

## Doença celíaca e osteoporose: revisão atualizada da literatura

### *Celiac disease and osteoporosis: up to date literature review*

Ana Paula de Souza Lobo Machado<sup>1</sup>, Michelle Teixeira Oliveira<sup>2</sup>, Paula Brito Corrêa<sup>3</sup>, Luciana Rodrigues Silva<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Médica. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia; <sup>2</sup>Enfermeira Sanitarista. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia; <sup>3</sup>Biomédica. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia; <sup>4</sup>Profª. Titular de Pediatria e Membro do Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia

#### Resumo

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por massa óssea reduzida e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, determinando a fragilidade óssea e o aumento do risco de fraturas. A osteoporose secundária, que ocorre devido a desordens inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, tem sido cada vez mais identificada. Dentre as patologias que determinam a osteoporose secundária, enfatiza-se a doença celíaca, enteropatia inflamatória crônica do intestino delgado, imunomediada, que predispõe à redução da massa óssea e a alterações no metabolismo do cálcio, resultando em osteomalácia, osteoporose e raquitismo. O objetivo deste estudo é fazer uma revisão atualizada dos dados já publicados sobre a associação de osteoporose e doença celíaca. Foi realizada revisão bibliográfica com as palavras-chave: doença celíaca, densidade mineral óssea e osteoporose, na base de dados Pub Med e Medline, referentes ao período de 1975 a 2009, e foram selecionados artigos relevantes. Foi observado pelos autores que atualmente ainda não há consenso sobre quando realizar a pesquisa de osteoporose em indivíduos com diagnóstico de doença celíaca.

Palavras chaves: Doença Celíaca – Osteoporose – Densidade Mineral Óssea.

#### Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a low bone mass and the bone tissue's microarquitetural deterioration, leading to the bone's fragility and increased risk of fracture. Osteoporosis secondary to chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract has been increasingly recognized. Among these pathologies, the Celiac Disease has drawn attention, a chronic inflammatory enteropathy of the small intestine, immune-mediated, which predisposes to reduced bone mass and changes in the metabolism of calcium, resulting in osteomalacia, osteoporosis and rickets. The objective of this study is to review updated data already published on the association between osteoporosis and celiac disease. The literature review was done by using the following keywords: celiac disease, bone mineral density, osteoporosis in the database Pub Med and Medline, where relevant articles were selected, covering the period from 1993 to 2009. In this material, it was observed that, currently, there is still no consensus on when conducting the search for osteoporosis in individuals with celiac disease.

Keywords: Celiac Disease – Osteoporosis – Bone mineral density.

#### INTRODUÇÃO

Osteoporose, segundo definição da Organização Mundial da Saúde, é uma doença caracterizada por redução da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, que causa sua maior fragilidade e aumento na susceptibilidade para fraturas.<sup>1</sup> O osso é um tecido mineralizado, que se encontra em contínuo dinamismo, constituído de uma matriz orgânica de proteínas fibrosas (colágeno) dispersas em uma massa de minerais (hidroxiapatita de cálcio).<sup>1</sup> Na osteoporose, ocorre alteração quantitativa e qualitativa nos componentes desse tecido, havendo desmineralização mais intensa e prolongada, com uma velocidade maior e mobilização mais rápida dos minerais do que eles podem ser repostos.<sup>2</sup> Com o aumento

da expectativa de vida da população, que determina maior incidência desta patologia, e pelo risco de fraturas e os custos decorrentes de suas complicações, a osteoporose é considerada um importante problema de saúde pública. Desta forma, torna-se relevante rastrear precocemente os grupos de risco para redução da densidade mineral óssea, a fim de se proceder à orientação e ao tratamento adequado.<sup>1,3,4</sup>

Inúmeros fatores podem causar o aumento da perda óssea. Entre estes, incluem-se os determinantes genéticos; a diminuição do cálcio devido à hipercalcúria ou à baixa ingestão de cálcio; a deficiência de vitamina D; o hipogonadismo; a deficiência de estrógeno; as desordens metabólicas como o hiperparatireoidismo, o hipertireoidismo, o *Diabetes mellitus* e a insuficiência renal; o uso de algumas drogas de modo prolongado, a exemplo de glicocorticoides, anticonvulsivantes, antipsicóticos ou heparina; assim como hábitos de vida inapropriados como o abuso de álcool, o tabagismo e o sedentarismo.<sup>5,6</sup> Durante a última década, a osteoporose

Recebido em 06 de janeiro de 2010; revisado em 31 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

secundária às desordens inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, tem sido cada vez mais reconhecida. Dentre essas desordens patológicas, chama atenção a doença celíaca, que predispõe à redução da massa óssea e a alterações no metabolismo do cálcio, resultando em osteomalácia, osteoporose e raquitismo.<sup>4,7</sup> A doença celíaca é uma enteropatia inflamatória crônica do intestino delgado, imunomediada, que ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, após ingestão de proteínas ricas em prolina e glutamina, encontradas no trigo (gliadina e glutenina), centeio (secalina) e cevada (hordeína), e que são amplamente intituladas de “glúten”. Essas moléculas induzem uma resposta inflamatória no intestino delgado, resultando em atrofia vilositária, hipertrofia das criptas e infiltrado de linfócitos intraepiteliais no epitélio jejunal.<sup>8,9</sup> Diante do quadro clínico amplamente variável, e como as manifestações típicas podem estar completamente ausentes, inicialmente a doença celíaca era considerada rara. Após importantes avanços e identificação sorológica de marcadores sensíveis e específicos (anticorpos anti gliadina, antiendomísio e antitransglutaminase), tornou-se possível a identificação, através de *screening* populacional, de um grande número de portadores de doença celíaca nas diversas faixas etárias.<sup>10,11,12,13,14</sup> A doença celíaca passou a exibir uma prevalência muito mais frequente, além de poder se apresentar de diversas formas, de modo típico (má absorção, diarreia crônica, perda de peso), modo atípico (anemia refratária ao tratamento, alteração do esmalte dental, infertilidade) e até através de quadros completamente assintomáticos, além de ser mais frequentemente associada a outras doenças autoimunes como *Diabetes mellitus* tipo I, hepatite autoimune, tiroidite, doença de Addison, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa e doenças do colágeno.<sup>15,16</sup> A osteopenia e a osteoporose são achados comuns em pacientes com doença celíaca, sendo, por vezes, as únicas manifestações da doença em indivíduos acometidos por esta patologia.<sup>17</sup> Recentes estudos demonstraram que entre 40 e 70% dos pacientes com doença celíaca tem osteopenia e que a osteoporose ocorre em mais da metade.<sup>18,19,20</sup> A prevalência de doença celíaca é também muito mais alta em pacientes com osteoporose (3,4%) do que nos indivíduos não osteoporóticos (0,2%).<sup>21</sup>

A maior prevalência de osteoporose na doença celíaca está associada, sobretudo, à má absorção de cálcio e vitamina D com efeito direto no metabolismo ósseo, provavelmente secundárias às lesões da mucosa intestinal.<sup>22</sup> Porém, alterações do IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile-1) e da leptina em pacientes celíacos com perda de peso e baixo índice de massa corpórea, podem ser fatores contribuintes para a redução da densidade mineral óssea, pelas alterações imunológicas que desencadeiam.<sup>6</sup> Além disso, os níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6 e o receptor de TNF-1

desequilibram o sistema RANK (receptor ativador do fator nuclear Kappa B)-RANKL (ligante do receptor-ativador de NF $\kappa$ B, RANK)-osteoprotegerina, aumentando a perda de massa óssea associada à doença celíaca.<sup>7,23,24</sup>

Apesar da redução da densidade mineral óssea em pacientes com doença celíaca ter sido demonstrada por diversos autores, a importância clínica deste achado ainda não está esclarecida e poucos estudos tem investigado o risco de fraturas em indivíduos celíacos.<sup>25,26,27,28,29,30,31</sup> Além disso, ainda não há evidências substanciais que comprovem a eficácia da dieta livre de glúten na recuperação da perda óssea destes pacientes.<sup>32,33,34,35,36,37,38,39</sup>

Por essas razões, o objetivo deste estudo é fazer uma revisão atualizada dos dados já publicados sobre a associação de osteoporose e doença celíaca. A importância do artigo não decorre tão somente da constatação da existência da frequente associação entre a doença celíaca e a osteoporose – seu principal valor é o de chamar a atenção para essa entidade clínica ainda tão pouco pensada pelos médicos assistenciais e, conseqüentemente, pouco diagnosticada em nosso meio.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica com as palavras chaves: doença celíaca, densidade mineral óssea e osteoporose, na base de dados Pub Med e Medline, em artigos publicados no período de 1975 a 2009, e selecionados artigos relevantes.

## DISCUSSÃO

Patogênese da osteoporose associada à doença celíaca

A doença metabólica óssea é uma complicação comum e significativa da doença celíaca. A massa óssea é o determinante primário da resistência óssea. Estudos realizados com osso excisado tem demonstrado que aproximadamente 80% da resistência óssea é determinada pela quantidade total de osso.<sup>2,40</sup> O osso é constantemente remodelado durante a vida, como resultado de atividades opostas de dois elementos celulares maiores, os osteoblastos e os osteoclastos. O osteoclasto, uma célula multinucleada originada do monócito, reabsorve osso através da liberação de ácido e enzimas. Os osteoblastos derivam de células mesenquimais e sintetizam a matriz óssea (osteóide), substância essencial para a posterior mineralização por deposição de cristais de hidroxiapatita de cálcio, magnésio, potássio, sódio e carbonato a fibrilas de colágeno.<sup>5</sup>

Uma das principais vias de diferenciação e ativação dos osteoclastos envolve um sistema recentemente identificado, o RANK (receptor ativador do fator nuclear NF $\kappa$ B)-RANKL (receptor ativador do fator nuclear NF $\kappa$ B ligante)-OPG (osteoprotegerina).<sup>24</sup> O RANKL é uma molécula importante para a diferenciação das células hematopoiéticas progenitoras que se transformam em osteoclastos maduros e exercem seus efeitos por meio

de sua ligação ao receptor RANK. Por outro lado, a osteoclastogênese é bloqueada na presença da OPG, um receptor solúvel que ao se ligar ao RANKL impede a sua ligação ao seu receptor RANK, inibindo assim a diferenciação de osteoclastos.<sup>23</sup> O RANKL é também um regulador da interação de células e células dendríticas no sistema imune e um fator crucial no desenvolvimento inicial de linfócitos e na organogênese dos nódulos linfáticos.<sup>5</sup>

A associação entre inflamação sistêmica na doença celíaca e densidade mineral óssea tem sido apenas minimamente explorada. O intestino delgado representa o maior órgão linfoide do organismo, e possivelmente através da sua mucosa, penetram antígenos que podem a longo prazo disparar os fenômenos autoimunes. Os pacientes com doença celíaca apresentam um aumento evidente de linfócitos intraepiteliais e na lâmina própria, potencialmente liberando uma variedade de citocinas inflamatórias que alteram o equilíbrio de RANK–RANKL em direção à osteoclastogênese e funcionam como mediadores patológicos na determinação da perda óssea regional e sistêmica.<sup>41,42</sup>

Blanco et al.,<sup>43</sup> estudando 65 pacientes com doença celíaca – sendo 29 destes com doença celíaca ativa e 36 com doença em remissão – encontraram o receptor do fator de necrose tumoral (TNF-1) em amostras de soro de todos os pacientes com doença celíaca, e seus níveis estavam significativamente mais aumentados nos pacientes com doença celíaca ativa, sugerindo que o sistema TNF está ativado nesta patologia.<sup>43</sup> O TNF $\alpha$  tem múltiplos efeitos deletérios sobre o metabolismo ósseo. Esta citocina inibe a diferenciação de células pluripotentes progenitoras em osteoblastos e induz a diferenciação em osteoclastos, causando um aumento da reabsorção óssea osteoclástica.<sup>5</sup> O processo inflamatório observado na doença celíaca ativa está associado, ainda, com níveis séricos altos de IL-1 e IL-6, os quais diminuem com o tratamento.<sup>44</sup>

Fornari et al.,<sup>44</sup> em um estudo com 16 pacientes mulheres, com diagnóstico recente de doença celíaca não tratada, evidenciou que os valores de Z score da densidade mineral óssea (DMO) mensurados em coluna lombar, exibiram uma significativa correlação inversa com níveis séricos de IL-6 e, aquelas pacientes com osteopenia mais grave, apresentaram níveis significativamente menores de antagonista do receptor de IL-1, sugerindo que estas citocinas podem ter um papel no desenvolvimento da osteopenia associada com doença celíaca. Taranta et al.,<sup>45</sup> estudando 2 grupos de pacientes celíacos, ambos com diminuição da massa óssea, também encontraram níveis significativamente maiores de IL-6 nos pacientes celíacos sem tratamento, quando comparados com os controles sadios e com os pacientes celíacos em uso de dieta isenta de glúten. TNF- $\alpha$  e IL-1 $\alpha$ , em um outro estudo, sensibilizaram osteoblastos para apoptose diminuindo a formação óssea.<sup>46</sup>

Entretanto, a redução da massa óssea e o aumento

no risco de fraturas em doenças gastrointestinais, tem uma patogênese multifatorial. O mecanismo de desenvolvimento de patologia óssea em pacientes com doença celíaca ativa não está completamente definido, mas o balanço negativo crônico do cálcio causado por atrofia vilositária, a ligação do cálcio aos ácidos graxos no lúmen intestinal, e a diminuição da capacidade dos mecanismos de transporte ativo intestinal de cálcio, devido à depleção de calbindina-D9K/calbindina D28K (proteínas envolvidas no transporte intestinal de cálcio), são todos fatores potenciais que podem contribuir nesta determinação.<sup>26,47</sup>

A redução da ingestão e o impedimento na absorção de cálcio podem iniciar uma sequência de eventos que, juntos, levam à diminuição da massa óssea. Estes incluem a hipersecreção de paratormônio (PTH) e a diminuição de 25(OH) vitamina D3 (calcidiol).<sup>48,49,50</sup> Nutti et al.,<sup>18</sup> estudando 24 mulheres com diagnóstico de osteoporose e sorologia positiva para doença celíaca demonstraram que estas pacientes apresentam níveis significativamente menores de 25(OH) vitamina D3 e níveis séricos maiores de PTH e de marcadores urinários de reabsorção óssea, do que as não portadoras de anticorpos.

No estudo de Taranta et al.,<sup>45</sup> em 41% dos pacientes celíacos sem tratamento, os níveis de PTH foram mais altos do que o normal e os níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D3 foram significativamente maiores do que nos pacientes em uso de dieta sem glúten. Níveis maiores de PTH e mais baixos de 25- hidroxivitamina D3 também foram ainda demonstrados por Stenson W. et al.,<sup>21</sup> estudando pacientes com doença celíaca e osteoporose. No Brasil, Pereira et al.,<sup>51</sup> em relato de caso de uma mulher menopausada portadora de osteoporose e com diagnóstico recente de doença celíaca, demonstraram dosagem sérica de paratormônio e marcadores de reabsorção óssea aumentados, sugerindo hiperparatireoidismo secundário à síndrome de má absorção. Karakan et al.,<sup>52</sup> estudando 13 pacientes soropositivas para a doença celíaca, também encontraram nível sérico menor de 25(OH) vitamina D3 e cálcio e índices mais altos de paratormônio do que nos pacientes soronegativos. Achados semelhantes tem sido descritos em crianças celíacas não tratadas. Recentemente, Zanchi et al.,<sup>53</sup> analisando 54 crianças celíacas não tratadas, evidenciaram, neste grupo, níveis mais baixos de cálcio e 25(OH) vitamina D3 e mais elevados de paratormônio quando comparado ao grupo controle de 60 crianças saudáveis.

O hiperparatireoidismo secundário como uma resposta compensatória à hipocalcemia tende a reduzir o fosfato sérico com diminuição do produto cálcio:fosfato e, além disso, diminui uma importante força que direciona para a mineralização do osso osteoide A exposição contínua a elevados níveis de PTH também exerce efeito sobre o sistema RANK-RANKL-OPG, estimulando a expressão de RANKL e inibindo a produção de

OPG por osteoblastos, promovendo osteoclastogênese.<sup>23,26</sup>

A má absorção de vitamina D (calciferol) tem provavelmente menor importância na patogênese da diminuição da massa óssea em pacientes celíacos, sobretudo nos indivíduos expostos moderadamente à luz solar. Entretanto, nos pacientes celíacos com baixos níveis séricos de 25-OH vitamina D3, esta será ainda mais rapidamente metabolizada quando houver níveis séricos aumentados de PTH, sendo necessárias quantidades maiores de vitamina D para a manutenção de concentração sérica adequada.<sup>5,19,54</sup> Em um importante estudo, Colston *et al.*,<sup>55</sup> demonstraram menores níveis de calbindina-D9K, proteína transportadora de cálcio e dependente de vitamina D, em pacientes com doença celíaca ativa, favorecendo a redução nos níveis séricos de vitamina D. A nível celular, má absorção de cálcio e impedimento da atividade de 1,25(OH)2D3, determinando um aumento de seus níveis séricos, podem estar relacionados à resistência do receptor específico à ação da vitamina D. Marcadamente, a hipovitaminose D causa uma mineralização deficiente da matriz osteoide do osso cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteoide pouco mineralizado característico da osteomalácia.<sup>26,56</sup>

A leptina e a massa gorda também são importantes na manutenção da massa óssea.<sup>57</sup> A leptina é um hormônio peptídico secretado por adipócitos e atualmente sabe-se que desempenha um papel ativo no processo da remodelação óssea. Os receptores de leptina são expressos por osteoblastos humanos e sua ativação estimula a diferenciação destas células, bem como inibe a atividade dos osteoclastos, por aumento da síntese de osteoprotegerina.<sup>58</sup> A leptina correlaciona-se diretamente com a massa adiposa e esta encontra-se frequentemente reduzida nos pacientes com doença celíaca ativa.<sup>26,51</sup> Desta forma, o estado de hipoleptinemia destes pacientes seria mais um fator que atua também prejudicando a remodelação óssea.

Sugai *et al.*,<sup>59</sup> encontraram a presença de anticorpos contra estruturas antigênicas de condrócitos e da matriz extracelular no soro de 51,5% (17/33) dos pacientes celíacos. Especula-se que estes anticorpos possam desempenhar papel ativo na fisiopatologia das complicações ósseas relacionadas à doença celíaca. Di Stefano *et al.*,<sup>60</sup> em um modelo de análise multivariada, avaliaram o papel de fatores relacionados ao estilo de vida com a patogênese da osteopenia em pacientes celíacos adultos e demonstraram que o gênero (sexo), a desnutrição, a gravidade dos sintomas e a inatividade física são importantes cofatores na patogênese da perda óssea na doença celíaca.

Em homens, a osteoporose frequentemente está relacionada à deficiência de GH ou ao hipogonadismo.<sup>4</sup> Durante a infância e a adolescência, o hormônio do crescimento (GH) estimula o crescimento e o desenvolvimento sexual bem como o aumento da massa muscular e a formação do tecido ósseo, enquanto nos

adultos ele é importante para o metabolismo em vários tecidos. A associação entre doença celíaca e deficiência de GH tem sido descrita na literatura em crianças com baixa estatura, com recuperação do crescimento após a dieta isenta de glúten e a terapia hormonal.<sup>61,62</sup>

A osteoporose é, também, fortemente influenciada por homeostase dos hormônios esteroides, relacionando-se, em homens, ao hipogonadismo. Homens celíacos tem maior risco de infertilidade e hipogonadismo que pode estar presente por mecanismos autoimunes ou pela própria desnutrição.<sup>63</sup>

#### Avaliação da densidade mineral óssea

O desenvolvimento, nos últimos anos, de métodos para avaliar a massa óssea com grande acurácia, permitiu obter uma compreensão melhor da dinâmica do tecido ósseo. O método mais comumente utilizado para mensurar a densidade mineral óssea é a absorciometria com raio X de dupla energia (DXA), que propicia uma análise altamente precisa das medidas de conteúdo mineral e que utiliza baixa quantidade de radiação. Baseia-se na atenuação sofrida pelos raios X ao atravessar os diferentes tecidos de um corpo. No compartimento ósseo, o método é capaz de determinar a quantidade de mineral em g (conteúdo mineral ósseo) contida em uma determinada projeção do osso. Dividindo esse conteúdo mineral pela área óssea do local, obtém-se o que se convencionou chamar de densidade, embora se trate de uma medida de g/cm quadrado.<sup>64</sup> Para comparação, o padrão da massa óssea considerado ideal é a média da densidade mineral óssea (DMO) obtida para uma população de adultos jovens (20 a 30 anos). Isto porque é neste período que os processos de formação e reabsorção óssea se estabilizam, ao contrário da infância e da adolescência que são marcadas por uma taxa de formação óssea muito importante, com predomínio da formação sobre a reabsorção; e do período a partir dos 45-50 anos, principalmente no sexo feminino, onde ocorre predomínio da reabsorção óssea.

Os critérios para risco de fratura, aplicados aos pacientes adultos, partem sempre desse padrão considerado ideal de acordo com o mesmo gênero (sexo). Quanto maior o número de desvios padrão (T score) abaixo dessa média, maior é o risco de fratura. Já na infância e na adolescência, os ossos estão em crescimento. Como a DMO obtida pelo DXA é areal, e não volumétrica, e como a área não aumenta na mesma proporção que o volume durante o crescimento, ossos grandes superestimam, enquanto que ossos pequenos subestimam a DMO, devido a uma limitação técnica do método. De forma que, algumas modificações de DMO areal observadas nessas faixas etárias não representam um aumento real da mineralização, mas, na verdade, refletem o crescimento volumétrico do esqueleto. Sendo assim, visando contemplar essas considerações, os resultados da DXA em crianças e adolescentes devem

ser avaliados por Z escore, que é o número de desvios padrão acima ou abaixo da média da DMO para determinada variável. Conhecendo as limitações técnicas do método e utilizando curvas padrão que contemplem as principais variáveis (idade, sexo, medidas antropométricas, desenvolvimento puberal e origem) para cada paciente, a DXA tem se mostrado como um método adequado para avaliação da DMO.<sup>65</sup>

Diminuição da densidade mineral óssea e risco de fraturas

Diante de todos os dados já expostos, não é surpreendente que os adultos celíacos não tratados apresentem risco aumentado para diminuição da densidade mineral óssea (DMO), sendo a osteoporose uma das complicações mais frequentes da doença celíaca.<sup>17</sup> Agardh et al.,<sup>66</sup> estudando 6480 mulheres com idade média de 56 anos, encontraram diminuição da densidade mineral óssea, bem como prevalência aumentada de osteoporose entre as mulheres com sorologia positiva para doença celíaca, recém diagnosticadas (90/6480). Walters et al.,<sup>29</sup> em um grupo de 10 pacientes que tinham sido recentemente diagnosticados como celíacos ou que não estavam em tratamento dietético, detectaram valores reduzidos de DMO em todos. Pistorius et al.,<sup>67</sup> estudando 81 mulheres celíacas e com controle das variáveis: *status* menopausal, peso e altura, encontraram uma média significativamente menor de DMO nos casos, quando comparada à do grupo controle.

Em um estudo maior, West e cols.<sup>68</sup> estudaram uma população de 7.550 pacientes com idade entre 45 e 76 anos, dos quais 1,2% tinham sorologia positiva para doença celíaca. Nestes pacientes, houve aumento do risco de osteoporose, avaliado pela densidade mineral óssea [OR: 3.1 (95% IC 1,3–7,2)]. Em uma coorte de 135 pacientes com diminuição idiopática da densidade mineral óssea, Karakan et al.<sup>52</sup> demonstraram valores significativamente mais baixos de DMO em pacientes com sorologia positiva para doença celíaca quando comparados ao grupo controle.

Em crianças e adolescentes, são poucos os dados acerca da DMO em pacientes celíacos.<sup>35,39</sup> Entretanto, estima-se que o pico de massa óssea seja obtido até o final da adolescência, destacando a importância do estudo do conteúdo mineral ósseo durante a infância e a adolescência. Carvalho et al.,<sup>69</sup> em um estudo transversal, avaliaram a DMO em 30 pacientes com diagnóstico de DC, dos quais 17 crianças e 13 adolescentes. Neste estudo, não se observou diferença da DMO entre crianças com DC em dieta isenta de glúten e controles. Entretanto, os valores de peso, estatura e DMO dos adolescentes com DC foram menores do que os controles. Estes dados sugerem que embora a dieta isenta de glúten acarrete restauração da DMO na infância, os distúrbios do metabolismo ósseo podem persistir e impedir a completa restituição da densidade

mineral óssea, se não for estabelecido adequado pico de massa óssea neste período da vida. Em um recente estudo com 44 crianças celíacas, com idade entre 4 e 16 anos, Muralidhar et al.,<sup>70</sup> demonstraram que o grupo de pacientes celíacos tinha escores Z (número de desvios padrão distantes dessa média para a mesma idade e o mesmo sexo do paciente) de conteúdo mineral ósseo significativamente menores do que o grupo controle.

Apesar da maior prevalência de osteoporose em portadores de doença celíaca, permanece controverso se estes pacientes apresentam maior risco de fratura.<sup>22,26,27,30,69,71</sup> Olmos et al.,<sup>72</sup> em uma recente meta-análise sobre a prevalência de fraturas na doença celíaca, confirmaram uma significativa associação entre fraturas ósseas e essa patologia. Entretanto, houve evidente heterogeneidade entre os estudos ( $p < 0.00001$ ) com diferenças qualitativas e quantitativas. Novos estudos com este objetivo são, portanto, necessários. Dieta isenta de glúten em pacientes celíacos com osteoporose

O tratamento da doença celíaca é representado pela dieta estritamente livre de glúten por toda a vida, e está associado a uma rápida melhora das alterações histológicas do intestino delgado. Mas a indicação desta dieta para os pacientes com sorologia positiva e sem lesão típica da mucosa intestinal ainda suscita controvérsias.<sup>14</sup>

Vários estudos tem demonstrado aumento da densidade mineral óssea (DMO) após o início da dieta isenta de glúten, em pacientes com doença celíaca. Mora Stefano et al.,<sup>37</sup> encontraram valores de conteúdo mineral ósseo significativamente mais baixos em 33 pacientes celíacos, com média de idade 8.95 +/- 5.43 anos, quando comparados com 255 controles, e em 14, acompanhados prospectivamente, houve aumento do conteúdo mineral ósseo após período médio de 1.28 anos.

Em outro estudo dos mesmos autores, a DMO foi mensurada em 44 pacientes celíacos com idades entre 2.58-20.42 anos ao diagnóstico, e em um subgrupo de 25 pacientes, a densidade óssea também foi mensurada após 1.4 +/- 0.04 anos de dieta isenta de glúten. Neste estudo, os valores da DMO da coluna lombar e do esqueleto como um todo, foram significativamente menores nos indivíduos celíacos por ocasião do diagnóstico, quando comparados aos controles. Já no subgrupo dos 25 pacientes celíacos, após a dieta isenta de glúten não houve diferença entre os valores de DMO, daqueles dos indivíduos controle, sendo que o maior aumento da DMO ocorreu no primeiro ano após a dieta.<sup>35</sup> Achados semelhantes foram descritos por Barera et al.,<sup>36</sup> que estudaram o conteúdo mineral ósseo de 22 crianças ao tempo do diagnóstico e após um ano de dieta, e encontraram correção completa do déficit mineral com a instituição da dieta isenta de glúten.

Entretanto, o tempo de dieta isenta de glúten capaz de promover melhora da DMO em crianças e adolescentes ainda não está claro. Kalayci et al.,<sup>38</sup>

avaliaram a DMO e o conteúdo mineral ósseo em 32 crianças com o diagnóstico de DC, subdivididas em um grupo com diagnóstico recente e outro em que a dieta foi acompanhada estritamente. A osteopenia foi mais comum em pacientes com diagnóstico recente de DC, do que naqueles em que a dieta isenta do glúten havia sido instituída. Porém, após um ano de acompanhamento dos pacientes em uso de dieta, os valores de DMO permaneciam marcadamente menores em alguns pacientes quando comparados aos controles saudáveis. Outros autores indicaram que, tratados, as crianças e os adolescentes com doença celíaca assintomática, apresentam valores de DMO normal ou pouco mais alta do que os controles, embora o tamanho ósseo permaneça reduzido.<sup>39</sup>

Em adultos, Mc Farlane *et al.*,<sup>20</sup> estudando 45 mulheres e 10 homens, encontraram redução da densidade mineral óssea em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, com prevalência de osteoporose em 50% dos homens e 47% das mulheres. Neste estudo, houve significativa correlação negativa entre o percentual anual de ganho de DMO para a coluna lombar e a duração da dieta isenta de glúten, com maior ganho na DMO em pacientes com diagnóstico recente de doença celíaca. O ganho absoluto de DMO nestes pacientes sugere que há um componente reversível para a osteopenia presente ao tempo do diagnóstico da doença celíaca e que esta pode ser melhorada com o tratamento dietético.

Em outro estudo, Mc Farlane *et al.*,<sup>32</sup> evidenciaram que pacientes celíacos adultos, tratados com dieta isenta de glúten, tinham significativa aumento na DMO, embora mantivessem valores menores do que os controles. Por outro lado, Valdimarson *et al.*<sup>33</sup> demonstraram que não houve diferença entre os valores de DMO dos pacientes em dieta e com normalização da histologia intestinal, e os dos controles saudáveis.

Em um recente estudo prospectivo, Sategna-Guidetti *et al.*,<sup>34</sup> encontraram um efeito positivo do tratamento com dieta isenta de glúten por um ano na DMO, em 86 pacientes celíacos recentemente diagnosticados.

A suplementação de cálcio e de vitamina D tem sido recomendada por alguns autores, contudo os poucos estudos controlados não demonstraram benefícios adicionais na DMO de pacientes com níveis séricos normais destes micronutrientes e que são tratados com a dieta isenta de glúten. E, embora na doença celíaca, o processo inflamatório possa determinar a ativação osteoclástica, como já discutido, não há estudos que definam o papel dos agentes antirreabsortivos como os bifosfonatos ou a calcitonina no tratamento da osteopenia em pacientes celíacos.<sup>54</sup>

#### Doença celíaca e rastreamento para osteoporose

Atualmente, ainda não há consenso sobre quando realizar a pesquisa de osteoporose em indivíduos com doença celíaca. Em 1998, Scott *et al.*,<sup>73</sup> em um estudo britânico publicaram diretrizes para a condução da

osteoporose em pacientes celíacos, recomendando a mensuração da DMO simultânea ao diagnóstico da doença. Em 2005, Lewis *et al.*,<sup>31</sup> publicaram um artigo onde analisaram criticamente os resultados da aplicação das diretrizes em 43 pacientes com diagnóstico recente de doença celíaca. Nesse estudo posterior, eles concluem que a recomendação de rastrear inicialmente todos os pacientes celíacos para osteoporose não era justificada, ao menos na Inglaterra naquele momento. Entretanto, a osteoporose em pacientes celíacos pode estar presente mesmo na ausência de outros sinais e sintomas, de forma que os pacientes adultos com diagnóstico recente de doença celíaca podem apresentar redução da densidade mineral óssea desde o diagnóstico inicial.<sup>20</sup> Desta forma, a detecção precoce de osteopenia acompanhada de tratamento adequado poderiam resultar em maior recuperação da massa óssea a longo prazo.<sup>32,33</sup>

Em crianças e adolescentes ainda são poucas as evidências da diminuição da densidade mineral óssea, mas os dados, até então, sugerem que quanto mais precoce o reconhecimento da perda óssea, maior a possibilidade de restauração desta. No entanto, deve-se considerar que o rastreamento de osteoporose para todos os indivíduos celíacos ao diagnóstico, além do alto custo, pode revelar a doença em indivíduos jovens, nos quais o tratamento específico não tem demonstrado ser efetivo na prevenção de fraturas.<sup>74</sup> Portanto, para os pacientes mais jovens são necessários estudos com populações maiores de celíacos, além de acompanhamento a longo prazo. Em suas diretrizes mais recentes, a *American Gastroenterological Association* recomenda a densitometria óssea para todos os adultos com doença celíaca, a ser realizada após 1 ano do início de dieta isenta de glúten.<sup>3</sup>

#### CONCLUSÕES

A inflamação crônica e a má absorção na doença celíaca podem causar alterações no metabolismo e redução mineral óssea em crianças e adultos. É reconhecida a relação entre a osteoporose e a doença celíaca, mas muitas questões a respeito dessa associação ainda estão sem respostas, embora o conhecimento tenha evoluído bastante. Indicação de rastreamento da osteoporose em pacientes celíacos, maior risco de fratura nestes indivíduos, melhora ou recuperação do déficit de massa óssea com dieta isenta de glúten, indicação terapêutica associada à dieta, são todos questionamentos ainda não completamente esclarecidos. Entretanto, o reconhecimento da elevada prevalência de osteoporose em pacientes celíacos com possibilidades de melhora da densidade mineral óssea nos pacientes tratados com dieta isenta de glúten, deve alertar os profissionais de saúde para a associação entre estas patologias e o risco de complicações da doença celíaca não tratada. Deve-se analisar cada caso individualmente e criticamente a fim de orientar a avaliação da DMO em determinados pacientes com

doença celíaca, seja ela sintomática ou não sintomática.

## REFERÊNCIAS

1. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to. **Screening for Post Menopausal Osteoporosis**. Assessment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Studies 843. Geneva: World Health Organization; 1994.
2. STAZI, A.V.; TRINTI, B. Risk of osteoporosis in endocrine disorders and celiac disease. **Ann. Ist. Super Sanità**, v.43, n.4, p.430-433, 2007.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. **Gastroenterology**, v.124, p.791-794, 2003.
4. STAZI, A.V.; TRECCA, A.; TRINTI, B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. **World J. Gastroenterol.**, v.14, n.4, p.498-505, 2008.
5. BERNSTEIN, C.N.; LESLIE, W.D. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.15, p.857-864, 2003.
6. KUNG, A.W.C.; HUANG, Q.Y. Genetic and environmental determinants of osteoporosis. **J. Musculoskelet. Neuronal Interact.**, v.7, n.1, p.26-32, 2007.
7. MOSHEN, H.; TILG, A.R.; KASER, A.; PINES, A.; DOTAN, I. Gut (liver), inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. **Gut**, v.57, p.685-694, 2008.
8. KAGNOFF, M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **The J. Clin. Invest.**, v.117, p.41-49, 2007.
9. ALAEDINI, A.; GREEN, P. Celiac Disease: Understanding a complex autoimmune disorder. **Ann. Intern. Med.**, v.142, p.289-298, 2005.
10. CATASSI, C.; FABIANI, E.; RATSCH, I.M.; COPPA, G.V. The coeliac iceberg in Italy. A multicenter antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. **Acta Paediatr.**, v.412, p.29-35, 1996. Suplemento.
11. SHAMIR, R.; LERNER, A.; SHINAR, E.; LABAT, N. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. **Am. Gastroenterol.**, v.97, p.2589-2594, 2002.
12. FASANO, A. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Arch. Intern. Med.**, v.163, p.286-292, 2003.
13. PATRESI, R. et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.7, p.747-750, 2003.
14. BAPTISTA, M.L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. **Pediatria (São Paulo)**, v.28, n.4, p.262-271, 2006.
15. CATASSI, C., et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. **Lancet**, v.343, p.200-203, 1994.
16. NOBRE, S.R.; SILVA, T.; CABRAL, J.E.P. Doença celíaca revisitada. **J. Port. Gastroenterol.**, v.14, p.184-193, 2007.
17. BIANCHI, M.L.; BARDELLA, M.T.F. Bone and celiac disease. **Osteoporos. Int.** v.19, n.12, p.1705-1716, 2008.
18. NUTTI, R. et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. **J. Int. Med.** v. 250, p.361-366, 2001.
19. WALTERS, J.R.F. Bone mineral density in celiac disease. **Gut**, v.35, p.150-151 1994.
20. MCFARLANE, X.A. et al. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. **Gut**. V.36, p.710-714, 1995.
21. STENSON, W.F. et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. **Arch. Intern. Med.** v.165, p.393-399, 2005.
22. SYLVESTER, F.A. An Update on Bone Abnormalities Associated with Gastrointestinal and Liver Disease. **The Endocrinologist**, v.11, n.2, p.77-85, 2001.
23. HOFBAUER, L.C.; KÜHNE, C.A.; VIERECK, V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. **J. Musculoskel. Neuronal Interact.**, v.4, n.3, p.268-275, 2004.
24. KHOSLA, S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. **Endocrinology**, v. 142, n.12, p.5050-5055, 2001.
25. MATHER, K.J. et al. Prevalence of IgA antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density. **Am. J. Gastroenterol.**, v.96, p.120-125, 2001.
26. FICKLING, W.E. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. **Postgrad. Med. J.**, v.77, p.33-36, 2001.
27. THOMASON, K. et al. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. **Gut**, v.52, p.518-522, 2003.
28. MANGIONE, R.A. Celiac disease and osteoporosis. **Am. J. Health-Syst. Pharm.** v.65, p. 1601-1602, 2008.
29. WALTERS, J.R.F. et al. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. **Gut**, v.37, p.220-224, 1995.
30. JAFRI, M. Et al. Long-term Fracture Risk in Patients with Celiac Disease: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. **Dig. Dis. Sci.** v.53, n.4, p.964-971, 2008.
31. LEWIS, N.R.; SCOTT, B.B. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.17, n.10, 2005.
32. MCFARLANE, X.A.; BHALLA, A.K.; ROBERTSON, D.A. Effect of a gluten-free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed celiac disease. **Gut**, v.39, p.180-184, 1996.
33. VALDIMARSSON T. et al. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. **Gut**, v.38, p. 322-327, 1996.
34. SATEGNA-GUIDETTI, C. et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism, and nutritional status in newly-diagnosed adult celiac disease patients. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v.14, p.35-43, 2000.
35. MORA, S. et al. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.67, p.477-481, 1988.
36. BARERA, G. et al. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.79, p.148-154, 2004.
37. MORA, S. et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.57, p.224-228, 1993.
38. KALAYCI, A.G. et al. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. **Pediatrics**, v.108, n.89, 2001.
39. SZATHMÁRI, M. et al. Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.13, p.419-424, 2001.
40. SMITH, C.B.; SMITH, D.A. Relations between age, mineral density and mechanical properties of human femoral compacta. **Acta Orthop. Scand.**, v.47, p.496-502, 1976.
41. PRZEMIOSLO, R.T. et al. Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha in celiac disease mucosa detected by immunohistochemistry. **Gut**, v.35, p.1398-1403, 1994.
42. WESTERHOLM-ORMIO, M. et al. Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential celiac disease. **Clin. Exp. Immunol.**, v.128, p.94-101, 2002.
43. BLANCO, Q.A. et al. The tumor necrosis factor system and leptin in celiac disease. **An. Esp. Pediatr.**, v.55, p.198-204, 2001.
44. FORNARI, M.C. et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? **Am. J. Gastroenterol.**, v.93, p.413-418, 1998.
45. TARANTA, A. et al. Imbalance of Osteoclastogenesis -Regulating Factors in Patients With Celiac Disease. **J. Bone Miner. Res.**, v.19, p.1112-1121, 2004.
46. TSUBOI, M. et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. **J. Lab. Clin. Med.**, v.134, p.222-231, 1999.
47. ZHENG, W. et al. Critical Role of Calbindin-D28k in Calcium Homeostasis Revealed by Mice Lacking Both Vitamin D Receptor and Calbindin-D28k\*. **J. Biol. Chem.**, v.279, n.50, p.52406, 52413, 2004.
48. KEMPPAINEN, T. et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. **Bone**, v.24, p.249-255, 1999.

49. SELBY, P.L. et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. **J. Bone Miner. Res.**, v.14, p. 652-657, 1999.
50. KEAVENY, A.P. et al. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v.91, p.1226-1231, 1996.
51. PEREIRA, C.; CORRÊA, P.H.; HALPERN, A. Relato de Caso: Osteoporose e Doença Celíaca. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.6, p.1127-1132, 2006.
52. KARAKAN, T. et al. Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in a patient cohort with idiopathic low bone mineral density. **World J. Gastroenterol.**, v.13, n.21, p.2978-2982, 2007.
53. ZANCHI, C. et al. Bone metabolism in celiac disease. **J. Pediatr.**, v.153, n.2, p.262-265, 2008.
54. VON TIRPITZ, C.; REINSHAGEN, M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal diseases. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.15, p.869-876, 2003.
55. COLSTON, K.W. et al. Localization of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with celiac disease. **Gut**, v.35, n.9, p.1219-1225, 1994.
56. MECHICA, J.B. Raquitismo e Osteomalacia- revisão. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.43/6, p.457-466, 1999.
57. GORDELADZE, J.O. et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis and osteoclastic signaling. **J. Cell. Biochem.**, v.85, p.825-836, 2002.
58. THOMAS, T; BURGUERA, B. Is leptin the link between fat and bone mass? **J. Bone Miner. Res.**, v.17, p.1563-1569, 2002.
59. SUGAI, E. et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. **J. Clin. Immunol.**, v.22, p.353-362, 2002.
60. DI STEFANO, M. et al. Role of lifestyle factors in the pathogenesis of osteopenia in adult coeliac disease: a multivariate analysis. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.12, p.195-199, 2000.
61. GIOVENALE, D. et al. The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children. **Clin. Med. Res.**, v.4, n.3, p.180-183, 2006.
62. BOZZOLA, M. et al. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v.62, p.372-375, 2005.
63. STAZI, A.V.; TRINTI, B. Aspetti riproduttivi della malattia celíaca. **Ann. Ital. Med. Int.**, v.20, p.143-157, 2005.
64. SILVA, C.C. et al. Bone mineralization among male adolescents: critical years for bone mass gain. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v.80, n.6, p.461-467, 2004.
65. CASTRO, M.L. Why to evaluate bone mineral density in children and adolescents? **J. Pediatr. (Rio J.)**, v.80, n.6, p.439-440, 2004.
66. AGARDH, D. et al. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.44, n.55, p.571-578, 2009.
67. PISTORIUS, L.R. et al. Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. **Gut**, v.37, p.639-642, 1995.
68. WEST, J. et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, v.125, p.429-436, 2003.
69. CARVALHO, C. et al. Celiac disease under treatment: evaluation of bone mineral density. **J. Pediatría**, v.79, n.4, p.303-308, 2003.
70. MURALIDHAR, J. et al. Bone Mineral Content Deficits of the Spine and Whole Body in Children at Time of Diagnosis With Celiac Disease. **JPGN**, v.48, p.175-180, 2009.
71. VASQUEZ, H. et al. Risk of fractures in celiac patients: a cross-sectional, case-control study. **Am. J. Gastroenterol.**, v.95, p.183-189, 2000.
72. OLMOS, M. et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. **Dig. Liver Dis.**, v.40, n.1, p.46-53, 2008.
73. SCOTT, E.M.; SCOTT, B.B. A strategy for osteoporosis in gastroenterology. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.10, p.689-696, 1998.
74. SCOTT, E.M.; GAYWOOD, I.; SCOTT, B.B. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. **Gut**, v.46, p.1-8, 2000.