

# Celiac disease and bone health: just gluten free diet?

*Malattia celiaca e la salute dell'osso in età pediatrica: solo dieta priva di glutine?*

L. Cococcioni,<sup>1</sup> P. Corsin,<sup>1</sup> M. Fomasi,<sup>1</sup> S. Mora,<sup>2</sup> G. Barera<sup>1</sup>

**Key words:** Bone metabolism; Bone mineral density; Celiac disease; Children; Gluten-free diet; Growth

## Malattia celiaca

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica autoimmune del piccolo intestino, scatenata, in individui geneticamente suscettibili, dall'ingestione di glutine, proteina contenuta principalmente nel grano, nell'orzo e nella segale. Nella gran parte dei pazienti l'enteropatia tende a regredire grazie alla dieta priva di glutine (DPG).<sup>1</sup>

Nella popolazione di origine caucasica ha una prevalenza di circa l'1% della popolazione generale, con rapporto F/M circa 2-3:1.<sup>2,3</sup> Molti sono ancora i casi misconosciuti: dalle analisi epidemiologiche condotte su una popolazione di bambini italiani in età scolare, il rapporto tra casi noti (già in precedenza diagnosticati) e i casi non diagnosticati di MC era pari a 1 a 7.<sup>4</sup> Inoltre dati più recenti sostengono che nella popolazione statunitense solo il 10-15% delle persone affette abbia ricevuto la diagnosi e sia in terapia.<sup>5</sup>

In passato la MC era considerata una patologia di solo interesse pediatrico, caratterizzata da malassorbimento e steatorrea. In seguito, invece, è stato dimostrato che la malattia può insorgere a qualsiasi età. Con l'avvento dei test sierologici negli anni '80 è diventato evidente come la variabilità di presentazione clinica della celiachia sia estremamente ampia con segni e sintomi che, nella maggior

parte dei casi, sono secondari al malassorbimento e che potenzialmente possono interessare qualsiasi organo o apparato. Nei pazienti in età pediatrica il tipo di presentazione è fortemente influenzato dall'età di insorgenza. Bambini molto piccoli presentano più spesso la sintomatologia tipica della malattia, mentre quelli più grandi e adolescenti lamentano frequentemente sintomi gastrointestinali atipici, oltre ad una sintomatologia extraintestinale, come descritto in **Tabella 1**.<sup>6</sup>

Secondo *Reilly N.R. et al*<sup>6</sup> la gran parte dei bambini celiaci ha una presentazione riconducibile ad una delle 3 seguenti modalità:

- Alterata crescita, incluso sia scarso incremento ponderale e staturale nei bambini più piccoli che bassa statura tra quelli più grandi;
- Dolori addominali ricorrenti;
- Screening sierologico positivo effettuato in categorie a rischio.

Una possibile spia di MC sono anche tutte le manifestazioni indotte da un malassorbimento di nutrienti e vitamine come l'anemia sideropenica, la carenza di folati, una ridotta mineralizzazione ossea, artralgie e mialgie, coagulopatia, iposplenismo.<sup>7,8</sup>

Per quanto riguarda la diagnosi di MC, l'approccio diagnostico sta cambiando grazie alla migliore comprensione delle manifestazioni cliniche della malattia e della disponibilità di test sierologici più sensibili e specifici, così come dei test per la ricerca degli alleli HLA di suscettibilità.<sup>2</sup> Tuttavia, la biopsia della mucosa intestinale è ancora in gran parte dei casi considerata il *gold standard* per la diagnosi di MC.<sup>2</sup>

La terapia nutrizionale, il solo trattamento attualmente accettato per la MC, prevede l'eliminazione dalla dieta per tutta la vita dei cereali contenenti glutine, in particolare grano, orzo, segale, tricale, couscous, farro e kamut. L'eliminazione del glutine dalla dieta di solito induce un miglioramento clinico nell'arco di alcune settimane, mentre la risposta sierologica ed istologica nell'arco di 1-2 anni.<sup>9</sup>

## Prevalenza dei difetti di mineralizzazione ossea nella MC in età pediatrica

L'associazione tra osteomalacia e MC in età pediatrica è nota fin dalle prime descrizioni della malattia, prima ancora che la eziopatoge-

<sup>1</sup> U.O. Pediatria e Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

<sup>2</sup> Laboratorio di Endocrinologia Infantile, Servizio di MOC Pediatrica, BoNetwork, Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

· Dott.ssa Lucia Cococcioni  
U.O. Pediatria e Neonatologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Via Olgettina 60,  
20132 Milano MI, Italia. Telefono: +39 02 2643 2674;  
E-mail: lucia.cococcioni@gmail.com.

· Dott. Stefano Mora  
Laboratorio di Endocrinologia Infantile, Istituto Scientifico San Raffaele, Via Olgettina 60,  
20132 Milano MI, Italia. Telefono: +39 02 2643 2067; Fax: +39 02 700 433 272;  
E-mail: mora.stefano@hsr.it.

Tabella 1

SINTOMATOLOGIA ASSOCIATA A MALATTIA CELIACA.<sup>6</sup>**Sintomi tipici**

- calo ponderale
- rallentamento o arresto della crescita
- diarrea cronica o ricorrente
- distensione addominale
- ipotrofia muscolare
- inappetenza
- irritabilità

**Sintomi atipici**

- A) Sintomi gastrointestinali
- costipazione e stipsi
  - dolori addominali ricorrenti
  - vomito
  - anoressia isolata
  - ipertransaminasemia e colangiti
- B) Sintomi extraintestinali:
- stomatiti aftose
  - ipoplasia dello smalto dentario
  - anemia carenziale da deficit di ferro e/o folati
  - ritardo di sviluppo puberale, infertilità e amenorrea
  - iposomia isolata
  - artriti, osteopenia, fratture patologiche, artralgie, mialgie
  - edemi
  - coagulopatia
  - iposplenismo
  - epilessia, atassia cerebellare, neuropatie periferiche, autismo, depressione
  - dermatite erpetiforme, cute secca ed anelastica, alopecia

nesi e la terapia della MC fossero conosciute.<sup>10</sup> L'osteomalacia infatti è una patologia caratterizzata da ridotta densità minerale ossea (BMD), marcate deformità dello scheletro e rachitismo, che può far parte, anche se raramente, del quadro iniziale di MC.<sup>11,12</sup>

Si stima che al momento della diagnosi di MC in età pediatrica fino a due terzi dei bambini affetti presentino un'alterazione della mineralizzazione ossea e solo il restante un terzo abbia adeguati valori di BMD.<sup>13</sup> Tali alterazioni sono state dimostrate sia nei pazienti con sintomatologia classica, sia nei casi subclinici che nei pazienti del tutto asintomatici.<sup>14</sup> Infatti la tipologia di sintomi associati alla MC non permette di prevedere la presenza o meno di una ridotta BMD, questo spiega il tentativo di identificare altri determinanti.<sup>10</sup>

### Massa ossea in bambini affetti da malattia celiaca

Diversi studi condotti su bambini affetti da MC hanno dimostrato una marcata riduzione del contenuto minerale osseo (BMC) e della BMD a livello sia dello scheletro assiale, sia di quello appendicolare che dello scheletro in toto. Non sembra invece esserci una correlazione tra ridotta BMD e il grado di atrofia riscontrato all'analisi istologica della mucosa duodenale.<sup>15</sup>

In un'analisi di *Mora et al*<sup>16</sup> su 33 bambini affetti da MC, la BMC misurata a livello radiale era in media 0,11 g/cm più bassa di quella dei controlli sani. Analogamente in un altro studio,<sup>17</sup> le misure della BMD della colonna lombare e dell'intero scheletro sono state effettuate su 44 bambini ed adolescenti alla diagnosi di MC e confrontate con quelle di soggetti sani: i risultati hanno dimostrato che la BMD a livello della colonna lombare e dell'intero scheletro erano rispettivamente in media 0,041 e 0,055 g/cm<sup>2</sup> più basse rispetto a quelle dei soggetti sani (**Figura 1**).

Analogamente in una coorte di 24 pazienti celiaci di età compresa tra 1 e 11 anni, gli autori hanno osservato che i valori di BMD misurati a livello della colonna lombare ed espressi come z-score

erano ridotti (-1,36±1,20), mentre il 17% dei pazienti aveva addirittura valori di z-score inferiori a -2,0 (in media -3,1±0,8).<sup>15</sup>

### Metabolismo osseo in bambini affetti da celiachia

Per quanto riguarda il metabolismo osseo nei bambini con MC, i dati disponibili indicano che, nei pazienti non in trattamento, il processo di formazione ossea sembra essere compromesso, mentre si assiste ad un suo graduale miglioramento in seguito all'introduzione della DPG. Per quanto riguarda il riassorbimento osseo invece è stata descritta una situazione speculare, in quanto alla diagnosi di MC è presente un elevato tasso di riassorbimento e a breve termine dall'introduzione della DPG una mancata normalizzazione. Pertanto tali disordini del metabolismo osseo (ridotta produzione ossea e aumentato riassorbimento) possono in parte spiegare l'osteopatia osservata nei bambini affetti da celiachia. L'inizio della DPG determina un miglior equilibrio dei *markers* di turnover osseo, anche se non una loro completa normalizzazione.<sup>18</sup>

Alla diagnosi di MC, secondo gran parte degli studi, i bambini presentano valori sierologici di calcio e fosforo all'interno dei valori di riferimento e nei controlli longitudinali, dopo l'inizio della DPG, non dimostrano sostanziali cambiamenti.<sup>15</sup>

Invece i dati in merito al paratormone (PTH) sono discordanti. In uno studio di *Bayer M et al*<sup>19</sup> elevati livelli sierici di PTH sono stati riscontrati in circa il 30% dei pazienti non trattati. Inoltre rispetto a soggetti in DPG per circa un anno, si è osservato che pazienti non in terapia avevano più elevati livelli di PTH e una calcemia più bassa. Al contrario altri autori<sup>15</sup> hanno riportato normali livelli sierici di PTH sia alla diagnosi di MC sia durante la DPG, in assenza di sostanziali modificazioni dall'inizio della terapia. In uno studio su 30 pazienti con MC è stato analizzato l'effetto a lungo termine della DPG sui livelli sierici di PTH, dimostrando che tale ormone era negli intervalli di riferimento in tutti

e 30 i pazienti analizzati (20). Per quanto riguarda la concentrazione dei metaboliti della vit. D, questi sono stati analizzati in due studi. In uno studio longitudinale su 24 bambini celiaci,<sup>15</sup> la concentrazione di 25 idrossi-vitamina D (25OHD) era normale alla diagnosi e non sono state osservate alterazioni significative dopo un anno di DPG. Nello studio di *Hartman et al*<sup>21</sup> è stata confrontata la concentrazione di 25OH-vit.D e di 1,25-OH-vit.D tra pazienti complianti e quelli non complianti alla DPG: i valori sierologici osservati erano all'interno dei valori di riferimento ed erano simili nei due gruppi.

In merito al turnover osseo, uno studio longitudinale ha riportato che le concentrazioni di 2 *markers* di formazione ossea (osteocalcina e propeptide C- terminale del collagene di tipo I, PICP) alla diagnosi di MC erano più bassi del normale, ma sono aumentati marcatamente durante il trattamento, raggiungendo livelli comparabili a quelli di bambini sani dopo 3 mesi di DPG.<sup>22</sup> Anche *Barera et al*<sup>23</sup> in uno studio longitudinale hanno osservato che la concentrazione sierica della fosfatasi alcalina specifica dell'osso (BALP) era significativamente più bassa nei pazienti alla diagnosi di MC rispetto ai controlli sani. In seguito all'introduzione della DPG tuttavia i livelli di BALP sono aumentati gradualmente, fino a raggiungere valori paragonabili a quelli dei controlli sani dopo soli 6 mesi di terapia. Invece la concentrazione urinaria del telopeptide N terminale del collagene di tipo I (NTx, marcatore di riassorbimento osseo), estremamente alta nei pazienti non in trattamento, non ha subito modificazioni significative dopo l'inizio della DPG, rimanendo sostanzialmente più alta rispetto ai soggetti sani (Figura 2).

**Patogenesi delle alterazioni della mineralizzazione ossea nella MC**

La patogenesi della demineralizzazione ossea nella MC non è ancora del tutto definita. Molti fattori, sia sistemici che locali, sono stati chiamati in causa come determinanti per l'alterazione del metabolismo osseo.

**Malassorbimento intestinale**

In primo luogo la riduzione dell'*intake* di calcio e il suo malassorbimento, dimostrati su pazienti adulti utilizzando come tracciante lo stronzio stabile<sup>24</sup> e spesso secondari anche al concomitante deficit di lattasi, sono stati considerati per lungo tempo la causa determinante dell'osteopatia del paziente celiaco. Le lesioni della mucosa intestinale, alla base della MC, comportano infatti ridotto assorbimento del calcio e conseguenti ipocalcemia, oltre che talvolta ipovitaminosi D. A ciò si aggiunge che il malassorbimento è responsabile anche di uno stato di malnutrizione generale del soggetto e di un ridotto indice di massa corporea che possono concorrere ulteriormente alla perdita di massa ossea.<sup>25</sup> Inoltre nel paziente celiaco il calcio risulta meno assorbibile, in particolare gli acidi grassi non assorbiti, a causa delle lesioni indotte dalla malattia, legherebbero questo elemento a livello del lume intestinale e ridurrebbero l'assorbimento della vitamina D introdotta con la dieta.<sup>26</sup>

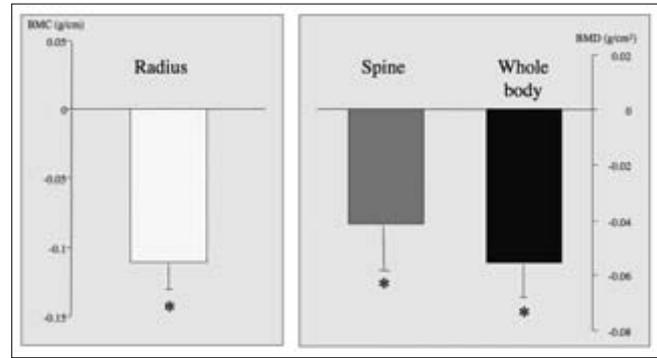


Figura 1. Valori di massa ossea misurati al radio, colonna vertebrale lombare e scheletro intero, in pazienti pediatrici con malattia celiaca. I valori rappresentano le differenze rispetto ad una popolazione di controllo (modificate da (16, 17)). \*P<0.0001

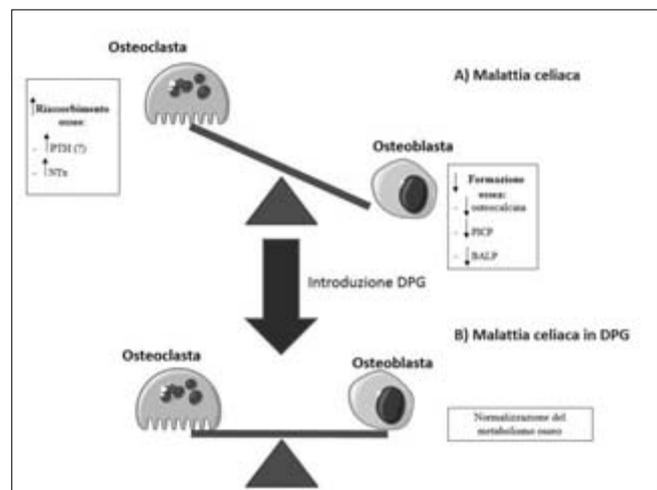


Figura 2. Metabolismo osseo nella malattia celiaca prima e dopo l'introduzione della dieta priva di glutine.

**PTH e alterazioni ormonali**

Un'altra possibile causa è da individuare nell'iperparatiroidismo relativo, presente soprattutto nei pazienti adulti alla diagnosi di MC e responsabile di un aumentato catabolismo osseo. Il PTH infatti promuove il riassorbimento osseo e contribuisce all'incremento dell'assorbimento intestinale di calcio, attraverso l'ottimizzazione dei meccanismi di trasporto attivo vitamina D dipendenti. Alcuni autori sostengono che l'insorgenza dell'ipersecrezione di PTH si verifichi in risposta all'ipocalcemia.<sup>27</sup> Secondo alcuni autori tra il 12 e il 54% dei bambini affetti da MC presenta iperparatiroidismo al momento della diagnosi, con un livello di PTH in media 3 volte superiore che nei controlli sani. Anche il 27% dei pazienti adulti con MC ha riscontrato iperparatiroidismo secondario al momento della diagnosi.<sup>15, 28, 29</sup> Tuttavia va sottolineato che questa condizione è più frequente in pazienti con MC refrattaria, mentre è meno comune in pazienti che hanno buona risposta alla DPG.<sup>27</sup> Secondo la maggior parte degli autori tuttavia, i dati disponibili in ambito pediatrico non supportano questa ipotesi, al contrario che per gli adulti con MC dove questa condizione è invece confermata. Infatti la gran parte degli studi non è riuscita a dimostrare ipocalcemia o iperparatiroidismo secondario in bambini celiaci non trattati.<sup>18, 30</sup>

Un altro fattore che colpisce il rimodellamento osseo nei bambini con MC è l'alterazione dei livelli di leptina, la cui mancanza potrebbe essere correlata con le anomalie della crescita e dello sviluppo puberale. Infatti questo ormone è coinvolto in un circuito di regolazione a livello scheletrico, che spiega gli effetti protettivi dell'obesità sulla massa ossea. È stato osservato inoltre che la concentrazione ematica di leptina, bassa alla diagnosi di MC, incrementa significativamente dopo la DPG in pazienti con atrofia intestinale severa.<sup>31</sup>

### *Alterazioni infiammatorie ed autoimmunità*

È noto che citochine infiammatorie esercitano un'azione modulatrice sulle cellule del tessuto osseo. Come riportato da diversi autori, l'infiammazione cronica potrebbe essere un importante fattore patogenetico nello sviluppo della riduzione della massa ossea nei soggetti con MC, costituendo un meccanismo locale in grado di alterare il turnover osseo.<sup>18,32</sup> In pazienti con malattia non trattata si osserva un alterato equilibrio tra aumentati livelli di citochine in grado di stimolare l'attivazione osteoclastica, quali IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , e ridotti livelli di citochine inibitorie come IL-18 e IL-12.<sup>27</sup> Un ulteriore meccanismo patogenetico è correlato alla presenza dell'autoimmunità. Il razionale alla base di questa ipotesi è legata al riscontro, in pazienti con malattia attiva, di una serie di autoanticorpi contro strutture tissutali diverse.<sup>33</sup> Nonostante questi anticorpi non abbiano uno specifico significato clinico, si ipotizza che la reattività autoimmune contro le varie strutture antigeniche alteri la funzionalità di queste ultime.<sup>34,35</sup> (Figura 3)

### **Effetto della DPG sul metabolismo e sul contenuto minerale osseo in bambini affetti da MC**

L'effetto della DPG sulla massa ossea è stata valutata in diverse popolazioni dimostrando un effetto positivo e duraturo, variabile però in termini di efficacia in base all'età alla diagnosi di MC, durata e *compliance* alla DPG.

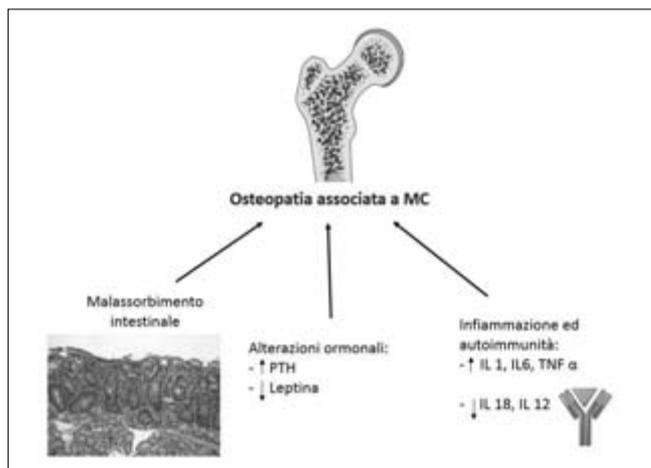


Figura 3.

Patogenesi dell'osteopatia associata a malattia celiaca.

*Mora et al*<sup>17</sup> hanno osservato nella popolazione pediatrica che la sola terapia dietetica, dopo circa un anno dalla sua introduzione, è sufficiente per il raggiungimento di una BMD nella norma, sia a livello appendicolare che dell'intero scheletro, e che tale normalizzazione è attribuibile ad un incremento annuale della BMD maggiore nei bambini celiaci in DPG rispetto ai controlli sani.<sup>18</sup> In uno studio effettuato su bambini in età prescolare affetti da MC, si è osservata comunque una notevole variabilità nel tempo richiesto per il recupero in termini di massa ossea: alcuni mostravano valori paragonabili a quelli di riferimento dopo soli 3-7 mesi, mentre altri dopo 1,5 anni di terapia.<sup>15</sup>

Frequentemente in bambini con MC non in DPG si possono osservare ipocalcemia, bassi livelli di vit. D, riduzione della formazione ossea, aumento dei *markers* di riassorbimento osseo. Tuttavia dopo l'inizio della DPG si verifica un incremento dell'assorbimento intestinale di calcio e un ritorno a livelli normali dei *markers* biochimici alterati. Inoltre le concentrazioni di BALP sierica e NTx urinaria sono significativamente aumentate in bambini celiaci dopo l'inizio della DPG rispetto ai controlli sani, specialmente nei soggetti con buona *compliance* alla DPG. Elevati livelli di questi *markers* di metabolismo osseo sarebbero un segno di attivo recupero accrescitivo indotto dalla terapia dietetica.<sup>30</sup>

Come anticipato, anche la durata della terapia è correlata all'incremento della mineralizzazione ossea: bambini celiaci in DPG da meno di 12 mesi mostrano livelli di BMD significativamente più bassi rispetto a quelli in terapia dietetica da più di 24 mesi.<sup>26</sup>

Inoltre il tempo intercorso prima della diagnosi di MC è in grado di influenzare la possibilità di una normalizzazione della BMD. Le evidenze suggeriscono che le alterazioni del metabolismo osseo, presenti alla diagnosi, regrediscono completamente grazie alla DPG in bambini che hanno avuto un'esposizione al glutine di breve durata dopo l'insorgenza della malattia. In particolare bambini con MC potrebbero ottenere un normale picco di massa ossea se la diagnosi e il trattamento vengono impostati prima della pubertà, prevenendo quindi l'insorgenza di osteopenia in età adulta.<sup>28</sup> *Tau et al.*<sup>15</sup> hanno osservato infatti che il 93% dei bambini, che hanno iniziato la DPG prima dei 4 anni, ha raggiunto normali valori di BMD a livello della colonna lombare, mentre solo il 50% di coloro che hanno avuto la diagnosi (e quindi iniziato la DPG) più tardivamente ha raggiunto gli stessi risultati. Analogamente adolescenti che hanno avuto, dopo l'insorgenza della MC e prima della diagnosi, una prolungata esposizione al glutine non presentano un rapido miglioramento del metabolismo osseo.<sup>20,27</sup>

Anche la *compliance* alla terapia dietetica è di fondamentale importanza per un adeguato recupero in termini di mineralizzazione ossea: considerati 73 bambini celiaci, di questi il gruppo che seguiva la DPG in maniera rigorosa aveva valori di BMD di gran lunga maggiori rispetto al gruppo di bambini che non seguivano in modo corretto la terapia.<sup>36</sup>

Inoltre gli effetti benefici dell'eliminazione del glutine sono a carattere duraturo. Adulti che hanno seguito sin da bambini o da adolescenti la DPG hanno infatti una BMD nella norma. Tuttavia va sottolineato che, se la terapia è stata interrotta ripristinando una dieta

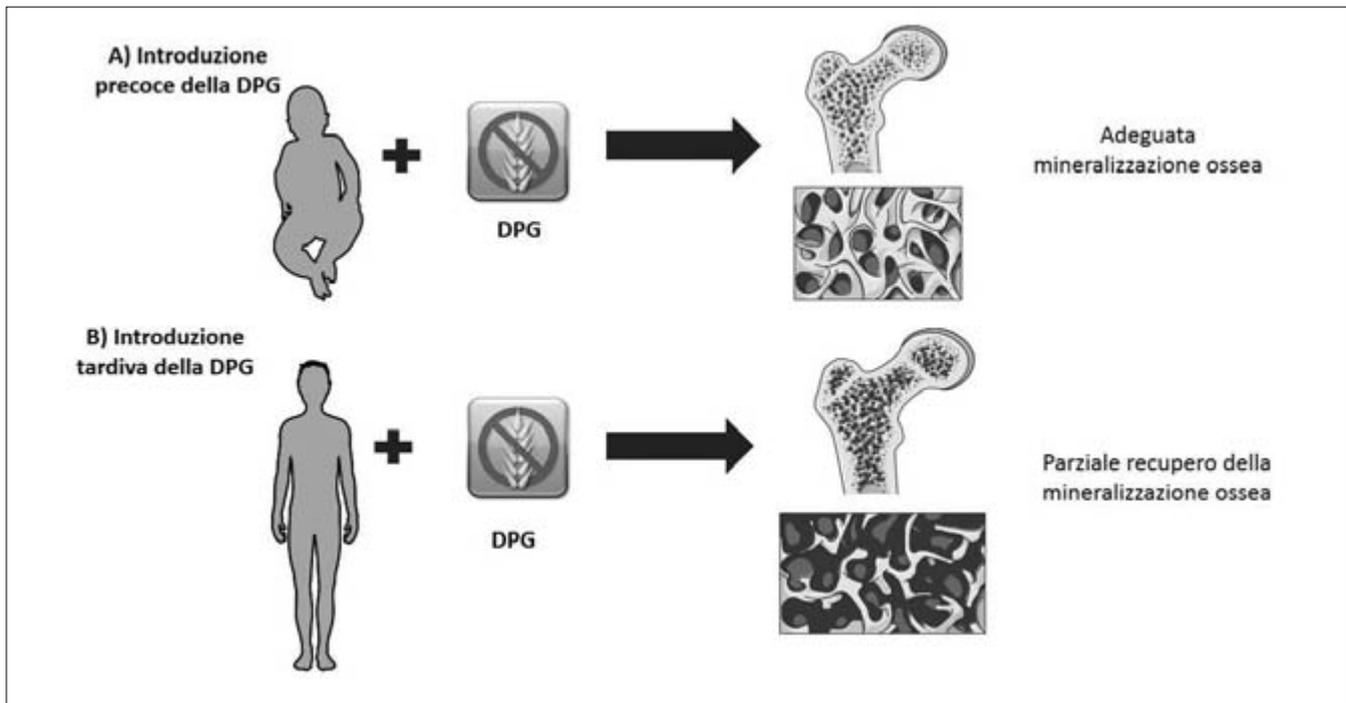


Figura 4.

Effetto della dieta priva di glutine sulla mineralizzazione ossea.

contenente glutine durante l'adolescenza, potrebbe verificarsi una severa osteopenia in età adulta.<sup>37</sup> (Figura 4)

### Prevenzione e trattamento della perdita di massa ossea nella malattia celiaca

In età pediatrica alla diagnosi di MC più della metà dei soggetti presenta ridotti BMC e BMD, oltre ad un turnover osseo caratterizzato da un aumentato riassorbimento.<sup>13,27</sup> Pertanto uno screening e una diagnosi precoci di MC, con la conseguente introduzione di una DPG, rivestono un ruolo di fondamentale importanza. La DPG è efficace nel risolvere il processo infiammatorio intestinale e nel permettere il recupero di una densità ossea sostanzialmente nella norma (16). Tuttavia mancano studi prospettici con un follow-up prolungato e non ci sono evidenze consolidate che il livello di picco di massa ossea sia ottimale e sia mantenuto a lungo termine, come accade nei soggetti sani.

Quando la diagnosi viene posta in età adulta, la DPG da sola è meno efficace nel correggere completamente le alterazioni ossee presenti.<sup>38,39</sup>

Per quanto riguarda l'indicazione alla supplementazione con vit. D e minerali mancano studi che dimostrino l'efficacia nell'incrementare la BMD più della sola DPG.<sup>25</sup>

In conclusione, in ambito pediatrico, in presenza di un'adeguata compliance alla DPG e in assenza di ulteriori comorbidità, i dati disponibili non sono sufficienti per consigliare, alla diagnosi e nel successivo follow up, una valutazione della densità e del metaboli-

smo ossei mediante mineralometria e dosaggio di specifici marcatori. Anche il dosaggio dei livelli di vit. D non è indicato in maniera routinaria nei bambini affetti da MC altrimenti sani, dal momento che nell'eziopatogenesi dell'osteopatia associata a MC tale deficit vitaminico non sembra costituire uno dei principali determinanti. Inoltre una dieta priva di glutine ma normovariata, insieme ad uno stile di vita sano ed un'adeguata esposizione solare, secondo la gran parte dei dati presenti, garantisce un adeguato apporto nutritivo e l'assenza di evidenti deficit nutrizionali.

### Bibliografia

- 1 Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
- 2 Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(7):735-45.
- 3 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
- 4 Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29-35.
- 5 Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007;117(1):41-9.
- 6 Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):613-21.

- 7 Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(3):163-8.
- 8 Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angio F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2006;95(2):203-7.
- 9 Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Emerging Therapeutic Options for Celiac Disease: Potential Alternatives to a Gluten-Free Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(9):582-8.
- 10 Lucendo AJ, Garcia-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: An updated review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(3):154-62.
- 11 Basu RA, Elmer K, Babu A, Kelly CA. Coeliac disease can still present with osteomalacia! *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(3):335-6.
- 12 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(1-2):209-13.
- 13 Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006;82(973):705-12.
- 14 Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet*. 1999;354(9180):744-5.
- 15 Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(3):358-63.
- 16 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(2):224-8.
- 17 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(3):477-81.
- 18 Mora S. Celiac disease in children: impact on bone health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):123-30.
- 19 Bayer M, Stepan JJ, Sedlackova M, Wergedal JE, Kutilek S. Spinal Bone Mineral Density in Children with Celiac Disease. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 1998;1(2):129-36.
- 20 Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):398-403.
- 21 Hartman C, Hino B, Lerner A, Eshach-Adiv O, Berkowitz D, Shaoul R, et al. Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):504-10.
- 22 Pratico G, Caltabiano L, Bottaro G, Palano GM, Rotolo N, Spina M. Serum levels of osteocalcin and type I procollagen in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(2):170-3.
- 23 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(1):148-54.
- 24 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(11):2025-8.
- 25 Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1705-16.
- 26 Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Lizza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:198025.
- 27 Capriles VD, Martini LA, Areas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev*. 2009;67(10):599-606.
- 28 Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martellosi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153(2):262-5.
- 29 Kavak US, Yuce A, Kocak N, Demir H, Saltik IN, Gurakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):434-6.
- 30 Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, 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(4):516-21.
- 31 Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Saggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res*. 1997;48(3):108-14.
- 32 Garrote JA, Gomez-Gonzalez E, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 Suppl 1:S27-32.
- 33 Pedreira S, Vazquez H, E. S, Niveloni S, Smecuol E, Mazure R, et al. Clinical significance of anti-smooth muscle antibody (SMA) fluorescence in patients with celiac disease. . Abstract) *Gastroenterology*. 2000;118:A363.
- 34 Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, Niveloni S, et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. *J Clin Immunol*. 2002;22(6):353-62.
- 35 Barera G, Villa I, Menni L, Bianchi C, Rubinacci A, Mora S. Non-nutritional factors are involved in bone cells dysfunction in celiac disease. (Abstract) *Gastroenterology*. 2001;120:A394.
- 36 Karkoszka H, Kalita B, Wiecek A, Slimok M, Sikora A, Kokot F, et al. [Influence of gluten free diet on bone mineral density (BMD) in children with celiac disease]. *Przegl Lek*. 2000;57(6):330-3.
- 37 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(9206):806.
- 38 McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut*. 1996;39(2):180-4.
- 39 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(4):937-9.