

# Beinmetabolisme hos nydiagnostiserte cøliakipasienter

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Cøliaki er en immunmediert enteropati forårsaket av gluten hos genetisk disponerte personer. Malabsorpsjon av ulike vitaminer og mineraler er et vanlig funn hos ubehandlede pasienter, og en forstyrrelse i beinmetabolismen er derfor en mulig komplikasjon. Vi ønsket å undersøke vitamin D-status, parathyreoideahormon og beinmineralitet hos nydiagnostiserte cøliakipasienter.

**Materiale og metode.** Til sammen ble 118 pasienter (93 kvinner) undersøkt. Median alder var 42,5 år (spredning 20–87 år). Det ble gjort blodprøveanalyser av vitamin D-metabolitter, parathyreoideahormon og biokjemiske markører for beinomsetningen. Beinmineralitet i lumbal ryggrad, lårhalsen og hele skjelettet ble målt med røntgenbasert absorpsjonsmetri.

**Resultater.** Vitamin D-mangel (25-hydroksyvitamin D < 30 nmol/l) ble påvist hos 20 % av pasientene, og 30 % hadde sekundær hyperparatyroidisme (parathyreoideahormon  $\geq$  7,0 pmol/l). Beinmineralitet var signifikant redusert ( $p < 0,001$ ) på alle målte steder. Det var ingen sammenheng mellom vitamin D-status og beinmineralitet, men parathyreoideahormon var negativt korrelert til beinmineraliteten på alle målte steder i skjelettet ( $p < 0,005$ ). Kroppsmasseindeks var positivt korrelert til beinmineraliteten hos disse pasientene ( $p < 0,001$ ).

**Konklusjoner.** Hypovitaminosis D og sekundær hyperparatyroidisme forekommer ofte hos nydiagnostiserte cøliakipasienter i tillegg til lav beinmineralitet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

**Evita Deressa**  
**Anne Cathrine Wammer**  
Gastroenterologisk avdeling  
Medisinsk klinikk

**Jan Arvid Falch**  
Endokrinologisk senter

**Jørgen Jahnsen**  
[jorgen.jahnsen@medisin.uio.no](mailto:jorgen.jahnsen@medisin.uio.no)  
Gastroenterologisk avdeling  
Medisinsk klinikk

Aker universitetssykehus  
0514 Oslo

Cøliaki er en kronisk inflammatorisk sykdom i tynntarmen utløst av gluten hos genetisk disponerte individer. Ved biopsi ses karakteristiske histologiske forandringer i mucosa med villøs atrofi, krypthyperplasi, samt økt infiltrasjon av inflammatoriske celler i lamina propria og i epitelet (1).

I klassiske tilfeller vil cøliaki manifestere seg med diaré, vekttap, malabsorpsjon samt mineral- og vitaminmangel (2, 3). Mange pasienter opplever abdominale smerter, meteorisme, borborygmi og dyspepsi. Enkelte pasienter kan også ha cøliaki i mange år uten at det gir nevneverdige symptomer til tross for typiske histologiske forandringer i tarmslimhinnen (4). Behandlingen av cøliaki er livslang glutenfri diett. De fleste pasienter vil respondere på denne behandlingen med normalisering av tarmmorfologi ledsaget av opphør eller redusering av symptomer (5).

Vitamin D og parathyreoideahormon (PTH) er viktige for kalsiumhomøostasen. Mangel på vitamin D fører til hemmet absorpsjon av kalsium fra tarmen og en kompensatorisk økning i PTH. Dette vil igjen stimulere til frigjøring av kalsium fra skjelettet og beintap.

Studier i andre land har vist at pasienter med cøliaki har høy forekomst av osteopeni (lav beinmasse) og osteoporose (6–8). Osteoporose er en generalisert skjelettsykdom karakterisert ved lav beinmasse og ødelagt mikroarkitektur, hvilket medfører at skjelettet blir tiltakende skjørt og at risikoen for brudd derfor blir større (9).

Måling av beinmasse eller beinmineralitet har en helt sentral plass i diagnostiseringen av osteoporose. Flere metoder er tilgjengelige, men dobbel røntgenabsorpsjonsmetri er den mest anvendte og anses som standardmetoden.

Hensikten med denne studien har vært å undersøke beinmineralitet hos voksne cøliakipasienter på diagnosetidspunktet før

de har startet behandling med glutenfri kost. Samtidig har vi undersøkt ulike parametere for kalsiumstoffsifte inklusive vitamin D-metabolitter og PTH og studert sammenhengen mellom disse parametrene og beinmineralitet i denne pasientgruppen.

## Materiale og metode

I en tiårsperiode fra 1995 til 2005 har i alt 118 voksne (20 år og eldre) pasienter fått diagnosen cøliaki etter utredning ved Aker universitetssykehus. Diagnosen er stilt på grunnlag av påviste forandringer i tynntarmsbiopsier som er tatt i forbindelse med øvre endoskopi. En pasient motsatte seg endoskopi, men er med i undersøkelsen fordi det var tydelige kliniske tegn og høyt titer av IgA-antistoffer mot vevstransglutaminase (anti-tTG). Serologisk testing for cøliaki med måling av anti-tTG og/eller endomysiumantistoffer (EMA) er utført hos alle pasientene. IgA-mangel var til stede hos seks pasienter, og det ble da gjort bestemmelse av IgG-anti-tTG. Demografiske data er vist i tabell 1.

Vår referansepopulasjon for dobbel røntgenabsorpsjonsmetri består av 385 voksne, friske individer bosatt i Oslo. Ingen av dem har lidelser eller bruker medikamenter som kan ha innvirkning på kalsiumstoffsiftet. Utvelgelsen av personer til denne gruppen er tidligere grundig omtalt i en artikkel i Tidsskriftet (10). Pasientens høyde og vekt er målt ved standardiserte metoder. Kroppsmasseindeks (BMI) = vekt/høyde<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

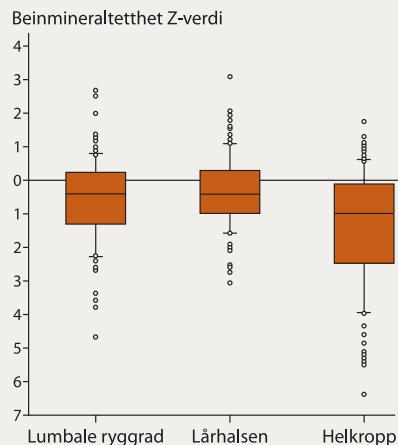
## Måling av beinmineralitet

Beinmineralitet i de lumbale ryggvirvler (L2-L4), lårhalsen og hele skjelettet ble målt med dobbel røntgenabsorpsjonsmetri (Lunar DPX-1, Madison, Wisconsin, USA). Måleresultatene angis som beinmineralinnhold per skannet areal av knokkelen (g/cm<sup>2</sup>). Men ettersom beinmineralitet i stor grad er på-

## ! Hovedbudskap

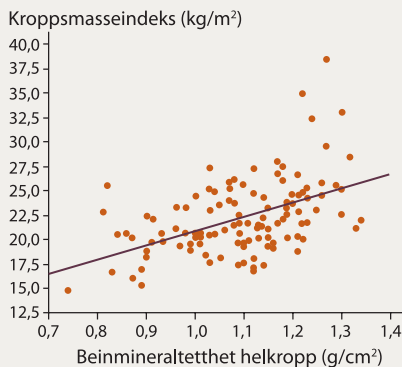
- Mange pasienter med ubehandlet cøliaki har forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet
- Vitamin D-mangel og/eller sekundær hyperparatyroidisme forekommer ofte
- Pasienter med ubehandlet cøliaki har økt forekomst av osteopeni og osteoporose

**Figur 1**



Beinmineraltetthet i de lumbale ryggvirvler (L2-L4), lårhalsen og hele skjelettet uttrykt som Z-verdi (antall standardavvik fra gjennomsnittsverdien for friske kontrollpersoner med samme alder og kjønn). Boksplottene viser 10-, 25-, 50-, 75- og 90-percentiler og ekstremverdier

**Figur 2**



Sammenhengen mellom kroppsmasseindeks og beinmineraltettheten i hele skjelettet ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,0001$ )

virket av alder og kjønn, har vi gjort en omregning til Z-verdi (antall standardavvik fra gjennomsnittsverdien for friske kontrollpersoner med samme alder og kjønn) ved å benytte vår referansepopulasjon. Dette gjør det mulig å sammenlikne beinmineraltetthetsverdier hos individer med forskjellig kjønn og alder. Variasjonskoeffisienten for målinger med dobbel røntgenabsorpsjonsmetri på vårt laboratorium er 1,0% for den lumbale rygggrad, 2,5% for lårhals og 0,7% for helkropp. I overensstemmelse med flere tidligere studier har vi valgt å definere Z-verdier for beinmineraltetthet mellom  $-1$  og  $-2$  som osteopeni og beinmineraltetthet Z-verdier lavere enn  $-2$  som osteoporose (11–13).

**Biokjemiske målinger**

Blodprøver ble tatt ikke-fastende om morgenen og analysert ved Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus. Vitamin D-metabolittene 25-hydroksyvitamin D og 1,25-dihydroksyvitamin D ble målt med kompetitiv radioimmunoassay (RIA) (DiaSorin, USA). PTH ble målt med ikke-kompetitiv immunoluminometrisk assay (Immulite 2000 BPC, USA). Ionisert kalsium ble målt med ionselektiv elektrode (ABL 735, Radiometer, Danmark). Som et estimat for beinnydanning målte vi osteokalsin med kompetitiv luminoimmunoassay (B.R.A.H.M.S., Tyskland) og beinspesifikt alkalisk fosfatase (bALP) med enzymaktivitetsbestemmelse etter immunekstraksjon (Metra Biosystems Inc., USA). Som et estimat for beinresorpsjon målte vi C-terminalt telopeptid av type I-kollagen (ICTP) med kompetitiv radioimmunoassay (RIA) (Orion Diagnostica, Finland).

**Statistiske analyser**

Statistiske forskjeller mellom grupper ble vurdert med t-test. Pearsons korrelasjonskoeffisient ble beregnet for kontinuerlige variabler. P-verdier  $< 0,05$  ble betraktet som signifikant.

**Resultater**

Beinmineraltetthet uttrykt som Z-verdier er vist i figur 1. Sammenliknet med vår refe-

ransepopulasjon var det signifikant reduserte verdier ( $p < 0,001$ ) på alle målte steder i skjelettet og spesielt lave verdier ble funnet ved helkroppsmåling. Beinmineraltetthet på de ulike målesteder var signifikant korrelert ( $r = 0,77-0,83$ ,  $p = 0,0001$ ) med hverandre. Osteoporose (Z-verdi  $< -2$ ) ble påvist hos 43 pasienter (36%), 26 pasienter (22%) hadde osteopeni (Z-verdi  $< -1$  og  $\geq -2$ ). Det var ingen forskjeller mellom kvinner og menn og heller ikke mellom ulike etniske grupper. Kroppsmasseindeks var signifikant korrelert til beinmineraltetthet på alle målte steder ( $r = 0,31-0,48$ ,  $p < 0,01$ ) (fig 2).

I alt hadde 20% (21/103) av pasientene vitamin D-mangel (25-hydroksyvitamin D  $< 30$  nmol/l). Det var ingen sammenheng mellom vitamin D-status og beinmineraltetthet, men pasienter med dårlig vitamin D-status hadde signifikant høyere verdier av PTH (gjennomsnitt (95% konfidensintervall)) (8,8 pmol/l (6,0–11,7) versus 5,7 pmol/l (4,9–6,6),  $p = 0,005$ ) og beinspesifikt ALP (32,5 E/l (25,4–39,5) versus 21,4 E/l (19,6–23,3),  $p = 0,0001$ ) og lavere verdier av ionisert kalsium (1,20 mmol/l (1,17–1,24) versus 1,24 mmol/l (1,23–1,26),  $p = 0,02$ ). Sammenhengen mellom 25-hydroksyvitamin D og PTH er vist i figur 3.

Det var 30% (29/97) av pasientene som hadde sekundær hyperparatyroidisme (PTH  $\geq 7,0$  pmol/l). Forskjeller i beinmineraltetthet og variabler for kalsiumstoffsifte inklusive vitamin D-metabolitter hos pasienter med normal og forhøyet PTH er vist i tabell 2. PTH var signifikant korrelert til Z-verdier for beinmineraltetthet på alle målte steder ( $r = 0,21-0,35$ ;  $p < 0,05$ ) (fig 4).

**Diskusjon**

Vi fant at et stort antall nydiagnostiserte cøliakipasienter hadde vitamin D-mangel og hyperparatyroidisme. I tillegg hadde de lave beinmineraltetthetsverdier på alle målte steder i skjelettet.

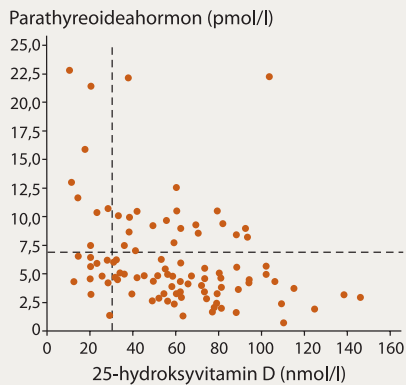
Vitamin D er nødvendig for absorpsjonen av kalsium fra tarmen, og er viktig for opprettholdelsen av kalsium- og fosfatbalansen, slik at skjelettet mineraliseres optimalt. Den viktigste kilden til vitamin D er dannning av vitaminet i huden som følge av soleksponeering, men hos mange har også tilførsel av vitamin D i kosten stor betydning. Pasienter med ubehandlet cøliaki har vitamin D-mangel på grunn av malabsorpsjon (14). Selv om mange av våre pasienter hadde dårlig vitamin D-status, fant vi ingen sammenheng mellom vitamin D og beinmineraltetthet. Dette er i overensstemmelse med en tidligere studie (15).

I vår studie var det mange pasienter med forhøyet PTH-verdi, og det var en nær sammenheng mellom sekundær hyperparatyroidisme og lav beinmineraltetthet. PTH stimulerer frigjøring av kalsium fra skjelettet for å opprettholde normalt serumkalsiumnivå, og som følge av dette skjer det en økt beinnedbrytning. Det er hevdet at bein-

**Tabell 1** Demografiske opplysninger for alle pasientene og separat for kvinner og menn

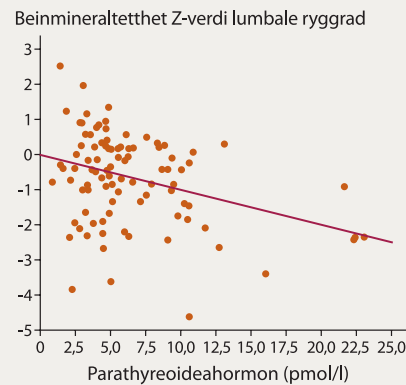
	Alle N = 118	Kvinner n = 93	Menn n = 25
Alder (år) median (spredning)	42,5 (20–87)	42 (20–87)	55 (21–73)
Vekt (kg) gjennomsnitt (spredning)	63,2 (37–111)	60,6 (37–105)	72,9 (54–111)
Høyde (cm) gjennomsnitt (spredning)	168 (154–189)	166 (154–180)	177 (165–189)
Kroppsmasseindeks (kg/m <sup>2</sup> ) gjennomsnitt (spredning)	22,3 (14,9–38,6)	22,1 (14,9–38,6)	23,3 (16,8–33,2)
Etnisk bakgrunn			
Kauasiere	109	89	20
Asiatisk-indisk	7	3	4
Afrikanere	2	1	1
Anti-tTG (negativ/positiv)	5/52	3/41	2/11
EMA (negativ/positiv)	8/53	7/42	1/11

Figur 3



Sammenhengen mellom parathyreoideaehormon (PTH) og 25-hydroksyvitamin D ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,0015$ ). Den øvre referanseverdi for PTH og nedre referanseverdi for 25-hydroksyvitamin D er vist med stiplede linjer

Figur 4



Sammenhengen mellom beinmineraltettheten i den lumbale rygggrad uttrykt som Z-verdi og parathyreoideaehormon (PTH) ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,0006$ )

tap hos cøliakipasienter i hovedsak skyldes sekundær hyperparatyroidisme og PTH kan derfor være en viktig indikator for å avdekke lav beinmineraltetthet i denne pasientgruppen (15, 16). Det er allikevel ikke anbefalt i litteraturen at tilfeldig påvist forhøyet PTH-nivå bør medføre utredning for cøliaki (17).

Osteomalasi kan være en følge av langvarig vitamin D-mangel og kjennetegnes med en forstyrrelse i mineraliseringen av skjelettet (18). I tillegg til kliniske tegn kan man mistenke tilstanden ved avvik av variabler for kalsiumstoffsifte (vitamin D-mangel, høyt PTH-nivå og beinspesifikt ALP, eventuelt lavt serum-kalsiumnivå). For å stille diagnosen må det gjøres histomorfo-metriske analyse av en beinbiopsi etter dobbelt tetrasykliskmerking (19). Dette er ikke blitt gjort hos noen av våre pasienter. Osteomalasi gir også lave beinmineraltetthet ver-

dier ved dobbel røntgenabsorpsjonsmetri og det er viktig å være klar over at slik absorpsjonsmetri ikke er i stand til å skille mellom osteomalasi og osteopeni/osteoporose. Trolig er det mange nydiagnostiserte cøliakipasienter med lave beinmineraltetthetsverdier som har en blanding av osteopeni og osteomalasi.

Vi påviste lave beinmineraltetthetsverdier på alle målte steder og spesielt lave verdier ble funnet ved helkroppsmåling. Dette er forskjellig fra primær osteoporose og styrker derfor en mistanke om at ulike mekanismer eller forhold gjør seg gjeldende. Kroppsmasseindeks er et uttrykk for ernæringsstatus, og mange av våre pasienter hadde lav kroppsmasseindeks. I henhold til WHO's definisjon var det i alt 16 pasienter (14%) som var undervektige (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>). Tidligere undersøkelser har vist at det er en klar sammenheng mellom beinmineraltetthet og kroppsmasseindeks i normal-

befolkningen (20, 21). Det samme fant vi også hos våre cøliakipasienter og vi tror at lave beinmineraltetthetsverdier ved helkroppsmåling i hovedsak skyldes undervekt og dårlig ernæringsstatus i denne pasientgruppen.

Den viktigste faktoren som fører til skjelettforandringer ved cøliaki er sannsynligvis malabsorpsjon. Nyere studier viser imidlertid at den inflammatoriske prosessen i tarm-slimhinnen også kan være viktig i patogenesen (22). Danning av proinflammatoriske cytokiner som interleukin-1 og -6 fører til økt beinnedbrytning gjennom stimulering av osteoklastene.

Den viktigste grunnen til å diagnostisere og behandle osteoporose er å forebygge beinbrudd. Lav beinmineraltetthet er assosiert med økt risiko for brudd. Det er gjort beregninger som viser at den relative risikoen for brudd vil bli fordoblet for hvert kjønns- og aldersspesifikt standardavvik som beinmineraltettheten reduseres (23). Selv om mange pasienter med nydiagnostisert cøliaki har lave beinmineraltetthetsverdier, er det fortsatt usikkert om hele gruppen av cøliakipasienter har økt forekomst av beinbrudd (24).

Hos enkelte pasienter kan lav beinmineraltetthet og osteoporose være den første erkjente manifestasjonen på cøliaki. Dette har reist spørsmålet om alle med påvist lav beinmineraltetthet bør undersøkes for cøliaki. I litteraturen er denne problemstillingen om-diskutert (25, 26). Det er i hovedsak enighet om at det i tillegg til lav beinmineraltetthet bør være andre symptomer og funn som vekker mistanke om cøliaki, før det gjøres serologisk testing (27, 28). Fire av våre pasienter fikk diagnostisert cøliaki etter at det var påvist lav beinmineraltetthet.

I denne studien har vi vist at mange pasienter med nydiagnostisert cøliaki har forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet i tillegg til høy forekomst av osteopeni og osteoporose. Hvilken innvirkning en behandling med glutenfri kost har på disse forhold, blir det viktig å avklare.

Manuskriptet ble godkjent 1.2. 2006.

**Oppgitte interessekonflikter:** Jan Arvid Falch har mottatt honorarer for foredrag og/eller reisebidrag fra firmaer som markedsfører medikamenter for osteoporose i Norge: AstraZeneca, Aventis Pharma, Eli Lilly, Ferring legemidler, MSD, Novo Nordisk, Nycomed Pharma, Organon, Orion og Weifa. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

1. 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.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–51.

**Tabell 2** Beinmineraltetthet, både målte verdier og Z-verdier samt biokjemiske variabler for kalsiumstoffsifte hos pasienter med normalt og forhøyet nivå av parathyreoideaehormon (PTH). Alle resultatene er vist som gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall (KI)

	PTH ≥ 7,0 pmol/l n = 29	PTH < 7,0 pmol/l n = 68	P-verdi
Beinmineraltetthet lumbale rygggrad (g/cm <sup>2</sup> )	1,00 (0,92, 1,08)	1,13 (1,08, 1,17)	0,0036
Beinmineraltetthet lårhalsen (g/cm <sup>2</sup> )	0,84 (0,79, 0,90)	0,93 (0,89, 0,97)	0,0117
Beinmineraltetthet helkropp (g/cm <sup>2</sup> )	1,05 (1,01, 1,10)	1,12 (1,09, 1,15)	0,0209
Z-verdi lumbale rygggrad	-1,17 (-1,65, -0,70)	-0,40 (-0,71, -0,10)	0,0064
Z-verdi lårhalsen	-0,70 (-1,03, -0,36)	-0,11 (-0,39, 0,16)	0,0159
Z-verdi helkropp	-1,86 (-2,57, -1,15)	-1,10 (-1,51, -0,68)	0,0536
25-hydroksyvitamin D (nmol/l)	49,3 (39,0, 59,6)	63,0 (55,6, 70,3)	0,0385
1,25-dihydroksyvitamin D (pmol/l)	155,7 (129,3, 182,2)	132,1 (116,2, 148,0)	Ikke signifikant
Osteokalsin (nmol/l)	3,0 (1,9, 4,0)	2,0 (1,7, 2,1)	0,0025
Beinspesifikt ALP E/l	27,8 (22,2, 33,4)	22,2 (19,9, 24,5)	0,0279
ICTP µg/l	4,6 (4,0, 5,3)	5,0 (3,6, 6,4)	Ikke signifikant
Ionisert kalsium (mmol/l)	1,20 (1,16, 1,23)	1,25 (1,24, 1,26)	0,0001

&gt;&gt;&gt;

3. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 987–95.
4. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–1.
5. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709–19.
6. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 966–72.
7. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 122–8.
8. Walters JR, Banks LM, Butcher GP et al. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995; 37: 220–4.
9. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–50.
10. Falch JA, Meyer HE. Beinmineralitet målt med dobbel røntgenabsorpsjonsmetri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 2299–302.
11. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE et al. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995; 36: 710–4.
12. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2500–6.
13. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P et al. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 145–53.
14. Bianchi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 465–71.
15. Selby PL, Davies M, Adams JE et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 652–7.
16. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O et al. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 274–80.
17. Jorde R, Saleh F, Sundsfjord J et al. Celiac disease in subjects with secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 178–82.
18. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014–31.
19. Melsen F, Mosekilde L. The role of bone biopsy in the diagnosis of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am* 1981; 12: 571–602.
20. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160–9.
21. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567–73.
22. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S 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* 1998; 93: 413–8.
23. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–9.
24. Compston J. Is fracture risk increased in patients with coeliac disease? *Gut* 2003; 52: 459–60.
25. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393–9.
26. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 141–4.
27. Sanders DS, Patel D, Khan FB et al. Case-finding for adult celiac disease in patients with reduced bone mineral density. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 587–92.
28. James SP. This month at the NIH: Final statement of NIH Consensus Conference on celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 6.