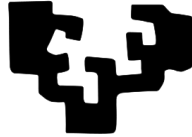


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MEDIKUNTZA SAILA

**SALUD ÓSEA EN PACIENTES
CELÍACOS DE LARGA EVOLUCIÓN**

TESIS DOCTORAL

Autor

CARLOS TUTAU GÓMEZ

Directores

JUAN CARLOS VITORIA CORMENZANA

MARÍA SONIA GAZTAMBIDE SÁENZ

Leioa, 2017

A Inés y Carmen

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas que durante este largo periodo han estado a mi lado y de una manera u otra me han ayudado.

En primer lugar agradecerles a mis directores de tesis, Juan Carlos Vitoria y Sonia Gaztambide. A Juan Carlos, por dirigirme y enseñarme diariamente tanto a nivel personal como profesional; sin tu persuasión y orientación este trabajo no habría llegado a buen puerto. A Sonia, por tu paciencia, tu tiempo y tus conocimientos.

A mis compañeros del Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Universitario Cruces: Iñaki, María, Saioa, Arantza y Sagrario, por su enseñanza recibida y su colaboración. En especial a Arantza, por su inestimable ayuda; gracias por todas las horas que hemos pasado juntos frente al ordenador.

A Elena Pérez y Lisette Delgado, por el tiempo invertido en la realización de las pruebas y la recogida de la información.

A Teba González, por todos los consejos y su ayuda en el análisis e interpretación de los diarios dietéticos.

A Javier Marrodán, por su lectura y corrección desinteresada del manuscrito.

A Pedro Marrodán, por su ayuda con el diseño.

A Lorea Martínez, por recordarme el apasionante mundo de la estadística.

A todos los pacientes celíacos, protagonistas indiscutibles de este estudio, que sin dudar un segundo acudieron a nuestra llamada.

A mis padres y hermanos, por su cariño incondicional y sus palabras de aliento; la “perseverancia telefónica” finalmente ha dado su fruto.

Finalmente a Inés, por el apoyo y ánimo que me brinda a diario; y a Carmen, porque su llegada es mi gran estímulo. Gracias a ambas por hacerme tan feliz.

“No llamo ciencia a los estudios solitarios de un hombre aislado. Sólo cuando un grupo de hombres, más o menos en intercomunicación, se ayudan y estimulan unos a otros al comprender un conjunto particular de estudios como ningún extraño podría comprenderlos, solo entonces llamo a su vida ciencia”

C.S.Peirce

“The Nature of Science”. 1905

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Aspectos generales de la enfermedad celíaca.....	3
1.1.1. Historia de la enfermedad celíaca.....	3
1.1.2. Definición de enfermedad celíaca.....	6
1.1.3. Epidemiología.....	7
1.1.4. Etiopatogenia.....	9
1.1.4.1. Factores genéticos	10
1.1.4.2. Factores ambientales.....	12
1.1.4.3. Factores inmunológicos.....	13
1.1.4.3.1. Respuesta inmune adaptativa.....	14
1.1.4.3.2. Respuesta inmune innata.....	14
1.2. Formas fenotípicas de presentación clínica.....	15
1.2.1. Formas de presentación.....	15
1.2.2. Manifestaciones clínicas	16
1.2.3. Grupos de riesgo y condiciones asociadas a la EC.....	17
1.2.4. Otras patologías asociadas a la ingesta de gluten.....	18
1.2.4.1. Dermatitis herpetiforme.....	18
1.2.4.2. Ataxia relacionada con el gluten.....	19
1.3. Diagnóstico.....	20
1.3.1. Marcadores serológicos.....	20
1.3.1.1. Anticuerpos antigliadina.....	20
1.3.1.2. Anticuerpos antigliadina desamidada.....	21
1.3.1.3. Anticuerpos antiendomio.....	21
1.3.1.4. Anticuerpos antitransglutaminasa.....	22
1.3.2. Marcadores genéticos.....	22
1.3.3. Hallazgos histopatológicos en la mucosa intestinal.....	23
1.3.4. Guías diagnósticas.....	27
1.4. Tratamiento.....	27
1.4.1. Dieta sin gluten.....	27
1.4.2. Adherencia o cumplimentación de la dieta.....	28
1.4.3. Seguimiento de los pacientes con EC.....	29
1.4.4. Complicaciones de la EC.....	30
1.5. Patología ósea en la enfermedad celíaca.....	31
1.5.1. Generalidades sobre el hueso.....	31
1.5.1.1. Fisiología del hueso.....	31
1.5.1.2. Factores que intervienen en el tejido óseo.....	32

ÍNDICE

1.5.1.2.1.	Estímulos mecánicos.....	32
1.5.1.2.2.	Hormonas.....	33
1.5.1.2.3.	Factores humorales de acción local.....	34
1.5.1.3.	Osteoporosis: definición, clasificación, diagnóstico.....	36
1.5.1.4.	Factores de riesgo que influyen en el desarrollo de osteoporosis.....	40
1.5.1.5.	Tratamiento de la osteoporosis.....	42
1.5.1.5.1.	Estilo de vida.....	42
1.5.1.5.2.	Tratamiento farmacológico.....	43
1.5.2.	Patología ósea en el paciente con EC.....	44
1.5.2.1.	Epidemiología.....	44
1.5.2.2.	Etiopatología de la patología ósea en la EC.....	45
1.5.2.2.1.	Malabsorción intestinal.....	45
1.5.2.2.2.	Inflamación crónica.....	46
1.5.2.2.3.	Alteraciones dietéticas.....	46
1.5.2.2.4.	Otras causas.....	46
1.5.2.3.	Diagnóstica de la baja mineralización ósea en la EC.....	47
1.5.2.4.	Tratamiento de la baja mineralización ósea en la EC.....	47
1.5.2.5.	Riesgo de fractura ósea en la EC.....	48
1.5.2.6.	Guías de práctica clínica.....	49
2.	Justificación.....	51
3.	Hipótesis.....	55
4.	Objetivos.....	59
5.	Material y Métodos.....	61
5.1.	Población a estudio.....	65
5.1.1.	Pacientes.....	65
5.1.1.1.	Criterios de inclusión.....	65
5.1.1.2.	Criterios de exclusión.....	65
5.1.2.	Población control.....	66
5.2.	Diseño y organización del estudio.....	66
5.2.1.	Primera fase: Búsqueda bibliográfica y hoja de recogida de datos.....	66
5.2.2.	Segunda fase: Selección y reclutamiento de pacientes.....	67
5.2.3.	Tercera fase: Valoración antropométrica, cuestionarios y exploraciones complementarias.....	67
5.2.4.	Cuarta fase: Base de datos.....	69
5.2.5.	Quinta fase: Redacción.....	69

5.3. Métodos.....	70
5.3.1. Características clínicas de los pacientes.....	70
5.3.2. Evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten.....	70
5.3.3. Evaluación del estado nutricional.....	71
5.3.3.1. Valoración antropométrica: peso y talla.....	71
5.3.3.2. Valoración de la composición corporal.....	72
5.3.3.3. Valoración de los marcadores bioquímicos nutricionales.....	73
5.3.4. Evaluación de la ingesta dietética.....	73
5.3.4.1. Cuantificación de la ingesta.....	73
5.3.4.2. Adecuación de la ingesta a las recomendaciones dietéticas: frecuencia de ingestas inadecuadas.....	75
5.3.4.3. Comparación de la ingesta dietética y la frecuencia de ingesta inadecuada con el grupo control.....	75
5.3.5. Evaluación de los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.....	75
5.3.6. Evaluación de la densidad mineral ósea.....	77
5.4. Análisis estadístico.....	78
6. Resultados.....	79
6.1. Descripción general de nuestros pacientes.....	81
6.1.1. Características generales de los sujetos a estudio.....	81
6.1.2. Descripción de los pacientes según la adherencia a la dieta.....	82
6.1.3. Descripción de los pacientes según la edad y los síntomas al diagnóstico.....	83
6.1.4. Descripción de los pacientes según la presencia de patologías adicionales y su relación con la adherencia a la dieta.....	83
6.1.5. Descripción de los pacientes según la presencia de autoanticuerpos y su relación con la adherencia a la dieta.....	87
6.1.6. Descripción de las mujeres según problemas en la gestación y su relación con la adherencia a la dieta.....	88
6.1.7. Descripción de los pacientes según su genotipo de HLA.....	89
6.1.8. Descripción de las fracturas óseas y su relación con la adherencia a la dieta.....	89
6.2. Análisis del estado nutricional y composición corporal de nuestros pacientes y su relación con la adherencia a la dieta.....	91
6.2.1. Descripción de los datos antropométricos y de la composición corporal de los participantes en el estudio y comparación según el sexo.....	91

6.2.2. Comparación de los datos antropométricos y de la composición corporal según la adherencia a la dieta.....	93
6.2.3. Comparación de los marcadores bioquímicos nutricionales (proteínas y albúmina) según la adherencia a la dieta.....	94
6.3. Análisis de la ingesta dietética. Comparación con el grupo control y análisis según la adherencia a la dieta.....	95
6.3.1. Ingesta energética.....	100
6.3.2. Ingesta de proteínas.....	101
6.3.3. Ingesta de fibra dietética.....	101
6.3.4. Ingesta de calcio.....	101
6.3.5. Ingesta de fósforo.....	102
6.3.6. Ingesta de magnesio.....	102
6.3.7. Ingesta de cinc.....	103
6.3.8. Ingesta de vitamina D.....	104
6.3.9. Ingesta de vitamina A.....	104
6.3.10. Ingesta de ácido ascórbico.....	105
6.4. Análisis del metabolismo fosfo-cálcico y su relación con la adherencia a la dieta.....	106
6.4.1. Descripción de los parámetros bioquímicos.....	106
6.4.2. Calcio y fosfato y su relación con la adherencia a la dieta.....	106
6.4.3. Vitamina D y su relación con la adherencia a la dieta.....	107
6.4.4. PTH y su relación con la adherencia a la dieta.....	110
6.4.5. Marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina) y su relación con la adherencia a la dieta.....	111
6.4.6. Marcadores de resorción ósea (telopéptido carboxilo terminal del colágeno I) y su relación con la adherencia a la dieta.....	113
6.5. Análisis de la densidad mineral ósea.....	114
6.5.1. Densidad mineral ósea de la cadera, cuello del fémur y de la espina lumbar en los pacientes celíacos y su relación con la adherencia a la dieta.....	114
6.5.2. Densidad mineral ósea del cuello del fémur y de la espina lumbar expresadas en T y Z score y su relación con la adherencia a la dieta.....	115
6.5.3. Clasificación de la DMO de la espina lumbar y el cuello femoral según los criterios de la OMS.....	116
6.5.4. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según las características generales de nuestros pacientes.....	117
6.5.5. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la adherencia a la dieta.....	119

6.5.6. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la presencia de patologías adicionales.....	120
6.5.7. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la presencia de autoanticuerpos y el haplotipo HLA.....	121
6.5.8. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los problemas en la gestación.....	122
6.5.9. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los datos antropométricos y la composición corporal.....	122
6.5.10. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la ingesta dietética.....	127
6.5.11. Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.....	129
6.5.12. Densidad mineral ósea de la cadera, cuello del fémur y de la espina lumbar en los pacientes celíacos y su relación con la presencia de fracturas.....	133
7. Discusión.....	136
7.1. Características generales de los pacientes reclutados.....	139
7.2. Estado nutricional, composición corporal y su relación con la adherencia dietética.....	148
7.3. Ingesta dietética y su relación con la adherencia a la dieta.....	153
7.4. Metabolismo fosfocálcico y su relación con la adherencia a la dieta.....	158
7.5. Densidad mineral ósea y su relación con la adherencia a la dieta.....	165
8. Conclusiones.....	180
9. Bibliografía.....	186
10. Anexos.....	216

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de las prolaminas.....	12
Tabla 2: Síntomas y signos en niños y adolescentes con EC.....	16
Tabla 3: Descripción y nomenclatura de las moléculas HLA-DQ asociadas a la EC...	23
Tabla 4: Clasificación anatomopatológica de las lesiones intestinales.....	24
Tabla 5: Listado de nutrientes a estudio.....	74
Tabla 6: Listado de parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.....	76
Tabla 7: Características de los pacientes.....	81
Tabla 8: Características de los pacientes según sexo	81
Tabla 9: Características de los pacientes según los síntomas que presentaron al diagnóstico.....	82
Tabla 10: Características de los pacientes según la adherencia a la dieta y comparación según sexo.....	83
Tabla 11: Distribución del tipo de adherencia a la dieta según los síntomas al diagnóstico.....	84
Tabla 12: Patologías adicionales a EC expresadas en números absolutos.....	85
Tabla 13: Distribución de la positividad/negatividad de los anticuerpos contra la TG2 según la categoría de adherencia a la DSG.....	87
Tabla 14: Distribución de la positividad/negatividad de los anticuerpos contra TPO según la categoría de adherencia a la DSG.	88
Tabla 15: Distribución de la presencia de fracturas previas según la categoría de adherencia a la DSG.....	90
Tabla 16: Características antropométricas de los participantes según el grupo.....	92
Tabla 17: Características antropométricas de los diferentes grupos según el sexo.....	92
Tabla 18: Distribución de las frecuencias de las categorías del IMC en cada grupo según el sexo.....	92
Tabla 19: Características generales de la composición corporal.....	93

Tabla 20: Comparación de las frecuencias de las categorías del porcentaje de masa grasa de los pacientes en función del sexo.....	93
Tabla 21: Datos antropométricos y de composición corporal en los pacientes por categoría de adherencia a la DSG.....	93
Tabla 22: Comparación de la distribución de las categorías del IMC de los pacientes en función del grupo de adherencia a la DSG.	94
Tabla 23: Comparación de la distribución del porcentaje de masa grasa de los pacientes en función del grupo de adherencia a la DSG.	94
Tabla 24: Niveles de proteínas totales y albúmina en función del grupo de adherencia a la DSG.	95
Tabla 25: Ingesta media de nutrientes según el grupo de estudio: pacientes y grupo control.	96
Tabla 26: Ingestas medias de nutrientes según el sexo.	97
Tabla 27: Ingestas medias de nutrientes según el grado de adherencia a la dieta.....	99
Tabla 28: Porcentaje de participantes que no cubren las ingestas recomendadas en relación con los diferentes nutrientes según la adherencia a la DSG.....	100
Tabla 29: Parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.....	106
Tabla 30: Descripción de la DMO en las diferentes localizaciones en los pacientes celíacos y según el sexo.....	115
Tabla 31: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según el tipo de adherencia a la DSG.....	115
Tabla 32: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la edad al diagnóstico y la duración de la DSG en espina lumbar y cuello del fémur.....	118
Tabla 33: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según los síntomas al diagnóstico en espina lumbar y cuello del fémur.....	118
Tabla 34: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la presencia de patología típica asociada en espina lumbar y cuello del fémur.....	121
Tabla 35: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la presencia de patología típica asociada en espina lumbar y cuello del fémur.....	122
Tabla 36: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal.	125

ÍNDICE

Tabla 37: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal en las mujeres.	125
Tabla 38: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal en los hombres.	126
Tabla 39: Clasificación de la DMO en la espina lumbar (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con las categorías del IMC según el sexo...	127
Tabla 40: Clasificación de la DMO en el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con las categorías del IMC según el sexo...	127
Tabla 41: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con la ingesta dietética.....	128
Tabla 42: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.....	129
Tabla 43: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los niveles de PTH.....	131
Tabla 44: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los niveles de vitamina D.	132
Tabla 45: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con la presencia de fracturas previas.....	135
Tabla 46: Tabla resumen de nuestros resultados comparado con los diferentes estudios publicados sobre la DMO en pacientes celíacos en tratamiento con DSG....	178

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Distribución del tipo de adherencia a la dieta según la edad al diagnóstico (punto de corte de 6 años).....	84
Gráfica 2: Distribución de la presencia de patologías adicionales según la adherencia a la dieta.).....	86
Gráfica 3: Distribución de la presencia de patologías adicionales según la adherencia a la dieta.).....	89
Gráfica 5: Distribución de las frecuencias de las categorías del IMC según el grupo...92	
Gráfica 6: Distribución de los pacientes celíacos según sus niveles de 25-OH vitamina D3.....	108
Gráfica 7: Dispersión de las medias de 25-OH vitamina D3 según el mes del año....	108
Gráfica 8: Media de los niveles de 25-OH vitamina D3 según el tipo de cumplidor..	109
Gráfica 9: Distribución del estado de 25-OH vitamina D3 según la categoría de adherencia a la DSG).....	109
Gráfica 10: Media de los niveles de PTH según el tipo de cumplidor.....	110
Gráfica 11: Distribución de los niveles de PTH según la categoría de adherencia a la DSG.....	110
Gráfica 12: Distribución del valor de la FAO según la categoría de adherencia a la DSG en los mayores de 20 años.....	111
Gráfica 13: Distribución del valor de la osteocalcina según la categoría de adherencia a la DSG en los mayores de 20 años.	112
Gráfica 14: Comparación de las medias de ICTP según el tipo de adherencia a la dieta en hombres.....	113
Gráfica 15: Comparación de las medias de ICTP según el tipo de adherencia a la dieta en mujeres.....	113
Gráfica 16: Distribución del valor de la ICTP según la categoría de adherencia a la DSG.	114
Gráfica 17: Distribución de las categorías de DMO según los criterios de la OMS en la espina lumbar (A) y cuello del fémur (B).	116
Gráfica 18: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación según el sexo de los pacientes.....	117

ÍNDICE

Gráfica 19: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación con la adhesión a la DSG.....120

Gráfica 20: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación con las categorías del IMC.....126

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapamundi sobre la prevalencia de EC.....8

Figura 2: Modelo de iceberg en la EC.9

Figura 3: Haplotipo DQ2 en cis (izquierda) y trans (derecha)11

Figura 4: Respuesta inmunológica de la EC.....13

Figura 5: Clasificación de Marsh-Oberhuber.....26

Figura 6: Homeostasis del metabolismo fosfocálcico..34

- AAG: Anticuerpo Anti-Gliadina
- AAR: Anticuerpo Anti-Reticulina
- AG: Ataxia relacionada con el gluten
- Anti-TG2: Anticuerpo frente a la enzima Transglutaminasa tisular
- Anti-TPO: Anticuerpo Antiperoxidasa tiroideo
- CTX: Telopéptido carboxiterminal
- DE: Desviación estándar
- DH: Dermatitis herpetiforme
- DM1: Diabetes mellitus tipo 1
- DMO: Densidad mineral ósea
- DSG: Dieta sin gluten
- DXA: Absorciometría radiológica dual
- EC: Enfermedad Celiaca
- EE.UU: Estados Unidos
- EMA: Anticuerpo Anti-Endomisio
- ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Pediátrica.
- FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
- FRAX: Herramienta para valorar el riesgo de fractura.
- GADA: Anticuerpos Antiglutamato Decarboxilasa
- GWAS: Estudio de asociación del genoma completo.
- HC: Hidratos de carbono
- HLW: Alto peso molecular
- IA2A: Anticuerpos Antitirosin Fosfatasa 2.
- ICTP: Telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo 1.
- IDR; Ingesta diaria recomendada
- IMC: Índice de masa corporal
- IgA: Inmunoglobulina A
- IgG: Inmunoglobulina G
- IL-1: Interleucina 1
- IL-6: Interleucina 6
- IL-15: Interleucina 15
- IMC: Índice de masa corporal

ABREVIATURAS

INF γ : Interferón gamma

Kcal: Kilocalorías

LIE: Linfocitos T CD8+ intraepiteliales

LMW: Bajo peso molecular

M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos

MG: Miligramos

NK: Células natural killer

Ns: Estadísticamente no significativo

NTX: Telopéptido aminoterminal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoprotegerina

PICP: Propéptido de procolágeno tipo 1 C-terminal

PINP: Propéptido de procolágeno tipo 1 N-terminal

PPM: Partículas por millón

PTH: Parathormona

RANK: Receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$

RANKL: Ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$

TG2: Enzima Transglutaminasa tisular

TG3: Enzima Transglutaminasa epidérmica

TG6: Enzima Transglutaminasa 6

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

UI: Unidades Internacionales

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

1.1.1. Historia de la enfermedad celíaca

La primera descripción de la enfermedad celíaca (EC) aparece en la segunda mitad del siglo II AC en la obra del médico griego Areteo de Capadocia. En ella se hace referencia a sujetos pálidos y desnutridos que presentan una importante distensión abdominal (*koelia*) y que realizan de forma recurrente deposiciones abundantes y malolientes con alimentos no digeridos. Cuando describía a este tipo de personas, aplicaba la palabra griega *κοιλιακός*, *koiliakos*, que significa “los que sufren del intestino”, y de la cual deriva la palabra celiaco. Además, observó que “el pan no era adecuado para proporcionar energía a los niños celiacos”, lo que permite intuir que sospechó los efectos dañinos del trigo (1).

No fue hasta 21 siglos después de Areteo, en 1888, cuando Samuel Gee (2) publicó en la revista *St. Bartholomew's Hospital Reports* la primera descripción moderna de esta enfermedad: una especie de indigestión crónica que podía observarse en todas las edades, si bien se presentaba especialmente en niños con edades comprendidas entre uno y cinco años. Esa enfermedad se caracterizaba por la “presencia de heces blandas no formadas, aunque no líquidas, más voluminosas que la cantidad de alimentos ingeridos, pálidas, espumosas y de un hedor muy llamativo, como si los alimentos hubieran sufrido putrefacción en lugar de digestión”. Entre otras explicaciones añadía que “la alimentación es la parte más importante del tratamiento” y que “la proporción de alimentos farináceos debe ser mínima”.

INTRODUCCIÓN

Durante la primera parte del siglo XX, la dieta se convirtió en el centro del tratamiento de la EC. Herter (3) afirmó en 1908 que “las grasas son mejor toleradas que los hidratos de carbono”. Posteriormente, en 1921, Still (4) llamó la atención sobre los efectos dañinos del pan en la EC y, en ese mismo año, Howland (5) aclaró que “de todas las sustancias nutritivas, los hidratos de carbono son los que deben ser rigurosamente excluidos”. En 1924, Haas (6) notó que “la ingesta de una mínima cantidad de algunos alimentos que contenían hidratos de carbono producía diarreas grasas, pero la ingestión elevada de hidratos de carbono en forma de bananas era bien tolerada” .

En 1950, Dicke (7) demostró en su tesis doctoral el papel de las harinas en la etiología de esta enfermedad tras observar que los pacientes que la padecían habían experimentado una evolución favorable y un mejor crecimiento durante las épocas de guerra y postguerra, cuando el trigo y la cebada escaseaban y la alimentación se basaba mayormente en arroz y maíz. Tras la guerra, al volver a disponer de trigo y cebada, el índice de afectados por la enfermedad había retornado al nivel previo a la guerra. Tres años más tarde, el propio Dicke demostró junto a Weijers y Van de Kamer (8) que la acción tóxica de la harina de trigo iba ligada a su fracción proteica, el gluten y, de modo más concreto, a la gliadina.

En 1954 Paulley (9) puso de manifiesto a partir de muestras tomadas durante cirugía, una atrofia de las vellosidades intestinales en estos pacientes, a la que responsabilizó del síndrome de malabsorción que presentaban. Al año siguiente, Royer (10) introdujo en la práctica clínica la biopsia intestinal per-oral para examinar el intestino delgado, técnica que fue perfeccionada por Crosby (11). Estos avances proporcionaron un rápido y eficaz medio diagnóstico y permitieron a Sakula y Shiner (12) describir por primera vez en 1957 los cambios característicos que se producían en

la mucosa intestinal de los pacientes celíacos, y la respuesta a la retirada y posterior reintroducción del gluten en la dieta.

Frazer (13) unió en 1959 la EC del niño y el esprúe no tropical del adulto bajo el término de “enteropatía sensible al gluten” y Rubin (14) demostró que la patología del niño y del adulto era la misma.

Pronto se vio que otros cuadros distintos a la EC también presentaban atrofia de las vellosidades intestinales, por lo que, para poder identificarla por completo, la entonces llamada Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPG), durante una reunión en Interlaken en 1969, definió la EC como una “intolerancia permanente al gluten, que cursa con atrofia severa de las vellosidades del intestino delgado y que se normaliza al retirar el gluten de la dieta” (15), y estableció los primeros criterios para el diagnóstico de la EC, que precisaba tres biopsias para su diagnóstico: a) Mucosa yeyunal anormal al tomar dieta que contiene gluten; b) Normalización de la estructura de las vellosidades al tomar dieta sin gluten (DSG) (2 años); c) Deterioro de la mucosa al reintroducir el gluten.

Tras la definición de los primeros criterios diagnósticos, se describieron marcadores serológicos implicados en la EC. En 1972, Burgin-Wolf (16) describió un test de inmunofluorescencia para la determinación de Anticuerpos Anti-Gliadina (AAG). Posteriormente, Chorzelsi y cols. (17) en 1984 describieron un nuevo marcador inmunológico más sensible y específico, los Anticuerpos Anti-Endomisio (EMA). Mäki y cols. (18) en ese mismo año definieron los Anticuerpos Anti-Reticulina (AAR), de uso más limitado debido a su menor sensibilidad y especificidad.

Estos criterios suponían un periodo de tiempo excesivamente largo para realizar el diagnóstico, por ello en el congreso en Budapest de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), celebrado en 1989, se plantearon

unos nuevos criterios diagnósticos que fueron publicados al año siguiente (19). Ya no era necesario realizar las tres biopsias intestinales en todos los casos. En los niños sintomáticos, con una biopsia intestinal compatible con EC y una respuesta clínica a la DSG en pocas semanas, era suficiente para establecer el diagnóstico. Los criterios diagnósticos clásicos propuestos en 1969 se reservaban para los niños menores de dos años y para los pacientes con un diagnóstico inicial dudoso. En los pacientes asintomáticos era necesaria una segunda biopsia intestinal para constatar la recuperación de la arquitectura intestinal tras la retirada del gluten de la dieta.

En los últimos años, tras la identificación de los anticuerpos Anti-Endomisio (EMA) (17) y posteriormente del auto-antígeno de la EC, la Transglutaminasa de los tejidos (anti-TG2) (20), se ha cuestionado la necesidad de realizar la biopsia intestinal en todos los pacientes con sospecha de EC (21), ya que existe una correlación de hasta el 99% entre los títulos altos de los anti-TG2 y la atrofia vellositaria. Por este motivo, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), en el congreso celebrado en Estambul en 2010, determinó unos nuevos criterios para establecer el diagnóstico de EC sin necesidad de biopsia intestinal, que fueron publicados en enero de 2012 (22). Según estas recomendaciones, es posible realizar el diagnóstico de la EC sin necesidad de biopsia intestinal en los pacientes que presenten: a) síntomas de EC; b) anti-TG2 10 veces por encima del valor de normalidad para el laboratorio; c) EMA positivo; d) HLA de clase II compatible con EC.

1.1.2. Definición de enfermedad celiaca

La ESPGHAN, en las guías publicadas en 2012 (22), establece en sus recientes guías una nueva definición de la EC. En el momento actual se considera que la EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolaminas

relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes de gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y enteropatía.

1.1.3. Epidemiología

La EC ha sido descrita mayormente en sujetos de raza caucásica y es aproximadamente dos veces más frecuente en la mujeres que en los hombres, tanto en series pediátricas como de adultos (23).

Inicialmente, en los años cincuenta, la prevalencia de la EC oscilaba entre 1:4000 y 1:8000; no obstante, en esta época, el diagnóstico se basaba en la presencia de síntomas clínicos sugestivos de malabsorción intestinal. Posteriormente, tras el conocimiento de las formas asintomáticas de la enfermedad y el desarrollo de técnicas de laboratorio para la detección de posibles celíacos mediante los anticuerpos específicos de la EC -AAG, AAR y EMA-, la prevalencia de la enfermedad aumentó tanto en Europa como en Estado Unidos (EE.UU). Un estudio de cribado realizado en Suecia observó un incremento de la prevalencia de la enfermedad de 1:10.000 a 1:300 (24).

En la actualidad, la utilización para el diagnóstico de la determinación de los anti-TG2, método inmunológico con una sensibilidad y especificidad superior a las de otros marcadores y con un coste mucho menor, ha permitido la realización de test diagnósticos a grandes grupos de población. La prevalencia actual puede exceder a 1:100 en la mayoría de las poblaciones estudiadas, independientemente de la edad. (*Figura 1*) (25).

Figura 1: Mapamundi sobre la prevalencia de EC (25)

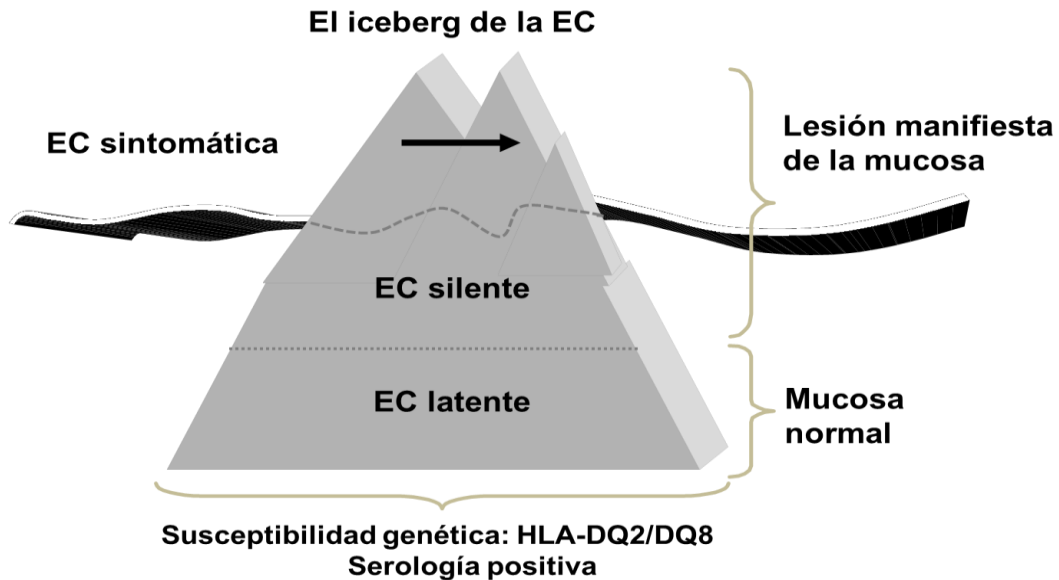


Como podemos ver en la Figura 1, la geo-epidemiología de la EC varía ampliamente en las diferentes regiones del mundo estudiadas. La prevalencia en Europa, América y zona Mediterránea de África es muy superior a la del continente asiático o África subsahariana. Estas diferencias pueden ser explicadas tanto por la distribución mundial de los alelos de susceptibilidad HLA como por la variabilidad cultural en el consumo de gluten (26). De este modo, en países como Japón o Filipinas, donde la frecuencia del HLA DQ2 en la población general es muy baja, prácticamente no se diagnostica EC (25), mientras que entre la población saharauí, donde el 40% es portador del HLA DQ2 (26) y hay una ingesta rica en cereales, se diagnostica la EC hasta en el 5% de la población (27).

Parece difícil establecer la prevalencia real de una enfermedad que puede debutar en cualquier época de la vida y que tiene tan variada gama de expresiones clínicas. En 1996, Catassi (28) publicó el primer artículo que demostró la verdadera dimensión de la EC en la población general y usó el modelo del iceberg (*Figura 2*) para explicar las distintas formas de presentación de la sensibilidad al gluten: sintomática (clásica o atípica), silente o asintomática, latente y potencial (29). Sin embargo, todavía hoy la EC está infradiagnosticada y se estima que puede haber entre cinco y siete casos

sin diagnosticar por cada paciente con EC conocida (28), lo que ha dado lugar a un debate sobre la necesidad de un programa de cribado que sigue aún sin resolver (25).

Figura 2: Modelo de iceberg en la EC. Adaptada de <http://www.medscape.com>



En España se han publicado cuatro estudios epidemiológicos poblacionales que han mostrado una prevalencia de 1:220 en niños de entre diez y doce años de edad en Madrid (30), 1:389 en población general de Asturias (31), 1:118 en niños de tres años del País Vasco (32) y 1:370 en donantes de sangre de Madrid (33). Además, recientemente se ha publicado el registro español de EC pediátrica en el que se estima una tasa de incidencia de 7,9 casos de EC por cada 1000 recién nacidos vivos y de 54 casos por cada 100.000 persona/año (34).

1.1.4. Etiopatogenia

La EC es una enfermedad multifactorial inmunomediada que depende de la presencia de factores genéticos, ambientales e inmunológicos para su desarrollo (22). La

interacción de factores genéticos y ambientales lleva a la pérdida de la tolerancia al gluten y al desarrollo de una lesión intestinal con repercusión clínica y funcional variable, que se caracteriza por el aumento de los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia, la pérdida de las vellosidades intestinales, la remodelación de la mucosa y la presencia de anti-TG2.

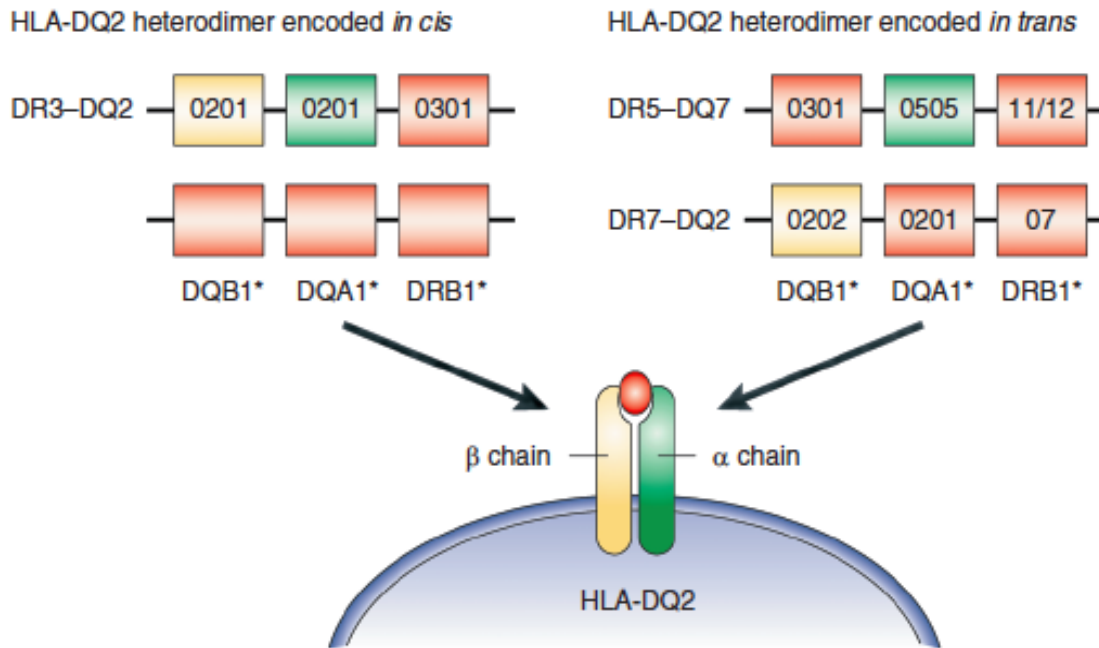
1.1.4.1. Factores genéticos

La susceptibilidad a la EC está fuertemente relacionada con las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), cuyos genes se sitúan en el brazo corto del cromosoma 6 y codifican proteínas que se expresan en la superficie celular participando en el proceso de presentación de antígenos para la activación de linfocitos T. Las moléculas de HLA de clase II se expresan en linfocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos y están compuestas por un heterodímero que consta de una cadena alfa y una cadena beta.

Aproximadamente el 95% de los enfermos celíacos expresan el dímero HLA-DQ2, compuesto por una cadena alfa tipo DQA1*05 y una cadena beta tipo DQB1*02 (35), pudiendo estar codificado en *cis* por el haplotipo DR3-DQ2.5 o en *trans* en heterocigotos portadores de los haplotipos DR5-DQ7 y DR7-DQ2.2 (*Figura 3*). Estos haplotipos se asocian con un riesgo más elevado de desarrollar la EC (36)

La gran mayoría de pacientes con EC que carecen de HLA-DQ2 son portadores de la variante DQ8, presente en el haplotipo formado por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302 (37), pero existe un pequeño porcentaje de pacientes que no portan DQ2 ni DQ8. Sin embargo se ha observado que estos pacientes tienen al menos uno de los dos alelos que codifican para la molécula DQ2 (DQA1*05 ó DB1*02) (38)

Figura 3: Haplotipo DQ2 en cis (izquierda) y trans (derecha) (38)



A pesar de que la mayoría de los pacientes celíacos tienen HLA DQ2 ó DQ8, alrededor de un 30% de los individuos no celíacos portan este HLA, por lo que otros factores genéticos deben estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar 39 loci de susceptibilidad fuera de la región HLA, que también se asocian de forma significativa a la EC. Estas regiones contienen genes relacionados con la respuesta inmune y se asocian también a otras enfermedades inmunomediadas como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la tiroiditis autoinmune (39). Sin embargo, se ha estimado que la contribución individual de cada una de estas regiones en la susceptibilidad genética a la EC es pequeña y, de forma conjunta, estas regiones únicamente explicarían el 5% de la genética de la EC (40)

INTRODUCCIÓN

1.1.4.2. Factores ambientales: el papel del gluten

El gluten es un conjunto de proteínas insolubles en agua, localizado en el núcleo de algunos cereales: trigo, cebada y centeno. Incluye dos familias de proteínas: las solubles en soluciones ácidas, llamadas *gluteninas*; y las solubles en alcohol, denominadas *gliadinas* (trigo), *hordeínas* (cebada) y *secalinas* (centeno) (41). Las gluteninas se subdividen en proteínas de bajo y alto peso molecular, mientras que las gliadinas se subdividen en fracciones α , β , γ y ω (42, 43) (*Tabla 1*).

El conjunto de estas proteínas recibe el nombre genérico de prolaminas por compartir una secuencia de aminoácidos repetitiva con elevado contenido en glutamina y prolina (41). A causa de su riqueza en prolina, las prolaminas son resistentes a la degradación proteolítica por las enzimas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo, incluso en individuos no celíacos (44). Como resultado, permanecen sin digerir en el intestino péptidos de gran tamaño, capaces de poner en marcha una respuesta del sistema inmune que finalmente desencadena la enfermedad (45).

Tabla 1: Clasificación de las prolaminas. Adaptada según Chirido (43)

	Prolaminas				
	Gliadinas (monoméricas)			Gluteninas (poliméricas)	
Trigo	ω -gliadinas	α/β -gliadinas	γ -gliadinas	Bajo peso molecular (LMW)	Alto peso molecular (HMW)
Cebada	C-hordeínas		γ -hordeínas	B-hordeínas	D-hordeínas
Centeno	ω -secalinas			LMW-secalinas	HMW-secalinas

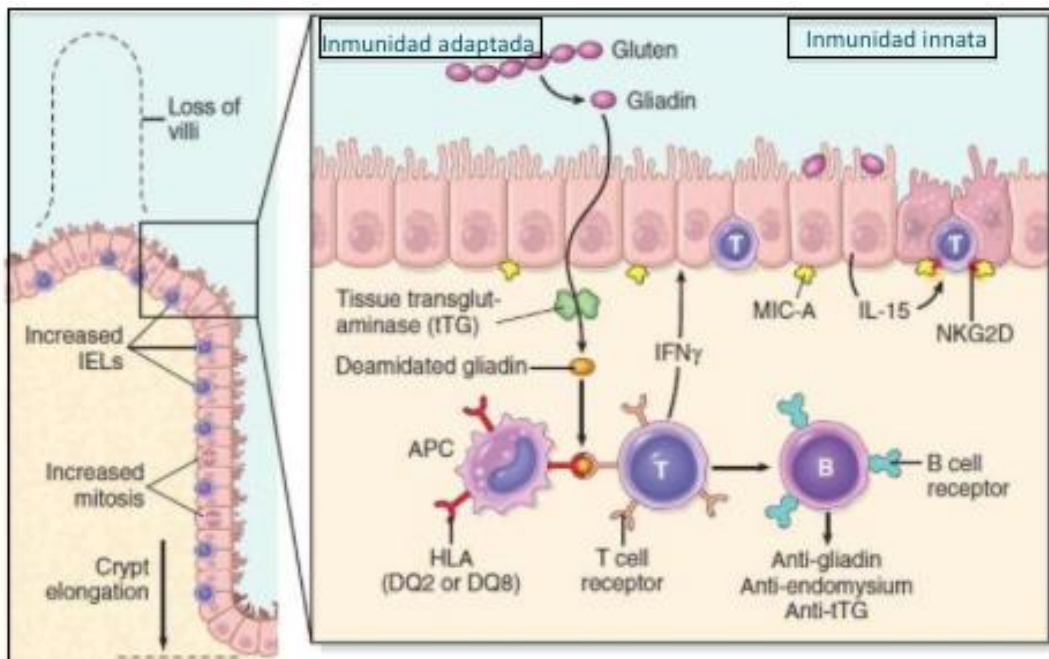
El gluten es el factor ambiental más importante en la EC, pero por sí solo no es suficiente para el desarrollo de la atrofia vellositaria. De hecho, sólo el 4% de la

población HLA-DQ2 y DQ8 que ingiere gluten desarrolla la enfermedad (46). No está claro qué otros estímulos o factores pueden desencadenar la activación de los linfocitos intraepiteliales, aunque se cree que las infecciones en la infancia, el parto por cesárea y factores que modifican la microbiota como el uso de antibióticos o de inhibidores de la bomba de protones, podrían inducir una respuesta de estrés a nivel intestinal responsable de la atrofia vellositaria (47)

1.1.4.3. Factores inmunológicos (Figura 4)

La forma en la que el gluten da lugar a la lesión celíaca ha sido objeto de controversia a lo largo de los años. No obstante, en la actualidad existe unanimidad en aceptar que en la EC existe un desorden intestinal causado por una inapropiada respuesta inmune a la ingesta del gluten del trigo, centeno o cebada.

Figura 4: Respuesta inmunológica de la EC. Adaptado de SlideShare: Patología anatómica de enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y diverticulitis.



1.1.4.3.1. Respuesta inmune adaptativa

En primer lugar, el gluten es fraccionado por las endopeptidasas intestinales en péptidos de menor tamaño que penetran en la lámina propia por una vía paracelular (*tight junction*) y transcelular. Una vez en la lamina propia, una enzima intestinal denominada transglutaminasa tisular (TG2) transforma los residuos de glutamina presentes en el gluten, mediante un proceso de desamidación, en residuos de glutamato cargados negativamente. Posteriormente, las moléculas de HLA-DQ2 y DQ8, presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos de la mucosa intestinal de los individuos predispuestos, y con afinidad para unirse a péptidos con carga negativa, se unen a los péptidos de gluten desamidados (48). Los linfocitos CD4+ de la lámina propia reconocen estos péptidos de gluten unidos a las moléculas HLA DQ2 o DQ8, induciendo una respuesta inmunológica, que por una parte favorece la activación y proliferación de los linfocitos CD8+ citotóxicos intraepiteliales (LIE), responsables de la lesión de la mucosa intestinal y, por otra, desencadena la producción de anti-TG2 por parte de los linfocitos B.

1.1.4.3.2. Respuesta inmune innata

La evidencia actual sugiere que algunos péptidos de gluten podrían ser transportados hasta la lámina propia de la mucosa del intestino delgado y ocasionar daño epitelial directo sin implicación de las células CD4+ (49), además de activar a los monocitos y células dendríticas de la lámina propia (50). El mecanismo de acción viene condicionado por la expresión de interleucina 15 (IL-15), uno de los componentes de la inmunidad innata, que contribuye a reprogramar los LIE en células *natural killer* (NK) con capacidad de destruir la célula epitelial mediante la producción de interferón gamma (INF γ) y proteínas citolíticas (51, 52).

1.2. FORMAS FENOTÍPICAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EC es una patología común pero frecuentemente no diagnosticada, debido a la variabilidad en su forma de presentación clínica y de sus síntomas (53). En los últimos años se han publicado un número significativo de guías diagnósticas en un intento de difundir el método diagnóstico, sensibilizar al profesional y aumentar el número de personas diagnosticadas (22, 54, 55).

1.2.1. Formas de presentación

En las últimas guías publicadas en 2012 por la ESPGHAN (22), se establece la clasificación de las diferentes formas de presentación, que vienen definidas por:

- *EC Sintomática:* puede cursar con signos y síntomas gastrointestinales (ej., diarrea crónica) o extraintestinales (ej., anemia, neuropatía, alteración en la mineralización ósea).
- *EC Silente:* presenta anticuerpos específicos de la enfermedad, HLA DQ2 o DQ8 y una lesión intestinal compatible con la enfermedad, pero no presenta ningún síntoma.
- *EC Latente:* presenta HLA DQ2 o DQ8 pero sin enteropatía, en un paciente que ha padecido una enteropatía gluten dependiente en algún momento de su vida. El paciente puede o no tener síntomas o anticuerpos específicos.
- *EC Potencial:* presenta anticuerpos específicos de la enfermedad, HLA DQ2 o DQ8, pero la arquitectura intestinal es normal.

1.2.2. Manifestaciones clínicas

Hasta la introducción de los AGA y EMA, únicamente se diagnosticaba a pacientes con clínica típica de malabsorción intestinal, diarrea, desnutrición, dolor y distensión abdominal (56); además era considerada un enfermedad pediátrica. Sin embargo, la introducción de los marcadores serológicos ha permitido realizar el diagnóstico a aquellos pacientes con clínica atípica o asintomáticos, y actualmente, en algunos centros, el número de enfermos celíacos diagnosticados entre los 30 y 50 años supera a los de edad pediátrica (57).

Según los nuevos criterios de la ESPGHAN, se incluyen los siguientes signos y síntomas como forma de presentación de la EC:

Tabla 2: Síntomas y signos en niños y adolescentes con EC (22)

Manifestación clínica	Porcentaje
Anemia ferropénica	3-16
Anemias de otro tipo	3-23
Anorexia	8-35
Pérdida de peso	6-60
Distensión abdominal	10-39
Dolor abdominal	8-90
Vómitos	26-33
Flatulencia	5
Diarrea	12-75
Talla baja o fallo de crecimiento	19-31
Irritabilidad	10-14
Aumento de transaminasas	5
Fatiga crónica	7
Fallo de medro	48-89
Estreñimiento	4-12
Hábito intestinal irregular	4-12

Los síntomas y signos de presentación de la enfermedad permiten clasificar a la enfermedad en:

- *EC Clásica*: se caracteriza por un síndrome de malabsorción que asocia diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o fallo de crecimiento. Además también es frecuente observar pérdida de masa muscular, falta de apetito, anemia, distensión abdominal e irritabilidad (58). Este patrón es visto más frecuentemente en la edad pediátrica y es excepcional en el adulto (59).
- *EC Atípica o no clásica*: se refiere a aquellos pacientes con EC que bien pueden presentar síntomas y signos gastrointestinales no asociados a la malabsorción intestinal como estreñimiento, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal o hipertransaminasemia; o bien presentan síntomas extra-intestinales como anemia, fallo de crecimiento, aftas recurrentes, disfunción tiroidea, síntomas neurológicos, depresión, trastornos de la fertilidad, alteración en la mineralización ósea o trastornos de la piel (60). Esta forma de presentación clínica es más frecuente en el adulto (59), aunque cada vez se observa más en los pacientes diagnosticados en la edad pediátrica (61).

1.2.3. Grupos de riesgo y condiciones asociadas a la EC

Se considera grupos de riesgo a aquellos grupos de personas con una prevalencia de EC superior a la que correspondería por azar, considerando una prevalencia estimada de EC en la población general de alrededor del 1% (62), independientemente de la presencia de síntomas.

Según la ESPGHAN (22), se debería realizar un cribado de EC a las personas pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- Familiares de primer grado de pacientes con EC
- Déficit de IgA
- Cromosomopatías:
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de William
- Enfermedades autoinmunes:
 - Diabetes tipo 1
 - Artritis idiopática juvenil
 - Enfermedad tiroidea autoinmune
 - Hepatitis autoinmune
 - Nefropatía por IgA
 - Miocarditis autoinmune
 - Enfermedad de Addison
 - Síndrome de Sjögren

1.2.4. Otras patologías asociadas a la ingesta de gluten

1.2.4.1. Dermatitis Herpetiforme

La Dermatitis Herpetiforme (DH) es una enfermedad mediada por la ingesta de gluten, en la que existen unos depósitos subdérmicos de IgA y de anticuerpos contra la transglutaminasa epidérmica (TG3) en la papilas cutáneas. Además, independientemente de la presencia de los síntomas gastrointestinales, cerca del 75% de los pacientes presentan la atrofia vellositaria característica de la EC (63). Comparte con

la EC los mismos haplotipos DQ2 y DQ8 del sistema HLA y los marcadores serológicos: AGA, EMA y anti-TG2 (64).

Clínicamente se caracteriza por la presencia de pápulas pruriginosas, de distribución bilateral y simétrica y predominio sobre todo en las zonas de extensión de rodillas y codos, pero también en la espalda, glúteos, hombros, antebrazos, cara, nuca y cuero cabelludo.

El tratamiento se basa en la realización de una dieta sin gluten de por vida. Las lesiones cutáneas suelen desaparecer en las semanas siguientes al inicio de la dieta.

1.2.4.2. Ataxia relacionada con el gluten

La ataxia relacionada con el gluten (AG) es un tipo de ataxia cerebelar causada por la exposición al gluten en pacientes susceptibles. Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de daño cerebelar, que afecta principalmente a las células de Purkinje y que resulta en un cuadro de ataxia. Se ha identificado AGA en suero, así como depósitos de anti-TG2 y anticuerpos contra la transglutaminasa cerebral (TG6) (65).

Actualmente se recomienda que ante cualquier ataxia cerebelar progresiva, se realice una determinación de AGA, Anti-TG2 y Anti-Transglutaminasa 6 si está disponible. Además, se puede completar el estudio con una biopsia intestinal (65).

El tratamiento se basa en una dieta sin gluten de por vida. Sin embargo, el grado de mejoría dependerá del tiempo transcurrido entre el inicio de la ataxia y el de la dieta, pues si en el momento del diagnóstico ya se ha producido una pérdida notable de las células de Purkinje, la respuesta a la retirada del gluten será pobre (66).

1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC se basa en los marcadores serológicos, marcadores genéticos (HLA) y hallazgos histológicos de la mucosa intestinal. Además, es importante tener en cuenta los síntomas y signos clínicos del paciente, descritos en el apartado anterior, pues su presencia o ausencia modificará el abordaje diagnóstico (22). Por último, es imprescindible que el paciente esté consumiendo como mínimo 10-15 gramos de gluten para hacer el diagnóstico. La instauración de la DSG conduce al cese de los mecanismos patogénicos de la enfermedad y por consiguiente a la desaparición de los síntomas, marcadores serológicos y anatomopatológicos (67).

1.3.1. Marcadores serológicos

Generalmente, los marcadores serológicos utilizados en el diagnóstico de la EC son de tipo inmunoglobulina A (IgA), por lo tanto es importante medir los niveles de la IgA ante la sospecha de EC. El déficit de IgA ocurre aproximadamente en el 3% de los enfermos celíacos (22). En estos pacientes, los marcadores serológicos del tipo IgA serán indetectables, por lo que ante la sospecha diagnóstica de celiaquía, se deberán determinar marcadores de tipo inmunoglobulina G (IgG), con la desventaja de poseer una menor sensibilidad y especificidad que los del tipo IgA (68).

1.3.1.1. Anticuerpos antigliadina (AGA)

Los AGA fueron la primera herramienta serológica útil en el diagnóstico de la EC. Se dirigen contra los determinantes antigénicos de la gliadina y se pueden determinar mediante la técnica ELISA en el suero de los pacientes con EC. Sus niveles están influidos por la edad del paciente, de forma que los niveles son más elevados en

los pacientes menores de dos años, disminuyendo su valor diagnóstico en niños mayores y en adultos (69).

La sensibilidad y especificidad de los AGA se encuentra entre el 80 y el 90%, pero tienen un valor predictivo positivo muy bajo, inferior al 30%, por lo que actualmente su uso es muy limitado (70-72).

1.3.1.2. Anticuerpos antigliadina desamidada (DGP)

Los DGP, desarrollados recientemente, surgieron en un intento de mejorar la eficiencia de los clásicos AGA. Se dirigen contra la fracción desamidada de la gliadina tras haber sido procesada por la TG2 (73) y son determinados en el suero del paciente por la técnica ELISA.

A pesar de que los DGP presentan una sensibilidad y especificidad superior a la de los AGA, se consideran menos fiables que los EMA y los anti-TG2 (74, 75), excepto en los niños menores de dos años, en los que tienen una mayor sensibilidad (22).

1.3.1.3. Anticuerpos antiendomiso (EMA)

Estos marcadores serológicos se basan en la detección mediante inmunofluorescencia indirecta de la TG2 sobre esófago de mono (17). Presentan una sensibilidad y especificidad superiores al 95% (72); sin embargo, son caros, técnicamente complejos y su interpretación es subjetiva; por lo tanto, no se utilizan como primera línea en el diagnóstico, sino como prueba de confirmación en pacientes con sospecha clínica de EC y anti-TG2 positivos.

1.3.1.4. Anticuerpos antitransglutaminasa (Anti-TG2)

El aislamiento e identificación de la TG2, principal autoantígeno responsable de la EC (20), permitió el desarrollo de técnicas ELISA, basadas inicialmente en transglutaminasa de cobaya (76) y posteriormente en transglutaminasa recombinante humana (77), para la detección y cuantificación de los anticuerpos antiTG2.

Los anti-TG2 tienen una sensibilidad y especificidad superior al 90%, similar a la de los EMA, pero con un coste inferior y con una técnica más fácil de realizar, por lo que en la actualidad son la primera opción para el diagnóstico de la EC (22).

A pesar de su elevada especificidad, se han descrito niveles bajos de anti-TG2 en sujetos sin EC que padecen enfermedades autoinmunes (78), infecciones (79), lesión miocárdica (80), enfermedad hepática (81) y psoriasis (82).

1.3.2. Marcadores genéticos

Como ya se ha citado previamente, existe una fuerte predisposición genética para el desarrollo de la EC, de tal forma que aproximadamente el 95% de los enfermos celíacos expresan el HLA DQ2 y el 5% restante el DQ8 (35, 37).

La sensibilidad del HLA DQ2 y DQ8 es del 96%. Contrariamente, su especificidad es baja, pues se presenta hasta en el 30% de la población sana; sin embargo, es destacable su elevado valor predictivo negativo (>99%). Por este motivo su mayor utilidad en el diagnóstico es la de excluir la EC en individuos que no portan los genotipos asociados (83-85).

Recientemente se ha establecido una asociación entre el genotipo HLA y el riesgo de desarrollar la EC (85) (*Tabla 3*). Los pacientes con HLA-DQ2 homocigoto (DR3-DQ2.5/DR3-DQ2.5) y heterocigoto (DR3-DQ2.5/DR7-DQ2.2) tienen más riesgo

de desarrollar la EC. Hay que destacar asimismo que los pacientes que expresan únicamente el alelo DR7-DQ2.2 (llamado “medio DQ2”) también tienen riesgo de EC.

Tabla 3: Descripción y nomenclatura de las moléculas HLA-DQ asociadas a la EC (85)

Molécula HLA-DQ	Codificado por:		Riesgo de EC	Haplotipo <i>cis</i>
	DQA1*	DQB1*		
HLA-DQ2.5	05	02	Alto	<i>DR3DQ2</i>
HLA-DQ2.2	02	02	Bajo	<i>DR7DQ2</i>
HLA-DQ2.3	03	02	Bajo	
HLA-DQ7.5	05	03:01	Muy bajo	<i>DR5DQ7</i>
HLA-DQ8	03	03:02	Bajo	<i>DR4DQ8</i>
HLA-DQ8.5	05	03:02	Bajo	

1.3.3. Hallazgos histopatológicos en la mucosa intestinal

Las características histopatológicas clásicas de la enteropatía celíaca son: atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas, aumento de los LIE por encima de 40 por cada 100 células epiteliales y aumento de las células mononucleares de la lámina propia (86). Las alteraciones más importantes tienen lugar en el duodeno y en el yeyuno proximal mientras que, al avanzar a lo largo del intestino, van disminuyendo. Estas lesiones de la mucosa son parcheadas en algunos pacientes por lo que, para hacer el diagnóstico, se aconseja la obtención de al menos cuatro biopsias de la segunda porción de duodeno y al menos una de bulbo duodenal (87, 88).

La lesión de la mucosa intestinal se inicia con un aumento de los LIE, que es el primero y más sensible efecto del gluten. Los LIE son fácilmente identificados mediante tinción con hematoxilina-eosina y la presencia de más de 25 linfocitos por cada 100

INTRODUCCIÓN

enterocitos superficiales o situados en la parte superior de la cripta es considerada como un incremento significativo (89).

Los enterocitos no muestran alteración en las fases iniciales o latentes de la enfermedad; sin embargo, cuando existe un daño severo, se producen lesiones intracelulares con aumento de la vacuolización citoplasmática, incremento en el número de lisosomas, hinchazón y disrupción parcial de las mitocondrias con exceso de ribosomas libres. También se observa una alteración del borde en cepillo y una pérdida de la polaridad, lo que hace que adopte un aspecto de epitelio pseudo-estratificado (90). La pérdida de los enterocitos desencadena de forma progresiva una atrofia de las vellosidades intestinales y, como compensación, las criptas incrementan el número de mitosis, provocando una hiperplasia críptica. Se considera atrofia vellositaria cuando el cociente vellosidad/cripta es inferior a 2,5 en cuatro o más criptas paralelas (91).

Existen tres clasificaciones histológicas para la EC: Marsh (92), Marsh-Oberhuber (93) y Corazza (94). Actualmente, la más aceptada de las tres es la clasificación de Marsh-Oberhuber, que ha integrado la fisiopatología de la EC con las alteraciones histológicas. Según esta clasificación las lesiones se describen de la siguiente forma (Tabla 4 y Figura 5):

Tabla 4: Clasificación anatomopatológica de las lesiones intestinales (93)

	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3a	Tipo 3b	Tipo 3c	Tipo 4
LIE*	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Criptas	Normal	Normal	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Normal
Vellosidades	Normal	Normal	Normal	Atrofia leve	Atrofia moderada	Ausentes	Ausentes

*LIE por cada 100 células epiteliales; > 25/100 células epiteliales según las recientes guías diagnósticas (22).

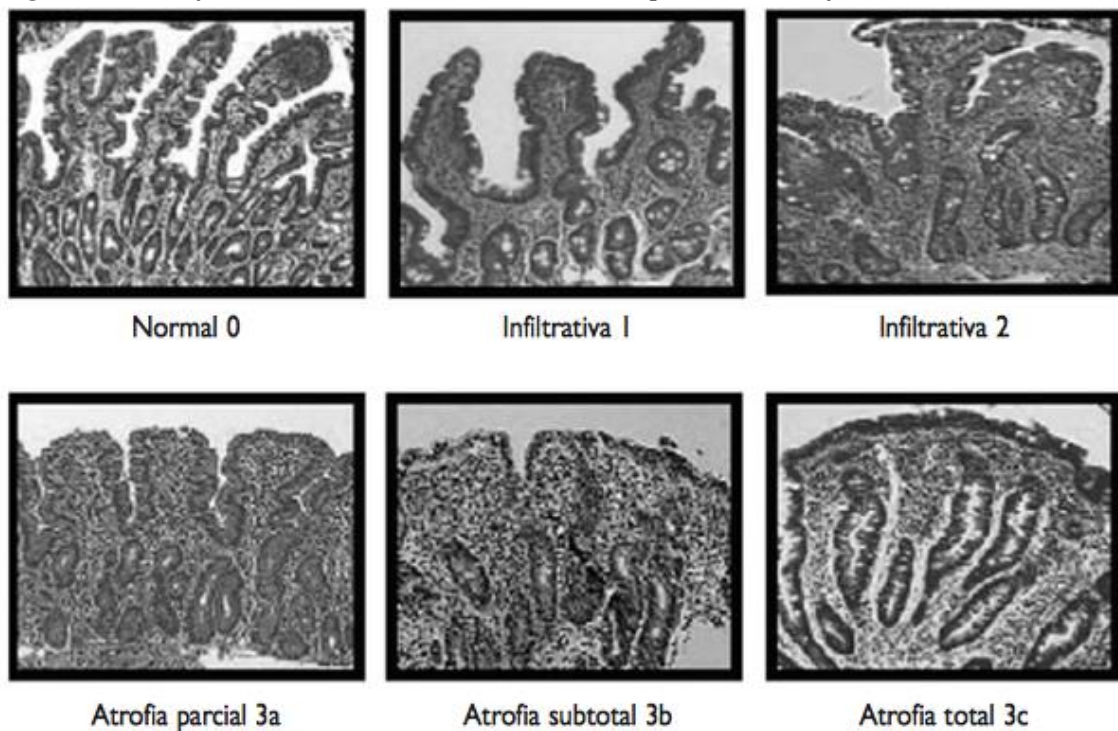
↑↑↑: hipertrofia de criptas.

- *Tipo 0, preinfiltrativa:* se corresponde con una mucosa normal. Se puede encontrar en pacientes con EC potencial o dermatitis herpetiforme, independientemente de la presencia de anticuerpos.
- *Tipo 1, infiltrativa:* la arquitectura de la mucosa es normal, pero existe un aumento de los LIE. Esta lesión ha sido descrita en pacientes con dermatitis herpetiforme, en pacientes con EC, en sus familiares de primer grado y tras la provocación con gluten de pacientes celíacos.
- *Tipo 2, hiperplásica:* además del incremento de los LIE en el epitelio de superficie y en las criptas, son características unas criptas hiperplásicas profundas a lo largo de la mucosa intestinal. La altura de las vellosidades es normal. Se puede ver en la dermatitis herpetiforme y en los pacientes celíacos, sobre todo tras la provocación con gluten.
- *Tipo 3, destructiva/atrofia (mucosa plana):* es la lesión clásica de la EC. Este tipo de lesión ha sido subdividida para poder ser usada con fines diagnósticos:
 - *Tipo 3a:* se caracteriza por un leve o moderado acortamiento y achatamiento de parte de las vellosidades, un incremento de la altura de las criptas y un aumento en los LIE por encima de 40 por cada 100 células epiteliales.
 - *Tipo 3b:* presenta un marcado acortamiento de casi la totalidad de las vellosidades junto con el alargamiento de las criptas y el aumento de los LIE.
 - *Tipo 3c:* se define por una mucosa plana, con desaparición total de las vellosidades junto con una gran hiperplasia de las criptas y aumento de los LIE

INTRODUCCIÓN

- *Tipo 4, hipoplásica:* se trata de una lesión rara que se caracteriza por una mucosa plana pero con una altura normal de las criptas y un número normal de LIE. Puede presentar depósitos de colágeno en la mucosa y submucosa. Es un estadio final de la lesión y se puede dar en aquellos pacientes que no responden a la retirada de la dieta.

Figura 5: Clasificación de Marsh-Oberhuber. Adaptado de la referencia (95)



Por último, es importante destacar que la atrofia vellositaria no es patognomónica de la EC, pudiendo aparecer igualmente en otras enfermedades como infecciones por rotavirus, alergia a la proteína de la leche de vaca, enteropatías autoinmunes, giardiasis, tuberculosis, enfermedad de Crohn o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (22).

1.3.4. Guías diagnósticas

Hasta el año 2012 (22), el diagnóstico de certeza de la EC sólo se podía establecer mediante la realización de una biopsia intestinal que confirmara la existencia de atrofia intestinal a nivel del duodeno o yeyuno, en presencia de un cuadro compatible y en ausencia de otras causas de atrofia intestinal. Posteriormente en 2012, la ESPGHAN publicó los criterios diagnósticos actuales (22) que incluyen tres diferencias significativas respecto a los criterios diagnósticos previamente aceptados: 1) la determinación del HLA; 2) diferencia a los pacientes asintomáticos pertenecientes a poblaciones de riesgo de desarrollar EC de los pacientes con síntomas sugestivos de celiaquía; 3) se considera la posibilidad de diagnosticar la EC sin la necesidad de realizar biopsia intestinal.

Según los nuevos criterios diagnósticos, es posible realizar el diagnóstico de EC en pacientes sintomáticos, con unos valores de anti-TG2 >10 veces el valor alto de la normalidad, unos EMA positivos y un HLA DQ2 o DQ8. En los pacientes asintomáticos, el diagnóstico de EC siempre deberá ser confirmado mediante biopsia intestinal.

1.4. TRATAMIENTO

1.4.1. Dieta sin gluten (DSG)

La DSG de por vida es el único tratamiento actualmente aceptado para la EC. Se debe realizar una dieta exenta en trigo, centeno, cebada y sus derivados, ya que el gluten, incluso en pequeñas cantidades, puede resultar perjudicial para los pacientes con EC (62). Además, es muy controvertida la exclusión de la avena en la dieta de estos pacientes. A pesar de que existe evidencia que muestra que la avena puede ser ingerida

sin provocar daños en la mucosa intestinal (96, 97), en muchos países no se recomienda su consumo por la preocupación de que se pudiera producir una contaminación cruzada durante su cultivo, transporte y/o molienda. Se considera que un alimento se encuentra libre de gluten cuando contiene menos de 20 ppm y el límite de gluten aceptado como seguro en los celíacos es de 10 mg al día.

La instauración de la DSG supone la desaparición de la sintomatología, la negativización de los marcadores serológicos y la recuperación de la mucosa intestinal. Generalmente, la respuesta clínica suele ser evidente después de unos días de DSG. Los marcadores serológicos presentan una disminución progresiva y suelen ser negativos entre los seis y doce meses de dieta, y la mucosa intestinal, aunque más tardía, debe estar completamente normalizada a los dos años de la dieta (58). Sin embargo, no es infrecuente la persistencia de un cierto grado de linfocitosis intraepitelial, especialmente cuando el paciente realiza transgresiones voluntarias o no intencionadas de la dieta (98).

1.4.2. Adherencia o cumplimentación de la dieta

Una de las principales complicaciones en el tratamiento de la EC es el correcto cumplimiento de la DSG. Es bien conocido que la adherencia a la dieta está directamente relacionada con la educación y la motivación de los pacientes y requiere del apoyo de un equipo sanitario multidisciplinar que incluya gastroenterólogos, dietistas y nutricionistas (99).

No existe un método ideal para analizar el grado de cumplimentación de la dieta. Entre los métodos utilizados en la literatura científica se incluyen cuestionarios estructurados, la biopsia intestinal, la determinación de anticuerpos, la evaluación de la dieta por profesionales médicos o dietistas, e incluso es útil el grado de adherencia informado por el propio paciente (100, 101). No obstante, se están desarrollando nuevas

técnicas para detectar transgresiones dietéticas. Los informes sobre el uso de anticuerpos para detectar péptidos inmunogénicos de gluten en heces y el desarrollo de pruebas de orina representan un cambio del modelo a seguir lejos de los enfoques tradicionales basados en encuestas dietéticas. El desarrollo ulterior de estas herramientas para el uso del paciente tiene el potencial de revolucionar la manera en que los pacientes se acercan a la dieta libre de gluten, ya que pueden confirmar si se ha producido exposición al mismo (102, 103).

El grado de adherencia a la dieta varía ampliamente, con múltiples estudios que muestran una adherencia superior al 50% (104, 105) y otros con unas tasas bajas, inferiores al 50%, sobre todo en los pacientes asintomáticos y en adolescentes (106, 107). Tampoco está claro si la edad en el momento del diagnóstico influye en el grado de cumplimentación, pues aunque parece que los pacientes diagnosticados antes de los cuatro años tienen un mayor grado de adherencia a la dieta (108), otros estudios defienden que los pacientes diagnosticados a edades tempranas presentan un peor cumplimiento dietético (109).

1.4.3. Seguimiento de los pacientes con EC

Los pacientes con EC deben ser valorados regularmente por un equipo multidisciplinar que incluya un médico y un dietista, con el objetivo de evaluar y potenciar la adherencia a la dieta, así como para descartar la aparición de complicaciones. En cada visita se debería realizar una exploración física y monitorizar la antropometría del paciente, detectar la presencia de síntomas y el grado de adherencia a la DSG (110). Además, a pesar de no ser excelentes evaluadores de la cumplimentación dietética, es útil solicitar los anti-TG2 en cada visita, pues su

positividad indica incumplimiento de la dieta. No obstante, su ausencia no confirma la adherencia al tratamiento (111, 112).

1.4.4. Complicaciones de la EC

El desarrollo de complicaciones en los pacientes celíacos se ha relacionado con el grado de adherencia a la dieta. A pesar de que aún no se conoce con certeza, se cree que la falta de cumplimentación de la DSG puede contribuir al desarrollo de otras enfermedades autoinmunes como la DM1 y la tiroiditis autoinmune, el desarrollo de osteoporosis y la infertilidad (113). El riesgo de padecer una neoplasia del tracto gastrointestinal también se encuentra aumentado en los pacientes celíacos, sin embargo este riesgo se iguala al de la población sana a los cinco años del diagnóstico (114).

Otra complicación en la evolución de la celiacía es la persistencia de la atrofia vellositaria. La causa más común de la persistencia de la lesión histológica es la ingesta de gluten ya sea de forma intermitente o continuada (54). Rechazada la causa alimentaria, se debe valorar la presencia de otras patologías concomitantes (infecciosa, sobrecrecimiento bacteriano, enteropatía alérgica o autoinmune, inmunodeficiencia, enfermedad de Crohn) (115). Tras ser descartadas otras causas, se incrementa la probabilidad de presentar una EC refractaria.

Se define la *EC refractaria* como la persistencia de atrofia vellositaria con presencia de síntomas clínicos de malabsorción tras doce meses de DSG (116). Su prevalencia se estima entre el 1 y 2% de los pacientes celíacos. Se caracteriza por la ausencia (EC refractaria tipo 1) o presencia (EC refractaria tipo 2) de LIE aberrantes, esta última con peor pronóstico, pues se relaciona con el linfoma de células T asociado a enteropatía. Su tratamiento se basa en la estricta DSG asociado a inmunosupresión o quimioterápicos (115).

1.5.PATOLOGÍA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

La asociación entre la EC y los trastornos del metabolismo óseo es conocida incluso desde antes que se determinara el origen y el tratamiento de la celiaquía (117, 118). Posteriormente, el desarrollo de técnicas no invasivas para valorar la densidad mineral ósea (DMO) ha permitido demostrar que la gran mayoría de los pacientes diagnosticados de EC, tanto en la edad pediátrica como en los adultos, presentan una pérdida de la masa ósea (119). La alteración en la mineralización ósea es considerada actualmente como una de las complicaciones extraintestinales más prevalentes en la EC (120).

Antes de centrarnos en cómo afecta la EC al hueso, es importante recordar la fisiología y fisiopatología del tejido óseo.

1.5.1. Generalidades sobre el hueso

1.5.1.1. Fisiología del hueso

Durante la gestación y los primeros años de la vida se produce el modelado de los huesos a través de dos procesos: la osificación intramembranosa y la osificación endondral. La osificación intramembranosa, característica de los huesos planos, se inicia por la transformación de células mesenquimales en osteoblastos, que producen la matriz osteoide. La osificación endondral, por el contrario, requiere inicialmente un molde cartilaginoso que posteriormente es invadido por vasos sanguíneos que permiten sustituir el cartílago por tejido óseo (121).

Inicialmente, la estructura ósea es plexiforme y debe ser reemplazada por hueso laminar. La sustitución del hueso plexiforme por laminar, la adaptación a la sobrecarga mecánica y la reparación de las lesiones por fatiga se producen por un proceso denominado remodelado óseo, en el que se suceden dos fenómenos:

- Resorción ósea: realizada por los osteoclastos, que se adhieren a la superficie del hueso y secretan ácido y enzimas hidrolíticas que destruyen el hueso, liberando mineral óseo y fragmentos de colágeno (122).
- Formación ósea: iniciada por los osteoblastos que sintetizan colágeno tipo I y otras proteínas como osteocalcina y que forman tejido osteoide, el substrato orgánico sobre el que se produce la mineralización ósea (123).

El proceso de remodelado óseo debe mantener un balance de masa ósea positivo hasta aproximadamente los 30 años de edad, cuando se alcanza el pico de masa ósea, es decir, la máxima masa ósea obtenida por el individuo. Por otro lado, el pico de masa ósea depende de factores genéticos, hormonales (mayor en el hombre que en la mujer), raciales (mayor en la raza negra) y exógenos (actividad física, alcohol y tabaco). A partir de los 30-35 años, los ciclos de remodelado ocasionan una pequeña deficiencia responsable de la pérdida paulatina y fisiológica de la masa ósea (121).

1.5.1.2. Factores que intervienen en el tejido óseo

En el control de la biología del tejido óseo intervienen los siguientes factores: estímulos mecánicos, hormonas y factores humorales de acción local.

1.5.1.2.1. Estímulos mecánicos

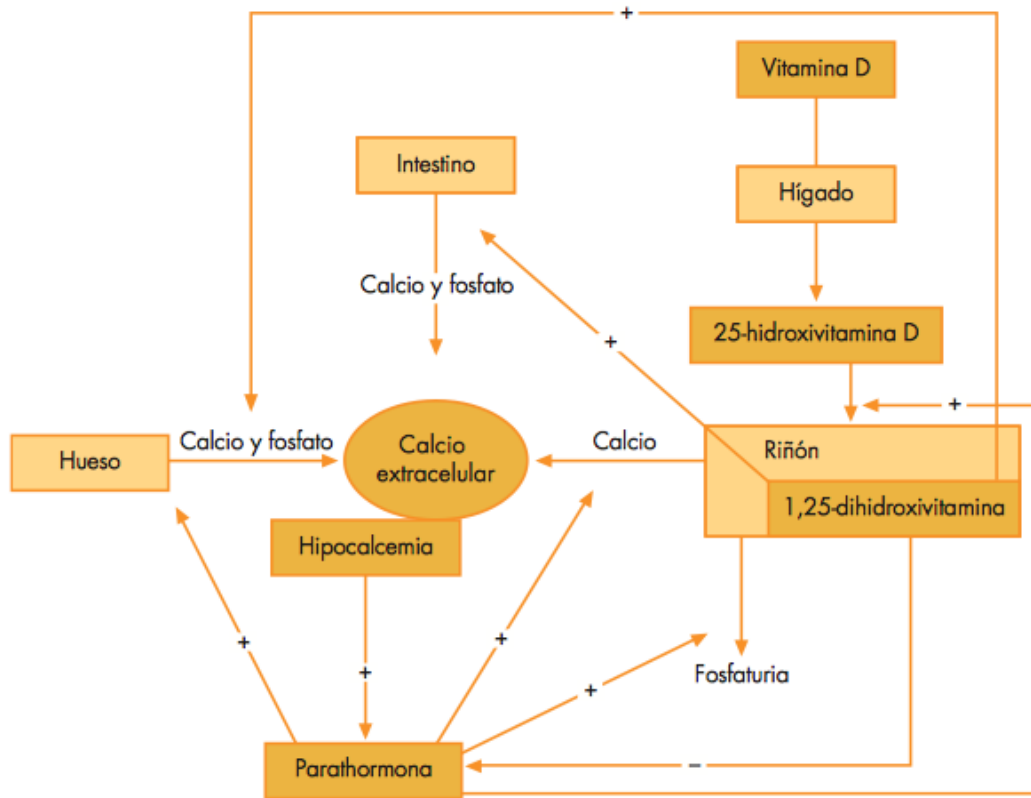
El hueso varía su estructura según las tensiones percibidas por los osteocitos, modificando su densidad y su porosidad, de ahí que las áreas que soportan mayores presiones presenten mayor densidad ósea o una cortical más gruesa. Además, los estímulos mecánicos son necesarios para que se mantenga el acoplamiento en las unidades de remodelado (121, 124).

1.5.1.2.2. Hormonas

Las principales hormonas que intervienen sobre el metabolismo óseo son las reguladoras del metabolismo fosfocálcico, las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales.

- *Metabolismo fosfocálcico:*
 - Parathormona (PTH): es la hormona reguladora más importante de la homeostasis del calcio. Mantiene la concentración del calcio sérico estimulando la resorción ósea, incrementando la reabsorción tubular renal de calcio e incrementando la producción de vitamina D. Además incrementa la secreción renal de fosfato (125). Su función en el hueso no la realiza directamente sobre los osteoclastos, sino sobre los osteoblastos (donde se encuentra abundantemente su receptor), estimulando la liberación de mediadores locales como la IL-6 y la producción del ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL).
 - 1,25-Dihidroxicolecalciferol (Vitamina D3): es una hormona esteroide formada a partir de la vitamina D mediante hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñón. Su principal función es incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo, por lo que promueve la mineralización ósea.
- *Hormonas tiroideas:* las hormonas tiroideas estimulan tanto la resorción como la formación ósea, por lo tanto el remodelado óseo está incrementado en el hipertiroidismo y, por consiguiente, se puede producir secundariamente una pérdida de masa ósea (126).

Figura 6: Homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Adaptado de Marin y cols. (127)



- *Hormonas sexuales:* las hormonas sexuales, sobre todo los estrógenos, tienen efecto sobre la homeostasis del hueso al actuar sobre los osteoclastos y los osteoblastos. Inhiben la actividad osteoclástica al favorecer su apoptosis (128). En la pubertad, al disminuir la resorción ósea, favorecen el cierre epifisario tanto en hombres como en mujeres (129).

1.5.1.2.3. Factores humorales de acción local

Explican por qué la velocidad de remodelado óseo no es igual en todas las regiones del esqueleto. Los factores más importantes son las citoquinas, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y los componentes del sistema osteoprotegerina/ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$ /activador del receptor para el factor nuclear $\kappa\beta$ (OPG/RANKL/RANK).

- *Citoquinas*: las principales citoquinas que intervienen en el metabolismo óseo son:
 - Interleucina 6 (IL-6): estimula directamente la activación de los osteoclastos.
 - Interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α): promueven el remodelado óseo al inducir la producción del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). El M-CSF regula la replicación y el desarrollo de las células progenitoras de la médula ósea capaces de diferenciarse en osteoclastos.
- *TGF- β* : realiza un doble efecto sobre el remodelado óseo. Por un lado, estimula la diferenciación de los osteoblastos; por otro, activa los osteoclastos.
- *OPG/RANKL/RANK*: está formado por tres componentes: osteoprotegerina (OPG), $\kappa\beta$ receptor activador del ligando del factor nuclear (RANKL) y $\kappa\beta$ receptor activador del factor nuclear (RANK). RANKL es producido por las células de línea osteoblástica y está estimulado esencialmente por todos los agentes que aumentan la formación osteoclástica, incluyendo la PTH, la 1,25(OH)₂D y varias citoquinas. RANK, por el contrario, se encuentra en la membrana de los osteoclastos y se activa por unión a RANKL, desencadenando la activación, la diferenciación y la fusión de estas células. Por último, la OPG, también producida por células de la línea osteoblástica, impide la interacción de RANKL con su receptor bioactivo RANK, y por lo tanto inhibe la osteoclastogénesis. Es secretada por los osteoblastos maduros y su síntesis es disminuida por la PTH, glucocorticoides, y es estimulada por los estrógenos (121, 130).

1.5.1.3. Osteoporosis: definición, clasificación y diagnóstico

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conlleva un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, un incremento del riesgo de fractura (131). Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y es la responsable de la mayoría de las fracturas sufridas por los adultos mayores de 50 años. De hecho, se estima que una de cada tres mujeres en Europa y Estados Unidos tendrán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida (132).

La densidad mineral ósea (DMO) se puede medir en cualquier área del esqueleto mediante la densitometría ósea, siendo la técnica más ampliamente utilizada para su realización la absorciometría radiológica dual (DEXA) (133). Se trata de una técnica de baja radiación que valora con elevada precisión la masa ósea en el área de esqueleto seleccionado. El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencial de la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada (cm^2), determinación del contenido mineral (g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (DMO, g/cm^2) en cada subsector de la región ósea explorada.

Su determinación a nivel central, es decir, en la espina lumbar y en el fémur proximal, es el método de elección para valorar la masa ósea, debido a que permite valorar de forma global el riesgo de sufrir fracturas (134). Según la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, la DMO de la espina lumbar se debe determinar desde L1 a L4 excluyendo las vertebrae artefactadas (aquellas con artefactos visibles o aquellas cuya DMO es al menos una desviación estándar (DE) superior al resto de las vértebras). La determinación a nivel del fémur proximal se debe realizar a nivel del

cuello del fémur, en los trocánteres y en la cadera, aunque únicamente las determinaciones a nivel del cuello del fémur y la cadera deberían ser utilizadas para el diagnóstico (135).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido diferentes grados de disminución de la masa ósea basados en las medidas de la DEXA realizadas a mujeres caucásicas sanas en edad premenopáusicas. Los resultados son expresados en T-score, que son el número de DE que difieren de la medida de DMO de la población joven (pico de masa ósea o DMO máxima alcanzada por un adulto).

- *Normal*: un valor de DMO superior a -1 DE del pico de masa ósea (<1 DE T-score).
- *Osteopenia o baja densidad ósea*: un valor de DMO situado entre -1 DE y -2.5 DE del pico de masa ósea (-1 y -2,5 DE T-score).
- *Osteoporosis*: un valor de DMO situado por debajo de -2.5 DE del pico de masa ósea ($\leq 2,5$ DE T-score).
- *Osteoporosis severa*: un valor de DMO situado por debajo de -2.5 DE del pico de masa ósea ($\leq 2,5$ DE T-score) acompañado de la presencia de una o más fracturas.

Otra forma de expresar los resultados es el Z-score, que se obtiene tras comparar las medidas de la masa ósea con los valores de referencia de sujetos de la misma edad y sexo. Su utilización está recomendada para los hombres y las mujeres premenopáusicas (136).

Además de la medición de la DMO, en la evaluación clínica de la osteoporosis se debería determinar los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, es decir, los productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de

forma seriada o una valoración dinámica y global del esqueleto (137). Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan “de formación” y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores “de resorción”.

- Marcadores de formación

- *Fosfatasa alcalina*: su actividad procede de diversos tejidos, tales como el hígado, hueso, placenta, etc., siendo las isoformas óseas y hepáticas las más frecuentes (90%). La isoforma ósea posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influida por el ritmo circadiano, de forma que, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, resulta ser un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática. En general, la fosfatasa alcalina no se eleva en la osteoporosis, pero se eleva en otras enfermedades del metabolismo óseo como en la osteomalacia (135) o la enfermedad de Paget (138)
- *Osteocalcina*: es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado, como en la pubertad o tras una fractura. Recientemente se ha descubierto su función endocrina, y actualmente se considera que es una hormona encargada de regular el metabolismo energético del hueso, estimulando las células beta del páncreas, estimulando la secreción de adiponectina en el tejido adiposo y estimulando la secreción de testosterona en las células de Leydig (139).
- *Propéptidos de procolágeno tipo I*: alrededor del 90% del tejido osteoide es colágeno tipo 1. Para su expresión se requiere la ruptura de los propéptidos

de procolágeno tipo 1, C-terminal (PICP) y N-terminal (PINP) que son liberados a la circulación y pueden ser medidos con marcadores de formación ósea (138). La Fundación Internacional de Osteoporosis ha seleccionado el PINP como el marcador de referencia de formación ósea (140).

- Marcadores de resorción

- *Calcio urinario*: históricamente, el calcio urinario fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea. Sin embargo, el hecho de estar influida por diversos factores, tales como la ingesta cálcica, la absorción intestinal o el umbral renal de excreción de calcio, la convierte en una determinación con escasa sensibilidad y especificidad.
- *Hidroxirolina*: junto con el calcio urinario, la hidroxirolina fue uno de los primeros marcadores de resorción y, al igual que él, su determinación está actualmente en desuso debido a su origen tisular diverso y la influencia de la dieta sobre sus niveles.
- *Telopéptido de colágeno tipo 1*: fragmentos peptídicos de colágeno son liberados en la circulación con la resorción ósea. Entre ellos destacan los telopéptidos carboxiterminales (CTX) y aminoterminales (NTX). Han demostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres posmenopáusicas, por lo que actualmente CTX y NTX se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica (141). La Fundación Internacional de Osteoporosis recomienda la utilización del CTX como marcador de referencia de la resorción ósea (140). Otra variante, el telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo I (ICTP), es

similar al CTX, aunque sus niveles difieren con respecto a CTX en relación al estado de la enfermedad y a la respuesta al tratamiento (138).

- *Piridinolinas y deoxipiridinolinas*: las moléculas de colágeno en la matriz ósea están enlazadas mediante enlaces covalentes de piridinolinas y deoxipiridinolinas formando fibrillas. Expresan bien situaciones de cambio en el metabolismo óseo (pubertad, menopausia, elevación de PTH, etc.) y su determinación no está influenciada por la dieta, pues no se absorben por vía intestinal (137).
- *Enzimas producidas por el osteoclasto*: la fosfatasa ácida tartrato resistente 5b es una enzima lisosómica del osteoclasto involucrada en la degradación del hueso, aunque también está presente en otros tejidos. Su determinación es metodológicamente compleja lo que dificulta su aplicación en la clínica actualmente. Su uso se centra en la investigación (137, 138). Otra enzima que interviene en la actividad osteoclástica y que puede ser utilizada como marcador de resorción ósea es la catepsina K, aunque actualmente su determinación y aplicabilidad está en estudio (142).

1.5.1.4. Factores de riesgo que influyen en el desarrollo de osteoporosis

Ante un paciente con sospecha de osteoporosis es necesario realizar una adecuada historia clínica y examen físico para determinar factores de riesgo que puedan influir sobre la fisiología ósea e incrementar su fragilidad:

- *Genética*: el pico de masa ósea está influenciado por el género (mayor en los varones) y raza (mayor en la raza negra). Además, el 60% del pico de masa ósea está determinado por la genética, por lo que es importante determinar la historia

familiar de osteoporosis y fracturas al evaluar el riesgo de osteoporosis de un paciente (143, 144)

- *Desarrollo puberal e historia reproductiva:* el retraso en el desarrollo puberal se asocia con un menor pico de masa ósea en ambos géneros (143). Menstruaciones irregulares, historia de infertilidad, uso de contraceptivos orales, hiperprolactinemia e hipopituitarismo pueden disminuir la producción de estrógenos y, como consecuencia, disminuir la DMO.
- *Estado nutricional:* es importante valorar la ingesta calórica, sobre todo durante la adolescencia, cuando una ingesta calórica inadecuada impide alcanzar un pico de masa ósea adecuado. El ejemplo más claro es la anorexia nervosa, factor muy importante en el desarrollo de osteoporosis (145). Por otro lado, el bajo peso corporal o la pérdida de peso se asocian con un incremento del riesgo de osteoporosis y de fracturas (146)
- *Ingesta dietética:* una ingesta dietética baja en calcio y vitamina D aumenta el riesgo de osteoporosis al estimular la secreción de PTH y, como consecuencia, la resorción ósea (147). Otros nutrientes que pueden afectar a la masa mineral ósea son los siguientes: dieta baja en fósforo, magnesio, cinc y vitamina C y dieta rica en proteínas, fibra y vitamina A (148).
- *Estilo de vida:* varios meta-análisis han confirmado que el hábito tabáquico se asocia con una disminución en la DMO e incrementa el riesgo de fractura (149, 150). El consumo de alcohol también afecta a la masa mineral ósea, pero su efecto es dosis dependiente. El consumo de alcohol excesivo se asocia con la pérdida de masa ósea mientras que pequeñas cantidades pueden asociarse con mayor mineralización ósea y una disminución de la tasa de fracturas (151, 152).

Por último, la actividad física también influye en la formación ósea y la inactividad e inmovilización en la pérdida de hueso (153).

- *Enfermedades médicas:* el padecimiento de otro tipo de enfermedad se asocia con una disminución de la DMO y un incremento del riesgo de fractura, ya sea debido a un estado inflamatorio permanente, malabsorción, excreción renal de calcio o tratamiento utilizados. Entre las enfermedades que afectan a la mineralización ósea, destacan: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal y enfermedad celíaca. Además, algunos tratamientos como glucocorticoides, tratamientos que reducen la secreción de estrógenos o andrógenos y los tratamientos anticomiciales pueden provocar osteoporosis (135).

1.5.1.5. Tratamiento de la osteoporosis

El tratamiento de la osteoporosis se basa en los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico (154).

1.5.1.5.1. Estilo de vida

- Ingesta de calcio y vitamina D: se aconseja una ingesta aproximada de 1000-1200 mg al día de calcio y 600-800 UI de vitamina D. Si no se consigue alcanzar la ingesta recomendada, se aconseja tomar suplementos orales (155).
- Dieta: además de la ingesta de calcio y vitamina D, se recomienda tomar una adecuada ingesta de calorías, así como evitar dietas ricas en proteínas (156).
- Ejercicio físico: se recomienda realizar ejercicio físico suave al menos durante 30 minutos tres veces a la semana. El ejercicio físico se asocia con una reducción del riesgo de fractura de cadera (153).

- Dejar de fumar: se recomienda dejar de fumar porque fumar tabaco acelera la pérdida de masa ósea.

1.5.1.5.2. Tratamiento farmacológico

Además de los cambios en el estilo de vida, los pacientes con elevado riesgo de fractura deberían recibir tratamiento farmacológico. La Fundación Nacional de Osteoporosis americana (NOF) recomienda: 1) iniciar tratamiento farmacológico a las mujeres postmenopáusicas con historia de fractura por fragilidad o con osteoporosis según criterios de OMS (T-score < 2.5 DE); 2) iniciar tratamiento farmacológico en todas las mujeres con osteopenia (T-score entre -1 y 2.5 DE) que presenten un elevado riesgo de fractura según la “herramienta para valorar el riesgo de fractura” (FRAX) elaborada por la OMS (157).

Antes de iniciar el tratamiento, se deben asegurar unos niveles séricos adecuados de calcio y vitamina D así como una ingesta adecuada. Se deben iniciar los suplementos orales en el caso que no se consiga la ingesta diaria recomendada de calcio y vitamina D.

- *Bisfosfonatos*: se recomienda utilizar bisfosfonatos orales (*alendronato* y *risendronato*) como primera línea de tratamiento, debido a su eficacia, coste y seguridad a largo plazo. Los bisfosfonatos han demostrado un incremento en la DMO (158) y una reducción de las fracturas vertebrales y de cadera (159). En aquellos pacientes en los que el tratamiento con bisfosfonatos no mejora, la DMO se recomienda cambiar el tratamiento. Dentro de los fármacos de segunda línea destacan:
- *Análogos de la hormona PTH (Teriparatide)*: estimulan la formación ósea y activan el remodelado óseo. Además de su uso ante el fallo del bisfosfonatos, se

recomienda utilizarlos como primera línea en hombres y mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa (T-score > -3.5 DE) (160).

- *Anticuerpo monoclonal humanizado frente RANKL (Denosumab)*: reduce la osteoclastogénesis. Ha demostrado su eficacia en la mejora de la masa ósea y reduce la incidencia de nuevas fracturas. Al igual que Teriparatide, se puede utilizar en primera línea en hombres y mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa (160).
- *Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (Tamoxifeno y Raloxifeno)*: mejoran la masa ósea aunque su eficacia es menor que los bisfosfonatos, de ahí que su principal indicación sea la intolerancia a bisfosfonatos. Han demostrado que reducen el riesgo de fracturas vertebrales (159). Además de su efecto antiresortivo, han manifestado su eficacia en el tratamiento y prevención del cáncer de mama.

Tras iniciar el tratamiento farmacológico, se debe monitorizar la respuesta para identificar a los pacientes que requieren un cambio de tratamiento. Existen diferentes guías para monitorizar la respuesta al tratamiento (157, 161). En general se recomienda la realización de una densitometría ósea para valorar la respuesta al tratamiento; sin embargo, no hay consenso en la frecuencia óptima en que se deben realizar los controles. También existe controversia sobre la necesidad de determinar los marcadores del remodelado óseo en el control del tratamiento (162).

1.5.2. Patología ósea en el paciente con EC

1.5.2.1. Epidemiología

Aproximadamente un tercio de los pacientes pediátricos con EC tienen osteoporosis al diagnóstico, un tercio tienen osteopenia y un tercio tienen una DMO

normal (163). Las cifras se incrementan cuando el diagnóstico se realiza en la edad adulta, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 75% en algunas series (119). Además, el riesgo de fractura se incrementa un 40% al emparejarlos por edad y sexo con la población no afecta (120).

No parece que los síntomas al diagnóstico predigan la disminución de la masa ósea pues la pérdida de DMO ha sido demostrada en los pacientes con síntomas clásicos, síntomas extraintestinales e incluso en los pacientes asintomáticos (164).

1.5.2.2. Etiopatogenia de la patología ósea en la EC

El origen de la patología ósea en la EC aún no está completamente aclarado. Actualmente se piensa que la etiología es multifactorial. Destacan la malabsorción intestinal, la inflamación crónica y las alteraciones dietéticas.

1.5.2.2.1. Malabsorción intestinal

La atrofia vellositaria secundaria a la EC condiciona una disminución en la superficie de absorción intestinal. Esta malabsorción determina un balance de calcio negativo que puede ser explicado por la disminución en la absorción de calcio, por la disminución en el consumo de productos lácteos, que dificulta alcanzar los requerimientos diarios de calcio y vitamina D, y por la unión del calcio a los ácidos grasos intraluminales no absorbidos (164). La hipocalcemia y la hipovitaminosis D pueden inducir un incremento compensatorio de los niveles séricos de PTH, responsable del incremento del remodelado óseo, la disminución de la masa ósea y el incremento del riesgo de fractura (165). El incremento de los niveles de PTH aumenta la actividad de la enzima renal $1-\alpha$ hidroxilasa, que convierte la 25-vitamina D en 1,25 vitamina D. Sin embargo, elevados niveles de la forma activa pueden tener un efecto paradójico sobre el hueso, incrementando su resorción (166).

La malabsorción intestinal desencadena también la malabsorción de otros minerales (hierro, fósforo, cobre, cinc, flúor), vitaminas liposolubles (A, E y K) e incluso vitaminas hidrosolubles (C, B12, fólico y B6), necesarias para lograr un metabolismo óseo normal (167).

1.5.2.2.2. Inflamación crónica

Recientemente se ha sugerido el papel de la inflamación crónica de la mucosa y la presencia de citoquinas séricas proinflamatorias como TNF α , IL-1, IL-6, en la fisiopatología de la pérdida de masa ósea. IL-1 y TNF α estimulan la osteoclastogénesis y la resorción ósea (168) mientras que la IL-6 recluta los precursores de los osteoclastos y estimula su diferenciación (169).

Además, en los pacientes con EC se ha observado un incremento de los niveles de OPG y de RANKL, pero con un cociente OPG/RANKL significativamente inferior a los controles, a pesar de una adecuada y prolongada adherencia a la DSG, y se correlaciona positivamente con una baja DMO lumbar (170).

1.5.2.2.3. Alteraciones dietéticas

Generalmente, los pacientes celíacos realizan una dieta baja en calcio y vitamina D independientemente de la adhesión a la DSG. Una de las causas es la disminución del consumo de productos lácteos para evitar la ingesta de lactosa. Por otro lado, los productos “sin gluten” con frecuencia son deficitarios en calcio, hierro, cinc, magnesio, vitaminas y fibra (165).

1.5.2.2.4. Otras causas

En la patología de la osteoporosis en los pacientes con EC no debemos olvidar el resto de factores que intervienen en la población general: historia familiar, edad, menopausia, actividad física, tabaco, consumo de alcohol, otras patologías concomitantes y tratamientos farmacológicos (120).

1.5.2.3. Diagnóstico de la baja mineralización ósea en la EC

Según las guías de práctica clínica de evaluación de osteoporosis, se recomienda realizar una densitometría ósea a todos los pacientes diagnosticados de EC en la edad adulta y que presentan atrofia vellositaria en la biopsia duodenal y determinaciones analíticas sugestivas de malnutrición o malabsorción, independientemente de los síntomas (167, 171). En los pacientes diagnosticados en la infancia, no se debe realizar ninguna prueba diagnóstica debido a la gran capacidad de recuperación ósea tras comenzar la DSG (120).

1.5.2.4. Tratamiento de la baja mineralización ósea en la EC

La primera línea de tratamiento para la osteoporosis en la EC es la DSG. La DSG conduce a un incremento del 5% en la masa ósea tras el primer año (119). La estricta adherencia a la DSG mejora la DMO pero no es capaz de normalizarla en todos los casos. De hecho, ante la misma respuesta histológica, la masa ósea se normaliza en los pacientes que están con DSG desde la infancia, pero no siempre, a pesar de la misma duración de la dieta, en los que la comenzaron de adultos (164). Se ha estimado que la normalización de los niveles de DMO en los enfermos celíacos diagnosticados en la infancia puede ser completa tras dos años de adecuada DSG (172). Por el contrario, la DMO en los adultos mejora inicialmente tras la instauración de la DSG, pero no normaliza los valores, probablemente debido a que ya han adquirido el pico de masa ósea. También se han observado mejores niveles de DMO en quienes se adhieren estrictamente a la dieta que en aquellos que no lo hacen.

Otra causa que puede explicar la dificultad para normalizar la DMO en los adultos, a pesar de realizar una adecuada adherencia a la DSG, es la presencia de factores circulantes secundarios a la activación persistente del sistema inmunológico de

la mucosa. Se ha observado que los pacientes que realizan una DSG prolongada tienen niveles de citoquinas circulantes (IL-6, IL-1, TNF α , RANKL y OPG) significativamente inferiores a los pacientes no tratados. Sin embargo estos valores son superiores a los de los controles sanos (173). La presencia de estas citoquinas circulantes interfieren directamente con la osteoclastogénesis, favoreciendo la actividad del remodelado óseo. Lo mismo ocurre con el ratio OPG/RANKL que, como vimos anteriormente, se asociaba positivamente a la DMO lumbar.

Es importante asegurar una adecuada ingesta de calcio y vitamina D durante la realización de la DSG y, en el caso de no se puedan asegurar, se debe recomendar la toma de suplementos dietéticos.

Por último, en aquellos casos en los que no se consiguió el objetivo de recuperación ósea con la DSG y los suplementos de calcio y vitamina D, se deben descartar otras causas de osteoporosis secundaria y en los pacientes adultos, valorar el inicio de tratamiento farmacológico con bisfosfonatos como primera línea (120).

1.5.2.5. Riesgo de fractura ósea en la EC

Existe un incremento del riesgo de fractura de cadera y de fractura en general en el enfermo celíaco con respecto a la población general que se estima entre 3.5 a 7 veces mayor (120, 174). Sin embargo, este aumento del riesgo no puede ser explicado exclusivamente por la disminución de la DMO. Alteraciones estructurales del tejido óseo, cambios en el índice de masa corporal (IMC) y cambios en la musculatura y grasa corporal pueden ser otras explicaciones posibles (175).

El riesgo de fractura se ha asociado con la presentación clásica y el género masculino (176). También se ha observado un incremento del riesgo de fractura asociado al diagnóstico tardío y a la falta de adherencia a la dieta (175). De todas

formas, el riesgo de fractura permanece incrementado incluso a los 20 años del diagnóstico y a pesar de una adecuada adherencia a la dieta (177).

1.5.2.6. Guías de práctica clínica

No hay duda de que la EC es una condición de alto riesgo en el desarrollo de osteoporosis secundaria. Además se sabe que la frecuencia de EC es 10 veces mayor de lo esperado en los pacientes con osteoporosis. Sin embargo no existe un consenso generalizado sobre la necesidad de realizar una prueba de cribado de celiaquía en los pacientes con osteoporosis idiopática (164)

Recientemente se han publicado las guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales (171). En relación a la EC emiten las siguientes recomendaciones:

- En relación a la evaluación de los pacientes:
 - Recomiendan realizar una valoración de la masa ósea y de la presencia de fracturas en la presentación típica de la EC en adultos.
 - En la enfermedad con presentación atípica o silente, recomiendan realizar una valoración de la masa ósea y del riesgo de fractura según los criterios de la población general, con especial atención a aquellos con mala adherencia a la DSG, con bajo peso ($IMC < 20 \text{ kg/m}^2$), pérdida de peso $> 10\%$ y mayores de 70 años.
 - Recomiendan determinar los valores de vitamina D, PTH y calcio en cualquier forma de presentación.
 - No recomiendan realizar un cribado para EC en pacientes con osteoporosis
- En relación al tratamiento:

INTRODUCCIÓN

- En pacientes con EC diagnosticada en la infancia, recomiendan la DSG, ya que si esta se realiza con buena adherencia, no precisa otro tratamiento o seguimiento específico para la prevención de la osteoporosis.
- En pacientes diagnosticados en la edad adulta se sugiere suplementar la alimentación libre en gluten con vitamina D y calcio según las recomendaciones generales, ajustándolas según el grado de malabsorción.
- En caso de ser necesario el tratamiento anticatabólico, se recomienda iniciar éste tras completar 1 año con DSG.
- Se recomienda seguir las indicaciones generales para la prescripción de fármacos para la osteoporosis en la EC.
- Se recomienda vigilar el desarrollo de hipocalcemia si se realiza tratamiento con bifosfonatos, sobre todo en sujetos con mala adherencia a la dieta.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. Se definió inicialmente en 1969 como una enfermedad del intestino delgado proximal, que se caracterizaba por una mucosa intestinal anormal, asociada a una intolerancia permanente al gluten. Posteriormente, durante la década de los 70 y 80, se descubre su base genética y la serología toma un peso importante en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, no es hasta estos últimos años cuando se ha producido un avance muy importante en el conocimiento de la EC, especialmente en su epidemiología, fisiopatología y diagnóstico.

A nivel mundial se estima que la prevalencia en la población general es de aproximadamente el 1% y en nuestro medio es de 1:120 niños, lo que la convierte en la enfermedad intestinal crónica más prevalente. Se diagnostica más en mujeres que en hombres con un ratio de 1,5-2. Recientemente se acaba de publicar un estudio nacional en pediatría que muestra una incidencia de 7,9 casos por cada 1000 recién nacidos vivos.

Es bien conocido que la EC es controlada y sus síntomas mejoran rápidamente tras el establecimiento de una dieta exenta de gluten, sin embargo, un aspecto menos desarrollado en la investigación de la EC ha sido el conocimiento de la repercusión a largo plazo de la enfermedad sobre la salud general del paciente y cómo la realización prolongada de una dieta sin gluten influye sobre el enfermo celíaco.

Una parte muy relevante de la salud general es la salud ósea. La osteopenia, la osteoporosis y la osteomalacia son consideradas comorbilidades de la EC no

JUSTIFICACIÓN

diagnosticada y el riesgo de fractura es entre 3.5 y 7 veces mayor en los pacientes celíacos que en la población no celíaca. El establecimiento de la dieta sin gluten mejora la mineralización ósea y disminuye el riesgo de fractura, pero no en todos los pacientes por igual. Considerando que el pico de densidad mineral ósea se alcanza durante las dos primeras décadas de vida, cuanto antes se instaure la dieta sin gluten, mejor y más rápida será la mineralización ósea, siendo mayor en los celíacos diagnosticados en la infancia que en los diagnosticados tras los 25 años. Sin embargo hay otros factores relacionados con la enfermedad celíaca que también afectan a la arquitectura ósea y al metabolismo mineral en estos pacientes de forma independiente a la adherencia a la dieta sin gluten. Entre estos factores destacan el índice de masa corporal, la composición corporal (relación grasa/músculo), las enfermedades autoinmunes, el estado nutricional, el nivel de parathormona, la ingesta de calcio y vitamina D en la dieta sin gluten, la intolerancia a la lactosa asociada y las citoquinas pro-inflamatorias.

La necesidad de obtener información relativa a la repercusión sobre la salud general y especialmente la salud ósea, de los individuos con enfermedad EC y en tratamiento durante largo tiempo con dieta sin gluten, en nuestro medio, han estimulado la realización del presente estudio.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- 1) La hipótesis principal de este proyecto de tesis doctoral es que los pacientes con EC y en tratamiento de larga evolución con una correcta dieta sin gluten, no presentan diferencias en el estado de mineralización ósea cuando se comparan con una población sana de referencia.

- 2) La hipótesis secundaria es que estos pacientes con EC no presentan diferencias en su estado nutricional, composición corporal ni en el metabolismo fosfocálcico cuando se comparan con una población sana de referencia.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El presente trabajo tiene como objetivo principal evaluar el estado de salud ósea de un grupo de pacientes con enfermedad celíaca de larga evolución de la Comunidad Autónoma del País Vasco tratados con dieta sin gluten y compararlo con la población general.

OBJETIVOS CONCRETOS/ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de adherencia estricta a la dieta sin gluten en nuestro pacientes.
2. Determinar en nuestra muestra la prevalencia de patologías adicionales a la enfermedad celíaca y relacionarlas con la adherencia a la dieta sin gluten.
3. Estudiar la influencia de la enfermedad celíaca o la dieta sin gluten prolongada sobre la mineralización ósea de los enfermos celíacos.
4. Analizar la repercusión de la dieta sin gluten de forma prolongada en el estado nutricional de los enfermos celíacos y compararlo con el de la población sana de referencia.
5. Evaluar la ingesta dietética de los enfermos celíacos, concretamente de los nutrientes que influyen en la mineralización ósea, y su relación con la adherencia a la dieta sin gluten prolongada y compararla con la de la población sana de referencia.
6. Analizar los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico de los pacientes celíacos de larga evolución y su relación con el tratamiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

5.1.1 Pacientes

En el presente trabajo se han incluido a todos los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca en la sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Universitario Cruces con un periodo de evolución mayor a 15 años desde el diagnóstico.

5.1.1.1 *Criterios de inclusión*

- Pacientes entre cuyos diagnósticos se incluyera el código de enfermedad celíaca (K900) de la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) controladas en las consultas de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario Cruces.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca definida según los criterios diagnósticos de la ESPGHAN de 1970.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca a los que se les había indicado tratamiento con dieta sin gluten durante un periodo superior a 15 años.

5.1.1.2 *Criterios de exclusión*

- Pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca que no cumplen los criterios diagnósticos de la ESPGHAN de 1970.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca a los que se les había indicado tratamiento con dieta sin gluten en un periodo inferior a 15 años.

- Pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca en tratamiento con corticoesteroides u otra medicación que pueda afectar el metabolismo fosfocálcico y/o alterar la densidad mineral ósea.
- Mujeres gestantes y/o lactantes

5.1.2 Población control

Para la comparación con la población general se han incluido a un grupo de voluntarios sanos que bien trabajaban en el Hospital Universitario Cruces o eran estudiantes de ciclo superior, de edad media y distribución por sexos similar al grupo de pacientes. La población control ha permitido evaluar las diferencias en relación a la evaluación nutricional y al estudio dietético.

5.2 DISEÑO Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

El presente trabajo forma parte del proyecto de investigación titulado “Estudio prospectivo sobre salud general y dieta sin gluten en personas diagnosticadas de enfermedad celíaca hace más de 15 años”. Este proyecto de investigación ha recibido financiación por parte del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco para el periodo 2008-2011 (Nº de expediente:2008111042).

El estudio se ha desarrollado en cinco fases según lo establecido en el plan de trabajo inicial:

5.2.1 Primera fase: Búsqueda bibliográfica y hoja de recogida de datos.

Se realizó un exhaustiva búsqueda bibliográfica en Pubmed, Database, Embase con el fin de profundizar y actualizar el conocimiento sobre la salud general de los pacientes con enfermedad celíaca y en particular sobre la salud ósea de dichos

pacientes. Dicha revisión bibliográfica permitió elaborar el protocolo de obtención de datos así como la hoja de recogida de datos.

5.2.2 Segunda fase: Selección y reclutamiento de pacientes

En la segunda fase, que comprendió el periodo desde noviembre de 2007 hasta abril de 2010, se llevó a cabo la selección y reclutamiento de los pacientes. La selección se hizo en base a un listado original de 158 posibles candidatos a los que se les envió una carta postal con la información sobre el estudio y el consentimiento informado. De las 158 cartas, 11 fueron devueltas por cambio de domicilio y los 147 candidatos restantes fueron contactados telefónicamente donde se les volvió a explicar el motivo y el diseño del estudio. Finalmente 101 pacientes consintieron en participar en el estudio. Además, se seleccionó el grupo control formado por 57 voluntarios sanos de la población general.

5.2.3 Tercera fase: Valoración antropométrica, cuestionarios y exploraciones complementarias.

En la tercera fase se citaron en el Hospital Universitario Cruces a los 101 pacientes que habían aceptado participar y entregaron el consentimiento informado previamente citado. En esa visita se realizaron:

- Valoración antropométrica: medición del peso y talla por personal entrenado. Todas las mediciones se realizaron en la misma báscula y el mismo tallímetro, que se encontraban adecuadamente calibrados.
- Encuestas: a cada participante se le entregaron tres tipos de encuestas:

MATERIAL Y MÉTODOS

- Cuestionario clínico sobre enfermedades y problemas asociados en el que se incluían enfermedades autoinmunes, familiares con enfermedad celíaca y trastornos de la gestación. (Anexo I)
- Cuestionario para la evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten (Anexo II) (178).
- Diario dietético de tres días (Anexo III y IV): se instruyó en su cumplimentación y fue rellenado en domicilio. Los pacientes registraron todo lo que habían comido, con las porciones de cada alimento durante 3 días, incluido uno del fin de semana. Una vez realizado el registro los pacientes lo enviaron por correo. El diario dietético fue valorado con un programa informático para valoración de dietas y cálculo de alimentos (DIAL).
- Se programaron los siguientes exámenes complementarios:
 - Determinación analítica de sangre: en ella se incluyeron
 - HLA
 - Hematimetría: hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$), linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$), eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$) y basófilos ($10^3/\mu\text{L}$).
 - Bioquímica general: glucosa (mg/dl), urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), colesterol total (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), GOT (U/L), GPT, (U/L) fosfatasa alcalina (U/L), GGT (U/L), bilirrubina total (mg/dl), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), magnesio (mg/dl), proteínas totales (g/dl), albúmina (g/dl), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), cloro (mEq/L).

- Bioquímica del metabolismo fosfocálcico: fosfatasa alcalina ósea ($\mu\text{g/L}$), 25-OH vitamina D3 (ng/ml), osteocalcina (ng/ml), parathormona intacta (pg/ml) y telopéptido carboxilo terminal del colágeno 1 (pg/ml).
- Anticuerpos: anticuerpos contra la transglutaminasa (U/ml), anticuerpos anti-TPO (U/ml) y anticuerpos asociados a la diabetes (GAD e IA2) (U/ml).
- Determinación analítica en orina: creatinina (mg/dl), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl).
- Determinación de la densidad mineral ósea y de la composición corporal mediante DEXA.

5.2.4 Cuarta fase: Base de datos

Tras finalizar el periodo de reclutamiento, se transfirió toda la información a una base de datos en Microsoft Excel 2011. Además se calcularon las ingestas dietéticas con ayuda de un programa de software (DIAL). Posteriormente los datos fueron exportados a un archivo del programa estadístico SPSS (versión 22) donde se realizó el análisis de dichos datos.

5.2.5 Quinta fase: Redacción

Una vez obtenidos y analizados todos los datos, se ha procedido a la redacción de este manuscrito en Microsoft Word 2011. La bibliografía ha sido nuevamente revisada (actualizada hasta Octubre 2016) y almacenada en el programa de gestión bibliográfica Endnote.

5.3 MÉTODOS

5.3.1 Características clínicas de los pacientes

Las características clínicas fueron obtenidas tras una revisión de la historia clínica de cada uno de los pacientes. Las variables obtenidas fueron: sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico y síntomas al diagnóstico. Para realizar el estudio estadístico se clasificaron los pacientes en una edad al diagnóstico inferior a 2 años, a 4 años y a 6 años. Con respecto a los síntomas al diagnóstico, se definieron los síntomas clásicos en relación a los criterios de Oslo (116). Además, considerando la fecha de inicio del estudio, se pudo determinar la edad de reclutamiento y la duración de la enfermedad o tiempo de duración desde la indicación de una dieta sin gluten.

Por otro lado se elaboró un cuestionario clínico (Anexo I) que recogía la presencia de otras enfermedades de forma concomitante a la celiaquía, el historial previo de fracturas, la historia familiar de enfermedad celíaca y el historial reproductivo.

5.3.2 Evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten

Para valorar el grado de adherencia a la dieta sin gluten se utilizó el cuestionario de Morisky-Green (178). Este cuestionario (Anexo II) es de tipo auto-declarado y consta de cuatro ítems referidos al grado de cumplimiento del tratamiento que se responden mediante una escala binaria “Sí / No”. Las dos primeras preguntas se relacionan con incumplimiento no intencionado (a veces me olvido de seguir la dieta / a veces no soy muy cuidadoso en seguir la dieta) y las dos últimas se relacionan con

incumplimiento intencional (cuando me encuentro bien, a veces interrumpo la dieta / si no me encuentro bien, a veces interrumpo la dieta).

El paciente con adherencia estricta a la DSG o cumplidor fue aquel que respondió negativamente a las cuatro cuestiones. Los pacientes que respondieron afirmativamente a las preguntas 1 o 2, fueron considerados como transgresores ocasionales o involuntarios y aquellos que respondieron afirmativamente a las preguntas 3 o 4 fueron clasificados dentro del grupo transgresores voluntarios o no cumplidores de la DSG.

5.3.3 Evaluación del estado nutricional

5.3.3.1 Valoración antropométrica: peso y talla

Para conseguir una mayor uniformidad de la muestra, todas las valoraciones antropométricas fueron realizadas por una misma enfermera perteneciente a la sección de Gastroenterología infantil del Hospital Universitario Cruces.

- Peso corporal (P, kg): fue determinado utilizando una báscula digital electrónica (*SOEHNLE Professional modelo 2755*) con un rango 0,1-200,0 kg. La medición fue tomada con los individuos descalzos y en ropa interior y colocados en el centro del plato horizontal de la balanza, en bipedestación.

- Talla (T, cm): la medida se efectuó mediante un tallímetro *SECA modelo 216* (rango 50-197 cm) con una precisión de 1 mm. Para ello los sujetos se colocaron descalzos, en posición erecta, con la espalda lo más recta posible, con los brazos extendidos paralelos al cuerpo, talones juntos y cabeza colocada siguiendo el plano horizontal de Frankfurt.

MATERIAL Y MÉTODOS

○ Índice de masa corporal (IMC, kg/m²): El IMC se calculó a partir de las medidas de peso y talla y según la fórmula del Índice de Masa Corporal: $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$.

El IMC de los pacientes fue clasificado en cuatro categorías (bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad) de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud tal y como se indica a continuación:

- $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$: peso bajo
- $IMC \text{ entre } 18,50 - 24,99 \text{ kg/m}^2$: peso normal
- $IMC \text{ entre } 25,00 - 29,99 \text{ kg/m}^2$: sobrepeso
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$: obesidad

El estado nutricional (peso, talla e IMC) de los integrantes en el grupo control fue realizado en idénticas condiciones.

5.3.3.2 Valoración de la composición corporal

A los integrantes en el grupo de pacientes celíacos se les realizó una determinación de la composición corporal mediante la técnica de densitometría radiológica dual (DEXA) empleando un densitómetro *HOLOGIC modelo QDR4500 (S/N 50193), Hologic, Waltham, MA, USA*. Mediante dicha técnica se determinó la cantidad de masa grasa (kg), el porcentaje de masa grasa (%) y la masa libre de grasa (kg). No se pudo determinar la masa muscular total porque nuestro densitómetro no discrimina el agua corporal total, siendo imposible detectar con exactitud la masa magra.

Todas las determinaciones fueron realizadas por un técnico superior en Radiología experto en la técnica de DEXA.

5.3.3.3 Valoración de los marcadores bioquímicos nutricionales

La determinación de los marcadores bioquímicos nutricionales, proteínas totales (g/dl) y albúmina (g/dl) en suero, fue realizada conjuntamente con el resto de parámetros en la analítica programada tras la valoración antropométrica de los pacientes.

5.3.4 Evaluación de la ingesta dietética

5.3.4.1 Cuantificación de la ingesta

Para poder realizar de forma adecuada la cuantificación de la ingesta y el análisis del consumo de alimentos, se entregó a todos los participantes un diario dietético de tres días en blanco (Anexo III) y se indicó que se completara en su domicilio. Para ayudar a rellenarlo adecuadamente, se les facilitó las instrucciones oportunas (Anexo IV) con el fin de que anotaran, mediante pesos o en medidas caseras, todos aquellos alimentos y bebidas consumidas tanto dentro como fuera del hogar. El diario dietético incluía un total de tres días, dos de ellos laborables y uno de fin de semana o festivo.

Los diarios dietéticos fueron remitidos por correo postal a la sección de Gastroenterología Infantil de nuestro centro en un sobre pre-franqueado que había sido entregado previamente a tal efecto.

Los diarios dietéticos fueron analizados por una dietista experta colaboradora en el proyecto. Para su análisis utilizó las tablas de composición de alimentos incluidas en el programa de software informático de análisis de dietas “*DIAL*” versión 2.12 (febrero de 2011; Alce Ingeniería).

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de los datos individuales procedentes de los cuestionarios dietéticos, se calcularon las ingestas medias de los tres días para cada nutriente tal y como viene expresado en la Tabla 5.

Tabla 5: Listado de nutrientes a estudio

Nutriente	Unidades
Consumo energético *	Kilocalorías (kcal)
Hidratos de carbono (HC)	Gramos (g)
Hidratos de carbono (HC) complejos	Gramos (g)
Azúcares sencillos	Gramos (g)
Fibra dietética *	Gramos (g)
Proteínas *	Gramos (g)
Lípidos	Gramos (g)
Ácidos grasos saturados (AGS)	Gramos (g)
Ácidos grasos monoinsaturados (AGM)	Gramos (g)
Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)	Gramos (g)
Colesterol	Miligramos (mg)
Calcio *	Miligramos (mg)
Hierro total	Miligramos (mg)
Potasio	Miligramos (mg)
Magnesio *	Miligramos (mg)
Fósforo *	Miligramos (mg)
Iodo	Microgramos (µg)
Cinc *	Miligramos (mg)
Selenio	Microgramos (µg)
Vitamina A *	Microgramos (µg) equivalentes de retinol
Vitamina D *	Microgramos (µg)
Vitamina E	Miligramos (mg) equivalentes de α-tocoferol y de actividades de vitámeros E
Niacina	Miligramos (mg) equivalentes de niacina totales
Riboflavina	Miligramos (mg)
Tiamina	Miligramos (mg)
Vitamina B12	Microgramos (µg)
Vitamina B6	Miligramos (mg)
Ácido fólico	Microgramos (µg) equivalentes de ácido fólico
Ácido ascórbico *	Miligramos (mg)

De todos los nutrientes analizados, los que hemos tenido en cuenta para nuestro estudio, junto al consumo energético, han sido el calcio, el magnesio, el fósforo, la vitamina D, la fibra dietética, las proteínas, el cinc, la vitamina A y el ácido ascórbico (*), al ser los nutrientes que influyen en la mineralización ósea.

5.3.4.2 *Adecuación de la ingesta a las recomendaciones dietéticas: frecuencia de ingestas inadecuadas.*

Se calculó el porcentaje de contribución de cada uno de los nutrientes con respecto a las ingestas dietéticas de referencia para la población española (179). Posteriormente se cuantificó la frecuencia de participantes cuyas ingestas se encontraban por debajo de las ingestas dietéticas de referencia. Se establecieron dos niveles de riesgo:

- Riesgo moderado: aquella ingesta cuya contribución se situara entre el 33-67% de la ingesta diaria recomendada.
- Riesgo elevado: aquella ingesta cuya contribución se situara por debajo del 33% de la ingesta diaria recomendada.

5.3.4.3 *Comparación de la ingesta dietética y la frecuencia de ingesta inadecuada con el grupo control.*

Las ingestas dietéticas, la calidad de la dieta y la frecuencias de ingestas inadecuadas se compararon con las del grupo control, cuyos participantes cumplieron el registro dietético de forma idéntica al del grupo de participantes con EC.

5.3.5 Evaluación de los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico

Los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico se solicitaron en la analítica programada en la visita a todos los pacientes reclutados. Las determinaciones realizadas se resumen en la Tabla 6.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 6: Listado de parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico

Determinación	Unidad	Rango de referencia
Calcio corregido por albúmina	mg/dl	[8,1-10,4]
Fosfato	mg/dl	[2,5-4,7]
Magnesio	mg/dl	[1,7-2,5]
Proteínas totales	g/dl	[6-8]
Albúmina	g/dl	[3,5-5]
25 OH-Vitamina D	ng/ml	
PTH	pg/ml	[10-65]
Fosfatasa alcalina ósea	µg/L	
Osteocalcina	ng/ml	
Telopéptido carboxilo terminal del colágeno 1 (ICTP)	pg/ml	
Calcio en orina	mg/dl	[7-21]
Fósforo en orina	mg/dl	[26-70]
Ca/Cr orina	mg/mg	
P/Cr orina	mg/mg	[<0,2-0,86]

El rango de referencia de la **vitamina D** ha sido definido por nuestro laboratorio como:

- Vitamina D deficiente: < 9 ng/ml
- Vitamina D insuficiente: 10 – 20 ng/ml
- Vitamina D óptima: > 20 ng/ml

En relación a la **fosfatasa alcalina ósea**, su determinación está influida por el crecimiento, así que en su estudio, los pacientes celíacos los hemos clasificado en menores de 20 años (aún están en edad de crecimiento) y en mayores de 20 años (no están en edad de crecimiento). Además, según el sexo, los valores de referencia también variaban, con unos valores en el hombre de 9-15 µg/L y en la mujer de 6-10 µg/L.

Con respecto a la **osteocalcina**, se realizó un cambio en la metodología de su determinación en el laboratorio durante el periodo de reclutamiento. Los valores de

referencia fueron: 2-20 ng/ml (hasta el 03/07/2008) y 6.5-42.3 ng/ml (desde el 04/07/2008)

Por último, el valor de **ICTP** varió según el sexo y la edad de los pacientes. El valor de referencia de nuestro laboratorio fue para los hombres de edad inferior a 50 años: 90-580 pg/ml y para los mayores de 50 años: 80-840 pg/ml. Asimismo, el rango en las mujeres varió entre las mujeres premenopáusicas: 40-540 pg/ml y las posmenopáusicas : 40-730 pg/ml. En nuestra muestra, todos los varones tenían menos de 50 años y todas las mujeres fueron premenopáusicas.

Para poder realizar comparaciones, hemos clasificado cada paciente según tuviera un valor bajo, óptimo o elevado según su rango de referencia en el momento de la extracción.

Para el estudio del **índice calcio/creatinina** nos hemos basado en los valores de referencia establecidos por Rapado y cols. (180) que los diferencia según el sexo en hombre < 0,17 mg/mg y mujer < 0,15 mg/mg.

5.3.6 Evaluación de la densidad mineral ósea

A los pacientes celíacos se les realizó la determinación de su densidad mineral ósea en la espina lumbar, en la cadera y en el cuello del fémur. El procedimiento fue realizado mediante la técnica de densitometría radiológica dual (DEXA) por un técnico superior en Radiología experto en la realización de esta técnica. Para su determinación se empleó el densitómetro *HOLOGIC modelo QDR4500 (S/N 50193), Hologic, Waltham, MA, USA*.

La densidad mineral ósea se expresó en g/cm² en las tres localizaciones. Además, los resultados en la espina lumbar y el cuello del fémur se expresaron según el

T-score y el Z-score. Estos scores indican la cantidad de densidad mineral del hueso que varía del promedio. En el caso del T-score, compara el resultado con el de una persona sana de 30 años del mismo sexo y etnia y en el caso del Z-score además de ajustarlo por el sexo y la etnia, lo ajusta también por la edad.

Una vez obtenidos los resultados del T-score, hemos clasificado a nuestros pacientes según los diferentes grados de desmineralización ósea establecidos por la OMS:

- DMO normal: T-score $> -1,0$ DE
- Osteopenia: T-score entre $-2,5$ y $-1,0$ DE
- Osteoporosis: T-score $< -2,5$ DE
-

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se empleó el programa *IBM SPSS Statistics versión 22*.

El tamaño muestral elevado ($n=101$) permitió asumir el Teorema Central del Límite, de tal modo que se ha asumido que las variables cuantitativas han seguido una distribución normal y en su estudios se han utilizado test paramétricos.

Las variables cuantitativas se estudiaron mediante la prueba t de Student para variables independientes (previamente se realizó la prueba de Levene de calidad de varianzas) o mediante el test de ANOVA tras asegurar previamente la homogeneidad de las varianzas.

En el estudio de las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia mediante la prueba exacta de Fisher o la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE NUESTROS PACIENTES

6.1.1 Características generales de los sujetos a estudio

Se estudiaron 101 pacientes diagnosticados de EC con una distribución por sexos de 70,3% mujeres (n=71) y 29,7% de hombres (n=30) y con una relación entre mujeres y hombres de 2,4:1. La edad media del grupo fue de $27,5 \pm 5,5$ años. La edad media al diagnóstico fue de $2,3 \pm 2,8$ años; el 73,3% antes de los 2 años, el 17,8% entre los 2 y 6 años y el 8,9% tras los 6 años. El tiempo medio de tratamiento con DSG fue de $25,2 \pm 5,5$ años (*Tabla 7*). La edad media fue muy similar entre ambos sexos, así como la edad al diagnóstico y la duración de la DSG (*Tabla 8*).

Tabla 7: Características de los pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
<i>Edad, años</i>	101	16,6	42,0	27,6	5,5
<i>Edad al diagnóstico, años</i>	101	0,4	16,3	2,3	2,8
<i>Duración DSG, años</i>	101	15,7	34,7	25,2	5,5

Tabla 8: Características de los pacientes según sexo

	Mujer (n=71)			Hombre (n=30)			p
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
<i>Edad, años</i>	27,5	5,6	16,6 - 42,0	27,7	5,1	18,1 - 35	ns
<i>Edad al diagnóstico, años</i>	2,4	2,9	0,4 - 16,3	2,1	2,4	0,6 - 13,8	ns
<i>Duración de DSG, años</i>	25,1	5,6	15,7 - 34,7	25,6	5,3	16,7 - 33,7	ns

El 24,8% de los pacientes (n=25) afirmó tener uno o más familiares con EC, de ellos, el 15,8% (n=16) eran familiares de primer grado, el 9,9% (n=11) de segundo grado y un paciente refirió tener un familiar de tercer grado.

RESULTADOS

El 82,2% de los pacientes presentaron síntomas clásicos al diagnóstico, mientras que el 17,8% restante presentaron otros síntomas entre los que se incluían diarrea intermitente (n=2), talla baja (n=3), distensión abdominal (n=3), fallo de medro (n=2), anorexia (n=1), anemia (n=1), malnutrición y estreñimiento (n=1), dermatitis herpetiforme (n=1), estudio familiar (n=3) y estudio por diabetes tipo 1 (n=1) (*Tabla 9*). No se encontraron diferencias significativas si estratificamos la presentación de los síntomas por sexos.

Tabla 9: Características de los pacientes según los síntomas que presentaron al diagnóstico.

Síntomas	N	%
<i>Clásicos</i>	83	82,2
<i>Diarrea intermitente</i>	2	1,9
<i>Talla baja</i>	3	2,9
<i>Distensión abdominal</i>	3	2,9
<i>Fallo de medro</i>	2	1,9
<i>Anorexia</i>	1	0,9
<i>Anemia</i>	1	0,9
<i>Malnutrición y estreñimiento</i>	1	0,9
<i>Dermatitis herpetiforme</i>	1	0,9
<i>Estudio familiar</i>	3	2,9
<i>Estudio Diabetes</i>	1	0,9

6.1.2 Descripción de los pacientes según la adherencia a la dieta

El total de los sujetos que participaron en el estudio completaron el cuestionario de adherencia a la dieta de Morisky-Green adaptado por Casellas y cols.. De ellos, el 70,3% de los pacientes cumplían la DSG a diario. El 16,8% realizaban transgresiones

ocasionales o involuntarias y un 12,9% realizaban transgresiones frecuentes o voluntarias. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas si comparamos la adherencia a la dieta según el sexo (*Tabla 10*).

Tabla 10: Características de los pacientes según la adherencia a la dieta y comparación según sexo (n,%)

Tipo de adherencia	Total	Hombres	Mujer	Significación
<i>Cumplidor</i>	71 (70,3)	20 (66,7)	51 (71,8)	P=0.151 ns
<i>Transgresor involuntario</i>	17 (16,8)	8 (26,7)	9 (12,7)	
<i>No cumplidor</i>	13 (12,9)	2 (6,7%)	11 (15,5)	

6.1.3 Descripción de los pacientes según la edad y los síntomas al diagnóstico y su relación con la adherencia a la dieta.

La edad media al diagnóstico fue de $2,0 \pm 2,4$ años en los cumplidores, $2,8 \pm 3,7$ en los transgresores y $3,2 \pm 3,2$ en los no cumplidores, sin encontrarse diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias al clasificar los pacientes en menores y mayores de 4 años ($p=0,06$), sin embargo sí que se encontraron al dividir la edad al diagnóstico entre menores y mayores de 6 años ($p=0,009$) (*Gráfica 1*), con un mayor porcentaje de no cumplidores entre los diagnosticados después de los 6 años que en los menores. Por último, no se encontraron diferencias significativas entre los síntomas presentes al diagnóstico y la cumplimentación dietética. (*Tabla 11*).

6.1.4 Descripción de los pacientes según la presencia de patologías adicionales y su relación con la adherencia a la dieta.

El 25,7% de los pacientes ($n=26$) refirieron presentar alguna otra patología además de la EC. De ellos, 21 fueron mujeres (29,6% del total de las mujeres) y 5 hombres (16,7% del total de los hombres). Estas patologías se clasificaron en patologías

RESULTADOS

autoinmunes típicamente asociadas a la EC y otras patologías no relacionadas con la EC con una frecuencia del 29% y 71% respectivamente (*Tabla 12*).

Gráfica 1: Distribución del tipo de adherencia a la dieta según la edad al diagnóstico (punto de corte de 6 años) [%].

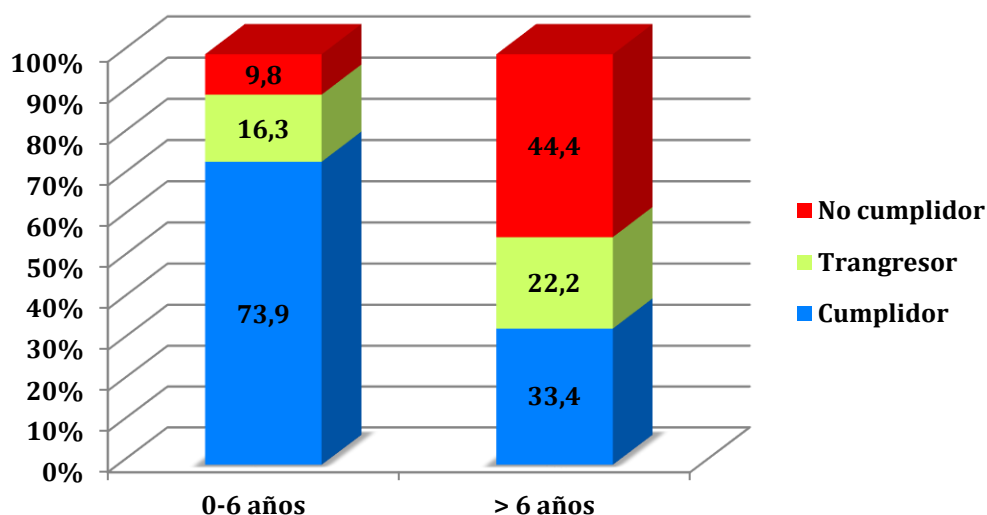


Tabla 11: Distribución del tipo de adherencia a la dieta según los síntomas al diagnóstico (n,%).

		Síntomas clásicos n (%)	Otros síntomas n (%)	Significación
Tipo de adherencia a la dieta	<i>Cumplidor</i> (n=71)	59 (83,1)	12 (16,9)	P= 0,849 ns
	<i>Transgresor</i> (n=17)	14 (82,4)	3 (17,6)	
	<i>No cumplidor</i> (n=13)	10 (76,9)	3 (23,1)	

Dentro de las patologías típicamente asociadas a la EC se detectaron diabetes mellitus tipo 1 (DM1), patología tiroidea, enfermedad hepática autoinmune, psoriasis, alopecia areata y déficit de IgA. En el caso de la patología tiroidea se detectaron un caso de enfermedad de Graves-Basedow y tres de tiroiditis de Hashimoto, de los que dos tenían hipotiroidismo. No se detectaron casos de artritis, síndrome de Sjögren, cardiomiopatía dilatada o nefropatía por IgA. Se determinaron además otras 11

RESULTADOS

patologías no asociadas a la EC: trastornos de las emociones (ansiedad y depresión), patología neurológica (hipoacusia por neuropatía sensorial, enfermedad de Charcot-Marie, epilepsia), patología cardíaca (taquicardia sinusal y estenosis pulmonar), patología ginecológica (hirsutismo de origen ovárico, fibroadenomas mamarios), fibromialgia, asma y trastornos alérgicos mediados por IgE.

Tabla 12: *Patologías adicionales a EC expresadas en números absolutos.*

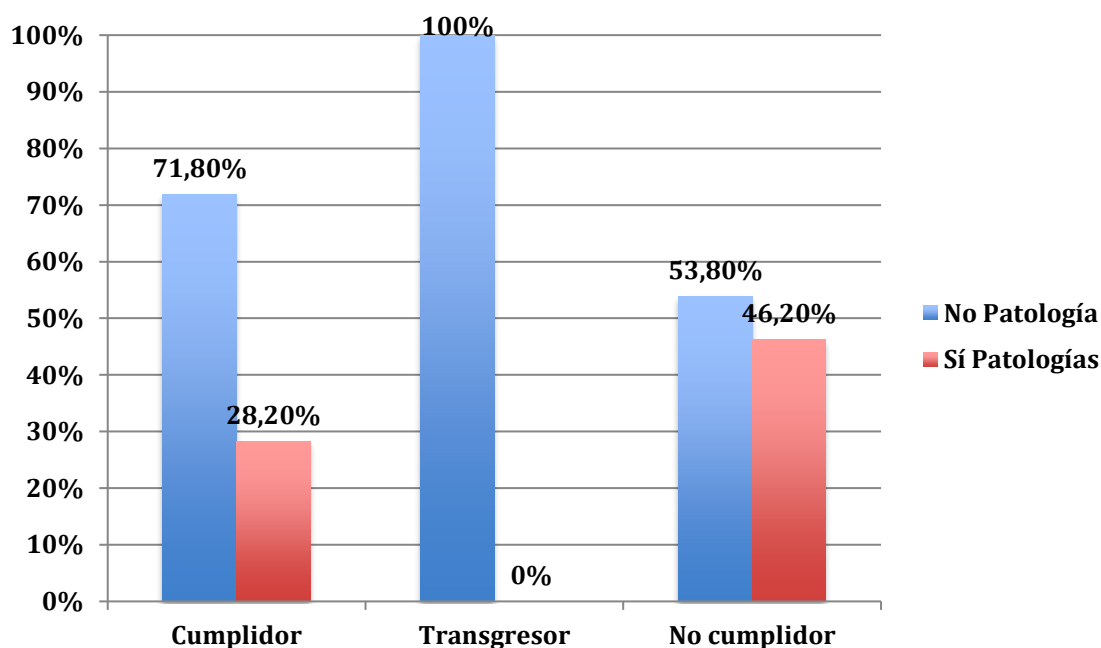
	Total	Mujeres	Hombres
ENFERMEDADES ASOCIADAS A EC	(n)	(n)	(n)
<i>Diabetes tipo 1 (DM1)</i>	1	1	0
<i>Enfermedad tiroidea</i>	4	4	0
<i>Enfermedad hepática autoinmune</i>	1	1	0
<i>Déficit de IgA</i>	1	1	0
<i>Alopecia areata</i>	1	1	0
<i>Psoriasis</i>	1	1	0
OTRAS ENFERMEDADES NO RELACIONADAS CON LA EC			
<i>Trastornos de las emociones</i>	3	3	0
<i>Taquicardia sinusal</i>	1	1	0
<i>Estenosis pulmonar</i>	1	1	0
<i>Hipoacusia por neuropatía sensorial</i>	1	1	0
<i>Enfermedad de Charcot-Marie</i>	1	1	0
<i>Epilepsia</i>	1	1	0
<i>Hirsutismo de origen ovárico</i>	1	1	0
<i>Fibroadenomas mamarios</i>	1	1	0
<i>Asma</i>	8	4	4
<i>Fibromialgia</i>	2	2	0
<i>Alergia mediada por IgE</i>	3	2	1

Al comparar el tipo de adherencia a la dieta con el padecimiento de otras enfermedades, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. De los

RESULTADOS

pacientes que cumplían la dieta adecuadamente, el 28,2% presentaban otra patología adicional a la EC mientras que ese porcentaje aumentaba hasta el 46,2% en los pacientes que no cumplían la dieta. (Gráfica 2).

Gráfica 2: Distribución de la presencia de patologías adicionales según la adherencia a la dieta [%].



Al analizar a estos 6 pacientes que no cumplían la dieta y presentaban otras patologías, hemos observado que solamente un paciente presentaba una patología típicamente asociada a la EC (Diabetes Mellitus tipo 1) mientras que el resto de los pacientes presentaban otras enfermedades; 1 paciente hipoacusia, 2 pacientes trastorno de las emociones, 1 paciente asma y otro estenosis pulmonar.

De los 20 pacientes que cumplían adecuadamente la dieta y tenían una patología asociada, sólo en 4 pacientes la patología era típicamente asociada a la EC (2 enfermedades tiroideas, 1 psoriasis y 1 déficit de IgA). No se encontraron diferencias significativas entre el tipo de adherencia y la presencia de patología típicamente

asociada a la EC. Tampoco se han detectado diferencias al comparar la edad al diagnóstico y la presencia de EC

6.1.5 Descripción de los pacientes según la presencia de autoanticuerpos y su relación con la adherencia a la dieta.

La IgA antitransglutaminasa tisular (TG2) fue determinada en todos los sujetos que entraron a formar parte del estudio. Todos los pacientes que afirmaron cumplir la DSG presentaron anticuerpos TG2 negativos. También se obtuvo un resultado negativo en todos aquellos que afirmaron no ser extremadamente cuidadosos con la dieta o que realizaban transgresiones involuntarias. Las 2 únicas determinaciones de anticuerpos TG2 positivos correspondieron a dos mujeres que se encontraban en la categoría de no cumplidor de la DSG, sin embargo, el 84,6% de los pacientes no cumplidores mantuvieron una TG2 negativo (*Tabla 13*).

Tabla 13: Distribución de la positividad/negatividad de los anticuerpos contra la TG2 según la categoría de adherencia a la DSG (n, %).

		Total (n=101)	Cumple DSG (n=71)	Transgresor (n=17)	No cumple DSG (n=13)
Anticuerpos TG2	<i>positivos</i>	2 (2%)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4%)
	<i>negativos</i>	99 (98%)	71 (100)	17 (100)	11 (84,6)

El anticuerpo antiperoxidasa tiroideo (TPO) fue determinado en 49 pacientes, con un resultado positivo (TPO > 110 IU/ml) en 7 (14,3%) de ellos. De entre esos 7 pacientes, 6 sujetos (18,2%) aseveraban cumplir adecuadamente la dieta y en uno (11,1%) realizaba transgresiones ocasionales. Ninguno de los 7 pacientes no

RESULTADOS

cumplidores de la dieta a los que se les realizó la determinación de anticuerpo TPO tuvo un valor positivo (*Tabla 14*). Asimismo, ninguno de los pacientes con determinación positiva tenía un diagnóstico previo de enfermedad tiroidea.

Tabla 14: Distribución de la positividad/negatividad de los anticuerpos contra TPO según la categoría de adherencia a la DSG (n, %).

		<i>Cumple DSG</i> (n=33)	<i>Transgresor</i> (n=9)	<i>No cumple DSG</i> (n=7)
Anticuerpos TPO	<i>positivos</i>	6 (18,2)	1 (11,1)	0 (0)
	<i>negativos</i>	27 (81,8)	8 (88,9)	7 (100)

Por último, y por su relación con la DM1, a todos los participantes en el estudio se les determinaron los anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (GADA) y los anticuerpos antitirosin fosfatasa 2 (IA2A). Una mujer de 19 años presentó ambos anticuerpos positivos y un hombre de 27 años presentó únicamente el GADA positivo. Ninguno de los dos pacientes tenía un diagnóstico previo de DM1 y ambos pacientes afirmaban cumplir la dieta adecuadamente.

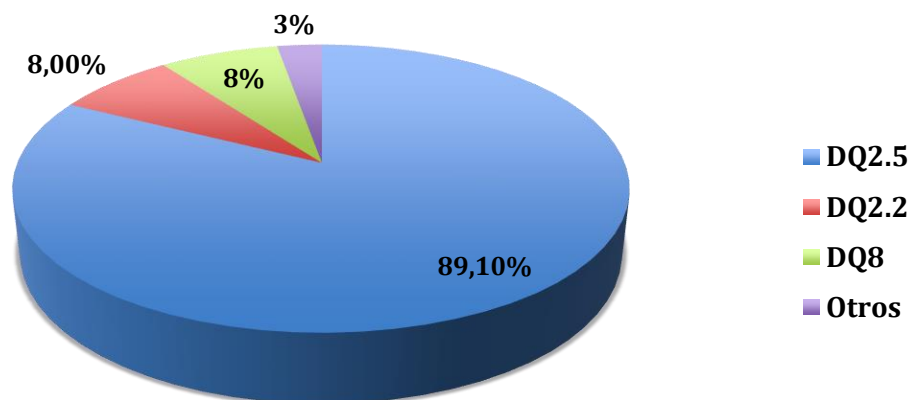
6.1.6 Descripción de las mujeres según problemas en la gestación y su relación con la adherencia a la dieta.

De las 71 mujeres incluidas en el estudio, 60 no habían manifestado deseo de una gestación (84,5%), 9 habían logrado un embarazo sin problemas (12,6%) y 2 refirieron problemas (2,8%), una problemas de fertilidad y otra un aborto durante la gestación, ambas de 29 años en el momento del estudio. Una de estas mujeres no realizaba DSG mientras que la otra aseguraba realizar la DSG correctamente.

6.1.7 Descripción de los pacientes según su genotipo de HLA.

La determinación del antígeno leucocitario humano (HLA) se ha realizado en todos nuestros pacientes. Los haplotipos más frecuentemente hallados fueron el HLA DR3/DR7 en un 40,6% y el HLA DR3/DR3 y HLA DR7/DR5 ambos en un 15,8%. Además se obtuvieron otros haplotipos con una menor frecuencia: HLA DR3/DRX (7,9%), HLA DR3/DR5 (5%), HLA DR3/DR4, HLA DR7/DR7 y HLA DR7/DR4 (4%) y por último HLA DR7/DR4, HLA DR4/DRX y HLA DR4/DR5 en un 1%. Los datos se expresan más claramente agrupados en genotipos DQ (*Gráfica 3*)

Gráfica 3: Distribución de la presencia de patologías adicionales según la adherencia a la dieta [%].



6.1.8 Descripción de las fracturas óseas y su relación con la adherencia a la dieta.

Con respecto al historial previo de fracturas, 22 pacientes (21.8%) afirmaron haber presentado alguna fractura en algún momento de su vida, todas ellas entre el diagnóstico de celiaquía y el momento del estudio. De ellos 19 presentaron una única

RESULTADOS

fractura, 2 pacientes tuvieron dos fracturas y un único paciente tuvo 3 fracturas diferentes. Las principales localizaciones fueron: la fractura de falanges de la mano en 9 pacientes; fractura de radio en 5; fractura de cúbito, codo o peroné en 2 y una fractura de tibia, muñeca, tobillo, fémur, dedo del pie y vértebra. La frecuencia de fracturas es mayor en los hombres (33,3%) que en las mujeres (15,5%) encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) y el riesgo de fractura aumenta 2,72 veces si eres hombre en nuestro estudio. Por otro lado si vemos su relación con la adherencia a la dieta observamos que ninguno de los pacientes no cumplidor de la DSG ha sufrido alguna fractura. Sin embargo entre los pacientes que realizan transgresiones ocasionales, el 41,2% han sufrido algún tipo de fractura. Éste porcentaje disminuye al 19,7% en aquellos pacientes que realizan adecuadamente la DSG (*Tabla 15*). Por último se ha analizado la proporción de sujetos con fracturas en relación a la edad y los síntomas al diagnóstico sin encontrarse diferencias.

Tabla 15: Distribución de la presencia de fracturas previas según la categoría de adherencia a la DSG (n, %)

		Total (n=101)	Cumple DSG (n=71)	Transgresor (n=17)	No cumple DSG (n=13)
Fracturas	NO	79 (78,2%)	56 (78,9)	10 (58,8)	13 (100%)
	SI	22 (21,81%)	15 (21,1)	7 (41,2)	0 (0)

6.2 ANÁLISIS DEL ESTADO NUTRICIONAL Y COMPOSICIÓN CORPORAL DE NUESTROS PACIENTES Y SU RELACIÓN CON LA ADHERENCIA A LA DIETA.

6.2.1 Descripción de los datos antropométricos y de la composición corporal de los participantes en el estudio y comparación según el sexo

La media del peso de los pacientes con EC fue de $64,6 \pm 14,4$ kg, la talla de $166,9 \pm 8,4$ cm y el IMC de $22,9 \pm 3,8$ kg/m², sin hallarse diferencias significativas con los sujetos control (*Tabla 16*). Tampoco hemos obtenido diferencias en el peso, talla o IMC entre ambos grupos al analizarlos según el sexo (*Tabla 17*). Si tenemos en cuenta las categorías del IMC, el 7,9% presentó IMC bajo, el 62,4% normal, el 22,8% sobrepeso y el 6,9% obesidad, con una distribución muy similar en ambos grupos (*Gráfica 4*) y en relación al sexo (*Tabla 18*).

Al centrarnos exclusivamente en el grupo de pacientes, hemos hallado que el IMC de los hombres con EC fue estadísticamente superior al de las mujeres ($24,5 \pm 4$ kg/m² vs $22,3 \pm 3,6$ kg/m²; $p < 0,05$), sin embargo, al analizar las categorías del IMC según el sexo no hemos hallado esas diferencias. Tampoco la hemos encontrado al comparar dichas categorías por razón de la edad o de los síntomas al diagnóstico.

El estudio de la composición corporal mediante DEXA solamente se realizó en el grupo de pacientes. La masa grasa expresada en kg fue de $17,8 \pm 7,05$ kg y en porcentaje fue de $27,6 \pm 7,5\%$ (*Tabla 19*). Por último, y con los resultados de la DEXA ajustado por sexos, el 71,3% tuvo un porcentaje de masa grasa normal mientras que el 28,7% fue clasificado como obeso, con resultado similar en ambos géneros (*Tabla 20*).

RESULTADOS

Tabla 16: Características antropométricas de los participantes según el grupo.

	Pacientes (n=101)			Control (n=57)			P
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
Peso, kg	64,6	14,4	42-105	62,4	11,7	45,7-104,4	ns
Talla, cm	166,9	8,43	148-189	166,5	9,1	147-191	ns
IMC kg/m²	22,9	3,8	16-34	22,4	3,0	18,1-34,9	ns

Tabla 17: Características antropométricas de los diferentes grupos según el sexo [n (±DE)]

	Mujeres			Hombres		
	Pacientes (n=71)	Control (n=40)	P	Pacientes (n=30)	Control (n=17)	P
Peso, kg	59,6 (11,2)	57,8 (7,4)	-	76,2 (14,4)	73,2 (12,9)	-
Talla, cm	163,5 (6,8)	162,1(5,7)	-	175,2 (5,8)	176,6 (7,2)	-
IMC Kg/m²	22,3 (3,6)	22,0 (2,9)	-	24,7 (3,9)	23,4 (3,0)	-

Gráfica 5: Distribución de las frecuencias de las categorías del IMC según el grupo.

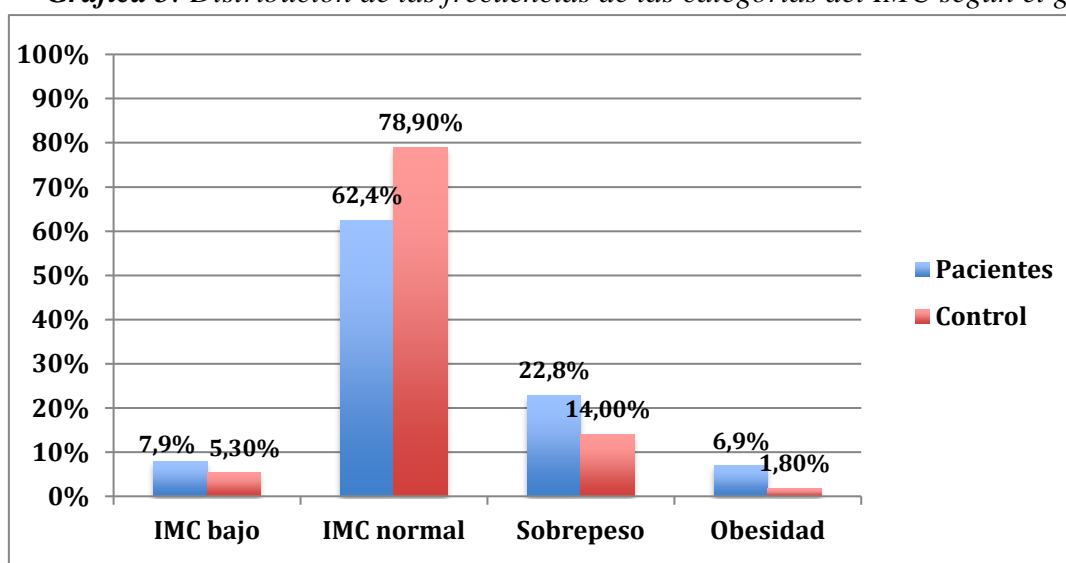


Tabla 18: Distribución de las frecuencias de las categorías del IMC en cada grupo según el sexo (n, %).

	Mujeres			Hombres		
	Pacientes (n=71)	Control (n=40)	P	Pacientes (n=30)	Control (n=17)	P
IMC bajo	8 (11,3)	3 (7,5)	-	0 (0)	0 (0)	-
IMC normal	45 (63,5)	33 (82,5)		18 (60)	12 (70,6)	
Sobrepeso	14 (19,6)	3 (7,5)		9 (30)	5 (29,4)	
Obesidad	4 (5,6)	1 (2,5)		3 (10)	0 (0)	

Tabla 19: Características generales de la composición corporal.

	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Rango</i>
<i>Masa grasa total, kg</i>	17,8	7,05	6,4-42,2
<i>Masa libre de grasa, kg</i>	43,6	10,6	28,0-77,2
<i>Masa grasa total, %</i>	27,6	7,5	10,1-47,6

Tabla 20: Comparación de las frecuencias de las categorías del porcentaje de masa grasa de los pacientes en función del sexo (n, %).

	Total (n=101)	Hombres (n=30)	Mujeres (n=71)	P
No obeso	72 (71,3)	20 (66,7)	52 (73,2)	-
Obeso	29 (28,7)	10 (33,3)	19 (26,8)	-

6.2.2 Comparación de los datos antropométricos y de la composición corporal según la adherencia a la dieta

No se hallaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos o de composición corporal según la adherencia a la DSG (Tabla 21). Tampoco se hallaron diferencias al analizar la distribución de las frecuencias de las categorías del IMC en función de la adherencia a la dieta (Tabla 22) ni al analizar las categorías del porcentaje de masa grasa por los grupos de la cumplimentación de la dieta sin gluten (Tabla 23).

Tabla 21: Datos antropométricos y de composición corporal en los pacientes por categoría de adherencia a la DSG [n (\pm DE)]

	Cumple DSG (n=71)	Transgresor (n=17)	No cumple DSG (n=13)	P
<i>Peso, kg</i>	63,8 (14,4)	66,4 (13,4)	65,8 (16,7)	-
<i>Talla, cm</i>	166,4 (8,8)	169,3 (7,6)	167,3 (6,8)	-
<i>IMC, kg/m²</i>	22,9 (3,8)	23,05 (3,7)	23,3 (4,5)	-
<i>Masa grasa total, kg</i>	17,7 (7)	16,3 (4,8)	20,1 (9,4)	-
<i>Masa libre de grasa, kg</i>	42,8 (10,5)	46,9 (11,3)	43,72 (10,7)	-
<i>Masa grasa total %</i>	27,9 (7,7)	25,2 (6,1)	29,4 (8,4)	-

RESULTADOS

Tabla 22: Comparación de la distribución de las categorías del IMC de los pacientes en función del grupo de adherencia a la DSG (n, %).

	Cumple DSG (n=71)	Transgresor (n=17)	No cumple DSG (n=13)	p
Peso bajo	4 (5,6)	2 (11,8)	2 (15,4)	ns p=0,221
Peso normal	49 (69)	8 (47,1)	6 (46,2)	
Sobrepeso	14 (19,7)	6 (35,5)	3 (23,1)	
Obesidad	4 (5,6)	1 (5,9)	2 (15,4)	

Tabla 23: Comparación de la distribución del porcentaje de masa grasa de los pacientes en función del grupo de adherencia a la DSG (n, %).

	Cumple DSG (n=71)	Transgresor (n=17)	No cumple DSG (n=13)	p
No obeso	49 (69)	14 (82,4)	9 (69,2)	ns p=0,616
Obeso	22 (31)	3 (17,6)	4 (30,8)	

6.2.3 Comparación de los marcadores bioquímicos nutricionales (proteínas y albúmina) según la adherencia a la dieta.

Tanto la media de las proteínas totales como de la albúmina fueron similares en nuestros pacientes, independientemente del tipo de cumplimentación de la dieta que realizaron (Tabla 24). La media de las proteínas totales fue de $7,79 \pm 0,44$ g/dl en los pacientes con EC que cumplen adecuadamente la dieta, $7,43 \pm 1$ g/dl en aquellos EC que realizan transgresiones accidentales y $7,68 \pm 0,33$ g/dl en aquellos que no cumplen la DSG. Con respecto a la albúmina, la media también fue similar en los 3 grupos obteniendo un resultado de $4,75 \pm 0,28$ g/dl, $4,61 \pm 0,65$ g/dl y $4,75 \pm 0,21$ g/dl, respectivamente.

Tabla 24: Niveles de proteínas totales y albúmina en función del grupo de adherencia a la DSG.

Proteínas totales (g/dl)	Tipo de cumplidor	Media (±DE)	p	Albúmina (mg/dl)	Media (±DE)	p
	<i>Cumplidor (n=69)</i>	7,79 (±0,44)	-		4,75 (±0,28)	-
	<i>Transgresor (n=17)</i>	7,43 ± (1)			4,61 (±0,65)	
	<i>No cumplidor (n=12)</i>	7,68 (±0,33)			4,75 (±0,21)	

6.3 ANÁLISIS DE LA INGESTA DIETÉTICA. COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL Y ANÁLISIS SEGÚN LA ADHERENCIA A LA DIETA

El 90% de los pacientes (n=91) completaron el registro dietético. Un paciente cumplimentó un registro dietético de 2 días mientras que los 90 pacientes restantes realizaron un registro dietético de 3 días tal y como se había solicitado. Además, 57 sujetos del grupo control cumplimentaron el diario dietético de 3 días.

A pesar de que en las diferentes tablas se muestran todos los macro y micronutrientes determinados en la encuesta dietética, tal y como se ha explicado en la sección de material y métodos, me voy a centrar en aquellos factores nutricionales que modifican la regulación del metabolismo óseo e intervienen en una mineralización ósea adecuada.

Con respecto al consumo de riesgo, se considera:

- Consumo de riesgo: ingesta menor al 67% de la ingesta diaria recomendada (IDR).
- Consumo de riesgo elevado: ingesta menor al 33% de la IDR.

RESULTADOS

Tabla 25: Ingesta media de nutrientes según el grupo de estudio: pacientes y grupo control (media, DE).

	Pacientes (n=91)		Control (n=57)		p
	Media	DE	Media	DE	
<i>Energía, kcal</i>	1976,3	511,6	1887,1	462,8	ns
<i>HC, g</i>	170,6	52,4	175,0	51,2	ns
<i>HC complejos, g</i>	71,0	32,1	93,1	36,9	p<0,01
<i>HC, g</i>	84,2	31,0	79,0	25,7	ns
<i>Fibra dietética, g</i>	16,8	6,0	18,0	5,6	ns
<i>Proteínas, g</i>	82,8	24,9	79,2	35,6	ns
<i>Lípidos, g</i>	100,1	28,7	88,8	22,7	p<0,01
<i>Colesterol, mg</i>	379,4	116,9	339,7	120,1	ns
<i>Calcio, mg</i>	834,1	275,6	772,9	262,6	ns
<i>Hierro, mg</i>	12,7	3,8	12,6	3,1	ns
<i>Potasio, mg</i>	2954,1	832,8	2717,4	586,8	ns
<i>Magnesio, mg</i>	254,5	76,4	255,4	62,1	ns
<i>Fósforo, mg</i>	1356,5	396,5	1282,5	294,1	ns
<i>Iodo, µg</i>	99,6	43,1	90,3	37,2	ns
<i>Cinc, mg</i>	9,4	2,9	8,7	2,2	ns
<i>Selenio, µg</i>	85,3	42,5	91,4	42,2	ns
<i>Vitamina A, µg</i>	896,9	1203,0	822,1	458,2	ns
<i>Vitamina D, µg</i>	2,6	1,8	2,4	1,9	ns
<i>Vitamina E, mg</i>	7,8	3,2	7,2	2,3	ns
<i>Niacina, mg</i>	33,4	10,1	31,9	11,1	ns
<i>Riboflavina, mg</i>	1,8	0,5	1,7	0,5	ns
<i>Tiamina, mg</i>	1,3	0,4	1,3	0,4	ns
<i>Vitamina B12, µg</i>	6,7	5,4	6,2	4,3	ns
<i>Vitamina B6, mg</i>	2,1	0,7	1,9	0,6	ns
<i>Ácido fólico, µg</i>	257,0	96,3	251,2	76,2	ns
<i>Ácido ascórbico, mg</i>	117,3	63,2	105,0	49,4	ns

Tabla 26: Ingestas medias de nutrientes según el sexo (media, DE).

	MUJERES					HOMBRES				
	Pacientes (n=65)		Control (n=40)		<i>p</i>	Pacientes (n=26)		Control (n=17)		<i>p</i>
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
<i>Energía, Kcal/día</i>	1839,7	386,1	1782,8	358,8	ns	2317,7	625,5	2132,6	587,0	ns
<i>HC, g</i>	159,1	41,2	163,6	47,4	ns	199,2	65,9	201,9	51,0	ns
<i>Fibra dietética, g</i>	15,6	4,8	17,6	5,3	<0,05	19,9	7,5	19,1	6,2	ns
<i>Proteínas, g</i>	76,6	19,1	72,4	12,9	ns	98,2	31,0	95,3	60,3	ns
<i>Lípidos, g</i>	92,8	23,8	85,1	20,4	ns	118,3	32,0	97,4	26,2	<0,05
<i>Colesterol, mg</i>	353,1	106,1	314,7	100,1	ns	445,1	118,6	398,4	144,4	ns
<i>Calcio, mg</i>	807,0	263,1	709,1	187,7	<0,05	901,8	299,4	923,0	348,5	ns
<i>Hierro, mg</i>	11,7	2,9	12,2	2,9	ns	15,1	4,8	13,5	3,5	ns
<i>Potasio, mg</i>	2792,5	692,4	2568,9	517,7	ns	3358,1	1015,7	3066,9	605,8	ns
<i>Magnesio, mg</i>	240,8	62,8	242,0	55,2	ns	289,0	96,0	286,8	67,5	ns
<i>Fósforo, mg</i>	1282,2	329,1	1211,4	237,0	ns	1542,3	488,3	1449,8	351,4	ns
<i>Iodo, µg</i>	94,5	37,7	81,5	31,3	<0,05	112,3	53,1	111,1	42,4	ns
<i>Cinc, mg</i>	8,6	2,2	8,3	1,8	ns	11,4	3,5	9,7	2,6	ns
<i>Selenio, µg</i>	78,8	27,8	84,3	28,8	ns	101,3	64,5	108,3	61,5	ns
<i>Vitamina A, µg</i>	929,6	1409,1	755,9	359,6	ns	815,0	342,0	978,0	618,8	ns
<i>Vitamina D, µg</i>	2,2	1,9	2,1	1,7	ns	3,8	3,1	3,0	2,1	ns
<i>Vitamina E, mg</i>	7,2	2,8	7,0	2,2	ns	9,1	3,9	7,7	2,6	ns

RESULTADOS

<i>Niacina, mg</i>	30,7	7,5	30,3	7,1	ns	40,0	12,7	35,5	17,0	ns
<i>Riboflavina, mg</i>	1,8	0,5	1,6	0,4	<0,05	1,9	0,6	1,9	0,5	ns
<i>Tiamina, mg</i>	1,2	0,3	1,2	0,4	ns	1,4	0,4	1,4	0,3	ns
<i>Vitamina B12, µg</i>	6,3	5,9	5,4	3,2	ns	7,6	3,6	8,0	5,9	ns
<i>Vitamina B6, mg</i>	1,9	0,6	1,8	0,5	ns	2,5	0,8	2,2	0,7	ns
<i>Ácido fólico, µg</i>	243,3	77,1	248,1	76,4	ns	291,3	128,3	258,4	77,5	ns
<i>Ácido ascórbico, mg</i>	113,9	55,1	110,3	52,6	ns	125,7	80,6	92,5	39,5	ns

RESULTADOS

Tabla 27: Ingestas medias de nutrientes según el grado de adherencia a la dieta (media, DE).

	Cumplidor (n=65)		Transgresor (n=16)		No cumplidor (n=10)		<i>p</i>
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
<i>Energía, kcal/día</i>	1962,0	507,7	2029,1	534,4	1984,3	549,4	ns
<i>HC, g</i>	170,0	55,8	171,5	49,7	172,6	34,9	ns
<i>HC complejos, g</i>	68,3	33,0	79,5	30,1	75,2	29,2	ns
<i>HC simples, g</i>	84,2	31,7	84,0	31,4	84,3	28,4	ns
<i>Fibra dietética, g</i>	16,5	6,0	18,0	6,5	17,1	5,8	ns
<i>Proteínas, g</i>	81,3	23,3	88,1	25,6	83,4	34,5	ns
<i>Lípidos, g</i>	99,9	28,4	101,9	31,4	98,1	28,7	ns
<i>Colesterol, mg</i>	375,6	108,0	400,8	144,0	369,7	134,3	ns
<i>Calcio, mg</i>	847,2	284,8	811,5	253,9	784,9	265,8	ns
<i>Hierro, mg</i>	12,2	3,1	14,2	5,0	12,9	5,6	ns
<i>Potasio, mg</i>	2884,7	811,6	3218,3	859,1	2982,0	928,2	ns
<i>Magnesio, mg</i>	249,6	72,6	271,1	82,6	260,4	94,2	ns
<i>Fósforo, mg</i>	1340,2	379,2	1405,4	423,9	1383,9	493,3	ns
<i>Iodo, µg</i>	98,5	42,2	94,8	24,3	114,3	68,0	ns
<i>Cinc, mg</i>	9,2	2,4	10,5	4,1	9,2	3,7	ns
<i>Selenio, µg</i>	84,0	45,7	88,0	30,7	88,8	40,0	ns
<i>Vitamina A, µg</i>	972,2	1406,5	728,7	318,8	676,7	296,9	ns
<i>Vitamina D, µg</i>	2,6	2,4	3,1	2,7	1,9	1,7	ns
<i>Vitamina E, mg</i>	7,7	2,8	7,5	2,5	8,5	6,2	ns
<i>Niacina, mg</i>	32,7	9,8	36,4	11,1	32,7	11,0	ns
<i>Riboflavina, mg</i>	1,8	,5	1,8	,5	1,6	,4	ns
<i>Tiamina, mg</i>	1,3	,4	1,3	,4	1,2	,4	ns
<i>Vitamina B12, µg</i>	6,7	5,9	7,0	4,0	5,9	4,4	ns
<i>Vitamina B6, mg</i>	2,0	,6	2,3	,8	2,0	,8	ns
<i>Ácido fólico, µg</i>	254,7	95,5	276,1	84,0	241,4	123,3	ns
<i>Ácido ascórbico, mg</i>	115,8	60,3	121,5	54,3	119,7	95,4	ns

RESULTADOS

Tabla 28: Porcentaje de participantes que no cubren las ingestas recomendadas en relación con los diferentes nutrientes según la adherencia a la DSG, n(%).

	≤67% IDR Cumplidor (n=65)	≤67% IDR Transgresor (n=16)	≤67% IDR No cumplidor (n=10)	p
<i>Calcio</i>	10 (15,4)	3 (18,8)	2(20)	ns
<i>Hierro</i>	29 (44,6)	5 (31,3)	5 (50)	ns
<i>Potasio</i>	15 (23,1)	2 (12,5)	1 (10)	ns
<i>Magnesio</i>	29 (44,6)	7 (43,8)	4 (40,0)	ns
<i>Fósforo</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
<i>Iodo</i>	19 (29,3)	5 (31,3)	4 (40,0)	ns
<i>Cinc</i>	46 (70,7)	10 (62,5)	8 (80)	ns
<i>Selenio</i>	7 (10,8)	1 (6,3)	0 (0)	ns
<i>Vitamina A</i>	19 (29,2)	6 (37,6)	4 (40)	ns
<i>Vitamina D</i>	51 (78,5)	11 (68,8)	8 (80)	ns
<i>Vitamina E</i>	40 (61,5)	8 (50)	7 (70)	ns
<i>Niacina</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
<i>Riboflavina</i>	2 (3,1)	1 (6,3)	0 (0)	ns
<i>Tiamina</i>	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	ns
<i>Vitamina B12</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
<i>Vitamina B6</i>	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	ns
<i>Ácido fólico</i>	41 (63,1)	7 (43,8)	8 (80)	ns
<i>Ácido ascórbico</i>	2 (3,1)	2 (12,5)	2 (20)	<0,05

6.3.1 Ingesta energética

En general, la ingesta energética fue similar en ambos grupos de estudio siendo de $1976,3 \pm 511,6$ kcal/día en el grupo de pacientes y $1887,1 \pm 462,8$ kcal/día en el grupo control (Tabla 25). También obtuvimos resultados similares al analizar la ingesta energética de ambos grupos según el sexo (Tabla 26). Por último, dentro de los pacientes, tampoco se hallaron diferencias de ingesta energética según la categoría de adherencia a la DSG (Tabla 27).

6.3.2 Ingesta de proteínas

No se observaron diferencias en la ingesta proteica entre los pacientes y los controles ($82,8 \pm 24,9$ g/día vs $79,2 \pm 35,6$ g/día) (*Tabla 25*). Tampoco se hallaron diferencias significativas en ninguno de los grupos por razón del sexo (*Tabla 26*) ni por el tipo de cumplimentación de la DSG (*Tabla 27*).

6.3.3 Ingesta de fibra dietética

En general, la ingesta de fibra dietética fue similar entre pacientes y controles ($16,8 \pm 6,0$ vs $18,0 \pm 5,6$ g/día) (*Tabla 25*). Al analizar ambos grupos por razón del sexo (*Tabla 26*), se observó que la ingesta de fibra en la mujeres con EC era significativamente menor a la de las mujeres del grupo control ($15,6 \pm 4,8$ g/día vs $17,6 \pm 5,3$ g/día) ($p < 0,05$), hallazgo que no se detectó entre los hombres.

Atendiendo al grupo de pacientes con EC se observó que la frecuencia de mujeres que no alcanzaban el objetivo nutricional de ingesta de fibra establecido en una ingesta superior a 25 g/día fue muy superior a la de hombres (96,9% vs 69,2%) ($p < 0,01$). Por otro lado, no se detectaron diferencias según la categoría de adherencia a la DSG (*Tabla 27*).

6.3.4 Ingesta de calcio

La ingesta de calcio fue similar en el grupo de pacientes ($834,1 \pm 275,6$ mg/día) y en el grupo control ($772,9 \pm 262,6$ mg/día) (*Tabla 25*), con un consumo diario que se ajustaba adecuadamente a la recomendada por la IDR en sendos grupos ($100,8 \pm 34,3\%$ vs $92,6 \pm 29,6\%$). La ingesta de calcio de riesgo alto se halló en el 1,1% de los pacientes

RESULTADOS

y en el 1,8% de los controles mientras que la de riesgo moderado alcanzó el 15,4% en los pacientes y el 19,3% de los controles

Al comparar por sexos, se observó que las mujeres con EC consumieron mayor cantidad de calcio que las del grupo control ($807,0 \pm 263,1$ mg/día vs $709,1 \pm 187,7$ mg/día) ($p < 0,05$) (*Tabla 26*), aunque ambas ingestas se adecuaban razonablemente al consumo de calcio recomendado ($97,7 \pm 33,8\%$ vs $85,8 \pm 24,2\%$) y la ingesta de riesgo fue similar entre los grupos (18,4% vs 25%). En los hombres no se observó diferencia en la ingesta de calcio (*Tabla 26*), ni en el consumo de riesgo que fue del 11,8% en los pacientes y del el 11,8% de los controles.

Por último, tampoco se detectaron diferencias en la ingesta de calcio según el tipo de cumplimentación de la DSG (*Tablas 27, 28*)

6.3.5 Ingesta de fósforo

La ingesta media de fósforo fue similar en ambos grupos (*Tabla 25*), sin hallarse diferencias entre ambos grupos y ajustándose adecuadamente a las IDR establecidas. Se observó un consumo de riesgo únicamente en un sujeto control.

También fue similar la ingesta media de ambos grupos al comparar por sexo (*Tabla 26*) así como en el grupo de pacientes en relación a la adhesión a la DSG (*Tabla 27, 28*).

6.3.6 Ingesta de magnesio

La ingesta de magnesio fue similar en el grupo de pacientes y de controles ($254,5 \pm 76,4$ vs $255,4 \pm 62,1$ mg/día) (*Tabla 25*) así como su contribución media a la IDR ($75,1 \pm 21,2\%$ vs $75,2 \pm 17,7\%$). No se detectaron ingestas de alto riesgo en

ninguno de los grupos de estudio, sin embargo las ingestas de riesgo moderado se determinaron en el 44% de los pacientes y en el 36,8% de los controles.

Tampoco se observaron diferencias al comparar ambos grupos por razón del sexo (*Tabla 26*).

Por último, en el grupo de pacientes, tampoco se constataron diferencias en el consumo medio según la categoría de adherencia a la DSG (*Tabla 27*), sin que hubiera en ningún grupo sujetos con un consumo de riesgo alto, pero con un consumo de riesgo moderado muy similar en las 3 categorías; 44,6% en los cumplidores, 43,8% en los transgresores y 40% en los no cumplidores (*Tabla 28*).

6.3.7 Ingesta de cinc

La ingesta de cinc fue de $9,4 \pm 2,9$ mg/día en los pacientes y de 8,7 mg/día en los controles sin objetivarse diferencias (*Tabla 25*). Con respecto a la ingesta inadecuada, el 2,2% de los pacientes presentó un consumo de alto riesgo mientras que la ingesta de riesgo moderado fue alta en general alcanzando el 68,1% de los pacientes y 78,9% de los controles.

Por sexos, no se observaron diferencias en la ingesta media entre ambos grupos (*Tabla 26*). Dentro del grupo de pacientes, se constató que la contribución media a la IDR en las mujeres era significativamente inferior a la de los hombres ($57,3 \pm 14,8\%$ vs $76,0 \pm 23,9\%$) ($p < 0,01$). Asimismo se detectó que la ingesta de riesgo moderada en dicho sexo alcanzaba niveles más elevados que entre los varones ($78,5\%$ vs $43,3\%$) ($p < 0,01$).

Por otro lado, no se encontraron diferencias en la ingesta media (*Tabla 27*), contribución a la IDR o ingestas inadecuadas atendiendo a la categoría de adherencia a la DSG (*Tabla 28*).

6.3.8 Ingesta de vitamina D

A pesar de que no se detectaron diferencias en el consumo de vitamina D entre el grupo de pacientes y el grupo control ($2,6 \pm 1,8 \mu\text{g}/\text{día}$ vs $2,4 \pm 1,9 \mu\text{g}/\text{día}$) (*Tabla 25*), ni en la contribución a la IDR ($52,6 \pm 45,4\%$ vs $47,4 \pm 37,7\%$), la ingesta de vitamina D fue inadecuada en el 77% de los pacientes con EC y en el 82,5% de los controles. En el grupo de pacientes el 46,2% mostraron una ingesta de riesgo moderado y el 30,8% de alto riesgo y en el grupo control las frecuencias se distribuyeron en un 40,4% en una ingesta de riesgo moderado y un 42,1% de alto riesgo.

Al comparar por sexos, no hubo diferencias entre ambos grupos (*Tabla 26*), sin embargo al concentrarnos en el grupo de pacientes con EC, se evidenció que la contribución media a la IDR era significativamente menor en las mujeres ($43,5 \pm 37,8\%$) con respecto a los varones ($75,2 \pm 41,7\%$) ($p < 0,01$) y que la ingesta de riesgo era mayor en las mujeres (84,6%) que en los hombres (57,7%) ($p < 0,05$).

Al tomar en consideración el grado de cumplimentación de la DSG, no se observaron diferencias en la ingesta media (*Tabla 27*), en la contribución a la IDR o en la ingesta inadecuada (*Tabla 28*).

6.3.9 Ingesta de vitamina A

La ingesta media de vitamina A, aunque con gran variabilidad, fue similar en el grupo de pacientes ($896,9 \pm 1203,0 \mu\text{g}/\text{día}$) y en el grupo control ($822 \pm 458,2 \mu\text{g}/\text{día}$) (*Tabla 25*). Centrándonos en la ingesta inadecuada, el 29,7% de los pacientes y el 28,1% de los participantes del grupo control mostraron ingestas de riesgo moderado mientras que la ingesta de alto riesgo fue mucho menor (2,2 de los pacientes y 1,8% de los controles).

Tampoco se advirtieron diferencias al comparar ambos grupos según el sexo ni al comparar el grupo de pacientes por razón de sexo o de categoría de adherencia a la dieta (*Tablas 26-28*).

6.3.10 Ingesta de ácido ascórbico

Al parangonar los pacientes con EC y el grupo de sujetos control, no se objetivaron diferencias en la ingesta de ácido ascórbico ($117,3 \pm 63,2$ mg/día vs $105,0 \pm 49,4$ mg/día) (*Tabla 25*), observándose consumos de riesgo únicamente en el 6,6% de los pacientes y en el 5,3% de los controles.

Tampoco se obtuvieron diferencias al confrontar ambos grupos en relación al sexo (*Tabla 26*).

Por otro lado, al focalizarnos en el grupo de pacientes con EC, no se determinaron diferencias entre los grupos según la adherencia dietética (*Tabla 27*), sin embargo, se observó una mayor frecuencia de consumo de riesgo en aquellos pacientes no cumplidores de la dieta (20%), con respecto a los pacientes transgresores (12,5%) y los pacientes cumplidores (3,1%) (*Tabla 28*).

6.4 ANÁLISIS DEL METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO Y SU RELACIÓN CON LA ADHERENCIA A LA DIETA

6.4.1 Descripción de los parámetros bioquímicos.

Tabla 29: Parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.

Determinación (unidad) [Rango de referencia]	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Calcio corregido por albúmina (mg/dl) [8,1-10,4]	98	9,1	0,3	8,46	9,9
Fosfato (mg/dl) [2,5-4,7]	98	3,81	0,46	2,5	4,8
Magnesio (mg/dl) [1,7-2,5]	92	2,07	0,16	1,78	2,46
Proteínas totales (g/dl) [6-8]	98	7,72	0,58	3,8	9,2
Albúmina (g/dl) [3,5-5]	98	4,73	0,36	2,3	5,6
25 OH-Vitamina D (ng/ml)	97	23,27	8,46	10,1	48,4
PTH (pg/ml) [10-65]	95	40,95	23,73	10,6	179
‡ Fosfatasa alcalina ósea (µg/L)	100	13,89	8,14	4,9	73
* Osteocalcina (ng/ml)					
Ω ICTP (pg/ml)					
Calcio en orina (mg/dl) [7-21]	97	12,02	8,37	1,1	39,3
Fósforo en orina (mg/dl) [26-70]	95	50,45	30,4	2	138
Ψ Ca/Cr orina (mg/mg)	94	0,11	0,67	0,01	0,36
P/Cr orina (mg/mg) [<0,2-0,86]	92	0,44	0,2	0,2	1,04

‡ Valores de referencia: Hombre 9-15 µg/L; Mujer: 6-10 µg/L

* No se ha podido determinar la media y DE de osteocalcina e ICTP por cambio en la metodología de la determinación en el laboratorio durante el periodo de reclutamiento.

Ω Valores de referencia: Hombre: 90-580 pg/ml; Mujer 40-540 pg/ml.

Ψ Valores de referencia: Hombre <0,17; Mujer <0,15. Rapado A, protocolos de enfermedades del metabolismo mineral y óseo.

6.4.2 Calcio y fosfato y su relación con la adherencia a la dieta.

El calcio en plasma se determinó en 98 pacientes, con una media de 9,68 mg/dl \pm 0,44 DE, un mínimo de 7,2 mg/dl y un máximo 10,4 mg/dl. Tras corregir el calcio en función de la albúmina se observó que todos los pacientes tenían niveles de calcio dentro de la normalidad (Tabla 29). La media de la calciuria, determinada en una

muestra aislada, fue de $12,01 \pm 8,37$ mg/dl, presentando un 34,6% de los pacientes con EC un valor inferior al marcado por el laboratorio, sin embargo el 29,8% de los participantes presentaron hipercalciuria al analizar la relación Ca/Cr, sin diferencias por razón del sexo. Tampoco existen diferencias al comparar el tipo de adherencia a la dieta con los niveles de calcemia ($p=0,376$), calciuria ($p=0,426$) ni con el cociente Ca/Cr ($p=0,226$) (*Tabla 29*).

Por otro lado, se ha analizado la relación entre los niveles de calcio corregido con los de PTH y vitamina D. La media del calcio sérico en sangre en los pacientes con niveles de PTH elevadas fue menor (8,86 mg/dl) que en aquellos con PTH normal (9,12 mg/dl) con una significación $p=0,03$. No se hallaron esas diferencias según los niveles de vitamina D.

El fosfato sérico se registró en 98 pacientes con una media $3,81 \pm 0,46$ mg/dl. Ningún paciente tuvo un fosfato sérico deficiente. El fosfato en orina fue obtenido en 95 pacientes celíacos con una media de $50,45 \pm 30,4$ mg/dl (*Tabla 29*). La eliminación urinaria de fosfato (P/Cr en orina) fue elevada en 4 pacientes de los cuales 2 de ellos asociaban una PTH elevada. No existen diferencias al evaluar la relación entre el grado de adhesión a la DSG y los niveles de eliminación urinaria de fosfato.

6.4.3 Vitamina D y su relación con la adherencia a la dieta.

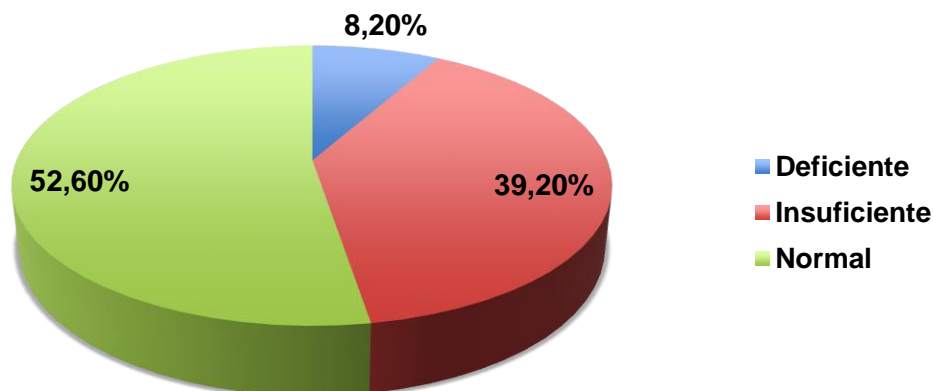
La 25-OH vitamina D3 fue obtenida en 97 pacientes de los cuales el 8,2% ($n=8$) tuvieron niveles deficientes, el 39,2% ($n=38$) insuficientes y el 52,6% ($n=51$) niveles dentro del rango de normalidad (*Gráfica 6*). La media, tras adjudicar el valor 9 ng/ml a los pacientes celíacos con deficiencia de vitamina D (valor referido por el laboratorio es < 9 ng/ml), fue $22,09 \pm 9,07$ ng/ml con un rango entre 9 y 48,4 ng/ml (*Tabla 29*).

Los niveles de vitamina D varían en función de la luminosidad, por lo que el

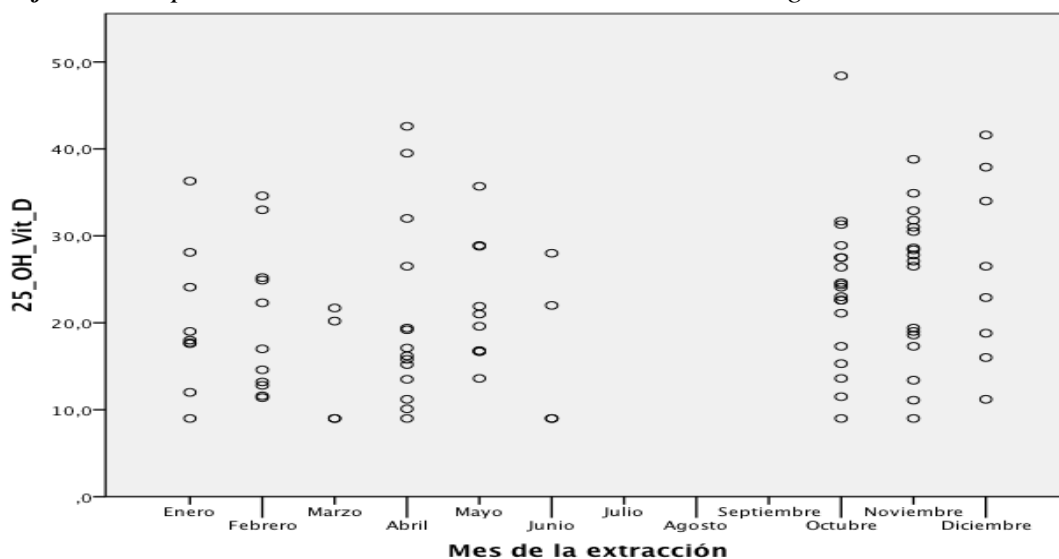
RESULTADOS

momento de la extracción de la analítica puede influir en el resultado. Para evitar este factor de confusión hemos calculado la media de vitamina D en cada mes del año (Gráfica 7). No hemos encontrado diferencias significativas al comparar las medias de cada mes ($p=0,349$) ni tampoco al comparar los niveles (deficientes, insuficientes y normal) en cada mes del año ($p=0,064$), por tanto no parece necesario tener en cuenta el mes de extracción a la hora de analizar la variable Vitamina D en nuestra muestra.

Gráfica 6: Distribución de los pacientes celíacos según sus niveles de 25-OH vitamina D3 [%].



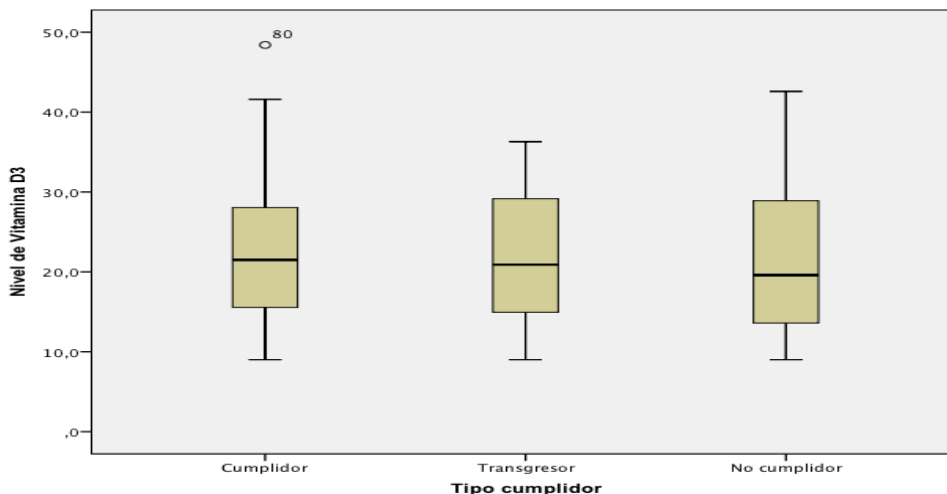
Gráfica 7: Dispersión de las medias de 25-OH vitamina D3 según el mes del año.



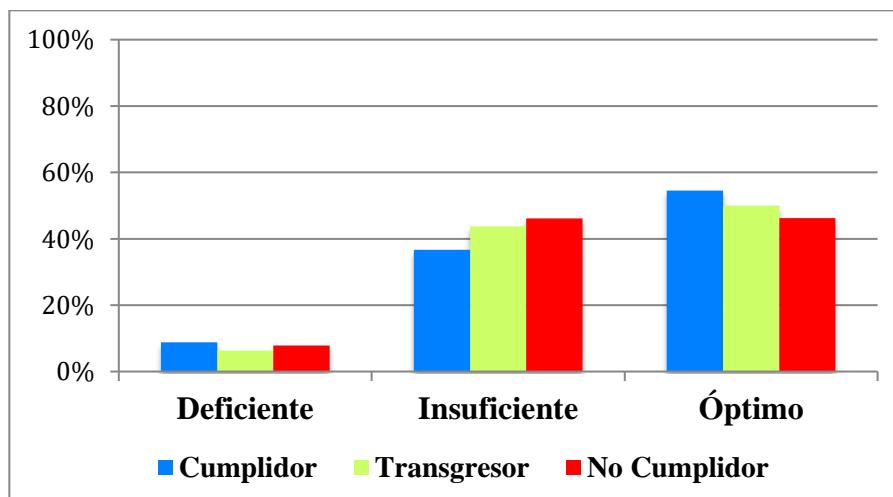
De los 97 pacientes a los que se les determinó la vitamina D3, el 70% (n=68) eran cumplidores de la DSG, el 16,5% (n=16) eran transgresores y el 13,5% (n=13) no seguían la DSG. La media de sus niveles fue similar en cada uno de los grupos ($p=0,987$) (*Gráfico 8*). Tampoco se han encontrado diferencias significativas al comparar el tipo de adhesión a la dieta con las diferentes categorías en que se han clasificado la Vitamina D3 ($p=0,969$) (*Gráfico 9*).

Por último, no se han encontrado variaciones en los niveles de vitamina D por razón del estado nutricional o de la presencia de fracturas previas en nuestros pacientes.

Gráfica 8: Media de los niveles de 25-OH vitamina D3 según el tipo de cumplidor.



Gráfica 9: Distribución del estado de 25-OH vitamina D3 según la categoría de adherencia a la DSG.



RESULTADOS

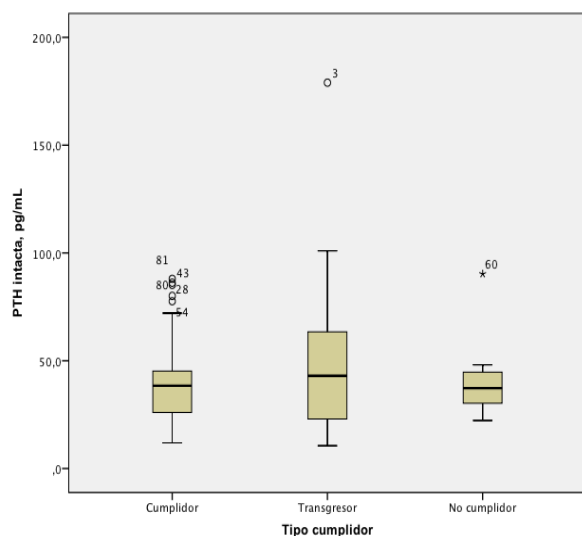
6.4.4 PTH y su relación con la adherencia a la dieta.

Al 94,5% de los pacientes (n=95) se midió la PTH. La media fue $40,95 \pm 23,73$ pg/ml (Tabla 29). El 89,5% tuvieron un valor dentro del rango de normalidad según nuestro laboratorio y el 10,5% tuvieron una PTH elevada. Ninguno de nuestros pacientes tuvo una PTH baja.

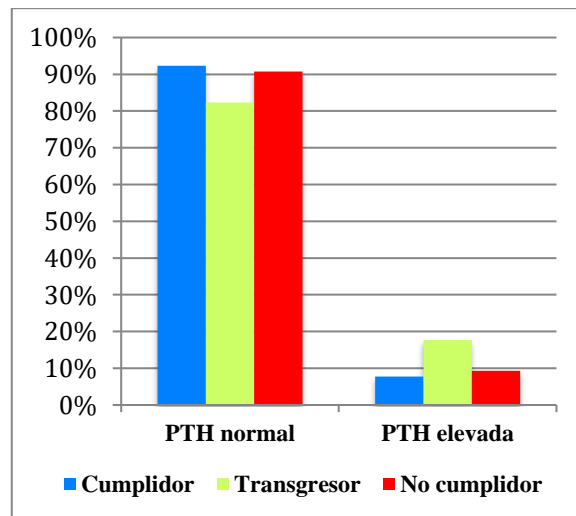
A pesar de que no se encontraron diferencias de los valores de la PTH según la vitamina D, se observó que la PTH aumentaba según los niveles de vitamina D descendían, con una media de PTH de 53,4 pg/ml en un estado de deficiencia de vitamina D; 43,94 pg/ml en insuficiencia y 36,30 en aquellos pacientes con niveles óptimos de vitamina D.

La media de la PTH fue similar en las tres categorías de adherencia a la dieta ($p=0,52$) (Gráfico 10). Del mismo modo, la PTH se encontró elevada en una frecuencia similar en los 3 grados de cumplimentación dietética (Gráfica 11).

Gráfica 10: Media de los niveles de PTH según el tipo de cumplidor.



Gráfica 11: Distribución de los niveles de PTH según la categoría de adherencia a la DSG.



6.4.5 Marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina) y su relación con la adherencia a la dieta.

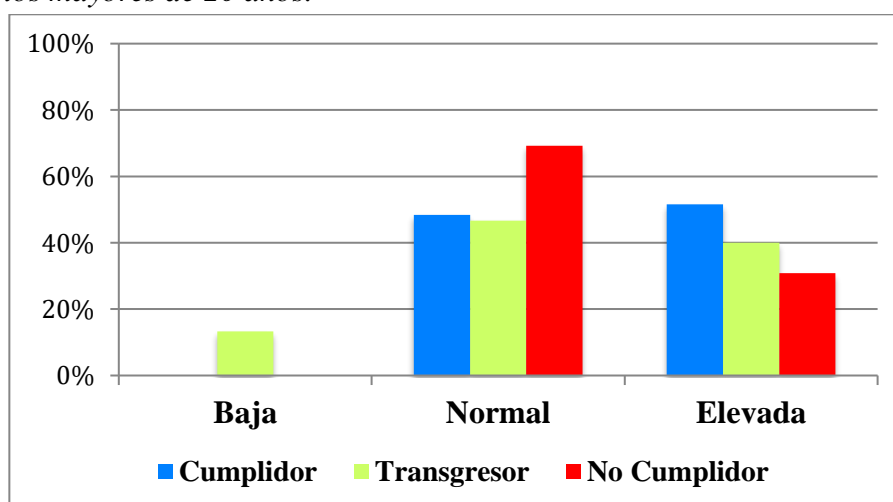
La fosfatasa alcalina ósea (FAO) se determinó en 100 pacientes con una media de $13,89 \pm 8,4$ $\mu\text{g/L}$ y un rango que variaba entre 4,9 y 73 $\mu\text{g/L}$ (Tabla 29). Al ajustarla por el sexo, se observó que el 2% de los pacientes tenían una determinación por debajo del valor normal, el 45% un nivel adecuado y el 53% elevado.

La FAO alcanza su mayor actividad durante la época de crecimiento (< 20 años), por consiguiente se ha dividido la muestra en dos grupos separados, menores y mayores de 20 años (12 y 88 pacientes en cada grupo respectivamente).

Los 12 pacientes menores de 20 años presentaron cifras elevadas de FAO, 10 de ellos cumplían estrictamente la dieta y 2 de ellos realizaban transgresiones ocasionales.

En los mayores de 20 años, el 46,6% (n=41) tenían valores elevados, el 51,5% (n=45) normales y el 2,3% (n=2) disminuidos. No se han encontrado diferencias significativas al analizarlos según la adhesión dietética (p=0,063) (Gráfica 12). No existe relación entre los niveles de FAO y los niveles de vitamina D, así como tampoco con los niveles de PTH.

Gráfica 12: Distribución del valor de la FAO según la categoría de adherencia a la DSG en los mayores de 20 años.



RESULTADOS

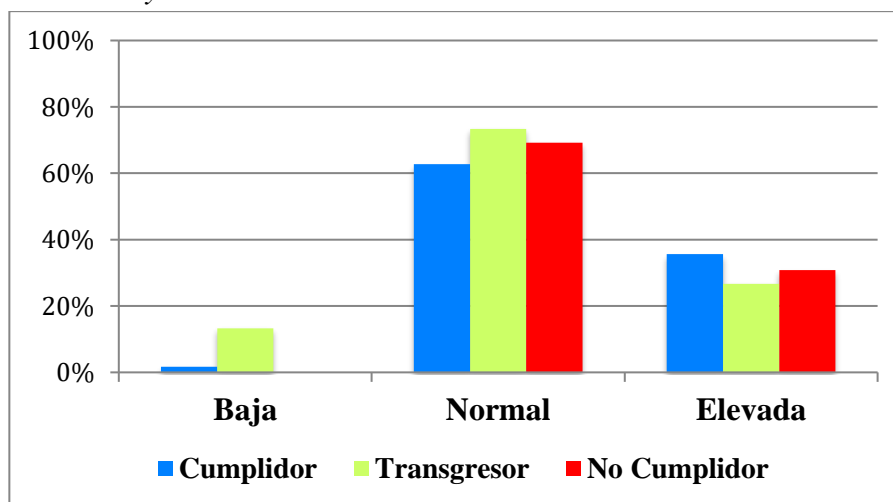
La osteocalcina se registró en 98 pacientes. El análisis de la osteocalcina en el laboratorio cambió durante el periodo de reclutamiento, por lo que no fue posible obtener la media. Al ajustar cada valor, se observó que el 29,6% (n=29) tuvieron una determinación por debajo de su valor de referencia en el momento de la extracción, el 88,4% (n=67) normal y en el 2% el valor fue elevado.

Al igual que la FAO, la osteocalcina se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado. Por dicho motivo hemos clasificado la muestra en dos grupos, uno de menores de 20 años que incluían 11 pacientes y otro de mayores de 20 años con 87 sujetos.

En los menores de 20 años, el 90,9% de los pacientes (n=10) presentaron un valor normal y sólo un paciente (9,1%) un valor elevado.

Con respecto al grupo de mayores de 20 años, en un 33,3% (n=29) se obtuvo un nivel bajo, en un 65,5% (n=57) normal y en un 1,1% (n=1) un nivel elevado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el tipo de adhesión dietética en ninguno de los grupos (*Gráfica 13*).

Gráfica 13: Distribución del valor de la osteocalcina según la categoría de adherencia a la DSG en los mayores de 20 años.



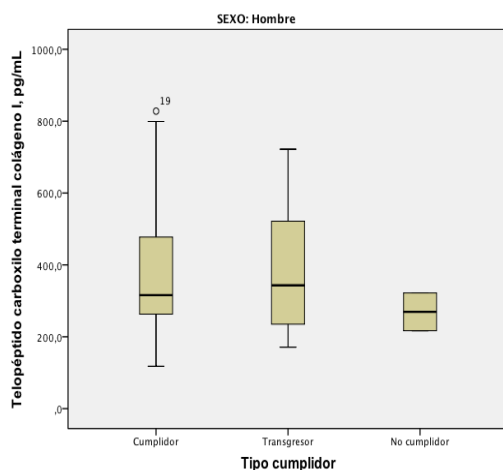
6.4.6 Marcador de resorción ósea (telopéptido carboxilo terminal del colágeno I) y su relación con la adherencia a la dieta.

El telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (ICTP) se determinó en 97 pacientes. El valor de referencia varía en función del sexo y la edad. En nuestra muestra todos nuestros pacientes varones eran menores de 50 años y todas las mujeres eran premenopaúsicas. En el sexo masculino la media fue $381,03 \pm 201$ pg/ml (rango 118-828 pg/ml). En las mujeres la media fue $287,162 \pm 170$ pg/ml (rango 49-847) (Tabla 29).

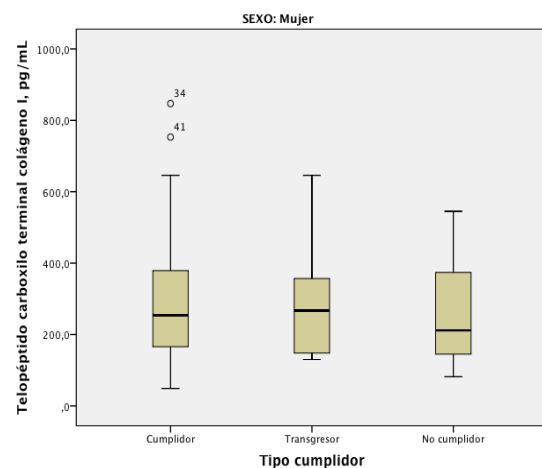
Tras categorizar el ICTP en elevado, normal y bajo y ajustarlo según el sexo, observamos que el 87,6% (n=85) tuvieron un valor de ICTP normal y el 12,4% (n=12) elevado. Ninguno de los sujetos a estudios tuvieron valores de ICTP disminuidos.

Al comparar la media de ICTP en ambos sexos según el tipo de cumplimentación de la DSG, no hemos encontrado diferencias significativas ni en el grupo de hombres ($p=0,733$) (Gráfica 13) ni en el de mujeres ($p=0,803$) (Gráfica 14). Tampoco se han observado diferencias significativas al comparar las dos categorías de ICTP (elevado y normal) con el tipo de adhesión dietética ($p=0,794$) (Gráfica 15).

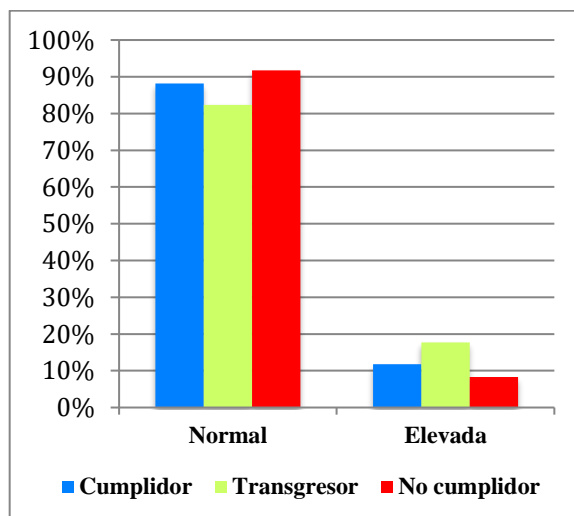
Gráfica 14: Comparación de las medias de ICTP según el tipo de adherencia a la dieta en hombres



Gráfica 15: Comparación de las medias de ICTP según el tipo de adherencia a la dieta en mujeres



Gráfica 16: Distribución del valor de la ICTP según la categoría de adherencia a la DSG.



6.5 ANÁLISIS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

6.5.1 Densidad mineral ósea de la cadera, cuello del fémur y de la espina lumbar en los pacientes celíacos y su relación con la adherencia a la dieta.

La DMO se determinó a 99 pacientes en la espina lumbar, a 100 pacientes en el cuello del fémur y a todos los pacientes en la cadera con un valor medio y desviación estándar de $1,016 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$; $1,162 \pm 0,155 \text{ g/cm}^2$ y $0,8914 \pm 0,139 \text{ g/cm}^2$ respectivamente (*Tabla 30*) con valores inferiores en las tres regiones en los pacientes celíacos de sexo femenino. No se encontraron diferencias en los valores de DMO en cada una de las regiones analizadas según el tipo de cumplimentación de la DSG (*Tabla 31*).

Tabla 30: Descripción de la DMO en las diferentes localizaciones en los pacientes celíacos y según el sexo (g/cm²).

	N (M/H)	Media (±DE)	Mujeres Media (±DE)	Hombres Media (±DE)
<i>Espina lumbar</i>	99 (71/28)	1,01 (0,16)	0,99 (0,12)	1,05 (0,13)
<i>Cadera</i>	101 (71/30)	1,16 (0,15)	1,12 (0,13)	1,26 (0,16)
<i>Cuello fémur</i>	100 (71/29)	0,89 (0,14)	0,86 (0,13)	0,96 (0,13)

Tabla 31: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según el tipo de adherencia a la DSG (g/cm²)

		Media	DE	Mínimo	Máximo	p
<i>Espina lumbar</i> <i>n = 99</i>	<i>Cumplidor (n=70)</i>	1,0098	0,1371	0,734	0,128	ns
	<i>Transgresor (n=16)</i>	0,992	0,1208	0,781	1,218	
	<i>No cumplidor (n=13)</i>	1,0075	0,1169	0,777	1,140	
<i>Cadera</i> <i>n = 101</i>	<i>Cumplidor (n=71)</i>	1,1641	0,1594	0,880	1,544	ns
	<i>Transgresor (n=17)</i>	1,1434	0,1393	0,959	1,458	
	<i>No cumplidor (n=13)</i>	1,1746	0,1627	0,780	1,453	
<i>Cuello fémur</i> <i>n = 100</i>	<i>Cumplidor (n=70)</i>	0,9104	0,1414	0,646	1,222	ns
	<i>Transgresor (n=17)</i>	0,8217	0,1187	0,580	1,036	
	<i>No cumplidor (n=13)</i>	0,8803	0,1281	0,612	1,082	

6.5.2 Densidad mineral ósea del cuello del fémur y de la espina lumbar expresadas en T y Z score y su relación con la adherencia a la dieta.

De los 99 pacientes a los que se calculó la DMO en la espina lumbar, en 97 se determinó el T-score, con una media de $-0,474 \pm 1,14$ DE y en 83 el Z-score, $-0,289 \pm 1,10$ DE. Con respecto al cuello del fémur, el resultado fue expresado en T-score en todos los pacientes mientras que el Z-score únicamente en 85 y con un resultado 0,151

RESULTADOS

$\pm 1,14$ y $0,209 \pm 1,5$ respectivamente.

No se han encontrado diferencias en las medias de los resultados de T-score ni de Z-score al compararlos según el tipo de adherencia a la DSG en ninguna de las localizaciones estudiadas.

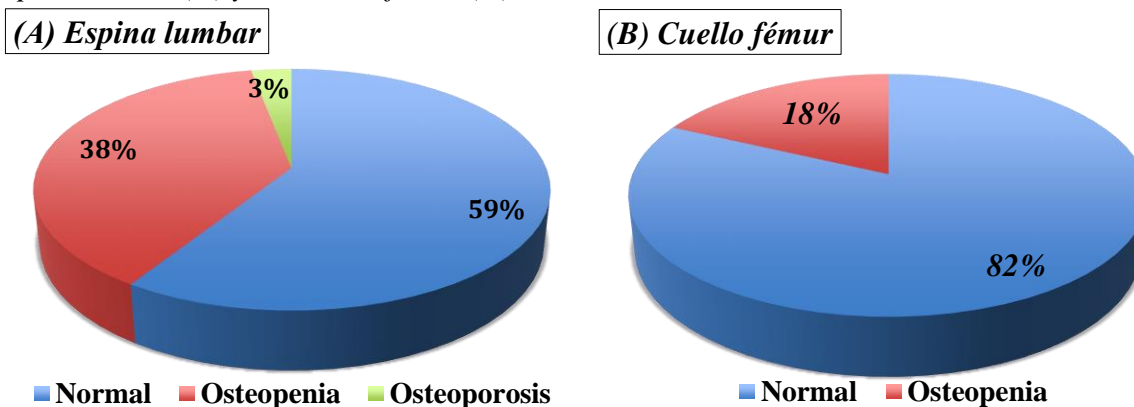
6.5.3 Clasificación de la DMO de la espina lumbar y el cuello femoral según los criterios de la OMS.

Al definir la DMO según los criterios de la OMS, hemos obtenido los siguientes resultados (*Gráfica 16*):

- Espina lumbar: el 59% tuvieron una DMO normal, el 38% presentaron osteopenia y el 3% osteoporosis.
- Cuello del fémur: el 82% de los pacientes tuvieron una DMO normal, el 18% osteopenia y ningún paciente osteoporosis.

El porcentaje de fumadores dentro de los pacientes con alteraciones en la mineralización ósea fue alrededor del 42% en ambas localizaciones. Es de destacar que de los tres pacientes con osteoporosis a nivel lumbar, 2 de ellos afirmaban ser fumadores habituales. Además, una pacientes con osteoporosis estaba en seguimiento por una anorexia nerviosa.

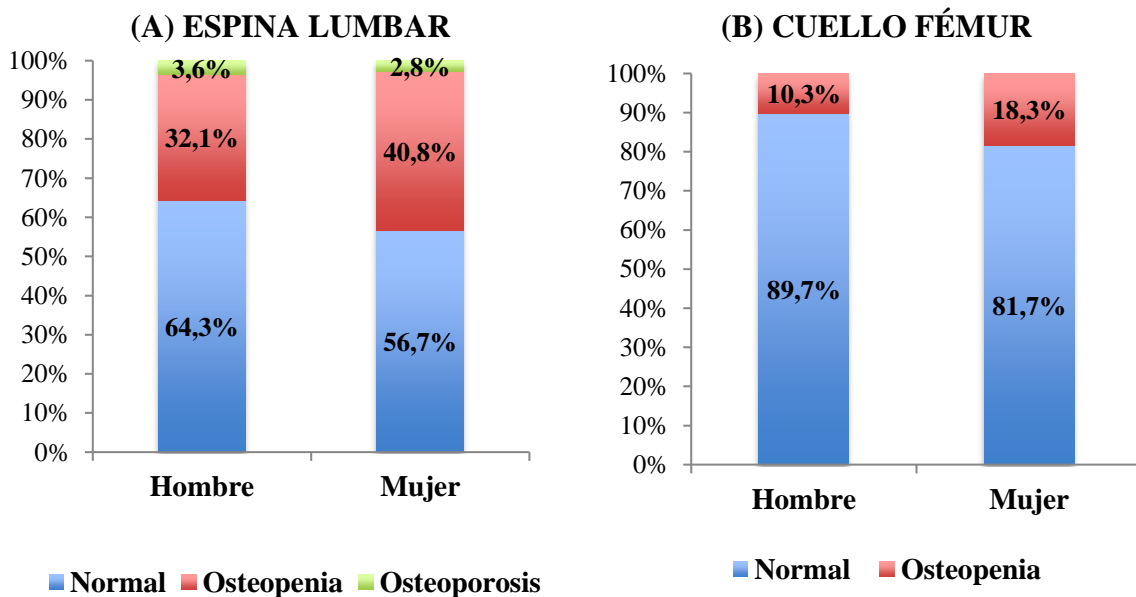
Gráfica 17: Distribución de las categorías de DMO según los criterios de la OMS en la espina lumbar (A) y cuello del fémur (B).



6.5.4 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según las características generales de nuestros pacientes.

La DMO a nivel de la espina lumbar fue calculada en el 100% de la mujeres (n=71) y en el 93% de los hombres (n=28) sin encontrarse diferencias con el grupo control en la proporción de sujetos con una mineralización ósea normal (56,7% vs 64,3%), que padecían osteopenia (40,8% vs 32,1%) u osteoporosis (2,8% vs 3,6%) (*Gráfica 17*). A nivel del cuello del fémur, la DMO fue obtenida también en el 100% de las mujeres y en el 96,6% de los hombres (n=29). Tampoco se encontraron diferencias en la proporción de sujetos con un contenido mineral en el hueso normal (81,8% vs 89,7%) o con osteopenia (18,2% vs 10,3%). Ningún paciente presentó osteoporosis a nivel del cuello del fémur (tabla 42) (*Gráfica 17*).

Gráfica 18: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación según el sexo de los pacientes



RESULTADOS

Al comparar la edad actual media de los pacientes con el T-score a nivel de la espina lumbar, se encontraron diferencias significativas ($p=0,023$). Los pacientes con osteoporosis tenían una edad actual media menor ($20,9 \pm 6,1$ años) que los pacientes con una DMO normal ($28,5 \pm 5,12$ años). Es de destacar que en el grupo de pacientes con osteoporosis se incluía una adolescente de 16 años con anorexia nerviosa. Este hallazgo no se reproducía nuevamente al realizar el análisis de los datos obtenidos en el cuello del fémur.

Tampoco se obtuvieron diferencias al analizar el grado de mineralización ósea con la edad media al diagnóstico, la duración de la DSG (*Tabla 32*), los síntomas al diagnóstico (*Tabla 33*) o la presencia de antecedentes familiares de celiaquía. Asimismo, la masa mineral ósea fue similar independientemente de si los pacientes se habían diagnosticado antes o después de los 6 años; $1,00 \pm 0,13$ g/cm² vs $1,05 \pm 0,11$ g/cm² en espina lumbar y $0,89 \pm 0,14$ g/cm² vs $0,89 \pm 0,13$ g/cm² en cuello del fémur.

Tabla 32: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la edad al diagnóstico y la duración de la DSG en espina lumbar y cuello del fémur [años (\pm DE)]

		<i>Espina lumbar</i>	<i>P</i>	<i>Cuello fémur</i>	<i>P</i>
Edad al diagnóstico	<i>DMO normal</i>	2,54 (2,88)	ns	2,41 (2,93)	ns
	<i>DMO alterada</i>	1,98 (2,71)		1,96 (2,2)	
Duración de la DSG	<i>DMO normal</i>	25,98 (5,2)	ns	25,02 (5,52)	ns
	<i>DMO alterada</i>	24,24 (5,79)		26,61 (5,26)	

Tabla 33: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según los síntomas al diagnóstico en espina lumbar y cuello del fémur [n,(%)]

		ESPINA LUMBAR		P	CUELLO FÉMUR		P
		DMO normal	DMO alterada		DMO normal	DMO alterada	
SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO	<i>Clásicos</i>	47 (58)	34 (42)	ns	67 (81,7)	15 (18,3)	ns
	<i>Otros</i>	11 (61,1)	7 (38,9)		15 (83,39)	3 (16,3)	

6.5.5 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la adherencia a la dieta.

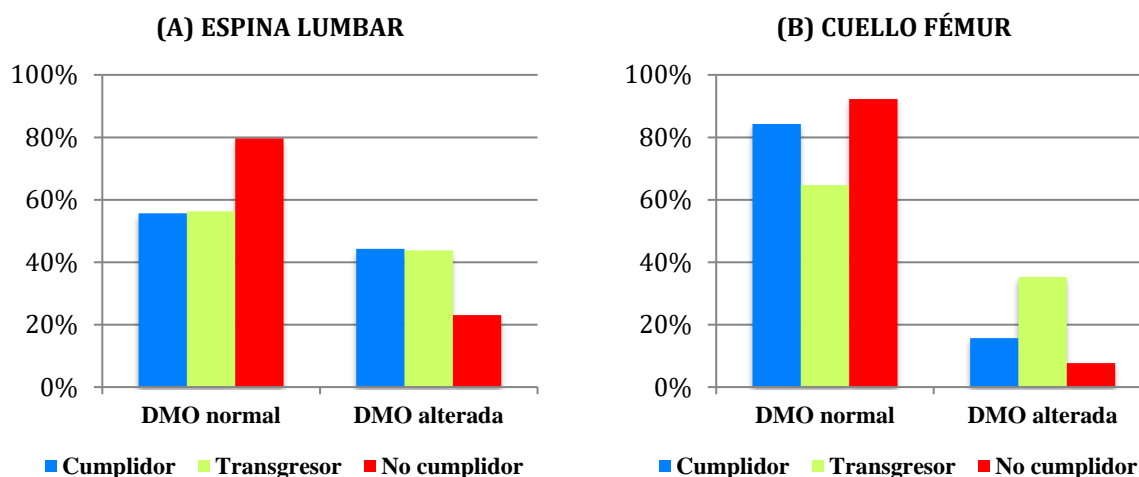
La proporción de pacientes que presentaron una DMO alterada en la espina lumbar o en el cuello del fémur fue muy similar independientemente del grado de cumplimentación de la DSG.

En la espina lumbar, la DMO alterada se obtuvo en el 44,3% de los pacientes (n=31) que referían cumplir adecuadamente la DSG, en el 43,8% (n=7) de los que realizaban transgresiones ocasionales y en el 23,1% (n=3) de los que referían no cumplir la DSG (*Gráfica 18 (A)*). Además, se determinó que de los pacientes no cumplidores de la DSG, el 23,1% tenían una DMO alterada y ese porcentaje aumentaba al 44.3% en aquellos que cumplían adecuadamente la dieta sin observarse diferencias significativas. Los resultados también fueron muy similares cuando se realizó el análisis con 3 categorías de la DMO (normal, osteopenia y osteoporosis) y cuando los pacientes fueron clasificados según el Z-score.

RESULTADOS

Resultados semejantes se obtuvieron en el cuello del fémur. La DMO se encontró alterada en el 15,7 % (n=11) de los que referían cumplir adecuadamente la DSG, en el 35,6% (n=6) de los que realizaban transgresiones ocasionales y en el 7,7% (n=1) de los que no realizaban la DSG (*Gráfica 18 (B)*). En esta localización, el 92,3% de los no cumplidores tenían una DMO normal mientras que eso sólo ocurría en el 84,3% de los cumplidores de la dieta. Tampoco se obtuvieron diferencias al realizar el análisis con el Z-score.

Gráfica 19: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación con la adhesión a la DSG



6.5.6 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la presencia de patologías adicionales

La alteración en la mineralización ósea de los pacientes que además de la EC presentaban otra patología adicional fue muy similar a la de los que únicamente presentaban la EC tanto a nivel lumbar (36% vs 43,2%) como en el cuello del fémur (24% vs 16%). Tampoco se obtuvieron diferencias cuando solamente se tuvieron en cuenta aquellos pacientes con EC y con patología típicamente asociada a la celiaquía (37,5% vs 41,8%) (*Tabla 34*)

Tabla 34: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la presencia de patología típica asociada en espina lumbar y cuello del fémur [n,(%)]

	ESPINA LUMBAR		P	CUELLO FÉMUR		P
	DMO normal	DMO alterada		DMO normal	DMO alterada	
No patología típica	53 (58,2)	38 (41,8)	ns	63 (84)	12 (16)	ns
Sí patología típica	6 (62,5)	3 (37,5)		19 (76)	6 (24)	

6.5.7 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la presencia de autoanticuerpos y el haplotipo HLA

Son pocos los pacientes con alteración en la determinación de los autoanticuerpos lo que dificulta valorar su relación con la mineralización ósea. Los datos se resumen en la *Tabla 35*.

Con respecto a los anti-TG2, que fue calculada en todos los pacientes (n=101), únicamente en 2 determinaciones fue positiva y ambos dos pacientes tuvieron una DMO normal en la espina lumbar y en el cuello del fémur. En el caso de los anti-TPO, que se midieron en 49 pacientes, la determinación fue positiva en 7 de ellos. La DMO fue normal en el 71,4% (n=5) y alterada en el 28,6% (n=2) en ambas localizaciones. Los GADA fueron positivos en 2 pacientes; ambos con una DMO normal en el cuello del fémur, pero uno de ellos con una DMO alterada en la espina lumbar. Ese mismo paciente fue el único en el que se determinó unos IA2A positivos. Tampoco se han

RESULTADOS

hallado diferencias entre los diferentes haplotipos de HLA y el estado de mineralización ósea.

Tabla 35: Descripción del estudio de DMO en pacientes celíacos según la presencia de patología típica asociada en espina lumbar y cuello del fémur [n,(%)]

		ESPINA LUMBAR		P	CUELLO FÉMUR		P
		DMO normal	DMO alterada		DMO normal	DMO alterada	
TG2	<i>Negativo</i>	56 (57,7)	41 (42,3)	ns	56 (57,1)	41 (41,8)	ns
	<i>Positivo</i>	2 (100)	0 (0)		2 (100)	0 (0)	
TPO	<i>Negativo</i>	25 (62,5)	15 (37,5)	ns	32 (78)	9 (22)	ns
	<i>Positivo</i>	5 (71,4)	2 (28,6)		5 (71,4)	2 (28,6)	
GADA	<i>Normal</i>	57 (58,8)	40 (41,2)	ns	80 (81,6)	18 (18,4)	ns
	<i>Aumentado</i>	1 (50)	1 (50)		2 (100)	0 (0)	
IA2A	<i>Normal</i>	58 (59,2)	40 (40,8)	ns	81 (81,8)	18 (18,2)	ns
	<i>Aumentado</i>	0 (0)	1 (100)		1 (100)	0 (0)	

6.5.8 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los problemas en la gestación

Del total de las mujeres con EC que habían participado en el estudio (n=71), 2 habían referido tener problemas para conseguir una gestación, ambas con una DMO normal tanto a nivel lumbar como en el cuello del fémur. La prevalencia de mujeres con DMO alterada fue similar independientemente de su estado reproductivo.

6.5.9 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los datos antropométricos y la composición corporal

Entre las tablas 36-38 se resumen los datos antropométricos (peso, talla e IMC) y la composición corporal (masa grasa total, masa libre de grasa y porcentaje de masa grasa) de nuestros pacientes según su DMO en general y sexo en ambas localizaciones

en las que se obtuvo la composición mineral del hueso.

Considerando la DMO a nivel de la espina lumbar, el peso fue mayor en el grupo de pacientes con una DMO alterada ($67,36 \pm 13,74$ kg) que aquellos que tenían una mineralización ósea normal ($60,12 \pm 14,58$ kg) ($p=0,013$). Al segmentar nuestros pacientes según el sexo se observó que las diferencias obtenidas se debían exclusivamente a las mujeres ($63,24 \pm 11,5$ kg vs $54,96 \pm 9,24$; $p=0,002$) mientras que el peso en el grupo de los hombres era similar en ambos grupos. La talla fue similar en ambas localizaciones al estudiarlos de forma global y al clasificarlos según el sexo, sin embargo, en el IMC también se encontraron diferencias ($p=0,018$) y de nuevo esas diferencias se determinaron exclusivamente en el grupo de mujeres ($p=0,001$) (*Tablas 36-38*). Además, al realizar el análisis teniendo en cuenta las tres categorías de la mineralización ósea (normal, osteopenia y osteoporosis) se observó que la diferencia era entre el grupo normal y osteoporosis ($p=0,028$).

Al comparar las categorías del IMC con la mineralización ósea se evidenció que más del 70% de los pacientes con bajo peso u obesidad tenían una DMO alterada en región lumbar, mientras que esa frecuencia disminuía a valores inferiores al 42% en los pacientes con peso normal o sobrepeso (*Grafica 19 (A)*). Al estratificar por sexos observamos que las diferencias eran causadas por el sexo femenino (*Tabla 39*).

En relación al estudio de la composición corporal, a nivel general se observaron diferencias al analizar la masa libre de grasa obteniendo $45,48 \pm 10,6$ kg en los pacientes con DMO normal y $40,33 \pm 9,85$ kg en aquellos con una DMO alterada ($p=0,016$). Al igual que en los resultados anteriores, la discrepancia en el resultado fue secundaria a la diferencia en el grupo de mujeres ($39,95 \pm 5,81$ kg vs $36,21 \pm 5,71$ kg; $p=0,008$). También se encontraron diferencias en relación a la masa grasa total de las mujeres, no así en la de los hombres o en la de toda la muestra (*Tablas 36-38*). Al

RESULTADOS

comparar según el porcentaje de masa grasa; la DMO estaba alterada en el 40,8% de los pacientes con masa grasa normal y en el 41,4% de los que la tenían alterada sin encontrarse diferencias significativas. Al estratificar por sexos, se observaron diferencias en los varones, en los que el 70% de los obesos tenían una mineralización alterada o visto de otro modo, el 78% de los pacientes con una DMO alterada eran obesos ($p=0,004$). Esas diferencias no se encontraron en el sexo femenino.

Los resultados obtenidos en la espina lumbar son prácticamente extrapolables al cuello del fémur. El peso de los pacientes con osteopenia fue significativamente menor que el de los pacientes con una DMO normal ($56,5 \pm 12,22$ kg vs $66,28 \pm 14,41$; $p=0,009$). Esa diferencia se debió mayormente a la diferencia del peso entre las mujeres ($61,45 \pm 11,26$ kg vs $52,21 \pm 8,14$ kg). También se hallaron diferencias en el IMC ($23,44 \pm 3,7$ kg/m² vs $20,76 \pm 3,88$ kg/m²; $p=0,007$) explicado por las diferencias en el género femenino ($22,78 \pm 3,41$ kg/m² vs $19,97 \pm 3,38$ kg/m²). En el estudio de la composición corporal también se encontraron diferencias en relación a la masa grasa total y a la masa libre de grasa en el análisis global y en el género femenino. (*Tablas 36-38*). Con respecto al análisis de las categorías del IMC, los resultados fueron similares en el estudio de todo el conjunto de EC (*Gráfica 19 (B)*) y en el grupo de varones (*Tabla 40*). En las mujeres, el 50% de las que tenían bajo peso presentaron osteopenia, el porcentaje disminuyó a un 25% entre las que presentaron obesidad y un 20% entre aquellas que tenían un peso normal. En ninguna de las mujeres con sobrepeso se determinó osteopenia (*Tabla 40*). Tampoco se obtuvieron diferencias al comparar la mineralización ósea con el porcentaje de masa grasa en general ni al estratificarlo por sexos.

Para finalizar con el estado nutricional, no se hallaron diferencias entre los niveles de proteínas totales o albúmina según las categorías de mineralización ósea.

Tabla 36: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal [Media (\pm DE)].

		ESPINA LUMBAR		CUELLO DEL FÉMUR	
	<i>DMO</i>	<i>Media (\pmDE)</i>	<i>p</i>	<i>Media (\pmDE)</i>	<i>p</i>
<i>Peso, kg</i>	Normal	67,36 (13,74)	p=0,01	66,28 (14,41)	p=0,009
	Alterada	60,12 (14,58)		56,5 (12,22)	
<i>Talla, cm</i>	Normal	168,14 (8,67)	ns	167,53 (8,42)	ns
	Alterada	165,29 (8,03)		164,77 (8,61)	
<i>IMC, kg/cm²</i>	Normal	23,69 (3,54)	p=0,01	23,44 (3,7)	p=0,007
	Alterada	21,84 (4,08)		20,76 (3,88)	
<i>Masa grasa total, kg</i>	Normal	18,71 (7,62)	ns	18,53 (7,22)	p=0,03
	Alterada	16,70 (6,22)		14,57 (5,54)	
<i>Masa libre grasa, kg</i>	Normal	45,48 (10,06)	p=0,01	44,58 (10,64)	p=0,03
	Alterada	40,43 (9,85)		38,76 (9,69)	

Tabla 37: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal en las mujeres [Media (\pm DE)].

		ESPINA LUMBAR		CUELLO DEL FÉMUR	
	<i>DMO</i>	<i>Media (\pmDE)</i>	<i>p</i>	<i>Media (\pmDE)</i>	<i>p</i>
<i>Peso, kg</i>	Normal	63,24 (11,15)	p=0,002	61,45 (11,26)	p=0,005
	Alterada	54,96 (9,24)		52,21 (8,14)	
<i>Talla, cm</i>	Normal	164,2 (6,38)	ns	163,96 (6,63)	ns
	Alterada	1652,7 (7,39)		162,0 (7,65)	
<i>IMC, kg/cm²</i>	Normal	23,39 (3,53)	p=0,001	22,78 (3,41)	p=0,007
	Alterada	20,73 (3,06)		19,97 (3,38)	
<i>Masa grasa total, kg</i>	Normal	20,36 (7,27)	p=0,008	19,4 (6,87)	p=0,02
	Alterada	16,04 (5,64)		14,71 (5,88)	
<i>Masa libre grasa, kg</i>	Normal	39,95 (5,81)	p=0,008	39,28 (6,09)	p=0,006
	Alterada	36,21 (5,71)		34,38 (3,88)	

RESULTADOS

Tabla 38: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los datos antropométricos y la composición corporal en los hombres [Media (\pm DE)].

	DMO	ESPINA LUMBAR		CUELLO DEL FÉMUR	
		Media (\pm DE)	p	Media (\pm DE)	p
Peso, kg	Normal	76,53 (14,57)	ns	77,31 (14,93)	ns
	Alterada	76,12 (16,88)		71,5 (13,17)	
Talla, cm	Normal	176,91 (6,39)	ns	175,6 (6,15)	ns
	Alterada	173,1 (3,87)		174,5 (2,08)	
IMC, kg/cm ²	Normal	24,36 (3,57)	ns	24,95 (3,96)	ns
	Alterada	25,30 (5,02)		23,54 (4,74)	
Masa grasa total, kg	Normal	15,04 (7,28)	ns	16,54 (7,73)	ns
	Alterada	18,35 (7,87)		14,08 (4,90)	
Masa libre grasa, kg	Normal	57,75 (8,27)	ns	56,64 (8,81)	ns
	Alterada	53,11 (9,11)		54,07 (8,04)	

Gráfica 20: Categorías de DMO según la OMS en la espina lumbar (A) y el cuello del fémur (B) y su relación con las categorías del IMC

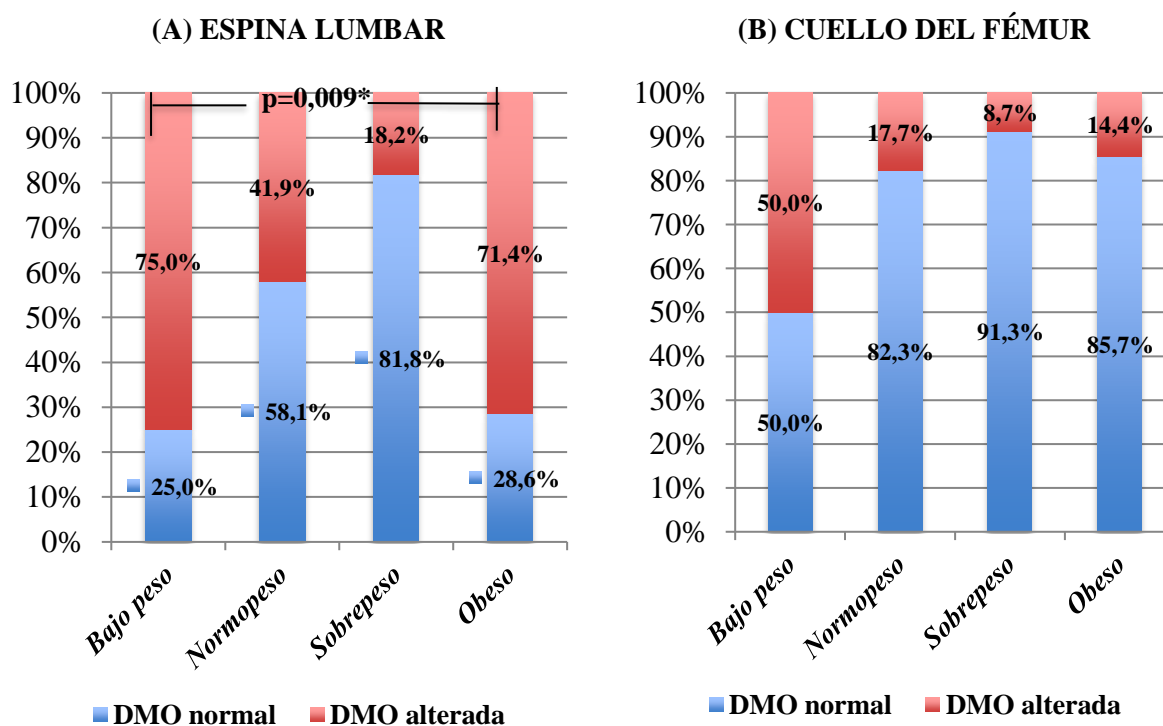


Tabla 39: Clasificación de la DMO en la espina lumbar (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con las categorías del IMC según el sexo (n, %)

	MUJERES		p	HOMBRES		P
	DMO normal	DMO alterada		DMO normal	DMO alterada	
Bajo peso	2 (25)	6 (75)	p=0,002	0 (0)	0 (0)	ns
Peso normal	24 (53,3)	21 (46,7)		12 (70,6)	5 (29,4)	
Sobrepeso	13 (92,9)	1 (7,1)		5 (62,5)	3 (37,5)	
Obesidad	1 (25)	3 (75)		1 (33,3)	2 (66,7)	

Tabla 40: Clasificación de la DMO en el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con las categorías del IMC según el sexo (n, %)

	MUJERES		p	HOMBRES		P
	DMO normal	DMO alterada		DMO normal	DMO alterada	
Bajo peso (%)	4 (50)	4 (50)	p=0,002	0 (0)	0 (0)	ns
Peso normal (%)	36 (80)	9 (20)		15 (88,2)	2 (11,8)	
Sobrepeso (%)	14 (100)	0 (0)		7 (77,8)	2 (22,2)	
Obesidad(%)	3 (75)	1 (25)		3 (100)	0 (0)	

6.5.10 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según la ingesta dietética.

El consumo de los macro y micronutrientes que influyen en la mineralización ósea es similar en los pacientes con una DMO normal y alterada tanto a nivel lumbar como femoral (Tabla 41). Únicamente hemos detectado un consumo mayor de vitamina D en aquellos pacientes que presentaban una mineralización ósea alterada (T-score < 1 DE) con respecto a los que tienen un contenido mineral óseo dentro de los límites normales.

RESULTADOS

Tabla 41: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con la ingesta dietética [Media (\pm DE)].

		ESPINA LUMBAR		CUELLO DEL FÉMUR	
		DMO normal= 53 DMO alterada=36		DMO normal= 72 DMO alterada=17	
		MEDIA (\pm DE)	P	MEDIA (\pm DE)	P
Fibra, g	<i>DMO normal</i>	17,2 (5,8)	ns	16,7 (5,6)	ns
	<i>DMO alterada</i>	15,9 (6,3)		16,5 (7,8)	
Proteínas, g	<i>DMO normal</i>	82,3 (21,6)	ns	81,6 (22,7)	ns
	<i>DMO alterada</i>	83,1 (29,9)		86,9 (34,3)	
Calcio, mg	<i>DMO normal</i>	804,3 (269,6)	ns	820,9 (277,3)	ns
	<i>DMO alterada</i>	878,7 (289,0)		891,7 (284,3)	
Magnesio, mg	<i>DMO normal</i>	253,4 (74,0)	ns	251,7 (78,2)	ns
	<i>DMO alterada</i>	255,0 (82,7)		264,1 (74,1)	
Fósforo, mg	<i>DMO normal</i>	1343,7 (378,4)	ns	1340,8 (385,2)	ns
	<i>DMO alterada</i>	1379,6 (435,0)		1432,0 (464,1)	
Cinc, mg	<i>DMO normal</i>	9,5 (2,9)	ns	9,2 (2,9)	ns
	<i>DMO alterada</i>	9, (2,9)		9,5 (2,8)	
Vitamina A, μg	<i>DMO normal</i>	770,5 (311,6)	ns	937,4 (1340,4)	ns
	<i>DMO alterada</i>	1094,0 (1872,4)		748, 6(348,5)	
Vitamina D, μg	<i>DMO normal</i>	2,11 (1,71)	p=0,028	2,63 (2,85)	ns
	<i>DMO alterada</i>	3,44 (3,77)		2,72 (2,63)	
Ác. ascórbico, mg	<i>DMO normal</i>	112,1 (50,1)	ns	113,7 (55,4)	ns
	<i>DMO alterada</i>	120,6 (76,7)		123,0 (86,1)	
Energía, kcal	<i>DMO normal</i>	1981,7 (449,8)	ns	1966,3 (506,8)	ns
	<i>DMO alterada</i>	1964,64 (606,5)		2011,0 (566,7)	

6.5.10 Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur según los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfocálcico.

Los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfocálcico en relación con el grado de mineralización ósea vienen resumidos en la *tabla 42*. No se han encontrado diferencias en los marcadores de formación o resorción ósea en relación a la DMO en la espina lumbar o en el cuello del fémur. No hemos podido comparar las medias de osteocalcina e ICTP por el cambio de metodología en su determinación, tal y como se comentó previamente.

Tabla 42: Clasificación de la DMO en la espinal lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfocálcico [Media (\pm DE)].

		ESPINA LUMBAR		CUELLO DEL FÉMUR	
		Media (\pm DE)	p	Media (\pm DE)	p
PTH (pg/ml)	<i>DMO normal</i>	37,65 (16,8)	ns	38,02 (17,06)	ns
	<i>DMO alterada</i>	42,49 (21,8)		56,17 (41,65)	
FAO (μg/ml)	<i>DMO normal</i>	13,05 (5,73)	ns	13,78 (5,72)	ns
	<i>DMO alterada</i>	15,06 (10,55)		13,91 (15,06)	
Vitamina D	<i>DMO normal</i>	21,41 (7,95)	ns	22,53 (8,55)	ns
	<i>DMO alterada</i>	23,62 (10,09)		20,74 (10,98)	
Calcio plasma	<i>DMO normal</i>	9,68 (0,36)	ns	9,7 (0,35)	ns
	<i>DMO alterada</i>	9,73 (0,35)		9,56 (0,7)	
Calcio urinario	<i>DMO normal</i>	11,62 (7,9)	ns	12,46 (8,75)	ns
	<i>DMO alterada</i>	12,76 (9,0)		10,0 (6,2)	
Ca/Cr	<i>DMO normal</i>	0,09 (0,05)	ns	0,11 (0,07)	ns
	<i>DMO alterada</i>	0,13 (0,07)		0,11 (0,05)	
Fosforo urinario	<i>DMO normal</i>	51,51 (31,2)	ns	51,05 (30,7)	ns
	<i>DMO alterada</i>	47,8 (29,1)		47,8 (29,5)	
P/Cr	<i>DMO normal</i>	0,41 (0,18)	ns	0,42 (0,19)	ns
	<i>DMO alterada</i>	0,47 (0,22)		0,5 (0,23)	

RESULTADOS

Al comparar la PTH de nuestros pacientes, no se han encontrado diferencias entre los sujetos con una mineralización ósea normal o alterada tanto en la espina lumbar ($37,65 \pm 16,8$ pg/ml vs $42,49$ pg/ml) como en el cuello del fémur ($38,02 \pm 17,04$ pg/ml vs $56,17 \pm 41,65$ pg/ml) (Tabla 42). El 66,7% (n=6) de los pacientes con una PTH elevada tuvieron una mineralización ósea deficitaria a nivel de la espina lumbar, mientras el 33,3% (n=3) de los pacientes tuvieron una densitometría normal. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 43). Por otro lado, el 15,8% de los pacientes con una DMO alterada tenían la PTH elevada, mientras que el 84,2% tenían una PTH normal. Además, si tenemos en cuenta exclusivamente a los pacientes con osteoporosis, sólo 1 tuvo una PTH elevada mientras que los otros dos pacientes tuvieron una PTH dentro del rango de normalidad proporcionado por nuestro laboratorio. En el cuello del fémur los resultados mostraron diferencias entre ambos grupos. El 13,1% de los pacientes con una PTH normal mostraron osteopenia y este porcentaje aumentó hasta el 50% en aquellos pacientes con una PTH elevada (Tabla 43). Visto de otro modo, de los pacientes con osteopenia, el 31,3% tenían una PTH elevada mientras que la PTH solo fue elevada en el 6,4% de los pacientes con EC con una densidad ósea normal. Por último, también se obtuvieron diferencias significativas al comparar los niveles de PTH y vitamina D en aquellos pacientes con una DMO en cuello del fémur alterada ($p=0,002$). Todos los pacientes con una DMO alterada en el cuello del fémur y una PTH elevada (n=5) tenían niveles bajos de vitamina D, uno de ellos niveles deficientes (20%) y los cuatro restantes insuficientes (80%), mientras que en aquellos que tenían la DMO alterada pero la PTH normal (n=8), el 75% tenían niveles óptimos de vitamina D.

RESULTADOS

Tabla 43: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los niveles de PTH [n, (%)].

	ESPINA LUMBAR			CUELLO DEL FÉMUR		
	PTH normal: n=84 PTH aumentada: n=9			PTH normal: n= 84 PTH aumentada: n=10		
	DMO normal	DMO alterada	P	DMO normal	DMO alterada	P
PTH normal	52 (61,9)	32 (38,1)	ns	73 (86,9)	11 (13,1)	p=0,01*
PTH aumentada	3 (33,3)	6 (66,7)		5 (50)	5 (50)	

La FAO fue similar en los pacientes con EC con DMO normal o alterada tanto a nivel de la espina lumbar ($13,05 \pm 5,73 \mu\text{g/ml}$ vs $15,05 \pm 10,55 \mu\text{g/ml}$) como del cuello del fémur ($13,78 \pm 5,72 \mu\text{g/ml}$ vs $13,91 \pm 15,05 \mu\text{g/ml}$) (Tabla 42). Los pacientes con osteopenia en ambas localizaciones, tenían niveles de FAO similares. De los 3 pacientes con osteoporosis, en 2 se obtuvo una FAO elevada y en el tercero normal.

En relación con la vitamina D, no se hallaron diferencias en los niveles de Vitamina D según la DMO; $21,41 \pm 7,95 \text{ ng/ml}$ en los pacientes con una mineralización espinal normal y $23,62 \pm 10,09 \text{ ng/ml}$ en los que presentaron una mineralización alterada. Tampoco se hallaron diferencias en los niveles de vitamina D; $22,53 \pm 8,55 \text{ ng/ml}$ y $20,74 \pm 10,98 \text{ ng/ml}$ en los pacientes con mineralización a nivel del cuello femoral normal y alterado respectivamente (Tabla 42). En la espina lumbar, el 28,6% de los pacientes con EC con niveles deficientes de Vitamina D (n= 2) mostraron una mineralización alterada. De los pacientes con EC y niveles de vitamina D insuficientes, el 59,5% (n=22) tenían un contenido mineral óseo normal y el 40,5% (n=15) alterado (Tabla 44). De los 3 pacientes con osteoporosis, en dos se observaron niveles de vitamina D dentro del rango de normalidad y uno tuvo niveles insuficientes. Únicamente un 5% de los pacientes con una DMO alterada tuvieron niveles deficientes de vitamina D aunque ese porcentaje aumentó hasta el 42,5% si incluimos a los

RESULTADOS

pacientes con EC con niveles insuficientes. En el cuello del fémur se obtuvieron valores similares. El 37,5% (n=3) de los pacientes con déficit de vitamina D mostraron osteopenia en la DEXA (Tabla 44). Aunque el análisis estadístico no mostró diferencias, es llamativo que el 17,6% de los pacientes con osteopenia presentaron niveles deficitarios de vitamina D y esos niveles deficitarios solo se obtuvieron en el 6,3% de los pacientes con una DMO normal.

Tabla 44: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con los niveles de vitamina D [n, (%)].

	ESPINA LUMBAR <i>Vitamina D deficiente: n=7</i> <i>Vitamina D insuficiente: n=37</i> <i>Vitamina D óptima: n=51</i>			CUELLO DEL FÉMUR <i>Vitamina D deficiente: n=8</i> <i>Vitamina D insuficiente: n=37</i> <i>Vitamina D óptima: n=51</i>		
	<i>DMO normal</i>	<i>DMO alterada</i>	<i>p</i>	<i>DMO normal</i>	<i>DMO alterada</i>	<i>p</i>
<i>Vitamina D deficiente</i>	5 (71,4)	2 (28,6)	ns	5 (62,5)	3 (37,5)	ns
<i>Vitamina D insuficiente</i>	22 (59,5)	15 (40,5)		31 (83,5)	6 (16,2)	
<i>Vitamina D óptima</i>	28 (55,9)	23 (45,1)		43 (84,3)	8 (15,7)	

Teniendo en cuenta los valores de osteocalcina, en la espina lumbar no se hallaron diferencias al comparar los niveles de osteocalcina categorizados con la DMO. La mineralización ósea estaba disminuida en el 42,9% de los pacientes con osteocalcina baja, en el 40,9% de los que tenían osteocalcina normal y en el 50% de los que tenían osteocalcina elevada. Además se observó que de los 3 pacientes con osteoporosis, 1 tenía osteocalcina baja y los 2 pacientes restantes normal. Asimismo, se observó que de los pacientes con una DMO alterada, el 30% tenían unos niveles de osteocalcina baja. En el cuello del fémur, los resultados fueron muy similares sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. La DMO mostró osteopenia en el 27,6% de los pacientes con una

osteocalcina baja y en 15,2% de los que presentaron una osteocalcina normal. Ninguno de los pacientes con una osteocalcina elevada presentó una alteración en la mineralización ósea. Es de destacar que de los pacientes con osteopenia, el 44,4% tuvieron niveles de osteocalcina bajo.

Con respecto a los niveles de ICTP según la DMO observamos que, en la espina lumbar, el 41,7% (n=5) de los pacientes con una ICTP elevada presentaron una DMO alterada, sin embargo, en ninguno de ellos se detectó osteoporosis. Un resultado similar se obtuvo en aquellos pacientes con ICTP normal en el que el 42,2% de los pacientes tenían DMO alterada. En el cuello del fémur, únicamente el 16,7% (n=2) de los pacientes con ICTP elevado mostró una mineralización ósea deficitaria.

Por último, tampoco se detectaron diferencias al comparar los niveles de calcio plasmático, calcio y fosfato urinario y el índice fósforo/creatinina según las categorías de la OMS de la DMO en ninguna de las localizaciones. El único hallazgo significativo fue al comparar, en la espina lumbar, el índice calcio/creatinina en los pacientes con EC con DMO normal ($0,09 \pm 0,05$) y DMO alterada ($0,13 \pm 0,07$) obteniendo una $p=0,015$, con un valor más elevado en aquellos pacientes que presentaban una alteración en la mineralización ósea, aunque en ambos grupos el valor se encontraba dentro de la normalidad. Esas diferencias no se constataron en el cuello del fémur.

6.5.12 Densidad mineral ósea de la cadera, cuello del fémur y de la espina lumbar en los pacientes celíacos y su relación con la presencia de fracturas

La mineralización ósea fue similar en las tres regiones estudiadas independientemente de la presencia o no presencia de fracturas previas. Los valores obtenidos a nivel lumbar fueron 1.000 g/cm^2 en aquellos pacientes sin fracturas y $1,020 \text{ g/cm}^2$ en los que sí habían presentado una fractura previa. De forma similar, en el cuello

RESULTADOS

del fémur los valores fueron $0,880 \text{ g/cm}^2$ y $0,910 \text{ g/cm}^2$ y a nivel de la cadera $1,150 \text{ g/cm}^2$ y $1,190 \text{ g/cm}^2$, respectivamente.

Considerando el T-score, los resultados obtenidos también han sido similares en ambos grupos, con una T-score $-0,49 \text{ DE}$ a nivel lumbar en aquellos pacientes sin fractura y $-0,38 \text{ DE}$ en aquellos que sí habían tenido alguna fractura. A nivel del cuello del fémur, el T-score fue $0,12 \text{ DE}$ en los pacientes sin fractura y $0,24 \text{ DE}$ en los que habían sufrido una fractura.

Por último, tampoco se han observado diferencias al estudiar la relación entre los grados de mineralización ósea según la OMS y la presencia de fracturas. De los pacientes con alteración en la DMO a nivel lumbar, el 23,7% habían tenido una fractura previa con una frecuencia muy similar (20,3%) en aquellos pacientes con una DMO normal. Además, de los pacientes con una fractura previa, el 42,9% tenían una alteración en la mineralización ósea por un 40,5% de los pacientes que no habían tenido una fractura previa (*Tabla 45*). Ninguno de los pacientes con osteoporosis tuvo alguna fractura, sin embargo, todos los pacientes ($n=3$) que habían tenido dos o más fracturas previas, tenían una mineralización ósea deficitaria, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los datos fueron similares a nivel del cuello del fémur sin encontrar diferencias significativas. De los pacientes con osteopenia, el 16,7% presentaron una fractura previa y esa frecuencia ascendió al 22% en aquellos pacientes con una DMO normal. Asimismo, el porcentaje de pacientes con y sin fracturas fue muy similar tanto en los celíacos con una DMO normal como alterada (*Tabla 45*), aunque en aquellos pacientes con más de dos fracturas, la frecuencia de poseer una DMO alterada se incrementó al 33,3%.

Tabla 45: Clasificación de la DMO en la espina lumbar y el cuello del fémur (T-score) según resultado normal o alterado y su relación con la presencia de fracturas previas [n, (%)].

	ESPINA LUMBAR			CUELLO DEL FÉMUR		
	<i>DMO normal</i>	<i>DMO alterada</i>	<i>p</i>	<i>DMO normal</i>	<i>DMO alterada</i>	<i>p</i>
<i>No fractura (n=79)</i>	47 (59,5)	32 (40,5)	ns	64 (81)	15 (19)	ns
<i>Sí fractura (n=21)</i>	12 (57,1)	9 (42,9)		18 (85,7)	3 (14,3)	

7. DISCUSIÓN

La EC se definió por primera vez en el congreso que celebró la ESPGHAN en Interlaken en el año 1969 donde se establecieron unos criterios diagnósticos, publicados en el año 1970, en los que se acordaba la necesidad de realizar 3 biopsias intestinales para proporcionar el diagnóstico (181). Desde entonces se ha producido un avance muy importante en el conocimiento de su epidemiología, de su fisiopatología y en su diagnóstico. Es bien conocido que la EC puede ser controlada y sus síntomas mejoran rápidamente tras el establecimiento de una dieta exenta de gluten (39); sin embargo, no tenemos conocimiento sobre la repercusión de dicha dieta a largo plazo sobre la salud general del enfermo celíaco, su estado nutricional, composición corporal y sobre su salud ósea.

Con el fin de poder contestar a estas preguntas se realizó un proyecto de investigación titulado “Estudio prospectivo sobre salud general y dieta sin gluten en personas diagnosticadas de enfermedad celíaca hace más de 15 años”, que recibió financiación por parte del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco para el periodo 2008-2011 (Nº de expediente:2008111042). En el estudio participaron pacientes con EC diagnosticados hacía más de 15 años y que estaban en seguimiento en la sección de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario Cruces. A cada uno de ellos se le realizó una valoración antropométrica, cumplieron un cuestionario sobre adherencia a la dieta, un registro dietético y una encuesta de enfermedades asociadas. Se les realizó también una analítica que incluía un estudio del metabolismo fosfocálcico y un estudio de densidad mineral ósea y de composición corporal.

Dicho proyecto de investigación ha dado origen a una Tesis Doctoral ya leída (182) y al presente trabajo, que tiene como objetivo principal evaluar el estado de salud ósea de un grupo de pacientes con enfermedad celíaca de larga evolución de la

Comunidad Autónoma del País Vasco tratados con DSG así como otros parámetros relacionados con su salud general y su relación con el cumplimiento de la DSG.

7.1 Características general de los pacientes reclutados

Se reclutó a 101 pacientes, siendo el 70.3% mujeres y el 29.7% varones. Se trata de una distribución por géneros muy similar a la presentada por otros autores, tanto en los primeros trabajos epidemiológicos publicados tras la definición de la EC, como en trabajos más actuales (183-185). La edad media de nuestros pacientes fue de 27.6 ± 5.5 años, con una edad media al diagnóstico de 2.3 ± 3 años y una media de duración de la DSG de 25.2 ± 5.5 años.

A pesar de que el estudio de la EC y la repercusión de la DSG está actualmente en auge, son pocos los estudios recientes que valoran la adhesión y repercusión de la dieta sobre el enfermo celíaco a un plazo mayor de 5 años (114, 186-190). De todos estos estudios, únicamente tres (189-191) han examinado la repercusión de la DSG a largo plazo sobre la mineralización ósea. Kemppainen y cols. (189) analizaron de forma prospectiva la DMO de 28 pacientes con EC al diagnóstico y de forma anual durante los primeros 5 años de realizar la DSG. Mora y cols. (190) compararon la DMO de 30 pacientes con EC que llevaban realizando una DSG durante más de cinco años con la de 240 controles sanos. Newnham y cols. (191) determinaron de forma prospectiva la eficacia de la DSG en la normalización de la masa ósea tras cinco años de DSG. En nuestro estudio, tanto el número de pacientes reclutados ($n=101$) como el periodo de seguimiento mínimo (15 años) son muy superiores a lo publicado en los artículos citados.

El 24.8% afirmó tener uno o más familiares con EC, siendo el 15,8% familiares de primer grado, datos ligeramente superiores a los publicados en otros estudios nacionales e internacionales que oscilaban entre el 11 y el 12,4% (192-194).

Como se ha citado previamente, la edad media al diagnóstico de nuestros pacientes fue de $2,32 \pm 2,8$ años y el 73,3% se diagnosticaron antes de los 2 años. El 82.2% se diagnosticó tras presentar síntomas clásicos al diagnóstico (diarrea, distensión abdominal y fallo de medro) y únicamente el 3.8% fue asintomático y se diagnosticó por ser pacientes de riesgo. Recientemente se ha presentado el Registro Nacional Español de Enfermedad Celíaca (34) con una edad media al diagnóstico de 2,3 años, muy similar a la nuestra; sin embargo, únicamente en el 39,5% el diagnóstico se realizó en los dos primeros años de vida. El porcentaje de pacientes que debutó con síntomas clásicos fue ligeramente inferior al nuestro (70,9%), mientras que el 7% lo hizo tras ser testados por pertenecer a grupos de riesgo. Además, concluyeron que la forma de presentación clásica ocurría principalmente en los pacientes diagnosticados antes de los dos años (34). Muchos de nuestros pacientes fueron diagnosticados en los años setenta, cuando las fórmulas infantiles contenían gluten. Esto y otros factores pueden explicar que la frecuencia de pacientes diagnosticados antes de los dos años fuera mucho mayor en nuestra serie y que, consecuentemente, la presencia de síntomas clásicos fuera mayor. Además, nuestros datos son similares a los publicados en las décadas de 1970 y 1980, cuando se realizó el diagnóstico a una gran parte de nuestros pacientes (195, 196).

La adherencia a la DSG varía ampliamente según la estrategia para determinar la cumplimentación y las áreas geográficas y culturales de los pacientes. Hall y cols. (101) realizaron una revisión sistemática en el año 2009 sobre la adherencia a la DSG, reportando una tasa de adherencia estricta que oscilaba entre un 44-90% si la adherencia era medida por un dietista y entre un 42-91% si el grado de adherencia era transmitido

DISCUSIÓN

por el propio paciente. Más recientemente, en 2015, Løvik y cols. (105) divulgaron un grado de adherencia estricta a la dieta del 82%. La heterogeneidad de las cifras publicadas puede deberse a la falta de comparabilidad entre los diferentes estudios en términos de diseño, método, definición, medida de adherencia a la dieta así como a la falta de acuerdo de lo que constituye una DSG, lo que provocó que en el año 2009 la UE y FDA disminuyeran la cantidad de gluten permitido en los productos etiquetados como “sin gluten” de 200 a 20 partes por millón.

El grado de adherencia de nuestro proyecto fue autodeclarado y medido tras responder al cuestionario de Morisky-Green modificado por Casellas (192). El 70,3% de nuestros pacientes aseguraron cumplir adecuadamente la DSG; el 16,8%, aunque era cumplidor de la dieta, no siempre era cuidadosos con lo que comía, lo que le ocasionaba transgresiones involuntarias; y el 12,9% realizaba transgresiones voluntarias o no era cumplidor de la dieta. En este estudio puede existir un cierto sesgo de selección, ya que en él participaron adultos que aún seguían acudiendo a las revisiones periódicas en nuestras consultas de gastroenterología infantil, lo que podría sobreestimar la proporción de pacientes cumplidores. A pesar de ello los datos son ligeramente inferiores a los publicados por otro estudio nacional (192), en el que un 82,7% de los pacientes se ajustaban adecuadamente a la dieta, un 15,5% realizaban transgresiones involuntarias y únicamente un 1,8% realizaban transgresiones voluntarias o no cumplían la dieta. Esta diferencia puede verse explicada por la subjetividad individual para interpretar las preguntas del cuestionario, que ha podido provocar que pacientes cumplidores hayan sido clasificados como trasgresores involuntarios y éstos como no cumplidores.

Tradicionalmente se han utilizado los Ac. IgA anti-TG2 para valorar el grado de adhesión a la DSG durante el seguimiento de los pacientes. Nosotros hemos podido

comprobar que el 98% de los pacientes tenían un valor negativo, lo que podría indicar una adecuada adherencia dietética. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que eran no cumplidores de la DSG presentaban resultados serológicos negativos. Como ya ha sido descrito (111, 112), su determinación en el adulto es un mal predictor de las trasgresión dietética, y su negatividad es un falso marcador de estricta adherencia debido a su pobre correlación con el daño histológico. No obstante, aunque no sea un buen marcador para detectar el grado de adherencia, ninguno de los pacientes que aseguraban realizar adecuadamente la DSG, ni ninguno de los que realizaban trasgresiones involuntarias, tuvieron un marcador positivo. Los dos únicos marcadores positivos se determinaron en sujetos que no cumplían la dieta. Además, la determinación de los Ac. IgA anti-TG2 podría ser un estímulo para cumplir la dieta por parte de los pacientes aunque su valor real sea cuestionable.

En la actualidad la posibilidad de detectar péptidos inmunogénicos de gluten en heces y el desarrollo de pruebas de orina, representan un cambio del modelo a seguir lejos de los enfoques tradicionales basados en encuestas dietéticas (197).

El grado de adherencia a la dieta puede verse influido por varios factores propios de la enfermedad. Se ha descrito (108) que la edad al diagnóstico influye inversamente en el grado de cumplimentación, de tal forma que los pacientes diagnosticados a edades más tempranas tienen un grado de cumplimentación mayor que los diagnosticados tardíamente. Nuestro estudio va en sintonía con esos hallazgos; en los pacientes menores de seis años al diagnóstico, la adherencia a la dieta fue mucho mejor que entre aquellos diagnosticados después de los seis años, con un porcentaje de no cumplidores de la dieta más elevado, mientras que el grado de transgresión involuntaria fue muy similar independientemente de la edad al diagnóstico. También se han postulado los síntomas al diagnóstico como posibles factores modificadores de la adherencia a la

DISCUSIÓN

dieta. Sin embargo, no hay estudios que avalen dicha relación (101, 198). Nosotros tampoco hemos obtenido diferencias al respecto.

Otro de los puntos analizados en nuestro trabajo ha sido la presencia de otras enfermedades. El 25,7% de nuestros pacientes aseguró presentar otra patología adicional a la EC. Sin embargo, cuando clasificamos las patologías reportadas por nuestros pacientes, observamos que solamente el 29% de las patologías eran autoinmunes y que el 71% restantes eran enfermedades no relacionadas con la celiacía ni de base autoinmune. La prevalencia acumulada de padecer alguna enfermedad autoinmune (EA) o asociada a la EC (diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática autoinmune, déficit selectivo de IgA, alopecia areata y psoriasis) fue del 9%. No se detectó ningún caso de artritis, síndrome de Sjögren, cardiomiopatía dilatada o nefropatía por IgA. Todos los afectados fueron mujeres, con un total de siete afectadas: seis de ellas con una única EA y una mujer con tres enfermedades asociadas concomitantes (hepatitis autoinmune, déficit selectivo de IgA y enfermedad tiroidea). La relación entre la presencia de EA y el género femenino está descrito en la literatura (199).

La prevalencia de EA en pacientes con EC ha sido estimada aproximadamente en un 20% en diferentes series (200-203). Sin embargo Canova y cols. (204) han obtenido muy recientemente una prevalencia acumulada de EA de 8,3% (n=1215), la cual es muy similar a la observada en nuestro estudio, si bien nuestra muestra es mucho menor y además como ya he citado previamente, nuestro estudio presenta un sesgo de selección, pudiendo haber participado en el estudio exclusivamente aquellos pacientes bien controlados y sin otras patologías graves asociadas. Si nos centramos por patologías concretas observamos que la prevalencia de DM1 diagnosticada en nuestro estudio fue de 1%, inferior a lo publicado en otras series europeas (200, 204) y

canadienses (205) que la estiman entre el 2 y 3%. Similares conclusiones se han obtenido con respecto a la disfunción tiroidea, en la que hemos obtenido una prevalencia del 4%, inferior a lo previamente reportado, que oscila entre el 5-10% (204, 206, 207). Para el resto de EA se detectaron prevalencias similares a las de otros estudios (201, 205)

Algunos trabajos han mostrado que la edad al diagnóstico puede modificar la ocurrencia de EA, pero los resultados han sido inconsistentes. Unos trabajos concluyen que el riesgo de padecer una EA aumenta en aquellos pacientes diagnosticados más tardíamente (203, 204, 208) y otros, que un diagnóstico a edad temprana favorece la presencia de EA (200, 209). Nosotros no hemos detectado diferencias de presencia de EA entre los diagnosticados antes o después de los seis años. Otro factor de riesgo para el desarrollo de EA ha sido la adherencia a la dieta, también con resultados contradictorios. Cosnes y cols. (200) mostraron que la incidencia de EA era menor en aquellos pacientes con adherencia estricta a la DSG con respecto a los que no cumplían la dieta (5,4 por 1000 pacientes/años vs 11,3 por 1000 pacientes/años). Esa observación iba en consonancia con lo publicado previamente por Ventura (201), pero suponía una contradicción a lo determinado por Sategna-Guidetti (203) y Viljamaa (202) que, al igual que nosotros, no encontraron esta asociación. De todas formas, el número de pacientes con EC y EA es tan bajo que no podemos sacar conclusiones en nuestro estudio.

Otro dato analizado es la determinación de autoanticuerpos y su relación con la DSG. Se ha descrito que la prevalencia de autoanticuerpos positivos frente al tiroides en enfermos celíacos es del 14,4% (210) y que un 5-7% pueden desarrollar problemas tiroideos autoinmunes independientemente de la suspensión del gluten (211-213). Otros estudios refieren que esos autoanticuerpos parecen ser gluten-dependientes y que

DISCUSIÓN

tienden a desaparecer con una DSG prolongada (210). Lo mismo sucede con los autoanticuerpos relacionados con la diabetes, con una prevalencia del 11,1% (210). Nuestro estudio se ajusta a lo previamente descrito con una prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos del 14%, seis de ellos estrictos cumplidores de la DSG y uno que realizaba transgresiones ocasionales, y solamente uno de ellos (1%) desarrolló posteriormente un hipotiroidismo autoinmune, por lo que no parece que, en nuestro medio, la realización de una dieta prolongada haya influido en la disminución de los autoanticuerpos frente al tiroides o en el desarrollo de patología tiroidea autoinmune. En el caso del páncreas, la prevalencia de seropositividad a algún autoanticuerpo frente al páncreas corresponde al 2%, muy inferior a lo previamente establecido, por lo que en este caso la DSG puede ser que haya influido en su resultado.

Con respecto a los trastornos reproductivos como complicación asociada a la EC, en nuestro grupo, únicamente once mujeres habían tenido deseo de gestación, entre las cuales nueve no habían tenido dificultad para la gestación o su mantenimiento; un caso presentó problemas para la fecundación y otra un aborto, ambas en una adecuada edad de fertilidad y únicamente la primera de ellas aseguró no realizar la DSG. Un reciente meta-análisis publicado en 2014 sobre EC y salud reproductiva concluye que las mujeres con EC tienen un riesgo incrementado de presentar un aborto espontáneo, bajo peso al nacimiento, parto prematuro o retraso del crecimiento intrauterino comparado con mujeres no celíacas, pero que este riesgo disminuye con la estricta cumplimentación de la dieta (214). Es de resaltar en nuestro estudio que la única mujer con deseos de gestación que no cumplía la dieta fue una de las dos mujeres con problemas en la gestación. Sin embargo, el tamaño muestral es pequeño, por lo que no se pueden establecer conclusiones al respecto.

La determinación del HLA fue realizada en todos los pacientes que participaron en el proyecto. Si clasificamos el HLA según el genotipo DR, observamos que el más frecuente en nuestros pacientes fue el DR3/DR7 (40,6%) seguido del DR3/DR3 (15,8%) y DR5/DR7 (15,8%), codificando todos ellos un genotipo DQ2.5, que es el genotipo DQ más frecuente en nuestra área. Estos resultados coinciden con los descritos por otros autores nacionales (215) e internacionales (216, 217)

Para finalizar con la descripción general de los sujetos que han participado en el estudio, vamos a centrarnos en las fracturas. Existe mucha controversia sobre el incremento de riesgo de fractura en los pacientes con EC así como en sus posibles causas o factores de riesgo. Thomason y cols. (218) estimaron en un estudio transversal que la prevalencia de fracturas era similar en los enfermos celíacos (35%) y en sujetos control (33%), con un riesgo de fractura similar en ambos grupos (OR 1.05 95% IC= 0,68-1,62). Otros presentaron una prevalencia de fractura muy superior en los EC que en el grupo control (21% vs 3% respectivamente) tras 3,4 años de media de DSG concluyendo que el riesgo sí que se incrementaba en los pacientes celíacos (219). Uno de los estudios más multitudinarios en esa dirección fue realizado por Ludvigsson y cols. (177) en 2006 en el que evaluaron a 14.187 pacientes celíacos y lo compararon con el mismo número de sujetos apareados, y estimaron que el riesgo de padecer una fractura de cualquier tipo era 1,4 veces superior en el enfermo celíaco que en la población general (95% IC=1.3-1.5). Otros muchos estudios de gran tamaño muestral estuvieron en sintonía con esa conclusión (220-223), por lo que recientemente se han publicado dos metaanálisis que concluyen que el riesgo de fractura es discretamente superior en la EC y que este riesgo está elevado tanto antes como después de haber realizado el diagnóstico (174, 175). Este incremento de riesgo no se debe exclusivamente a una baja DMO, sino que también pueden influir: otras alteraciones

DISCUSIÓN

estructurales que modifican la calidad mecánica del hueso, los cambios en la composición grasa y muscular así como las alteraciones dietéticas (175). Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mayoría de estos estudios han incluido a pacientes diagnosticados en la edad adulta y solamente el estudio publicado por Ludvigsson ofrece datos relacionados con un diagnóstico a una edad inferior a los quince años. Sin embargo, las cifras son muy similares a las citadas previamente (177).

Con respecto a la localización de las fracturas, Jafri y cols. (222) observaron que el 67% fueron fracturas periféricas mientras que el 33% ocurrieron en regiones axiales. Sobre todo, es destacable la predominancia de pequeñas fracturas en los miembros superiores con respecto a las acaecidas en los miembros inferiores. Por su gran impacto económico, también se ha estudiado el riesgo de sufrir una fractura de cadera. Ludvigsson (177) en el mismo estudio encontró que los EC diagnosticados tenían un riesgo incrementado de sufrir fractura de cadera (HR=2.1; 95% IC:1.8-2.4) y que ese riesgo estaba incrementado independientemente de la edad al diagnóstico, pero con una mediana de edad de fractura de cadera de 81 años (rango 3-98). Hallazgos similares habían obtenido West (223) y Vestergaard (224) en estudios previos.

Parece ser que un diagnóstico precoz de la enfermedad puede disminuir el riesgo de fractura (222). Igualmente, parece que influye en su riesgo la adhesión a la DSG (176) y la duración del tratamiento (225). Sin embargo, estos resultados también son contradictorios, ya que el estudio de mayor tamaño muestral concluye que el riesgo de fractura sigue siendo elevado a pesar de realizar una DSG durante un periodo superior a 20 años (177). Por último, el sexo masculino, posiblemente debido a su mayor exposición a los traumatismos o al efecto protector de los estrógenos en mujeres menores de 50 años, es considerado como otro factor de riesgo para las fracturas en los pacientes con EC (176, 226).

La prevalencia de fracturas en nuestro estudio ha sido del 21%, inferior a la publicada por Thomason (218), que no aportaba la duración de la DSG, y similar a la obtenida por Fickling (219), aunque en este estudio la duración de la DSG había sido muy inferior a la nuestra. No hemos podido estimar riesgo de fractura al no tener grupo control. Aparentemente, sin embargo, la prevalencia fue elevada a pesar de que todos nuestros pacientes presentaron la fractura tras el diagnóstico de la celiaquía, la edad al diagnóstico había sido precoz y la tasa de adherencia a la dieta fue elevada. Esto puede ser debido mayormente a una gran tasa de exposición de accidentes, pues tal y cómo se ha descrito, la prevalencia ha sido mayor en los varones y la localización más frecuentemente encontrada, las falanges de las manos. En ningún caso hemos encontrado una fractura de cadera y solamente en un paciente se han encontrado una fractura vertebral que, según relató el sujeto, fue secundaria a un accidente de tráfico. La cumplimentación de la DSG tampoco parece que tenga efecto en nuestros pacientes; de hecho, ninguno de los no cumplidores reportó haber sufrido fractura alguna.

7.2 Estado nutricional, composición corporal y su relación con la adherencia dietética

El siguiente punto que se ha tratado en este proyecto ha sido el análisis del estado nutricional de nuestros pacientes. En él se han incluido los valores antropométricos: peso, talla e IMC; la composición corporal determinada por DEXA: la masa grasa y el porcentaje de masa grasa. Por último, también se han obtenido valores bioquímicos: proteínas totales y albúmina. Además, los valores antropométricos pudieron ser contrastados con el de una población control.

Mucho se ha debatido sobre la relación de la celiaquía con el estado nutricional. Clásicamente se había considerado que la EC era una enfermedad que por su forma de

DISCUSIÓN

presentación clínica se asociaba a la malnutrición. No obstante, debido a que su sintomatología al debut está cambiando, actualmente se debe sospechar incluso en pacientes con sobrepeso y obesidad (227).

Los estudios más recientes reportan que el IMC al diagnóstico se encuentra dentro del rango de la normalidad en la mayoría de los pacientes, tanto en pediatría (227-231) como en adultos (100, 232-235), e incluso en los últimos años se ha podido evidenciar que el IMC de los pacientes con EC va en aumento. Viljamaa y cols. (236) en el año 2005 determinaron que el IMC medio de los enfermos celíacos sintomáticos al diagnóstico era de 24.6 kg/m² y que este aumentaba a 26.6 kg/m² en aquellos enfermos detectados por cribado, con una prevalencia de obesidad del 19% y del 14% respectivamente. Al año siguiente, Dickey y cols. (232) en una población irlandesa de 371 pacientes, observaron que el 39% de los pacientes tenían sobrepeso al diagnóstico y que un 13% de ellos eran obesos. Por el contrario, únicamente el 5% había debutado con desnutrición. Además percibieron que el 81% de sus pacientes ganaron peso tras dos años de DSG, incluyendo el 82% de los pacientes con sobrepeso. Ukkola y cols. (234), en un estudio prospectivo en Finlandia también estimaron una prevalencia de sobrepeso al diagnóstico del 39%. En contraposición, Kabbani y cols. (100) observaron que la prevalencia de obesidad era menor en los pacientes con EC que en sujetos controles (11,5% vs 24%, $p < 0.0001$). Brambilla y cols. (237) compararon 150 niños con EC que seguían DSG con 288 niños emparejados, observando una menor frecuencia de sobrepeso (12% vs 23.3% respectivamente) y mayor frecuencia de desnutrición (16% vs 4.5%). Y Venkatasubramin y cols. (230) detectaron únicamente un 5% de sobrepeso en una serie de 143 pacientes con EC.

También se ha postulado que los pacientes con IMC normal o elevado al diagnóstico pueden tener un mayor riesgo de desarrollar obesidad tras iniciar la DSG

(238). Ya se ha comentado que en el estudio publicado por Dickey (232), el 81% de los pacientes aumentaron de peso. Valletta y cols. (231) observaron un porcentaje de sobrepeso del 11%. Sin embargo ese porcentaje aumentó hasta el 21% tras iniciar la DSG. Brambilla y cols. (237) en el estudio citado previamente, determinaron que tras la DSG el número de pacientes desnutridos desapareció y el número de sujetos con sobrepeso aumentó. En esta misma dirección van las conclusiones aportadas por Norsa y cols. (239), que observaron un incremento de prevalencia de sobrepeso-obesidad del 14,1% al diagnóstico, al 19,4% tras la retirada del gluten. Incluso algunos autores observaron que el incremento del sobrepeso y obesidad era mayor en aquellos pacientes que cumplían estrictamente la DSG (100, 228). Esto puede ser explicado inicialmente por la tendencia global que existe hacia el sobrepeso y la obesidad en la población general (104, 234, 236). También puede ser debido a que la falta de palatabilidad de los productos sin gluten, favorece el incremento de alimentos ricos en grasa, proteínas, bebidas hipercalóricas y la disminución el consumo de fibra (231, 232). Por último otra posible causa es llamada “la hipótesis compensatoria”, que propone la posibilidad de que en aquellos pacientes con afectación a nivel de duodeno o yeyuno exista una superficie compensadora distal que incrementa la absorción y que, además, este área, se incrementa con la edad. Esto podría explicar por qué los síntomas de malabsorción son más típicos en los menores de 2 años -donde no ha existido suficiente tiempo para la adaptación intestinal- y, contrariamente, por qué la prevalencia de síntomas extraintestinales crece con la edad donde la mucosa intestinal se ha podido modificar y, de esa forma, incrementar su absorción (238).

Existen otros estudios que no han encontrado la relación de DSG e incremento del sobrepeso. Cheng y cols. (234) determinaron que el IMC mejoraba tanto en los pacientes malnutridos como en aquellos que eran diagnosticados con sobrepeso.

DISCUSIÓN

Además, encontraron que el cambio del IMC se correlacionaba con el tiempo de duración de la DSG ($r=0,68$, $p<0.0001$). Ukkola y cols. (104) observaron que el 69% de los pacientes desnutridos al diagnóstico alcanzaron un peso normal tras un año de estricta DSG, que el 87% de los que debutaron con IMC normal lo mantuvieron, y que la pérdida de peso fue observada en el 18% de los pacientes con sobrepeso y en el 42% de los obesos, con lo que concluyeron que el tratamiento con DSG inducía cambios beneficiosos en el IMC de los pacientes celíacos.

Nosotros no hemos recogido los datos antropométricos de nuestros pacientes al diagnóstico, con lo que no podemos determinar el porcentaje de pacientes que debutaron con malnutrición. Tampoco podemos estimar el cambio de IMC ocurrido a lo largo de los años de tratamiento. Sin embargo, sí que hemos podido observar que tras más de quince años de DSG, el 7,9% de nuestros pacientes tenían un IMC bajo, el 62,4% normal, el 22,8% tenían sobrepeso y el 6,9% eran obesos. Estos porcentajes son similares a los obtenidos por Kabbani (100), Valletta (231) y Reilly (227) y ligeramente inferiores a los estudios de Ukkola (104) o Viljamaa (236). Sin embargo, nuestra distribución es muy similar a la obtenida en el grupo control, por lo que no parece que la DSG influya en el IMC en nuestro medio. Esa conclusión viene afianzada al observar que la media del IMC en el grupo de pacientes celíacos es muy similar al del grupo control ($22,9 \pm 3,8$ vs $22,4 \pm 3,0$ respectivamente), encontrándose ambas en un IMC normal, independientemente del sexo del paciente. Al centrarnos exclusivamente en nuestro grupo de pacientes, al igual que ha sido publicado por otros autores (234), hemos determinado que el IMC de nuestras pacientes femeninas ha sido menor que el de los masculinos ($22,3 \pm 3,6$ vs $24,5 \pm 4$ kg/m^2 , $p<0,05$). Sin embargo, no parece que este dato tenga relevancia clínica, pues ambas medias de IMC están dentro del rango de normalidad, y al comparar las categorías del IMC no se hallaron diferencias

significativas. Concentrándonos exclusivamente en el sexo femenino, muy recientemente ha sido publicado el estudio SUSFOOD (240), que incluía a mujeres celíacas adultas de la Comunidad Autónoma del País Vasco que llevaban realizando una DSG durante un periodo mayor a un año. En dicho estudio se obtuvo un IMC bajo del 11,1%, muy similar al obtenido en nuestra muestra, con un porcentaje de sobrepeso y obesidad ligeramente inferior al observado en nuestro proyecto. Este resultado puede ser explicado porque en el estudio SUSFOOD (240) se incluyeron a todas aquellas mujeres que llevaban realizando una DSG un periodo mínimo de un año, mientras que en nuestro estudio la duración mínima fue de quince años.

Con respecto a la adherencia a la dieta, y a diferencia de lo publicado por otros autores (100, 228) que refieren que el IMC aumenta más en los pacientes cumplidores, no se obtuvieron diferencias de IMC en relación con la cumplimentación dietética. Esto puede ser explicado principalmente por el escaso número de pacientes no cumplidores de la dieta reclutados en nuestro proyecto, sin olvidar, que el sesgo generado en la selección de nuestros pacientes, ha podido modificar la determinación real del IMC global de los pacientes celíacos de nuestros medio.

En referencia a la composición corporal obtenida por DEXA, la literatura ha mostrado menor masa grasa y menor masa libre de grasa en los enfermos celíacos en ambos sexos, si los comparamos con un grupo control (241-243), con un incremento significativo sobre todo de la masa grasa y algo más discreto de la masa libre de grasa tras iniciar la DSG (244-246). Nuestros resultados son ligeramente superiores a los publicados por Capristo y cols. (241), mayormente en relación a los kg de masa grasa determinados en ambas sexos. Esta diferencia puede ser explicada por el cambio de la tendencia a la obesidad que está ocurriendo a nivel global en los últimos años, así como por tratarse de un periodo de tratamiento muy superior al de Capristo, que era de

DISCUSIÓN

aproximadamente 1 año, lo que se puede correlacionar, tal y como se ha citado anteriormente, con un incremento del IMC de los pacientes. Por otro lado, el porcentaje de masa grasa ha sido mucho más elevado en las mujeres (30,5%) que en los hombres (20,9%), ajustándose a lo descrito en estudios previos (241, 246). De todas formas, al ajustar el porcentaje de masa grasa obtenidos por razón del sexo en sujetos blancos, según los datos publicados por Gallagher y cols. (247), hemos observado que el porcentaje de pacientes con elevado porcentaje de masa grasa es muy similar en ambos sexos (26,5% mujeres vs 33,3% en hombres). Centrándonos en el sexo femenino nuestros resultados son ligeramente superiores a los publicados en el estudio SUSFOOD (240), tal y como ocurría con la prevalencia de sobrepeso.

Por último, al evaluar los marcadores bioquímicos nutricionales albúmina y proteínas totales, hemos observado que ambos están dentro del rango de normalidad y que, tal y como ha sido publicado por Matysiak-Budnik (248), no hay diferencias según el nivel de adherencia dietética.

7.3 Ingesta dietética y su relación con la adherencia a la dieta

El tercer punto evaluado en nuestro estudio ha sido el análisis de la ingesta dietética de nuestros pacientes. Nuestro objetivo ha sido analizar la repercusión de la DSG prolongada sobre la salud ósea. Para ello nos hemos centrado exclusivamente en aquellos nutrientes que pueden influir en la osificación del hueso: proteínas, calcio, fósforo, magnesio, cinc, fibra, vitamina D, vitamina A y ácido ascórbico así como el consumo energético. El resto del análisis de la ingesta dietética ha sido ampliamente evaluado en otra Tesis Doctoral (182).

Para poder cumplir nuestro objetivo, decidimos cuantificar y evaluar la ingesta dietética mediante un registro de tres días, que incluía dos días de semana y uno festivo

o de fin de semana, insistiendo a los participantes en que no cambiaran sus hábitos y en que anotaran el consumo de los alimentos lo más rápidamente posible tras haberlos ingerido, para minimizar estimaciones inexactas u olvidos a la hora de anotarlos. A pesar de que la ingesta de un individuo puede presentar variaciones diarias debido a una serie de factores como por ejemplo el día de la semana y la estación del año (249), la ingesta de los pacientes con EC presenta una menor variabilidad en el día a día dada la propia naturaleza restrictiva de la DSG (250).

El consumo nutricional lo hemos comparado con la ingesta dietética de un grupo de sujetos control para poder discernir si los déficit nutricionales eran debidos a la hábitos nutricionales de nuestro entorno o, por el contrario, secundarios a la DSG.

El primer punto analizado ha sido el consumo energético, que ejerce su función al favorecer la ganancia de peso y que secundariamente provoca que se genere mayor densidad ósea. Este efecto se produce por causas mecánicas, es decir, debido a las fuerzas de mantenimiento del peso que se ejercen sobre el esqueleto. Por otro lado, también sabemos que la pérdida de peso provoca un efecto deletéreo en la mineralización ósea, de tal forma que una pérdida del 10% del peso resulta en una pérdida de hueso del 1 al 2% (148). Al analizar el consumo energético en nuestro estudio, hemos observado que la ingesta energética fue similar entre los pacientes que realizaban una DSG y el grupo control. También fueron similares las Kcal ingeridas por los pacientes celíacos independientemente del tipo de adherencia a la dieta que tenían. A la hora de valorarla según el sexo, tampoco hemos obtenido diferencias al comparar cada sexo con su grupo control. Sin embargo, en ambos sexos hemos detectado que la ingesta había sido ligeramente inferior a la IDR para la población española (251). No está muy clara la variación en el consumo energético que provoca realizar una DSG. Shepherd y cols. (252) observaron que la ingesta calórica era menor en aquellos varones

DISCUSIÓN

con una DSG prolongada con respecto a los enfermos celíacos recién diagnosticados. Por otro lado, Martin y cols. (253) no encontraron diferencias en la ingesta energética en pacientes celíacos varones al compararlos con la encuesta dietética nacional alemana (NVS II), ni con sus valores de referencia (DACH). Tampoco la encontraron Balamtekin y cols. (254) en un estudio realizado sobre la composición de la DSG en la población turca. En nuestro estudio, la energía media ingerida en los varones ascendía 2.317 calorías en el grupo de celíacos y a 2.132 calorías en el grupo control. Sin embargo, la IDR recomendada para el grupo de edad en el que se encontraban nuestros pacientes alcanzaba las 3.000 calorías (255). Debemos tener en cuenta que la IDR está calculada para una actividad moderada y que habría que reducirla para actividades ligeras, característica que no hemos contemplado a la hora de analizar nuestros datos. En el grupo de mujeres ocurrió lo mismo que en los varones: la ingesta energética fue similar entre las pacientes y el grupo control, aunque menor de lo estimado por la IDR española. Además, las calorías ingeridas en ambos grupos fueron inferiores a las obtenidos en la encuesta nacional de ingesta dietética (ENIDE) (179). Similares conclusiones se obtuvieron en el estudio publicado por Churruca y cols. (240) en una población femenina afín a la nuestra, con una ingesta energética inferior a la recomendada y a la hallada en el estudio ENIDE, aunque en ese caso observaron que éstas se ajustaban adecuadamente a las necesidades energéticas estimadas para ese grupo de mujeres.

En segundo lugar se ha analizado la ingesta proteica. El exceso en el consumo de proteínas aumenta la calciuria, lo que desencadena un hiperparatiroidismo secundario, resultando en una elevada tasa de resorción ósea y una osteopenia u osteoporosis secundaria (148). En nuestro estudio se constató un consumo excesivo de proteínas tanto en los pacientes celíacos como en los controles, obteniendo unos

resultados muy similares a los de otros estudios publicados (252, 256). De igual modo, el aporte energético de las proteínas en nuestro trabajo (182) estaba en consonancia con lo publicado por otros autores (240, 252, 257), con un aporte excesivo tanto en los celíacos como en los controles en más del 95% de los participantes en el estudio, sin diferencias destacables por razón del sexo, grupo de edad o adherencia a la DSG.

Con respecto a la ingesta de fibra, los valores de ingesta media de nuestros pacientes, independientemente del tipo de cumplimentación dietética, fueron inferiores a los recomendados por la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (25 g/día) (251), aunque se asemejaban a los consumidos por los controles. Nuestros resultados fueron equiparables a los publicados por Miranda (257) o Hopman (258), superiores a los obtenidos por Grehn (259) y Wild (256), e inferiores a los publicados por Thompson (250), Shepherd (252) ó Martin (253). Por otro lado, al analizar ambos grupos por razón del sexo, observamos, tal y como decía Churruca (240), que la ingesta de fibra en las mujeres celíacas era significativamente inferior a la de las mujeres pertenecientes al grupo control ($15,5 \pm 4,8$ gramos/día vs $17,6 \pm 5,3$ gramos/día; $p < 0,05$) y que la proporción de mujeres que no alcanzó el objetivo nutricional de ingesta de fibra fue muy superior al de hombres (96,9% vs 69,2%; $p < 0,01$). De todas formas es de destacar la baja ingesta de fibra que se consume de forma global en nuestra población, debida mayormente a una elección cultural por alimentos bajos en fibra.

Al evaluar la ingesta de minerales (calcio, fósforo, magnesio y cinc) no se observaron diferencias significativas entre los celíacos y los controles. Las contribuciones a las IDR's diarias de calcio, magnesio y fósforo también fueron adecuadas en ambos grupos. Sin embargo, tal y como habían publicado previamente Shepherd (252), Wild (256) ó Grehn (259), se percibió un consumo menor de cinc tanto

DISCUSIÓN

en los enfermos celíacos como en los controles, siendo significativamente menor en las mujeres celíacas que en el resto de los grupos. Es destacable que, a diferencia de los datos obtenidos por Churruca y cols. (240), el consumo de calcio de nuestros participantes en el estudio se adecuó razonablemente a su IDR, hallazgo de gran relevancia debido a la importancia de la adecuada ingesta de calcio en el mantenimiento de la salud ósea. Al evaluar las ingestas de riesgo, observamos que un porcentaje muy bajo de pacientes tenían consumo de riesgo alto (valor menor o igual al 33% de la IDR), aunque este porcentaje de pacientes aumentaba llamativamente al valorar ingestas de riesgo moderadas (valor menor o igual al 67% de la IDR), calcio (16,5%), magnesio (44%) y cinc (70,3%), con resultados muy similares en los controles (182). Es difícil comparar estos resultados con otros estudios ya que nosotros hemos escogido como conducta de riesgo una ingesta inferior al 66% de las IDR mientras que habitualmente en los estudios se considera de riesgo una ingesta menor al 100%.

La ingesta de vitamina D fue muy deficitaria tanto en el grupo sometido a estudio como en los controles, con un consumo medio de $2,6 \pm 1,8$ $\mu\text{g}/\text{día}$ y $2,4 \pm 1,9$ $\mu\text{g}/\text{día}$ respectivamente, y con un consumo inadecuado en el 77% de los celíacos y en el 82% de los controles (182). Datos similares habían sido descritos previamente en estudios realizados en Alemania (253), Reino Unido (256) y Suecia (259). En el grupo de pacientes, su consumo no se vio influido por el grado de adherencia a la dieta; sin embargo, las mujeres mostraron mayor frecuencia de ingesta insuficiente (84,6% mujeres vs 57,7% hombres) tal y como había sido reseñado previamente por Wild y cols. (256). Parece ser que el déficit en la ingesta de vitamina D es a nivel poblacional, común entre los pacientes celíacos y los controles, hecho preocupante por los múltiples efectos biológicos relevantes derivados de la misma, entre los que destaca su

importancia en el metabolismo fosfo-cálcico y la prevención de la osteoporosis y osteopenia.

El consumo de vitamina A, al igual que está descrito en la literatura (252, 256), fue deficiente en ambos grupos de nuestro estudio, con resultados similares en ambos sexos o en relación a la adherencia dietética. Por último, la ingesta de ácido ascórbico fue similar en los celíacos y los controles. Sin embargo, llama la atención que su consumo de riesgo fue mayor en aquellos pacientes celíacos no cumplidores -y que por tanto no tenían excluido ningún alimento- que entre los pacientes que siempre o la mayor parte de las veces cumplían la dieta de forma estricta.

En resumen, la DSG no causa por si misma déficits de estos nutrientes en los pacientes con EC. Sin embargo, al igual que en la población general, la calidad de la dieta de nuestros pacientes no es buena, por lo que sería recomendable incidir de forma colectiva en la importancia de la dieta equilibrada y de calidad nutricional para prevenir posibles déficits nutricionales y alteraciones secundarias a los desequilibrios dietéticos.

7.4 Metabolismo fosfocálcico y su relación con la adherencia a la dieta

El cuarto punto analizado en nuestro estudio ha sido la determinación de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico en los enfermos celíacos. A pesar de que la DEXA es la prueba de elección para detectar la reducción de la masa ósea, en ocasiones puede subestimar la presencia de una patología ósea subyacente (219) y la osteomalacia puede estar presente incluso en el contexto de una DMO normal (219). Aún no son bien conocidos los mecanismos que causan la alteración de la DMO en los celíacos (260), pero se cree que la malabsorción intestinal y la inflamación pueden contribuir a la fisiopatología del daño óseo en la EC (164). Por

DISCUSIÓN

lo tanto, incluir en el estudio de la patología ósea la determinación de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo nos ofrece un análisis dinámico y global del esqueleto y permite la identificación de pacientes con mayor riesgo de fractura (137). Según Vokes y cols. (261), se debe solicitar en el estudio inicial calcio y albúmina sérica, fosfatasa alcalina, fosfato sérico, 25-OH vitamina D3, PTH, calcio y creatinina en orina. Además, aunque con mayor controversia, podría ser útil la determinación de marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, etc.) y de resorción (ICTP, etc.) (137).

El balance negativo de calcio es un hecho en los celíacos. Éste puede ser explicado por tres motivos: la malabsorción propia de la enfermedad sobre todo en los pacientes no tratados y que sólo es parcialmente reversible tras el inicio de la DSG (147); la reducción de su ingesta (240): y la reducción de su absorción intestinal debida a su unión a los ácidos grasos intraluminales no absorbidos (262). En nuestro estudio todos los participantes tenían un calcio corregido por albúmina normal. No obstante, en un 34,6% de los celíacos se determinó una calciuria baja, independientemente del tipo de adhesión dietética. Ya hemos citado previamente que el consumo de calcio en nuestra muestra se ajustaba adecuadamente a las IDR y que únicamente el 16,5% de los celíacos tenían una ingesta de riesgo que cubría menos del 66% de las IDR.

La determinación baja de calcio en orina no puede ser explicado por la escasa ingesta de calcio ni por la presencia de patología renal crónica, que ninguno de nuestros pacientes la presentaba, por lo que la única explicación plausible podría ser una absorción intestinal reducida, independientemente de la adherencia a la dieta. Esto ha sido previamente descrito por Molteni (262) y posteriormente por Pazianas y cols. (147), en un estudio que concluía que los celíacos con adecuada ingesta de calcio, a pesar de realizar una adecuada adherencia dietética y de estar clínicamente en remisión

clínica, tenían una absorción fraccional de calcio y una DMO disminuida comparada con los sujetos control.

Por otro lado, cerca del 30% de los participantes mostraron un índice calcio/creatinina elevado que no puede ser explicado por una excesiva ingesta de calcio o por incremento en su absorción. Tampoco tiene relación con los niveles de PTH o vitamina D, por lo que la causa más posible, y que no ha sido investigada, es la hipercalciuria idiopática. De todas formas, nosotros nos hemos ajustado al valor de referencia recomendado por Rapado (180). Sin embargo otros estudios lo ajustan a 0,2 mg/mg (263, 264), lo que supondría una disminución de sujetos con hipercalciuria.

Al igual que han publicado otros autores (189, 242, 265, 266), los niveles de fosfato sérico han sido normales en nuestra muestra, independientemente de la adherencia a la dieta. Un 4% mostraron un aumento de la excreción renal de fosfato. En dos de los casos puede ser explicado por el aumento de la PTH y en los otros dos probablemente pueda ser explicado por un consumo de fósforo excesivo.

Al igual que existe una malabsorción de calcio, es frecuente que exista una malabsorción de la vitamina D y que se encuentren niveles de 25-OH vitamina D3 disminuidos en los enfermos celíacos (120), sin que se produzcan cambios en la expresión de los receptores de esta vitamina (267). Además, en aquellos que ingieren pocos lácteos por asociar una intolerancia a la lactosa, la deficiencia de vitamina D puede superar ampliamente el 50% de los pacientes (167, 268). Algunos autores han observado que la realización de una DSG estricta y prolongada favorece la normalización de estos valores (147, 189, 266, 269), sobre todo en aquellos pacientes que asocian una PTH elevada (260).

Los niveles medios de 25-OH vitamina D en nuestro estudio son inferiores a los publicados en otras series de celíacos en tratamiento con DSG (147, 266, 268-270), si

DISCUSIÓN

bien en algunas de estas series (266, 270), los pacientes habían sido suplementados con calcio y vitamina D y en ninguna de ellas se refería la estación del año o el grado de exposición solar durante la determinación analítica. Si agrupamos los pacientes según presenten niveles mayores o menores de 20 ng/ml, también observamos un porcentaje de niveles subóptimos (47,4%) en nuestra muestra, inferior al publicado en la serie griega (34,7%) (269), aunque superiores a los obtenidos en una muestra de celíacos nacionales (54,5%) (271) o americanos (59%) (268).

Ante el hallazgo de esta elevada prevalencia de déficit de vitamina D, decidimos analizar la influencia de la exposición solar para ver si el valor podía estar condicionado por una determinación menor en los meses de invierno. Para ello realizamos la media de los resultados en cada mes y las comparamos, observando que las medias fueron muy similares en todos los meses en los que realizamos analíticas. Esto va en contra de previas publicaciones (272-274). Sin embargo, no podemos olvidar que no realizamos ninguna determinación durante los meses de verano, lo que posiblemente haya podido influir en este resultado. Tampoco podemos comparar nuestros resultados con otros estudios nacionales, pues una reciente revisión a nivel nacional (275) ha observado que los valores de vitamina D varían ampliamente dependiendo de la edad de los sujetos, la estación del año o el lugar en el que se ha realizado el estudio. Esa revisión concluye que incluso en regiones soleadas hay que optimizar el consumo de calcio y vitamina D, pues el déficit de vitamina D está ampliamente extendido en el panorama nacional. Similares conclusiones se han obtenido en un reciente estudio realizado a nivel europeo (276), donde se ha detectado esta deficiencia en la mayoría de los países, alertando a los institutos de salud pública de todos los países para que elaboren estrategias al respecto.

Al estudiar los cambios en la vitamina D según la adherencia a la dieta, no hemos obtenido diferencias en los resultados según el tipo de cumplimentación, con

valores medios de 22 ng/ml en los cumplidores y transgresores y 21 ng/ml en los no cumplidores. Esto difiere de lo publicado previamente por otros autores (147, 266, 269) que afirmaban que la realización de una DSG favorecía el aumento de los niveles de vitamina D. De todas formas, no disponemos de valores previos en estos pacientes, por lo que no podemos saber si los niveles no han aumentado a pesar de realizar adecuadamente la dieta o estos niveles son secundarios a la epidemia global de insuficiencia de vitamina D.

Otro dato a tener en cuenta con la vitamina D es su relación con las fracturas. Nosotros no hemos encontrado niveles inferiores de vitamina D en aquellos pacientes que han sufrido fracturas. Sin embargo, los niveles bajos de vitamina D incrementan el riesgo de fractura no sólo por la alteración en la mineralización ósea, sino también por la afectación de la función neuromuscular, que incrementa el riesgo de caídas (175, 222).

En resumen, me gustaría recalcar que tanto en la población estudiada como en la población general, existe una elevada proporción de sujetos con valores insuficientes de vitamina D. Actualmente está establecido que en aquellos enfermos celíacos con niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, se debe recomendar suplementos de calcio y colecalciferol para evitar trastornos en la salud ósea (120, 165, 277, 278).

La disminución de la absorción de calcio y los niveles bajos de vitamina D inducen un incremento de los niveles séricos de PTH que condiciona un incremento del remodelado óseo (260, 279). Valdimarsson y cols. (260) encontraron un hiperparatiroidismo secundario en el 27% de los pacientes celíacos al diagnóstico y observaron que en ellos, la mineralización ósea era peor que en los que debutaban con una PTH normal, a pesar de una DSG prolongada. Szymczak y cols. (266) observaron que la PTH estaba elevada en aquellos celíacos que no habían llevado una dieta sin

DISCUSIÓN

gluten, con unos niveles normales y equiparables a los de la población general en aquellos que realizaban correctamente la DSG. Pazianas y cols. (147) determinaron una relación inversa entre la PTH y el tiempo de duración de la DSG, con un descenso significativo de los niveles al año de comenzar DSG y con niveles similares al grupo control a los 4 años de DSG.

La media de nuestros pacientes fue 40,95 pg/ml. No se pueden comparar con los del estudio citado previamente por variaciones en las unidades. En un 89,5% se obtuvo una determinación dentro del rango de normalidad y en el 10,5% se determinó un hiperparatiroidismo secundario. Esta persistencia de niveles elevados de la PTH, tras haber descartado otras causas, puede ser explicada tanto por la disminución mantenida de la absorción de calcio como por una hiperplasia paratiroideo secundaria a un diagnóstico tardío de celiaquía (164).

Se ha encontrado una tendencia inversa entre PTH y vitamina D, con un incremento de la PTH conforme existía un descenso de la vitamina D. Además, en 6 de los 10 pacientes con PTH elevada se detectaron unos niveles de vitamina D insuficientes o deficientes. Por último, como era de esperar, se han observado niveles de calcio significativamente inferiores en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

Con respecto a la influencia de la dieta sin gluten sobre la PTH, a diferencia de lo publicado por Szymczak y cols. (266), nosotros no encontramos diferencias entre aquellos pacientes que realizaban o no la DSG, si bien parte de nuestros pacientes no cumplidores no realizaban una dieta con gluten a diario, sino que seguían una DSG con transgresiones voluntarias ocasionales, lo que ha podido influir en este resultado.

El tejido óseo sufre un constante proceso de recambio en el que participan el osteoclasto, protagonista de la resorción ósea, y el osteoblasto, responsable de la fase

compensadora de formación (137). Durante ambos procesos se liberan péptidos que pasan al torrente sanguíneo y que pueden ser determinados en sangre y orina (280).

Como hemos observado previamente, los celíacos, independientemente de su adherencia a la dieta, tienen disminuida la absorción de calcio, pudiendo causar un hiperparatiroidismo secundario con el consiguiente incremento de la resorción y la desmineralización ósea. Por todo ello hemos considerado de gran importancia la valoración de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en nuestro estudio.

McFarlane y cols. (270) observaron en 1995 que los niveles de FAO de los celíacos que realizaban adecuadamente la dieta eran iguales o ligeramente superiores a los de la población control. Resultados similares obtuvieron Szymczak y cols. (266) tras determinar que los marcadores de formación (FAO y osteocalcina) y de resorción (ICTP) eran iguales o ligeramente elevados tanto en los celíacos cumplidores como en la población control. Sin embargo, los niveles de los tres marcadores aumentaban significativamente en los celíacos que no cumplían adecuadamente la dieta. Además este grupo presentó niveles de PTH incrementados y niveles de vitamina D disminuidos con respecto a los otros dos grupos. Recientemente Di Stefano y cols. (164) han concluido en una revisión sistemática que los niveles de osteocalcina e ICTP están elevados al diagnóstico de la enfermedad y que se relacionan adecuadamente con la PTH; sin embargo, tras dos años de dieta sin gluten los marcadores se normalizan.

En nuestro estudio, observamos que, tal y como se había descrito previamente, tanto la osteocalcina como el ICTP se encuentran dentro del rango de normalidad. Sin embargo, la FAO, ajustada según la edad, se encuentra elevada en el 46,6% de los pacientes, y esa elevación no tiene relación con el grado de adherencia a la dieta ni con los niveles de PTH o vitamina D. Esta elevación aislada de la FAO podría ser explicada por la presencia de otro tipo de alteración ósea, la osteomalacia, que se ha llegado a

DISCUSIÓN

encontrar en más del 50% de los pacientes celíacos recién diagnosticados a los que se les ha realizado una biopsia del hueso (219). No obstante, en la osteomalacia, los niveles de vitamina D están muy disminuidos y los de PTH elevados, situación que se da en el 6% participantes del estudio y que disminuye al 2% si tenemos en cuenta la elevación de las FAO, por lo que parece razonable descartar la osteomalacia como causa de enfermedad ósea en nuestra muestra.

7.5 Densidad mineral ósea y su relación con la adherencia a la dieta

Hasta ahora hemos expuesto las características generales del grupo de pacientes a estudio, así como descrito cómo la celiacía o la dieta prolongada sin gluten puede interferir sobre los diferentes factores que afectan a la mineralización ósea. En el último punto nos vamos a centrar en la salud ósea de nuestro grupo de pacientes, describiendo la DMO del grupo a estudio y la influencia que la propia enfermedad o la realización de la dieta de forma prolongada ha tenido sobre el contenido mineral óseo.

No disponemos de un grupo control al que hayamos realizado densitometría ósea, así que para poder comparar nuestros resultados, nos vamos a basar en un estudio publicado en 1997 por Díaz Curiel y cols. (281) en el que determinaron la DMO a nivel de espina lumbar y cuello del fémur por DEXA en 2.442 sujetos españoles sanos y los clasificaron por edades y sexos. Con los resultados elaboraron unas curvas estándar de referencia de la DMO en la población española que nos han permitido valorar a nuestros pacientes en ambas localizaciones:

- Espina lumbar: dentro de los varones, la DMO obtenida en nuestra muestra ha sido muy similar a la obtenida por Díaz Curiel en los menores de 30 años ($1,040 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$) y ligeramente superior en los celíacos mayores de 30 años ($1,070 \pm 0,160 \text{ g/cm}^2$ Vs $1,020 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$). Sin embargo, dentro del grupo de las

mujeres, la mineralización ósea de las participantes en el estudio ha sido inferior a aquella determinada por Díaz Curiel tanto en las menores de 30 años ($0,970 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ Vs $1,030 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$) como en las mayores de 30 años ($1,010 \pm 0,110 \text{ g/cm}^2$ Vs $1,040 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$).

- Cuello del fémur: dentro de los hombres, la DMO ha sido superior en nuestros pacientes independientemente de la edad ($0,980 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ Vs $0,920 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$ en los menores de 30 años y $0,960 \pm 0,110 \text{ g/cm}^2$ Vs $0,870 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$ en los mayores de 30 años). Con respecto a las mujeres, al contrario de lo que ocurría en la espina lumbar, los resultados de nuestros pacientes son ligeramente superiores a los previamente descritos tanto en menores de 30 años ($0,870 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ Vs $0,840 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$) como en las mayores de 30 años ($0,830 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$ Vs $0,800 \pm 0,090 \text{ g/cm}^2$).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido diferentes grados de desmineralización ósea en mujeres caucásicas postmenopáusicas (131). Esta estrategia establece un diagnóstico de osteoporosis cuando los valores de masa ósea están por debajo de -2.5 DE del pico de masa ósea (máxima DMO alcanzada por un adulto) y osteopenia cuando esos valores están entre -1 DE y -2.5 DE. Los resultados de la DMO son expresados como T-score, que son el número de desviaciones estándar por el que una medida DMO difiere de la medida de la densidad ósea en una población joven (pico de DMO). Otra manera de expresar el resultado es con el Z-score, que se obtiene tras comparar la DMO con los valores de referencia para sujetos de la misma edad y sexo, y su uso está recomendado para predecir el riesgo de fractura en hombres y mujeres premenopáusicas (136). En nuestro estudio, a pesar de que por el tipo de muestra deberíamos utilizar el Z-score, no tenemos como objetivo predecir el riesgo de fractura, sino obtener la cantidad mineral ósea por superficie. Para ello hemos considerado más

DISCUSIÓN

adecuado utilizar el T-score, en primer lugar porque en el sexo femenino nos permite de una manera más adecuada comparar la DMO de nuestras pacientes con las del grupo sobre el que se definió, que eran de edad similar, y en segundo lugar por tener un mayor tamaño muestral, ya que el T-score fue determinado en el 96% de los pacientes en región lumbar y en el 100% del cuello del fémur, mientras que el Z-score solo pudo ser determinado en el 83% en región lumbar y 85% en cuello del fémur.

Aplicando los criterios de la OMS, hemos determinado que en espina lumbar el 59% tenían una DMO normal, el 38% osteopenia y el 3% osteoporosis. En el cuello del fémur, la DMO fue normal en el 82%, el 18% presentó osteopenia y ningún paciente presentó osteoporosis en dicha región. Díaz Curiel y cols. (282) en 2001 hallaron la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres de la población española y los resultados los estratificaron por edad. Determinaron que entre las mujeres de 20-44 años, el 86,57% tenían una DMO en columna lumbar normal, el 13,08% osteopenia y el 0,34% osteoporosis. Estos datos son muy inferiores a los obtenidos en nuestra muestra de mujeres, con un 56,3% de DMO normal, un 40,8% de osteopenia y 2,8% de osteoporosis. Resultados similares ocurren al determinar la masa ósea en el cuello del fémur con un 12,56% de osteopenia y 0,17% de osteoporosis en la población española mientras que nuestro porcentaje de osteopenia ascendía a 19,7%, aunque ninguna de nuestras pacientes presentó osteoporosis a este nivel. Esta menor cantidad de mineral óseo puede ser explicado en una de las mujeres con osteoporosis por la presencia de una anorexia nerviosa con IMC muy bajo, situación que predispone a la pérdida de masa ósea. Con respecto al resto de mujeres, no se han encontrado diferencias según el consumo de tabaco, la presencia de otras patologías que favorezcan la osteoporosis o la toma de medicación crónica. No obstante, no hemos preguntado por el consumo de alcohol, el desarrollo puberal, la historia familiar de la osteoporosis genética, la

actividad física o la menopausia, situaciones que pueden afectar al pico de masa ósea o acelerar la pérdida de mineralización.

Con respecto a los varones, en la espina lumbar, el 64,3% tenían una DMO normal, el 32,1% osteopenia y el 3,6% osteoporosis. En el cuello del fémur el 89,7% tenían una mineralización ósea normal y el 10,3%, osteopenia. Ningún paciente tuvo osteoporosis. No disponemos de ningún estudio de prevalencia española en varones, pero los datos de mineralización ósea son muy superiores a los publicados por un estudio americano (283) en el que se cita que el 33% de los pacientes varones adultos tienen osteopenia en cuello del fémur y el 4% osteoporosis. No obstante, no debemos olvidar que este estudio americano incluyó a varones mayores de 20 años pero sin límite de edad superior, lo que ha podido influir en el resultado del estudio. No hemos encontrado estudios de prevalencia de mineralización ósea en la espina lumbar.

En resumen, el contenido mineral óseo de las mujeres celíacas es inferior al de la población española de referencia del mismo grupo etario, mientras que en el grupo de varones la DMO se asemeja o es incluso superior a lo actualmente publicado en la literatura.

Es bien conocido que la masa ósea se incrementa durante la infancia y la adolescencia (284, 285) y el pico de masa ósea se alcanza durante la tercera década de la vida, con un descenso lento posterior en los hombres y en las mujeres premenopáusicas (286, 287) y un rápido descenso en las mujeres postmenopáusicas (288). Asimismo, la relación entre la EC y los trastornos de la mineralización ósea es conocida desde hace más de 70 años (118, 289). Desde entonces numerosos estudios han buscado dicha relación, de tal forma que actualmente se estima que cuando el debut ocurre en la infancia, un tercio de los pacientes tienen osteoporosis al diagnóstico, un tercio tiene osteopenia y únicamente un tercio mantiene una mineralización ósea normal

DISCUSIÓN

(163, 225). Con respecto a los que debutan durante la edad adulta, existe un consenso generalizado en la literatura que cita que más del 75% de los celíacos adultos presentan al diagnóstico una DMO disminuida (164, 166, 290, 291).

Existe un debate en la literatura sobre la influencia que tiene la realización de la DSG en la restauración de la masa ósea. La mayoría de los autores refieren que, cuando el diagnóstico se hace durante la infancia, la DMO se normaliza tras un año de realización de DSG (172, 292-295). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con esa afirmación (265, 269, 278, 296-298). Margoni y cols. (269) encontraron que la DMO de todos los niños mejoró tras la realización de la DSG, pero no aseguraba la correcta normalización. Kalayci y cols. (297) observaron que la DMO mejoraba tras un año de DSG, pero el 37,5% de los niños continuaban con osteopenia y Szathmàri y cols. (265) hallaron que a pesar de que la DMO se normalizaba con la DSG, el tamaño del hueso permanecía más pequeño que en los no celíacos.

Con respecto a los diagnosticados en la edad adulta, numerosos estudios han demostrado una mejoría de los niveles de mineralización ósea con el inicio de la DSG (189, 190, 270, 290, 299-302), mayormente durante el primer año de DSG, oscilando entre el 5-8% (270, 290). No obstante, el estado de mineralización ósea persistía siendo inferior al de los controles sanos. Larussa y cols. (301) observaron una mejoría de la DMO en el 83,7% de los pacientes tras dos años de DSG. El 74%, sin embargo, persistían con una mineralización ósea disminuida (24% osteoporosis y el 76% osteopenia). Valdimarsson y cols. (303) determinaron tras 1 año de dieta sin gluten una osteopenia severa (Z -score < 2 DE) en la espina lumbar en el 8% de los pacientes con EC y en el cuello del fémur en el 2%. Y Meyer y cols. (304) encontraron que el 34% de los pacientes tenían osteoporosis en la espina lumbar y el 27% en el cuello femoral y que esta prevalencia era independiente de la realización de la DSG.

De todos los estudios previamente citados, únicamente tres (189-191) han estudiado la mineralización ósea en pacientes celíacos de larga evolución, en los que el diagnóstico de celiaquía había sido realizado como mínimo cinco años previos al estudio. Mora y cols. (190) estudiaron a 30 celíacos de larga evolución que habían debutado en la infancia y determinaron una DMO en la espina lumbar $1,131 \pm 0,12$ g/cm² y de cuerpo completo $1,145 \pm 0,1$ g/cm². Según la clasificación de la OMS, a nivel espinal el 23% tenía osteopenia y el 3% osteoporosis, mientras que un 74% de los pacientes tenían valores normales. En nuestro estudio hemos determinado una cantidad de mineral óseo a nivel lumbar inferior a la obtenida por Mora con el consiguiente aumento de pacientes con osteopenia (38%), aunque con el mismo número de pacientes con osteoporosis. El hecho de tener un porcentaje de pacientes con osteopenia mayor puede ser explicado porque nuestros pacientes son de mayor edad que en el estudio de Mora (27,5 años y 21,9 años respectivamente), así como por el sexo, que no viene especificado en el grupo de Mora y que puede influir en el resultado global del estudio. Kempainen y cols. (189) también estudiaron a un grupo de 28 pacientes con EC (9 varones y 19 mujeres) recién diagnosticados y los siguieron durante cinco años para ver la recuperación de la masa mineral. Ellos determinaron a nivel lumbar mayor contenido mineral óseo en las mujeres con respecto a las nuestras: $1,105 \pm 0,17$ g/cm² y $0,99 \pm 0,12$ g/cm² respectivamente, y menor en el cuello del fémur de los varones ($0,89 \pm 0,15$ g/cm² y $0,96 \pm 0,13$ g/cm²). El resto de las determinaciones fueron muy parecidas en ambos estudios. Llama la atención que a pesar de que en ese estudio todos los pacientes habían sido diagnosticados durante la edad adulta, y que la media de las mujeres a estudio era muy superior a la nuestra (44.1 ± 13.6 años), la masa mineral ósea a nivel lumbar fue muy superior a la nuestra. No obstante, el tamaño muestral de las mujeres a estudio fue muy inferior (n=19) en el estudio de Kempainen con respecto al nuestro, lo

DISCUSIÓN

que ha podido influir en el resultado y hace difícil la comparación de este resultado. Por último, Newnham y cols. (191) han publicado recientemente un estudio longitudinal de 46 pacientes adultos que han sido evaluados durante cinco años y en el que han constatado una mejoría de la DMO con el transcurso del tiempo. Sin embargo observaron osteopenia en el 30,4% de los pacientes y osteoporosis en el 8,7%. La prevalencia de pacientes con una DMO normal es muy similar a la obtenida en nuestro estudio; sin embargo, existe una mayor proporción de pacientes con osteoporosis. También se trata de pacientes diagnosticados de adultos y con una edad media en el momento del estudio muy superior a la nuestra, incluyendo a mujeres postmenopáusicas, lo que ha podido influir en el incremento de pacientes con osteoporosis.

Sintetizando estos resultados, existen pocos estudios que evalúen la DMO en pacientes celíacos de larga evolución y exclusivamente uno (190) incluye a pacientes diagnosticados en la infancia que en el momento del estudio eran postpuberales. Los resultados fueron muy similares a los de un grupo control y a los nuestros, aunque en nuestro caso, la prevalencia de osteopenia era ligeramente mayor.

Como se ha comentado previamente, la estricta adherencia a la DSG favorece la normalización del contenido mineral del hueso tanto en niños (278, 305) como en adultos (266, 291), y por el contrario, se identificó osteopenia severa (z score < 2 DE) hasta en un tercio de celíacos adultos asintomáticos diagnosticados durante la infancia pero que retornaron a una dieta normal durante la adolescencia (306). Sin embargo, esta afirmación está cuestionada por otros autores. Bodé y cols. (242) no encontraron diferencias en la DMO entre los pacientes cumplidores y no cumplidores de la DSG, aunque todos estos pacientes, independientemente de la cumplimentación de la dieta, tomaban suplementos de calcio y vitamina D. Tampoco hallaron diferencias Meyer y cols. (304) entre los tratados con DSG y los no tratados, con un z -score en espina

lumbar $-1,580 \pm 1,270$ DE Vs $-1,930 \pm 1,50$ DE y en cuello femoral $-1,300 \pm 1,240$ DE Vs $-1,710 \pm 1,19$ DE. Nuestro estudio tampoco ha revelado diferencias en relación con la adherencia a la dieta en ninguna de las localizaciones estudiadas. El contenido mineral óseo en la espina lumbar en cumplidores, transgresores y no cumplidores de la dieta ha sido similar en ambos grupos, independientemente del parámetro de medida: contenido mineral óseo (g/cm^2), T-score (DE), Z-score (DE) o la clasificación de la OMS. Además, es de destacar que nuestros resultados según la T-score son muy superiores a los obtenidos por Szymczak (266) o Meyer (304) tanto en el grupo de cumplidores como en el de no cumplidores de la DSG.

Estos estudios han sido resumidos en la tabla 46 localizada al final de la discusión.

La edad al diagnóstico influye en la mineralización ósea, de tal forma que cuanto antes se diagnostique y se inicie la DSG, mejor y más rápida será la respuesta de la mineralización ósea (165, 166, 270, 307). Además, la duración de la DSG también influye (165, 189, 191), con una mayor ganancia en los doce meses tras el diagnóstico (242, 270, 290), y con ganancia más enlentecida en los siguientes años (189, 191, 291). En nuestro caso no hemos encontrado diferencias en relación a la edad al diagnóstico ni al comparar el estado mineral ósea en los diagnosticados antes y después de los seis años. Probablemente sea debido a que en todos los casos, la enfermedad había sido diagnosticada hacía más de quince años, tiempo suficiente para corregir los errores en la mineralización.

Tal y como está descrito en la literatura (165, 300, 308-310), la DMO de nuestros pacientes es independiente de los síntomas al diagnóstico. Tampoco se incrementa en aquellos pacientes que tienen una patología adicional o en las mujeres con problemas de reproducción. Con respecto a su relación con la autoinmunidad, existe

DISCUSIÓN

relación entre los anti-TG2 y EMA con la DMO (278). Una presencia positiva de estos autoanticuerpos se relaciona con una peor mineralización ósea, probablemente debida a la falta de adhesión dietética. No obstante, en nuestro estudio únicamente hemos obtenido dos determinaciones positivas frente a la transglutaminasa por lo que no podemos obtener conclusiones al respecto. La presencia de autoanticuerpos relacionados con la diabetes (GADA e IA2A) o con el tiroides (anti-TPO), también se relaciona con una disminución de la DMO (311, 312). Sin embargo, la prevalencia de su positividad es tan baja que tampoco podemos analizar dicha relación.

Otros factores que pueden influir en la pérdida de contenido mineral óseo incluyen el bajo peso corporal y la dieta (313-315). Además, algunos autores también han relacionado la osteoporosis con la obesidad y el síndrome metabólico (316, 317). En pacientes celíacos también se había relacionado un IMC inferior con la disminución en el Z-score (270). Nuestro estudio va en concordancia con lo previamente establecido, con un peso e IMC menor en el grupo que tenían una DMO alterada que en el que tenían una adecuada mineralización ósea, tanto a nivel lumbar como femoral. La diferencia también fue evidente en los sujetos con una menor masa grasa o masa libre de grasa. Al estratificar la muestra según el sexo hemos detectado que las diferencias se producen exclusivamente en el sexo femenino. Esto puede tener relación con mayor incidencia de alteración en la mineralización ósea en el sexo femenino (135). Sin embargo no debemos olvidar que una de las pacientes con osteoporosis presentaba concomitantemente una anorexia nervosa con un peso e IMC muy bajo, lo que ha podido influir en el análisis de los resultados.

Al clasificar la DMO de los pacientes según la OMS hemos observado que la alteración en la mineralización ósea a nivel espinal es más frecuente en los pacientes con bajo peso (75%) u obesidad (71,4%) que en los que tenían normo o sobrepeso.

También ocurre a expensas del sexo femenino, con una alteración de la DMO en el 75% de las celíacas con un bajo peso u obesidad. En ellas también es más prevalente la disminución de la cantidad mineral ósea a nivel femoral.

Como ya vimos anteriormente, la calidad de la dieta puede influir sobre la mineralización ósea. Es bien conocido que la adecuada realización de una DSG conlleva una ingesta deficitaria de calcio (240, 278) que asociada a una ingesta de bajo contenido calórico, deficitaria en vitamina D, así como excesiva en proteínas, favorece el incremento de PTH y la alteración en la mineralización ósea (135). A diferencia de otros estudios (120, 240, 278), el consumo de calcio de nuestros pacientes se ajustaba a la IDR y era muy similar al ingerido por un grupo control, por lo que la ingesta dietética de calcio no debe ser un factor que interfiera en la salud ósea de nuestros pacientes. Con respecto al consumo del resto de nutrientes, hemos observado que la ingesta fue similar entre los celíacos y los controles. Sin embargo en ambos grupos la calidad dietética podría ser de riesgo para el desarrollo de una alteración de la salud ósea, con una dieta de bajo contenido energético y bajo consumo de vitamina D y zinc así como rica en proteínas. Al valorar el consumo dietético según el estado de mineralización ósea en nuestros pacientes, hemos observado que la ingesta dietética fue muy similar independientemente del grado de mineralización ósea. La única diferencia obtenida ha sido con el consumo de vitamina D. Sorprendentemente, la ingesta de vitamina D fue mayor en aquellos celíacos que tenían una alteración de la masa mineral ósea a nivel lumbar que aquellos que tenían una DMO normal. Sin embargo, en ambos grupos el consumo de vitamina D fue deficitario. Por lo tanto, parece que la dieta ingerida en nuestra población podría considerarse como un factor de riesgo para la adecuada mineralización ósea, independientemente de la presencia de celiaquía o la realización de una DSG.

DISCUSIÓN

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo han sido similares en nuestro estudio, independientemente del grado de mineralización ósea. Como hemos visto previamente, es frecuente que la PTH esté elevada al diagnóstico pero que se normalice en aquellos pacientes que realizan una DSG (266, 318). Sin embargo, aquellos pacientes con una PTH elevada al diagnóstico tienen mayor riesgo de tener una DMO alterada a pesar de realizar adecuadamente la dieta (260). Nosotros no disponemos de niveles de PTH al diagnóstico, por lo que no hemos podido determinar si el grupo de pacientes con una alteración de la DMO tenían niveles de PTH superiores al diagnóstico de la enfermedad. Al analizar la PTH según el grado de afectación ósea, hemos visto que los niveles de PTH han sido superiores en aquellos pacientes con una DMO alterada en ambas regiones, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. No obstante, hemos detectado un elevado porcentaje de pacientes con PTH elevada que tenían una osteopenia a nivel del cuello del fémur y que ese nivel de PTH se asociaba con unos niveles séricos bajos de vitamina D. Esos niveles disminuidos de vitamina D no son claramente explicados por la realización de una DSG prolongada (147, 189, 299), sino que están posiblemente más en relación con la epidemia de niveles disminuidos de vitamina D. De hecho, en nuestros pacientes los niveles de vitamina D han sido similares independientemente del grado de afectación ósea y esa disminución de la vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que condiciona un incremento en la resorción ósea independiente de la presencia de EC o la realización de la DSG.

Los marcadores de formación y resorción ósea también normalizan tras instaurar una DSG (164, 319) y salvo el propéptido de procolágeno tipo I (PICP) (318), el resto de marcadores no predicen la afectación de la mineralización ósea en los pacientes celíacos (270). Nosotros no hemos determinado el PICP, pero tal y como está descrito,

no hubo diferencias en la determinación de la FAO, osteocalcina e ICTP según la afectación de la mineralización ósea. Sí que obtuvimos un valor más elevado de la relación calcio/creatinina en aquellos pacientes que tenían una alteración ósea a nivel del cuello del fémur. No obstante, dicha relación se encontraba dentro de la normalidad en ambos grupos, por lo que no parece que aporte ningún dato relevante.

Sintetizando todos los resultados previos, parece que la DMO de nuestros pacientes celíacos es similar a los varones de la población general y levemente inferior si nos centramos en el grupo de mujeres. No parece que la edad o los síntomas al diagnóstico, la duración o el grado de adherencia a la DSG, la presencia de patología concomitante interfiera en el grado de mineralización ósea. Tampoco parece que la ingesta dietética o la composición de la dieta afecte a la misma ni que existan déficits nutricionales diferentes a la población general. Sí que existe una relación con el estado nutricional de los pacientes, pero que éste no está influenciado por la celiacía ni por la realización de la DSG. Por lo tanto, éste leve incremento de pérdida mineral ósea puede ser explicado por una inflamación crónica persistente en la mucosa intestinal que provoca un incremento de los niveles de citoquinas circulantes (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, TNF-beta, IL-12, IL-18, RANK-L, OGP) y que interfiere en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos (173). Estos marcadores, a pesar de estar disminuidos en los celíacos no tratados, son significativamente superiores a los voluntarios sanos (164). Además, el cociente OPG/RANKL es significativamente inferior en los celíacos independientemente de la adherencia a la dieta, lo que condiciona un incremento de la osteoclastogénesis y un descenso de la mineralización ósea (170) independientemente de los niveles de PTH. También se ha propuesto la presencia de anticuerpos contra la OPG como causa del descenso de la mineralización ósea en estos pacientes, aunque esta hipótesis no ha sido confirmada hasta este momento (301).

DISCUSIÓN

Para finalizar, hemos estudiado la relación entre la DMO de nuestros pacientes y la presencia de fracturas. En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias en la DMO entre los que habían o no sufrido una fractura. Más bien, llama la atención que aunque no hay diferencias significativas, el T-score y la DMO de nuestros pacientes con fractura eran superiores a los de aquellos que no habían tenido ninguna fractura. Por otro lado, la prevalencia de fracturas en aquellos pacientes con una DMO alterada fue muy similar a la de aquellos que presentaban una DMO normal. Este resultado está en consonancia con lo publicado previamente, en que se ha observado un leve incremento del riesgo de fractura en aquellos pacientes celíacos de larga evolución tratados con DSG (175). Sin embargo, este incremento no se debe exclusivamente a una baja DMO, sino que otras modificaciones estructurales causantes de alteraciones en la calidad mecánica, cambios en la composición grasa y muscular, así como variaciones dietéticas pueden influir en él (175). Nosotros no disponemos de un grupo control para estimar la prevalencia de fracturas, por lo que no podemos establecer ninguna comparación. Sí que hemos podido observar que las fracturas de nuestros pacientes no son debidas a una pérdida de masa mineral ósea ni tampoco a los cambios antropométricos, de composición corporal o dietéticas, pues como ya hemos visto, son similares a las de la población control. No hemos determinado la actividad física ni la causa del traumatismo pero suponemos que una diferencia a ese nivel podría justificar ese incremento de la prevalencia de fractura.

Tabla 46: Tabla resumen de nuestros resultados comparado con los diferentes estudios publicados sobre la DMO en pacientes celíacos en tratamiento con DSG

	Tutau (TD. 2017)	Mora (190)	Kemppainen (189)	Pazianas (147)	González (291)	Sategna-Guidetti (299)	McFarlane (270)	Szymczak (266)
Características generales	- > 15 años DSG - Dx infancia	- > 5 años DSG - Dx infancia	- > 5 años DSG - Dx adultos	- > 4 años DSG - Dx adultos	- > 2 años DSG - Dx adultos	- > 1 año DSG - Dx adultos	- > 1 año DSG - Dx adultos	- > 1 año DSG - Dx adultos
Número de pacientes	101	30	29	24	12	86	55	35
DMO espina lumbar (g/cm²)	1,01±0,16	1,31±0,12	1,10±0,17 (M) 1,05±0,26 (H)	1,03±0,2	1,00±0,19	0,93±0,14		
DMO cadera (g/cm²)	1,16±0,15					0,81±0,15		
DMO cuello fémur (g/cm²)	0,89±0,14		0,88±0,12 (M) 0,89±0,15 (H)	0,89±0,14				
OMS espina lumbar (N/op/OP)	59%/38%/3%	74%/23%/3%				59,5%/30,4%/8,7%	56%/24%/20%*	
OMS cuello fémur (N/op/OP)	82%/18%/0%							
T-score/ Z-score (DE) espina lumbar	-0,47±1,14/ -0,28±1,1	-/ -0,42±1,05		-1,32±1,6/ -0,62±1,1	-/ -1,2±1,4	-1,29±1,36/ -0,97±1,25		-1,47±1,7/ -0,91±1,43
T-score/ Z-score (DE) cuello fémur	0,15±1,14/ 0,20±1,5			-0,56±1,26/ 0,29±0,83		-1,22±1,31/ 0,29±0,83		-1,27±1,27/ -0,6±1

N: Normal; op: osteopenia; OP: osteoporosis

*OP: Z-score < 2DE

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La densidad mineral ósea de los pacientes celíacos de este estudio es similar a la de la población general. Únicamente se ha observado un leve descenso a nivel espinal en las mujeres al compararlo con los valores de referencia establecidos.
2. Aproximadamente las tres cuartas partes de nuestros pacientes cumplen estrictamente la dieta sin gluten, aunque nuestras cifras son algo inferiores a las de otros estudios nacionales. La tasa de transgresión accidental es superior a la voluntaria.
3. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular no sirven para detectar las transgresiones de la dieta sin gluten.
4. La prevalencia de patología típicamente asociada a la enfermedad celíaca es similar a la descrita en la literatura. No se relaciona con la adherencia a la dieta sin gluten.
5. La densidad mineral ósea de los pacientes celíacos no está influenciada por la edad media al diagnóstico, la duración de la dieta sin gluten, los síntomas al diagnóstico ni por el tipo de cumplimentación dietética.

6. Existe una prevalencia de fracturas en los pacientes celíacos similar a lo descrito en la literatura, que son independientes de la edad al diagnóstico, la adherencia a la dieta o la mineralización ósea. Las fracturas ocurren con una mayor frecuencia en los hombres y se localizan en las falanges.
7. La enfermedad celíaca de larga evolución o la realización de una dieta sin gluten de forma prolongada, no afecta al estado nutricional de los pacientes celíacos.
8. La alteración del estado nutricional, tanto por exceso como por defecto, influye en la mineralización ósea de los enfermos celíacos y en ambos sexos, al igual que en la población general.
9. La calidad de la dieta en nuestra población, tanto enfermos celíacos como controles, no es buena. Estos desequilibrios dietéticos no influyen en el estado de mineralización ósea de los enfermos celíacos.
10. La ingesta de calcio de nuestros pacientes celíacos es adecuada y similar a la de la población general. Existe un consumo deficitario de vitamina D en ambos grupos.
11. Un elevado porcentaje de pacientes presenta unos niveles séricos insuficientes de vitamina D. No se relaciona con la cumplimentación de la dieta. Su valor no influye en la densidad mineral ósea.

12. Los niveles de PTH se encuentran elevados en un número significativo de pacientes celíacos. Su elevación se asocia con una densidad ósea deficitaria a nivel lumbar, aunque no en el cuello del fémur.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*. 1988;297(6664):1646-9.
2. Gee S. On the coeliac affection. *St Bart Hosp Rep*. 1888;24:17-20.
3. Herter C. On infantilism from chronic intestinal infection, characterized by the over growth and persistence of flora of the nursling period. A study of the clinical course, bacteriology, chemistry and therapeutics of arrested development in infancy. New York: The Macmillan Company; 1908.
4. Still C. The Lumleian lectures on coeliac disease. *Lancet*. 1918;2:163-6.
5. Howland J. Prolonged intolerance to carbohydrates. *Trans Amer pediat Soc*. 1921;33.
6. Haas S. Value of banana treatment in celiac disease. *Am J Dis Child*. 1924;28:421-37.
7. Dicke W. Coeliakie: een enderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorte op de lijder aan coeliakie.: Utrecht; 1950.
8. Van de Kamer J, Weijers H, Dicke W. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1953;42:223-31.
9. Paulley J. Observation on the etiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymphnode biopsies. *Br Med J*. 1954;2:1318-21.
10. Royer M, Croxatto O, Biempica L, Balcazar Morrison A. Duodenal biopsy by aspiration under radiosopic control. *Prensa Med Argent*. 1955;42:2519-9.
11. Crosby W, Kugler H. Intraluminal biopsy of the small intestine; the intestinal biopsy capsule. *Am J Dig Dis*. 1957;2:236-41.
12. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet*. 1957;273:876-7.
13. Frazer AC, Fletcher RF, Ross CA, Shaw B, Sammons HG, Schneider R. Gluten-induced enteropathy: the effect of partially digested gluten. *Lancet*. 1959;2:252-5.

BIBLIOGRAFÍA

14. Rubin CE. Celiac disease and idiopathic sprue. Some reflections on reversibility, gluten, and the intestine. *Gastroenterology*. 1960;39:260-1.
15. Meuwisse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461-3.
16. Burgin-Wolf A, Hernandez R, Just M. A rapid fluorescent solid-phase method for detecting antibodies against milk proteins and gliadin in different immunoglobulin classes. *Experientia*. 1972;28:119-20.
17. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. Iga anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984;111:395-402.
18. Mäki M, Hällström O, Vesikari T, Visakorpi JK. Evaluation of a serum iga-class reticulín antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 1984;105:901-5.
19. Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
20. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
21. Killander A, Arnell H, Hagenäs L, Finkel Y. Omitting control biopsy in paediatric coeliac disease: a follow-up study. *Acta Paediatr*. 2007;96:1190-4.
22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136-60.
23. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:950-7.
24. Stenhammar L, Ansved P, Jansson G, Jansson U. The incidence of childhood celiac disease in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987;6:707-9.
25. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:365-79.

26. Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001;58:402-6.
27. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354:647-8.
28. Catassi C, Fabiani E, Räscht 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.
29. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:59-62.
30. Cilleruelo Pascual ML, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, Rivero Martín MJ, Barrio Torres J, Castaño Pascual A, et al. [Silent celiac disease: exploring the iceberg in the school-aged population]. *An Esp Pediatr*. 2002;57:321-6.
31. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.
32. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:80-4.
33. García Novo MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, Asensio J, Zancada G, Barrio Gutiérrez S, et al. [Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:337-42.
34. Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:522-6.
35. Hunt KA, van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut*. 2009;58:473-6.
36. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371:42-9.

BIBLIOGRAFÍA

37. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003;64:469-77.
38. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:647-55.
39. Vitoria JC, Bilbao JR. [Updates on coeliac disease]. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:1-5.
40. Plaza-Izurieta L, Fernández-Jimenez N, Bilbao J. Genetics of Celiac Disease. HLA and non-HLA genes. *Gene Expression Studies.* En: Arranz E, Fernández F, Rosell C, Rodrigo L, Salvador A, editores. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods.* 1 ed. Barcelona: Ominiascience; 2015. p. 79-104.
41. Sturgess RP, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Cereal chemistry, molecular biology, and toxicity in coeliac disease. *Gut.* 1991;32(9):1055-60.
42. Wrigley CW. Giant proteins with flour power. *Nature.* 1996;381(6585):738-9.
43. Chirido FG. Proteínas tóxicas en los cereales. En: Arranz E, Garrote JA, editores. *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca.* 2 ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 157-70.
44. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002;297:2275-9.
45. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology.* 2002;122:1729-37.
46. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:639-60.
47. Ludvigsson JF, Green PH. The missing environmental factor in celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1341-3.
48. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Peña S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol.* 1998;161:1585-8.

49. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:30-7.
50. Palová-Jelínková L, Rozková D, Pecharová B, Bárťová J, Sedivá A, Tlaskalová-Hogenová H, et al. Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. *J Immunol*. 2005;175:7038-45.
51. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125:730-45.
52. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:469-77.
53. Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr*. 2005;147:239-43.
54. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, Gastroenterology aco. American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guidelines; diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-76.
55. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28.
56. Mulder CJ, van Wanrooij RL, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis*. 2013;31:57-62.
57. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J*. 2002;78:31-3.
58. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:467-78.
59. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2360-5.

BIBLIOGRAFÍA

60. National Institute for Health and Clinical Excellence. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2009.
61. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:613-21.
62. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
63. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:87-91.
64. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2001;19:728-36.
65. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008;64:332-43.
66. 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.
67. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child.* 2013;98:806-11.
68. Bilbao JR, Vitoria JC, Ortiz L, Corrales A, Hualde I, Preciado E, et al. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity.* 2002;35:255-9.
69. Savilahti E, Viander M, Perkkiö M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. Iga antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet.* 1983;1:320-2.
70. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128:25-32.
71. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:661-77.

72. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:38-46.
73. Kaukinen K, Collin P, Laurila K, Kaartinen T, Partanen J, Mäki M. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:1428-33.
74. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:73-81.
75. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:229-41.
76. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:571-4.
77. Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L, Ayesta A. Antibodies to human tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:349-50.
78. Sárdy M, Csikós M, Geisen C, Preisz K, Kornseé Z, Tomsits E, et al. Tissue transglutaminase ELISA positivity in autoimmune disease independent of gluten-sensitive disease. *Clin Chim Acta*. 2007;376:126-35.
79. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:217-23.
80. Di Tola M, Barillà F, Trappolini M, Palumbo HF, Gaudio C, Picarelli A. Antitissue transglutaminase antibodies in acute coronary syndrome: an alert signal of myocardial tissue lesion? *J Intern Med*. 2008;263:43-51.
81. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. 2006;20:184-9.
82. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1055-61.

BIBLIOGRAFÍA

83. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol*. 2004;65:352-8.
84. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61:105-17.
85. Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*. 2012;64:455-60.
86. Anderson CM. Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet. *Arch Dis Child*. 1960;35:419-27.
87. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RP, Barbera C, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:618-22.
88. Rashid M, macdonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:78.
89. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010;139:112-9.
90. Hardoff D, Levanon D, Gitay H, Nir I. Evaluation of microvilli in gluten-sensitive enteropathy by means of scanning and transmission electron microscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:560-4.
91. Antonioli DA. Celiac disease: a progress report. *Mod Pathol*. 2003;16:342-6.
92. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
93. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
94. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:838-43.

95. Polanco Aullé I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celiaca en el niño y el adolescente. *Evid Pediatr.* 2011;7:52-8.
96. Janatuinen EK, Kemppainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut.* 2002;50:332-5.
97. Högberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut.* 2004;53:649-54.
98. Vande Voort JL, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB, et al. Lymphocytic duodenosis and the spectrum of coeliac disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:142-8.
99. Olsson C, Hörnell A, Ivarsson A, Sydner YM. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2008;21:359-67.
100. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:723-9.
101. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:315-30.
102. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez M, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:670-7.
103. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66:250-7.
104. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2012;23:384-8.
105. Løvik A, Skodje G, Bratlie J, Brottveit M, Lundin KE. Diet adherence and gluten exposure in coeliac disease and self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Clin Nutr.* 2015; [Epub ahead of print]

BIBLIOGRAFÍA

106. Fabiani E, Taccari LM, Räscht IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr*. 2000;136:841-3.
107. O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2437-41.
108. Högberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:751-4.
109. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion*. 2002;66:178-85.
110. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128:135-41.
111. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1079-87.
112. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:387-91.
113. Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:154-62.
114. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Logan RF. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:730-9.
115. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1175-86.
116. 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;62:43-52.
117. Bennett T, Hunter D, Vaugham J. Idiopathic steatorrhea. A nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia. *Q J Med*. 1932;1:603-77.

118. Salvesen HA, Boe J. Osteomalacia in sprue. *Acta Med Scand.* 1953;146:290-9.
119. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:453-65.
120. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:154-62.
121. Fisiopatología del tejido óseo. En: Perez Arellano J, editor. *Sisinio de Castro Manual de patología general.* Las Palmas: Elsevier Masson; 2013. p. 651-60.
122. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:589-607.
123. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev.* 1996;17:333-68.
124. Forriol F, Shapiro F. Bone development: interaction of molecular components and biophysical forces. *Clin Orthop Relat Res.* 2005:14-33.
125. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572-81.
126. Manolagas S. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. En: UpToDate, Drezner, MK(Ed), UpToDate, Mulder, JE, 2016.
127. Marín S, Díaz R. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. *An Pediatr Contin.* 2009;7:136-43.
128. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell.* 2007;130:811-23.
129. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med.* 1997;337:91-5.
130. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappa ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155-92.

BIBLIOGRAFÍA

131. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
132. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7:407-13.
133. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11:75-91.
134. Kanis JA, mccloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:467-75.
135. Vokes T, Favus M. Clinical Management of the Patient with Osteoporosis. En: Robertson R, editor. *Translational Endocrinology & Metabolism: Osteoporosis update.* Vol 1. 1 ed. Maryland: The Endocrine Society; 2010. p. 9-54.
136. 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.
137. Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin.* 2012;8:149-52.
138. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:379-89.
139. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1714-25.
140. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1271-4.
141. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12:157-70.
142. Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, De Winter J, Nguyen TV, Dunstan CR, et al. Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclastic activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease. *Clin Lab.* 2006;52:1-10.

143. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci.* 2007;51:64-80.
144. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
145. Schorr M, Thomas JJ, Eddy KT, Dichtel LE, Lawson EA, Meenaghan E, et al. Bone density, body composition, and psychopathology of anorexia nervosa spectrum disorders in DSM-IV vs DSM-5. *Int J Eat Disord.* 2016. [Epub ahead of print]
146. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med.* 1997;103:274-80.
147. Pazianas 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.
148. Riobó Serván P, Díaz Curiel M, González Pérez de Villar N. Nutrición y enfermedad ósea en el adulto. En: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición Tomo IV; Nutrición clínica.* 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 833-46.
149. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:259-70.
150. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:155-62.
151. Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health.* 2002;26:292-8.
152. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737-42.
153. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;129:81-8.
154. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:595-603.

BIBLIOGRAFÍA

155. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;338:736-46.
156. Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, Ellison AF, Carpenter TO, et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1052-5.
157. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
158. Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:253-62.
159. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:711-23.
160. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2012;23:797-809.
161. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16:1-37.
162. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* 2006;119:25-31.
163. 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;48:175-80.
164. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients.* 2013;5:4786-99.
165. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014;30:16-24.
166. 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;89:2130-4.

167. García-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;47:927-36.
168. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282-90.
169. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1988;318:818-28.
170. 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;38:417-22.
171. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. [Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology]. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:174-96.
172. 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;67:477-81.
173. 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;19:1112-21.
174. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:25-34.
175. 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.
176. Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A, et al. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol.* 2011;17:3035-42.
177. 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;25:273-85.

BIBLIOGRAFÍA

178. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
179. Nutritional Assessment Studies: Spanish Population Dietary Intakes. National Health Survey. ENIDE. http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/web/evaluacion_riesgos/seccion/estudios_evaluacion_nutricional.shtml2011
180. Rapado A. Protocolos de enfermedades del metabolismo mineral y óseo. Madrid: IDEPSA, 1990;28-42.
181. Meewisse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461-3.
182. González Frutos T. Dieta sin gluten en Enfermedad Celíaca: Efecto en el estado de salud, ingesta dietética y calidad de vida [Tesis Doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Medicina; 2014.
183. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:1077-81.
184. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:183-7.
185. Rodríguez Almagro J, Hernández Martínez A, Lucendo A, Casellas F, Solano Ruiz M, Siles González J. Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* [Epub ahead of print]. 2016.
186. Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, Hansen J, Leffler DA, Kelly CP, et al. Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:753-60.
187. Van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CG, Krom Y, Hylkema HB, van Geel AM, et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics*. 2009;123:582-8.
188. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1042-66.

189. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone*. 1999;25:355-60.
190. 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;94:398-403.
191. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:342-9.
192. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:408-19.
193. Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2344-9.
194. Bejares M, Oyarzún A, Lucero Y, Espinoza N, Bascuñán K, Araya M. [Active search of celiac disease among first degree relatives of known celiac patients]. *Rev Med Chil*. 2015;143:1521-6.
195. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80:185-91.
196. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91:969-71.
197. Silvester JA, Leffler DA. Recent Advances in Celiac Disease from TTG to Gluten in Pee. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e125.
198. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1573-81.
199. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol*. 2005;17:595-600.

BIBLIOGRAFÍA

200. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:753-8.
201. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117:297-303.
202. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:437-43.
203. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49:502-5.
204. Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, et al. Celiac Disease and Risk of Autoimmune Disorders: A Population-Based Matched Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;174:146-52.
205. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1087-95.
206. Diamanti A, Ferretti F, Guglielmi R, Panetta F, Colistro F, Cappa M, et al. Thyroid autoimmunity in children with coeliac disease: a prospective survey. *Arch Dis Child*. 2011;96:1038-41.
207. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr*. 2009;155:51-5.
208. Guariso G, Conte S, Presotto F, Basso D, Brotto F, Visonà Dalla Pozza L, et al. Clinical, subclinical and potential autoimmune diseases in an Italian population of children with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1409-17.
209. Elli L, Bonura A, Garavaglia D, Rulli E, Floriani I, Tagliabue G, et al. Immunological comorbidity in coeliac disease: associations, risk factors and clinical implications. *J Clin Immunol*. 2012;32:984-90.
210. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137:263-5.

211. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, et al. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2010;156:292-5.
212. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:245-8.
213. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:43-8.
214. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20:582-93.
215. Delgado JF, Amengual MJ, Veraguas A, Rodríguez E, de Los Santos MM, Guallarte MP. Paediatric celiac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences. *Acta Paediatr*. 2014;103:238-42.
216. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6302-8.
217. Mubarak A, Spierings E, Wolters V, van Hoogstraten I, Kneepkens CM, Houwen R. Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:428-30.
218. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut*. 2003;52:518-22.
219. Fickling WE, mcfarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:33-6.
220. 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;2:127-34.
221. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012;50:1288-93.

BIBLIOGRAFÍA

222. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci*. 2008;53:964-71.
223. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125:429-36.
224. 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.
225. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006;82:705-12.
226. 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;16:1150-5.
227. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:528-31.
228. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:519-23.
229. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Nutritional status of children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2010;99:1020-5.
230. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:295-7.
231. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1371-2.
232. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2356-9.
233. Olén O, Montgomery SM, Marcus C, Ekbom A, Ludvigsson JF. Coeliac disease and body mass index: a study of two Swedish general population-based registers. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1198-206.

234. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:267-71.
235. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:11-5.
236. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievänen H, Mäki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:317-24.
237. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, et al. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:177-82.
238. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients*. 2014;6:207-20.
239. Norsa L, Shamir R, Zevit N, Verduci E, Hartman C, Ghisleni D, et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5658-64.
240. Churrua I, Miranda J, Lasa A, Bustamante M, Larretxi I, Simon E. Analysis of Body Composition and Food Habits of Spanish Celiac Women. *Nutrients*. 2015;7:5515-31.
241. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, et al. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:76-81.
242. Bodé S, Hassager C, Gudmand-Høyer E, Christiansen C. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut*. 1991;32:1342-5.
243. Mazure RM, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Soifer G, Cataldi M, et al. Early changes of body composition in asymptomatic celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:726-30.
244. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:639-43.

BIBLIOGRAFÍA

245. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, et al. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:430-6.
246. Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, De Lorenzo A, Medić-Stojanoska M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:4285-92.
247. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:694-701.
248. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, Grosdidier E, Segquier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut.* 2007;56:1379-86.
249. Larkin FA, Metzner HL, Guire KE. Comparison of three consecutive-day and three random-day records of dietary intake. *J Am Diet Assoc.* 1991;91:1538-42.
250. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet.* 2005;18:163-9.
251. Martínez A, Cuervo M, Baladia E. Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española. Federación Española de de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética. *Act Diet.* 2010;14:196-7.
252. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:349-58.
253. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion.* 2013;87:240-6.
254. Balamtekin N, Aksoy Ç, Baysoy G, Uslu N, Demir H, Köksal G, et al. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients. *Turk J Pediatr.* 2015;57:374-9.
255. Gil Hernández Á, Mañas Almendros M, Martínez de Victoria Muñoz E. Ingestas dietéticas de referencia, objetivos nutricionales y guías. En: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición Tomo III; Nutrición humana en el estado de salud. Vol 3. 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 31-65.*

256. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:573-81.
257. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churrua I, Simon E. Nutritional differences between a gluten-free diet and a diet containing equivalent products with gluten. *Plant Foods Hum Nutr.* 2014;69:182-7.
258. Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BM, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:102-8.
259. Grehn S, Fridell K, Lilliecreutz M, Hallert C. Dietary habits of Swedish adult coeliac patients treated by a gluten-free diet for 10 years. *Scand J Food Nutr.* 2001;45:178-82.
260. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:274-80.
261. Vokes T, Favus M. Clinical Management of the Patient with Osteoporosis. En: Robertson R, editor. *Translational Endocrinology & Metabolism: Osteoporosis update.* Vol1. 1 ed. Maryland: The Endocrine Society; 2010. p. 9-54.
262. 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;90:2025-8.
263. Derakhshan A, Derakhshan N, Namazi H, Ghaffarpasand F. Effect of immobilization on urine calcium excretion in orthopedic patients with pelvic fracture treated by skin traction. *Arch Ital Urol Androl.* 2015;87:62-5.
264. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr.* 1993;123:393-7.
265. Szathmári M, Tulassay T, Arató A, Bodánszky H, Szabó A, Tulassay Z. Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:419-24.
266. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol.* 2012;63:270-6.

BIBLIOGRAFÍA

267. 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;35:1219-25.
268. Tavakkoli A, digiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:515-9.
269. Margoni D, Chouliaras G, Duscas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:680-4.
270. Mcfarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*. 1995;36:710-4.
271. Lerner A, Shapira Y, Agmon-Levin N, Pacht A, Ben-Ami Shor D, López HM, et al. The clinical significance of 25OH-Vitamin D status in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:322-30.
272. Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. [Prevalence of vitamin d deficiency and insufficiency and associated factors in pregnant women of northern Spain]. *Nutr Hosp*. 2015;31:1633-40.
273. Grigalavicius M, Moan J, Dahlback A, Juzeniene A. Daily, seasonal, and latitudinal variations in solar ultraviolet A and B radiation in relation to vitamin D production and risk for skin cancer. *Int J Dermatol*. 2016;55:23-8.
274. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafirir Y, Altman A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:751-6.
275. Navarro C, Quesada J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6:5-10.
276. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-44.
277. Xing Y, Morgan SL. Celiac disease and metabolic bone disease. *J Clin Densitom*. 2013;16:439-44.

278. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47:598-603.
279. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1226-31.
280. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:1683-704.
281. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7:59-64.
282. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86-8.
283. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1761-8.
284. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1060-5.
285. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Lopez-Alonso A. Total and regional bone mineral content in normal premenopausal women. *Clin Rheumatol*. 1991;10:423-5.
286. Kröger H, Laitinen K. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in normal men. *Eur J Clin Invest*. 1992;22:454-60.
287. Kröger H, Heikkinen J, Laitinen K, Kotaniemi A. Dual-energy X-ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporos Int*. 1992;2:135-40.

BIBLIOGRAFÍA

288. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:367-73.
289. Bennett T, Hunter D, Vaughan J. Idiopathic steatorrhea. A nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia. *Q J Med.* 1932;1:603-77.
290. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L, et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone.* 1996;18:525-30.
291. González 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;16:231-4.
292. Scotta MS, Salvatore S, Salvatoni A, De Amici M, Ghiringhelli D, Brogini M, et al. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1331-4.
293. Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:71-5.
294. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:434-6.
295. 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;60:358-63.
296. Leiva L, Burrows R, Ríos G, Bergenfried C, Larrain F, Wenger J, et al. [Bone mass in celiac patients]. *Arch Latinoam Nutr.* 1996;46:128-31.
297. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2001;108:89.
298. 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;39:504-10.

299. 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.
300. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet.* 1999;354:744-5.
301. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Leone I, Montalcini T, Abenavoli L, et al. No evidence of circulating autoantibodies against osteoprotegerin in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1622-7.
302. Kotze LM, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:84-8.
303. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut.* 1996;38:322-7.
304. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:112-9.
305. Usta M, Urganci N. Does gluten-free diet protect children with celiac disease from low bone density? *Iran J Pediatr.* 2014;24:429-34.
306. 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.
307. 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;139:516-21.
308. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:589-93.
309. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *Scientificworldjournal.* 2014;2014:173-82.

BIBLIOGRAFÍA

310. Lorinczy K, Juhász M, Csontos Á, Fekete B, Terjék O, Lakatos PL, et al. Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does? A cross sectional study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:187-93.
311. López-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jiménez F, Pardo MD, González AG, Luna JD, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2001;7:346-51.
312. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:131-51.
313. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004;15:439-46.
314. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Association of physical activity and calcium intake with the maintenance of bone mass in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2002;13:211-7.
315. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, Reid DM. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int.* 2005;16:163-71.
316. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract.* 2010;64:817-20.
317. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review. *Nutrients.* 2016;8:347-65.
318. Corazza GR, Di Stefano M, Jorizzo RA, Cecchetti L, Minguzzi L, Gasbarrini G. Propeptide of type I procollagen is predictive of posttreatment bone mass gain in adult celiac disease. *Gastroenterology.* 1997;113:67-71.
319. 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;165:393-9.

9. ANEXOS

ANEXO I: Cuestionario clínico**Otras enfermedades:**

Diabetes Tipo 1

Artritis

Enfermedad autoinmune hepática

Síndrome de Sjögren

Cardiomiopatía idiopática dilatada

Nefropatía IgA

Otras. Indique por favor cuáles:

.....

Historial previo de fracturas:

Localización	Causa	Fecha en la que tuvo lugar

Historia familiar de enfermedad celiaca:

Hermanos/as	Nº:	Sexo:
Padre/Madre		
Hijos/as	Nº:	Sexo:
Tíos/as	Nº:	Sexo:
Primos/as	Nº:	Sexo:

Historial reproductivo (sólo las mujeres):

Problemas para quedarse embarazada: sí / no

Embarazos previos: sí / no

Nº embarazos:

Trastornos durante el embarazo (anemia, abortos, etc):

ANEXOS

ANEXO II: Cuestionario para la evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten basado en el cuestionario original de Morisky-Green.

Responda por favor a las siguientes preguntas **sobre la dieta sin gluten**

- | | | |
|--|----|----|
| 1. A veces me olvido de seguir la dieta | SÍ | NO |
| 2. A veces no soy muy cuidadoso con la dieta | SÍ | NO |
| 3. Cuando me encuentro bien, a veces interrumpo la dieta | SÍ | NO |
| 4. Si no me encuentro bien, a veces interrumpo la dieta | SÍ | NO |

ANEXOS

ANEXO IV: Instrucciones para completar el diario dietético.

(Se debe entregar junto con el diario dietético).

Lea por favor las siguientes instrucciones antes de cumplimentar el diario dietético.

Hora: indique la hora en formato 00:00 hasta 24:00 horas

Comidas: se especifican las ingestas más habituales pero también dejamos espacio para que escriba todos los alimentos y bebidas que consuma fuera de las horas de las comidas. En cada línea indique un solo alimento (salvo que se trate de comidas preparadas).

Apunte los aperitivos dulces y/o salados. Ejemplo: 6 aceitunas, un paquete de patatas fritas de 35 gramos.

Si se omite alguna comida debe indicar “no” debajo de la casilla con la comida omitida correspondiente.

No olvide indicar la cantidad de pan, agua, etc.

Cantidad de alimento servida y consumida:

Anote la denominación comercial de los productos que se consuman como, por ejemplo: harina de maíz Maizena®, Coca-cola®, fabricante de cereales de desayuno, etc.

¡Importante! durante los días que se registren los alimentos: preste especial atención al etiquetado: nombre y gramaje del producto (paquete de galletas María de 500 gramos) para facilitar la labor de valoración de la ingesta. Si es posible, guarde la información nutricional de los envases o el envase completo.

Lo ideal es pesar los alimentos para obtener mayor precisión pero, esto no es siempre posible (restaurantes, comidas preparadas, etc) así que, necesitamos la mayor descripción posible del plato. Cuando no sea posible pesar el alimento, indíquenos los volúmenes aproximados de las raciones servidas con medidas caseras (1 vaso pequeño, 1 taza, 1 cazo, 2 cucharadas...)

Los alimentos no consumidos no se deben anotar. Si se desecha una guarnición de verduras por ejemplo, no la indique.

Cómo estaba preparado/cocinado:

Indique la técnica culinaria de la elaboración del plato: asado, cocido, frito en aceite, rebozado, empanado, en *papillote*, guisado, estofado, etc.

Si se conoce, indique el tipo y la cantidad de aceite empleado.

Especifique si llevaba alguna salsa añadida: mayonesa, tomate, soja, mostaza, ketchup, etc.

Dónde lo tomó: Comedor de empresa, restaurante, propio domicilio, hamburguesería, pizzería, bar, etc.

Notas:

Observaciones que deban ser tenidas en cuenta.

