.; Nama, S.; Sharma, S. Celiac crisis, a rare and profound presentation of celiac disease: a case report. *BMC Gastroenterology* (2018).
- Kumar, M.; Rastogi, A.; Bhadada, S.K.; Bhansali, A.; Vaiphei, K.; Kochhar, R. Effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients of celiac disease: A prospective, randomized, pilot study. *Indian J Med Res.* 2013 Dec; 138(6): 882-887.
- Pelkowski, T.D.; Viera, A.J. Celiac disease: diagnosis and management. *American Family Physician* Volume 89, Number 2 ; January 15, 2014.
- Duerksen, D.; Anca, A.; Zelin, J.; Verdú.; Pinto-Sanchez, M.I.; et al. Management of bone health in patients with celiac disease. *Canadian Family Physician*, Vol 64, June 2018.
- Choudhary, G.; Gupta, R.K.; Beniwal, J. Bone mineral density in celiac disease. *Indian J Pediatr* 2016.
- Mahmud, F.H.; De Melo, E.N.; Noordin, K.; Assor, E.; Sahota, K.; et al. The celiac disease and diabetes – dietary intervention and evaluation trial (CD-diet) protocol: a randomised controlled study to evaluate treatment of asymptomatic coeliac disease in type 1 diabetes. *BMJ Open* 2015.
- Green, P.H.R.; Krishnareddy, S.; Lebowohl, B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis* 2015.
- Kamycheva, E.; Goto, T.; Camargo Jr, C.A. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US national health and nutrition examination survey. *Osteoporos Int* 2016.
- Leboff, M.S.; Cobb, H.; Gao, L.Y.; Hawkes, W.; et al. Celiac disease in women with hip fractures. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17(6): 562-565.
- Zylberberg, H.M.; Lebowohl, B.; Choudhury, A.R.; et al. Predictors of improvement in bone mineral density after celiac disease diagnosis. *Endocrine* 2017.
- Da Silva, J.T.P.; Nishihara, R.M.; Kotze, L.R.; et al. Low bone mineral density in Brazilian patients at diagnosis of celiac disease. *Arq Gastroenterol* v. 52 no. 3 - jul./set. 2015.
- Bjorck, S.; Brundin, C.; Karlsson, M.; Agardh, D. Reduced bone mineral density in children with screening-detected celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017.
- Zanchetta, M.B.; Longobardi, V.; Bai, J.C. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep* 2016.
- Zanchetta, M.B.; Longobardi, V.; Costa, F.; Longarini, G.; et al. Impaired bone microarchitecture improves after one year on gluten-free diet: a prospective longitudinal HRpQCT study in women with celiac disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 32, No. 1, January 2017, pp 135-142.

18. Heikkilä, K.; Pearce, J.; Maki, M.; Kaukinen, K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2015, 100(1):25–34.
19. Farfaglia, P.G. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease – a systematic review. *Nutrients* 2015, 7, 3347–3369.
20. Krela-Kazmierczak, I.; Szymczak, A.; Lykowska-Szuber, L.; et al. Osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016, 25, 1, 185–190.
21. Kotze, L.M.S.; Skare, T.; Vinholi, A.; et al. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* Vol. 108, N.º 2, pp. 84–88, 2016.
22. Stein, E.M.; Rogers, H.; Leib, A.; et al. Abnormal skeletal strength and microarchitecture in women with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun; 100(6): 2347–2353.
23. Di Stefano, M.; Mengoli, C.; Bergonzi, M.; Corazza, G.R. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013, 5, 4786–4799.
24. Larussa, T.; Suraci, E.; Imeneo, M.; et al. Normal bone mineral density associates with duodenal mucosa healing in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Nutrients* 2017, 9, 98.
25. Krupa-Kozak, U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 30 (2014) 16–24.
26. Pantaleoni, S.; Luchino, M.; Adriani, A.; et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *The Scientific World Journal* 2014.
27. Rios, L.P.; Khan, A.; Sultan, M.; et al. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures. *Canadian Family Physician* Vol 59; October 2013.
28. Heikkilä, K.; Heliovaara, M.; Impivaara, O.; et al. Celiac disease autoimmunity and hip fracture risk: findings from a prospective cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 30, No. 4, April 2015, pp 630–636.
29. Fouda, M.A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol*. 2017 Sep-Oct; 23(5): 291–295.
30. Mulder, C.J.; Wierdsma, N.J.; Jacobs, M.A.J.M.; Bouma, G. Preventing complications in celiac disease: our experience with managing adult celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 29 (2015) 459–468.
31. Putman, M.S.; Haagenzen, A.; Neuringer, I.; Sicilian, L. Celiac disease in patients with cystic fibrosis – related bone disease. *Case Reports in Endocrinology* 2017.