

# TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NUTRICIÓN Y CIENCIAS DE LOS ALIMENTOS

## **"Impacto de la dieta sin gluten sobre la composición corporal de población infantil con Enfermedad Celíaca"**

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA e INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y  
TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS "José Mataix Verdú"



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

Rocío Bonillo León,

Dirigida por:

Dra. María Teresa Nestares Pleguezuelo  
Dr. Carlos de Teresa Galván

Granada 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Rocío Bonillo León  
ISBN: 978-84-1195-015-2  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84498>





*“Ningún problema puede ser resuelto en el mismo nivel de conciencia que en el que se creó”*

(ALBERT EINSTEIN)

# AGRADECIMIENTOS

## **AGRADECIMIENTOS**

Todavía me cuesta creer que esté escribiendo estas líneas, ya que esto supone que, después de tantos años de esfuerzo, sacrificio, trabajo y dedicación, finalmente, he conseguido acabar aquello a lo que me lancé sin pensarlo demasiado. Este logro supone una superación y un orgullo personal tanto para mí como para los que han confiado desde el principio, que este camino, tendría un fin. Gracias ante todo a Teresa Nestares, mi tutora y la directora del proyecto. Ella me ofreció no solo realizar mi tesis, si no también comenzar mi carrera profesional en algo que me había fascinado desde pequeña: investigación pediátrica. Me enorgullece haber llegado a cumplir mi sueño y, en parte, se lo debo a ella por haber confiado en mí para llevar a cabo este proyecto que hoy, por fin, da sus frutos. A mi director de tesis, Carlos de Teresa, por su labor excelente como médico deportivo y por apoyarme desde el inicio a afrontar este sueño. Al departamento de fisiología animal, y en especial a Jorge, Javier y Marta por haberme ayudado y enseñado la parte de técnicas de laboratorio y estadística que necesitaba.

Pero por encima de todo, le doy las GRACIAS a mis padres y a mi hermana. Sin ellos y su apoyo esto habría quedado en intento en más de una ocasión, tantas como veces me ha costado llevar para adelante este proyecto junto a mi trabajo. Esos días en los que estaba a punto de tirar la toalla y en los que siempre han tenido palabras de ánimo, comprensión y apoyo para que no lo hiciera. Soy muy afortunada por tenerlos en mi vida. Gracias por inculcarme desde pequeña los valores de esfuerzo, dedicación y trabajo duro y constante. A mis sobrinos, porque son capaces de alegrar el peor de mis días con solo un abrazo y porque me motivan a ser un ejemplo para ellos.

A mi abuela, porque sabía que conseguir esto le iba a hacer sentir un orgullo enorme, y tener la suerte de tenerla a mi lado con 96 años, me ha ayudado a no rendirme, porque sabía que merecería la pena todo esto por el simple hecho de ver su cara de orgullo y su sonrisa cuando la finalizara.

A mis padrinos, por las charlas y consejos que siempre han tenido para darme y que he valorado mucho.

A Paco por enseñarme a confiar en mí y a que fuera consciente de todo lo que puedo conseguir, cuando yo no era capaz de verlo. Gracias, porque hoy soy la Rocío que soy gracias a tu ayuda y el aprendizaje que he tenido contigo. Y, por supuesto, gracias a mis amigos, que

por suerte sois muchos los que me habéis apoyado, ayudado y levantado las veces que me he venido abajo y me ha superado la presión como, solo vosotros, sabéis.

A Eva, Jose, Pablo, y en general, a los que, día a día, habéis estado ahí dándome ánimos, apoyo y ofreciéndome toda la ayuda que necesitara para que pudiera terminar esto, sin importar la hora o el momento.

A Rafa y Hatim, porque desde el principio se ofrecieron a ayudarme para que pudiera finalizarla cuanto antes y han sido de gran ayuda durante todo el proceso.

A Mireia, porque es la persona que mejor me ha podido entender en todo este camino.

Y, por supuesto, a todos los que no estáis aquí nombrados, pero me habéis apoyado, animado y confiado en mi a lo largo de este proyecto, sobre todo a las excelentes personas que han entrado en mi vida en este último año, pero no habéis dudado en ayudarme y confiar en mi igual o más que los han estado siempre. Incluso, dar las gracias a aquellos que creyeron que en algún momento todo esto me superaría y lo dejaría, porque de alguna forma también me habéis dado fuerzas para demostrarme que puedo conseguir lo que me proponga, a pesar de todas las adversidades que se presenten.

Por todo ello, este trabajo no es solo mío, sino también de todos vosotros.

GRACIAS.

# RESUMEN

## **RESUMEN**

La enfermedad celíaca (EC) es una patología autoinmune crónica causada por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles. El único tratamiento disponible en la actualidad es el seguimiento de una Dieta sin Gluten (DSG) de forma estricta e indefinida, aunque una buena adherencia a ella puede resultar complicada. Una dieta equilibrada es esencial para promover un estado de salud óptimo, sobre todo en niños en edad de crecimiento, evitando así posibles déficits nutricionales. Por tanto, tanto la mala adherencia como la mala calidad de la DSG en niños con EC puede tener consecuencias graves para su desarrollo y, más concretamente, su composición corporal y salud ósea. Por ello, es importante fomentar una dieta equilibrada y variada desde la infancia, que contemple una amplia variedad de nutrientes para satisfacer sus necesidades durante su crecimiento, junto con un seguimiento riguroso e ininterrumpido de la DSG.

El objetivo de este estudio ha sido valorar el papel de la calidad de la DSG consumida por niños celíacos sobre su composición corporal y estatus óseo. Para ello se han estudiado 59 niños con EC y 40 niños sanos controles. Los niños con EC se dividieron en dos grupos según el tiempo que llevaban consumiendo la DSG  $\geq 18$  meses o  $< 18$  meses. Todos los participantes se sometieron a evaluaciones de composición corporal y densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) y se les pidió que completaran cuestionarios dietéticos, de calidad de vida, adherencia a la DSG y actividad física (AF).

Los hallazgos del presente estudio evidenciaron que los niños con EC muestran un menor consumo de proteína, AGM e hidratos de carbono complejos y fibra, pero mayor consumo de grasas saturadas que los niños sanos. Además, el patrón alimentario celíaco muestra un consumo reducido en determinados micronutrientes como hierro, fósforo, magnesio, zinc y folato. Además, los niños celíacos tenían un menor peso corporal, masa magra, contenido mineral óseo y puntuación Z-score óseo que los niños sanos, incluso después de ajustar las posibles variables confusoras como la edad, el sexo y el tiempo de seguimiento de la DSG. Sin embargo, entre los niños con EC, aquellos que dedicaron más tiempo a una AF vigorosa mostraron una mayor masa magra y DMO, independientemente del tiempo que habían seguido la DSG. Además, una mejor adherencia a la Dieta Mediterránea se asoció con una mayor puntuación Z-score óseo. La masa magra se encontró estrechamente relacionada con la DMO y explicó de forma independiente el 12% de su

variabilidad. Estos hallazgos sugieren la importancia de monitorizar correctamente el estilo de vida en niños con EC en cuanto a hábitos dietéticos y niveles de AF para mejorar la masa magra y, en consecuencia, la calidad ósea de dicha población.

En conclusión, una DSG nutricionalmente adecuada y balanceada, con un perfil dietético saludable, junto a realización de AF vigorosa pueden tener un efecto positivo en la composición corporal y la salud ósea en niños con EC, lo que destaca la importancia de promover estos hábitos saludables en esta población. Es necesario seguir investigando en esta área para comprender mejor los mecanismos subyacentes y diseñar intervenciones efectivas que promuevan la salud ósea en niños con EC.

## **SUMMARY**

Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune condition induced by the ingestion of gluten and related prolamins in genetically vulnerable individuals. The sole available treatment is a strict and lifelong gluten-free diet (GFD), which can be challenging to adhere to. In children, maintaining a balanced diet is essential for optimal health to avoid growth difficulties. Poor compliance and quality of the GFD in development age children with CD can have severe consequences for their growth and, specifically, for their body composition and bone health. Thus, ensuring that children with CD are consuming a balanced and varied diet that meets their nutritional needs during growth is critical, in addition to adhering strictly and continuously to the GFD.

This study's purpose was to evaluate the impact of GFD quality on body composition and bone status among children with CD. The study involved 59 children with CD and 40 healthy children. Children with CD were divided into two groups based on their adherence to the GFD:  $\geq 18$  months or  $< 18$  months. All participants underwent assessments of body composition and bone mineral density (BMD) using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and provided dietary, quality life, GFD adherence and physical activity (PA) questionnaires.

The study's results revealed that children with CD show lower intakes of protein, MGA and complex carbohydrates and fiber, but higher intakes of saturated fats than healthy children. In addition, the celiac dietary pattern shows reduced intake of certain micronutrients such as iron, phosphorus, magnesium, zinc and folate. Moreover, CD children had less body weight, lean mass, bone mineral content, and BMD Z-score than healthy children, even after accounting for possible confounding factors such as age, sex, and GFD follow-up time. However, children with CD who engaged in more intense forms of PA showed greater lean mass and BMD levels, irrespective of their adherence time to the GFD. Additionally, higher adherence to the Mediterranean Diet was linked to a higher BMD Z-score. A strong correlation was found between lean mass and BMD, with lean mass explaining 12% of the variability in BMD. Taken together, these results suggest that it is crucial to track children with CD's lifestyle habits, including their diet and PA levels, to enhance their lean mass and, therefore, their bone health.

In conclusion, adhering to a nutritionally adequate GFD with a healthy dietary profile, combined with vigorous PA, can positively affect body composition and bone health in children with CD. Given these findings, it is critical to promote these healthy habits in this population, highlighting the significance of further research in this area to better understand the underlying mechanisms and design effective interventions to improve bone health in children with CD.

# ÍNDICE

## ÍNDICE

<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>25</b>
1.1. Enfermedad Celíaca.....	25
1.1.1. Definición de la Enfermedad Celíaca .....	<b>25</b>
1.1.2. Historia de la Enfermedad Celíaca.....	<b>26</b>
1.1.3. Epidemiología de la Enfermedad Celíaca .....	<b>30</b>
1.1.4. Clínica de la Enfermedad Celíaca .....	<b>34</b>
1.1.4.1. Enfermedad celíaca sintomática .....	35
1.1.4.2. Enfermedad celíaca asintomática .....	35
1.1.4.2.1. Enfermedad celíaca silente .....	35
1.1.4.2.2. Enfermedad celíaca latente.....	36
1.1.4.2.3. Enfermedad celíaca potencial .....	36
1.1.4.2.4. Enfermedad celíaca refractaria .....	36
1.1.4.3. Deficiencias nutricionales a consecuencia de la malabsorción intestinal en pacientes celíacos.....	40
1.1.5. Enfermedades asociadas a la Enfermedad Celíaca .....	<b>42</b>
1.1.6. Etiopatogenia de la Enfermedad Celíaca .....	<b>44</b>
1.1.6.1. Factores genéticos.....	44
1.1.6.1.1. Gen HLA-DQ2.....	45
1.1.6.1.2. Gen HLA-DQ8.....	46
1.1.6.1.3. Genes No-HLA.....	46
1.1.6.2. Factores medioambientales .....	47
1.1.6.2.1. El gluten.....	47
1.1.6.2.2. Otros factores ambientales .....	48
1.1.7. Inmunopatogénesis de la Enfermedad Celíaca.....	<b>51</b>
1.1.7.1. Respuesta inmune adaptativa .....	52
1.1.7.2. Respuesta inmune innata.....	54
1.1.8. Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca.....	<b>55</b>
1.1.8.1. Serología.....	56
1.1.8.1.1. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATG).....	56
1.1.8.1.2. Anticuerpos Anti-endomisio (AAE).....	57
1.1.8.1.3. Anticuerpos desaminados de Anti-gliadina (AAG) .....	57
1.1.8.2. Genética.....	58

1.1.8.3. Biopsia intestinal .....	59
1.1.9. Tratamiento de la Enfermedad Celíaca: la Dieta Sin Gluten .....	<b>61</b>
1.1.9.1. Calidad de la DSG.....	63
1.1.9.2. Dificultades en el seguimiento de la DSG.....	66
1.2. Composición corporal y Enfermedad Celíaca.....	69
1.2.1. Composición corporal en pacientes celíacos.....	<b>69</b>
1.2.2. Metabolismo óseo .....	<b>74</b>
1.2.2.1. Medida de la DMO .....	75
1.2.3. DMO en pacientes celíacos.....	<b>77</b>
1.2.2.1. Causas de baja DMO en pacientes celíacos .....	77
1.2.2.2. Consecuencias de DMO en niños con EC .....	81
1.3. Dieta Mediterránea y Enfermedad Celíaca .....	84
1.3.1. Dieta Mediterránea .....	<b>84</b>
1.3.2. Efectos de la Dieta Mediterránea y DSG en pacientes celíacos.....	<b>86</b>
1.4. Actividad Física, DMO y EC.....	89
<b>2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>94</b>
<b>3.MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>97</b>
3.1. Población de estudio .....	97
3.2. Valoración clínica y datos sociodemográficos.....	99
3.3. Valoración bioquímica.....	100
3.4. Valoración de la composición corporal .....	101
3.4.1. Antropometría .....	<b>101</b>
3.4.2. DXA .....	<b>101</b>
3.5. Valoración dietética .....	103
3.5.1. Registro de consumo de alimentos 24h.....	<b>103</b>
3.5.2. Frecuencia de consumo de alimentos .....	<b>104</b>
3.5.3. Adherencia a la Dieta Mediterránea (KIDMED) .....	<b>104</b>
3.5.4. Adherencia a la Dieta Sin Gluten (Test de Leffler) .....	<b>105</b>
3.6. Valoración de hábitos de vida .....	106
3.6.1. Cuestionario de Actividad Física (IPAQ) .....	<b>106</b>
3.6.2. Cuestionario CD-QOL: Calidad de vida de pacientes con EC. ....	<b>106</b>
3.7. Estudio y análisis de las variables.....	107
3.8. Financiación.....	108
3.9. Limitaciones del estudio.....	109

3.10. Responsabilidades éticas .....	110
<b>4.RESULTADOS .....</b>	<b>112</b>
4.1. Población de estudio .....	112
4.2. Evaluación nutricional .....	115
4.3. Composición corporal .....	118
4.4. Bioquímica y Metabolismo óseo .....	121
4.5. Actividad física y composición corporal .....	124
<b>5.DISCUSIÓN .....</b>	<b>129</b>
5.1. Características de la población de estudio.....	129
5.2. Evaluación nutricional .....	130
5.3. Composición corporal y densidad mineral ósea .....	134
5.4. Metabolismo óseo.....	138
5.5. Actividad física.....	139
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>143</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>146</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>179</b>
8.1. Información del proyecto.....	179
8.2. Consentimiento informado del proyecto.....	181
8.3. Cuestionarios.....	182
8.3.1. IPAQ .....	182
8.3.2. KIDMED .....	185
8.3.3. Versión en español de la encuesta CD-Quality of Life Survey (CD-QOL) .....	186
8.3.4. Recordatorio dietético 72h.....	187
8.3.5. Test de Leffler .....	192
8.3.6. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ).....	194
8.4. Resultados DXA .....	195

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Prevalencia de EC en los diferentes continentes y países.

**Figura 2:** Incidencia de EC en el S.XXI.

**Figura 3.** Epidemiología de la EC: modelo iceberg.

**Figura 4:** Formas de sintomatología de la EC más características en función de la edad del paciente.

**Figura 5.** Manifestaciones extradigestivas asociadas a la EC.

**Figura 6.** Problemas asociados a las deficiencias nutricionales provocadas por la EC.

**Figura 7.** Enfermedades asociadas a la EC.

**Figura 8.** Haplotipo HLA-DQ2 en cis (izquierda) y trans (derecha).

**Figura 9.** Patogénesis de la EC.

**Figura 10.** Respuesta inmune adaptativa de la EC.

**Figura 11.** Respuesta inmune innata de la EC.

**Figura 12.** Diagnóstico de la enfermedad celíaca.

**Figura 13.** Test de sensibilidad y especificidad de la EC.

**Figura 14.** Grupo de alimentos con y sin gluten.

**Figura 15.** Proporción de pacientes celíacos con sintomatología en base a la edad y adherencia a la DSG.

**Figura 16.** Curvas de los valores de referencia de peso, talla e IMC en niños.

**Figura 17.** Consecuencias de la DSG en el IMC de niños celíacos de niños italianos y americanos.

**Figura 18.** Posibles mecanismos implicados en la desmineralización ósea en la EC.

**Figura 19.** Hormonas que participan en la formación y resorción ósea.

**Figura 20.** Niveles séricos de 25 (OH) vitamina D3 y hormona paratiroidea en niños con EC detectada mediante cribado comparados con controles emparejados y niños con EC y DSG comparados con controles emparejados en el momento del DXA.

**Figura 21.** Comparación de la DMO entre pacientes con DSG estricta y no estricta.

**Figura 22.** Representación de la pirámide alimentaria típica de la Dieta Mediterránea.

**Figura 23.** La pirámide mediterránea de la DSG: un estilo de vida sin gluten.

**Figura 24.** Potenciales mecanismos de la AF en la angiogénesis y osteogénesis.

**Figura 25.** Diagrama de la población de estudio.

**Figura 26.** Distribución por sexos del grupo de EC.

**Figura 27.** Distribución por sexos del grupo control.

**Figura 28.** Tiempo de seguimiento de la Dieta Sin Gluten de sujetos con Enfermedad Celíaca (%).

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Principales diferencias entre las diversas formas clínicas de presentación de EC.

**Tabla 2.** Características generales de la población de estudio por grupos de edad y sexo.

**Tabla 3.** Nivel de actividad física, adherencia a la Dieta Mediterránea de la población de estudio, calidad de vida y seguimiento de la DSG durante más o menos de 18 meses del grupo celíaco.

**Tabla 4.** Diferencias en la ingesta dietética de macronutrientes en base a las IDR entre los grupos de estudio.

**Tabla 5.** Diferencias en la ingesta dietética de micronutrientes en base a las IDR entre los grupos de estudio.

**Tabla 6.** Diferencias en la frecuencia de consumo de alimentos en la población de estudio.

**Tabla 7.** Resultados de la evaluación de la composición corporal de los sujetos participantes en el estudio.

**Tabla 8.** Resultados del análisis de regresión escalonada para evaluar la asociación independiente de la composición corporal por el Z-score de los niños con Enfermedad con edad y sexo (Modelo 1), masa libre de grasa (Modelo 2) y adherencia a la Dieta Mediterránea (Modelo 3).

**Tabla 9.** Resultados del análisis de regresión lineal para evaluar la asociación de la adherencia a la Dieta Mediterránea en la composición corporal y estatus óseo en niños con Enfermedad Celíaca.

**Tabla 10.** Diferencias en las variables bioquímicas estudiadas en suero relacionadas con el metabolismo óseo en la población de estudio.

**Tabla 11.** Diferencias en el perfil lipídico y la glucemia en suero de la población de estudio.

**Tabla 12.** Resultados de la regresión lineal realizada para evaluar la posible asociación del porcentaje de energía procedente de alimentos ultraprocesados con respecto al perfil lipídico y la composición corporal en niños celíacos.

**Tabla 13.** Resultados del análisis de regresión lineal para explorar la asociación de la Actividad Física y la composición corporal en niños con Enfermedad Celíaca.

**Tabla 14.** Resultados de la composición corporal y estatus óseo en base al nivel de actividad física (moderada o vigorosa) realizada por el grupo de niños con Enfermedad Celíaca.

**Tabla 15.** Regresión lineal que evalúa la asociación entre el tiempo de sedentarismo y la composición corporal y estatus óseo en niños con Enfermedad Celíaca.

**Tabla 16.** Diferencias en la adherencia a la Dieta Mediterránea, ingesta de Energía y macronutrientes y consumo de Alimentos Ultraprocesados según el cumplimiento o no de recomendaciones de Actividad Física del grupo de niños con Enfermedad Celíaca.

## **ÍNDICE DE IMÁGENES**

**Imagen 1.** Fotografía de una niña celíaca antes y después de una dieta con exclusión de trigo durante 3 meses.

**Imagen 2.** Diferencia entre las vellosidades intestinales del caso control (A) y el paciente celíaco (B) a través de microscopía óptica.

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

Aa: Aminoácidos

AAE: Anti-Endomisio

AATG: Anticuerpos Anti-Transglutaminasa tisular

AAG: Anticuerpos Anti-gliadina

Ac: Anticuerpos

AF: Actividad física

AOVE: Aceite de oliva virgen extra

AUP: Alimentos ultraprocesados

CG: Carga glicémica

CMO: Cantidad mineral ósea

CPA: Células presentadoras de antígenos

DH: Dermatitis herpetiforme

DMI: Diabetes mellitus tipo I

DMO: Densidad mineral ósea

DS: Desviación estándar

DSG: Dieta sin gluten

DXA: Absorciometría dual de rayos X

EAI: Enfermedad autoinmune

EC: Enfermedad Celíaca

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

ETTG: Enzima transglutaminsa tisular

FFQ: Frecuencia de consumo de alimentos

GH: Hormona de crecimiento

GIP: Péptido inmunogénico del gluten

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IDR: Ingesta diaria recomendada

IFN- $\gamma$ : interferón gamma

Ig A: Inmunoglobulina A

Ig G: Inmunoglobulina G

Ig E: Inmunoglobulina E

IG: Índice glucémico

IL: Interleucina

INYTA: Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos

IMUDS: Instituto Mixto Universitario de Deporte y Salud

HLA: (Human Leukocyte Antigen) Complejo mayor de histocompatibilidad

LFIA: Inmunoensayo de flujo lateral

LIE: Linfocitos intraepiteliales

MG: Masa grasa

MiRNA: microRNA

MLG: Masa libre de grasa

NK: Células “natural killers”

PHV: Velocidad de altura máxima (peak height velocity)

PTH: Hormona paratiroidea

PSG: Productos sin gluten

RCT: Receptor de células R

RIA: Respuesta inmune adaptativa

RII: Respuesta inmune innata

ROS: Especies reactivas de oxígeno

# ANTECEDENTES

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1. Enfermedad Celíaca

#### 1.1.1. Definición de la Enfermedad Celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC) es una patología sistémica crónica multifactorial de carácter autoinmune que está desencadenada por el gluten, provocando la activación del sistema inmune en personas genéticamente predispuestas (Paul et al., 2019). La sintomatología más evidente y común es la inflamación y atrofia de las vellosidades intestinales del duodeno, aunque se relaciona con otras diversas manifestaciones clínicas como anemia, fatiga o dermatitis herpetiforme, entre otras (Alkalay 2020; Ramírez-Sánchez et al., 2020). Esta atrofia provoca que las vellosidades intestinales sean más cortas de lo normal y estén embotadas debido a un agrandamiento de las criptas, o directamente en los casos más graves, no se observa existencia de estas criptas, lo que disminuye considerablemente la superficie de absorción de nutrientes a nivel intestinal (Stamnaes et al., 2015).

“Gluten” es el término referido a las proteínas que componen algunos cereales, como el trigo, el centeno y la cebada. Usualmente, también se suelen incluir en el grupo de las proteínas capaces de activar la respuesta inmune de los pacientes celíacos. Las aveninas, procedentes de la avena, son proteínas que *per sé* no tienen esa capacidad, aunque solo pueden tolerar pequeñas cantidades de estas proteínas ya que en ocasiones presentan secuencias de aminoácidos (Aa) reconocidas también por el sistema inmune de estos pacientes y, además, habitualmente están contaminadas por cereales inductores de la enfermedad, por lo que suele excluirse directamente de la dieta al igual que el resto de cereales (Arentz-Hansen et al., 2004; Spector-Cohen et al., 2019). El kamut y la espelta también tienen la capacidad de activar al sistema inmune, por lo que deben ser eliminados de la dieta de los celíacos al igual que los anteriores (Moscoso et al., 2015).

La eliminación de forma completa y mantenida del gluten de la alimentación de personas con EC es el único tratamiento posible en la actualidad, provocando generalmente una recuperación de la mucosa intestinal y evitando así los posibles efectos adversos de salud provocados por la enfermedad (Caio et al., 2019; Lindfors et al., 2019).

### 1.1.2. Historia de la Enfermedad Celíaca

Según la etiología de la palabra, el término “celiaquía” procede de la palabra latina *coeliacus* (vientre) y de la palabra griega *koliakos* (intestino).

La EC fue descrita por primera vez por Areteo de Capadocia en el siglo II d.C., en la época imperial romana. Este médico estaba enfocado en el estudio de las causas y síntomas de enfermedades agudas y crónicas, y observó una afección asociada a un abdomen prominente, la que definió como “koliakos” (que significa “*aquellos que sufren del intestino*”) y la describió como una enfermedad que se caracterizaba por la “*eliminación de alimentos sin digerir, acompañada por debilidad y emaciación del paciente*” (López, 1985). Su teoría era que, al igual que el calor del sol era necesario para la formación y maduración de los frutos de los árboles, el “*calor natural*” del estómago (como él lo denominó), era indispensable para que la cocción de los alimentos permitiera su posterior absorción (Paveley, 1988).

Sin embargo, la EC no fue descrita como tal de forma oficial hasta 1988, cuando el médico Samuel Gee la definió como una enfermedad caracterizada por una indigestión crónica con presencia de heces blandas, con poco olor y con un color muy llamativo en determinadas ocasiones, como si se hubiera llevado a cabo un proceso de putrefacción en vez de un proceso de digestión de los alimentos ingeridos (Dowd et al., 1974). Él fue el primero que comenzó a hacer referencia a diversas y acertadas características de la EC que no se han demostrado hasta mediados del s. XX, en las que sugería que el gluten de la dieta podía estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad, el amplio espectro de posibles presentaciones de la enfermedad y la afección intestinal que provocaba en los pacientes (Ortigosa del Castillo, 2008). De hecho, fue el primero que pudo confirmar la relación concreta de la ingesta de gluten como agente inductor de la enfermedad, así como que el espectro de edades a las que podía afectar era muy variado, afectando principalmente a niños de corta edad y provocando debilidad general en los pacientes que la padecían como consecuencia de una pérdida de peso y desnutrición que provocan las diarreas crónicas (Ciclitira, 2003).

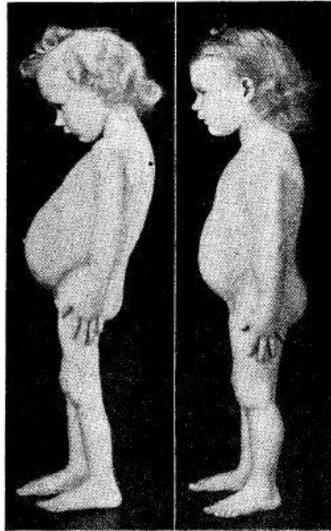
En 1924, Sydney Valentine Haas acotó aún más el tipo de alimentos que podrían estar ligados con el desarrollo la enfermedad. Sydney observó que la ingesta de

determinados alimentos que contenían hidratos de carbono, producía fuertes diarreas al paciente con presencia de grasas, aunque éste no ingiriera ningún tipo de grasa contenida en los alimentos que consumía a través de su dieta. A raíz de ello, realizó un estudio en el que pudo comprobar la mejoría de dicha sintomatología en ocho niños tras instaurarles una dieta a base de plátano en la que excluyó el pan, los cereales y los azúcares (Guandalini et al., 2014).

Cuatro años más tarde, Guido Fanconi fue el pionero en advertir sobre la posibilidad de una relación directa de la enfermedad y la existencia de determinados desórdenes metabólicos, tales como la acidosis metabólica, la hipocalcemia y el déficit de vitamina C en niños afectados por la EC (Macrae, 1931).

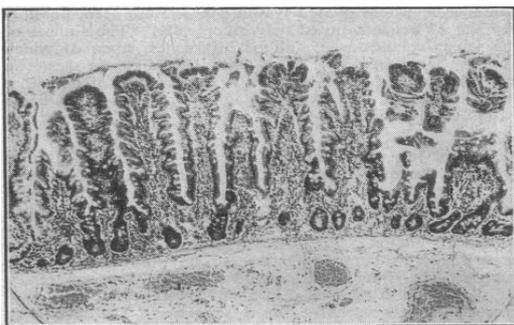
Sin embargo, a mediados del siglo XX fue cuando se produjo uno de los descubrimientos más relevantes en cuanto al avance en el conocimiento de la EC se refiere: Willen Karel Dicke, en la exposición de su tesis doctoral (Dicke, 1950), fue el primero en confirmar la aplicación de la dieta sin gluten (DSG) como tratamiento efectivo de la enfermedad. Dicke pudo demostrar una mejoría significativa de forma evidente de los síntomas que padecía un grupo de niños celíacos en cuanto se les excluían de la dieta cereales como el trigo, el centeno y la avena, así como una reaparición de la sintomatología expuesta en cuanto volvían a introducirles de nuevo estos cereales (Dicke et al, 1953).

Unos años más tarde, comprobaron que el efecto tóxico de estos cereales estaba ligado a la fracción proteica de los mismos, denominada gluten, y que dicha fracción era la que estaba directamente asociada con una malabsorción de las grasas a nivel intestinal y provocaba, como consecuencia, la presencia de grasas en las heces de los pacientes, lo que años antes ya había sugerido Sydney (Dicke et al, 1953). Este estudio fue apoyado, paralelamente, por una investigación llevada a cabo por Charlotte Anderson, quien confirmó que las proteínas relacionadas con el desarrollo de la enfermedad (gluten) provocaban además un daño en la mucosa intestinal de los pacientes que la padecían, así como una distensión abdominal propia de la enfermedad (Imagen 1) (Anderson et al., 1952).

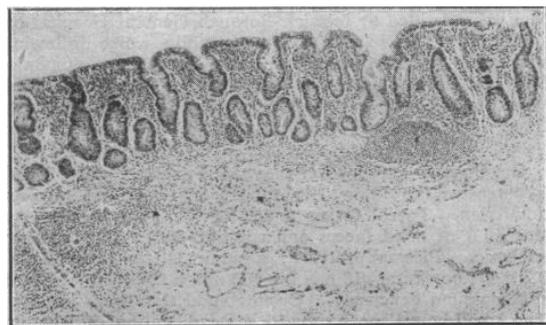


**Imagen 1.** Fotografía de una niña celíaca antes y después de una dieta con exclusión de trigo durante tres meses. Imagen adaptada de Anderson et al., 1952.

Al año siguiente, el Dr. Británico John W. Paulley durante la operación de un paciente celíaco, pudo observar una inflamación evidente de la mucosa del intestino delgado, lo que indicaba la pérdida de las microvellosidades (Imagen 2) del intestino delgado como otra consecuencia de la enfermedad. De hecho, pudieron incluso certificar la recuperación de éstas tras la aplicación de la DSG sobre el paciente durante un determinado tiempo (Paulley, 1954).



Caso A (x50)



Caso B (x50)

**Imagen 2.** Imágenes originales del artículo redactado por el Dr. Paulley. Diferencia entre las vellosidades intestinales del caso control (A) y el paciente celíaco (B) a través de microscopía óptica (Paulley, 1954).

Sin embargo, no fue hasta 1977 cuando Suliman y Hassan publicaron el primer caso de EC en Sudan a cuatro niños que padecían en común diarrea, inflamación abdominal, esteatorrea y pérdida de peso (Suliman et al., 1977).

Como resultado de todos los conocimientos adquiridos sobre la EC durante la primera mitad del siglo XX, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) (Husby et al., 2012) realizó una mesa redonda en 1990 para aunar la interpretación de todas las manifestaciones clínicas que se habían asociado a la EC hasta la fecha. Además, se determinaron qué tipo de pruebas permitirían detectar la sintomatología de la misma de una forma precoz. Las conclusiones obtenidas de la reunión afianzaron las bases teóricas para el diagnóstico de la EC. Además, dos años más tarde, el profesor Marsh y su equipo sugirieron que la enfermedad afectaba en diferentes grados de lesión duodenal, por lo que establecieron 4 estadios diferentes de ella, del I al IV, según la gravedad del paciente, donde Marsh I reflejaría cambios mínimos y Marsh IV graves lesiones intraepiteliales (Marsh, 1993).

Desde entonces y aun habiendo avanzado enormemente en el conocimiento de las causas y síntomas característicos de la EC, el tratamiento sigue basándose en una eliminación estricta e ininterrumpida del gluten de la dieta del paciente. Sin embargo, es difícil mantener una dieta exenta de gluten de por vida. Los pacientes suelen terminar ingiriendo alimentos con gluten o contaminados con él, normalmente por error, aunque también de forma consciente, por lo que las consecuencias de la enfermedad suelen acarrear diversos y, en ocasiones, graves problemas de salud a lo largo su vida (O’Leary et al., 2002; Lee et al., 2003).

### 1.1.3. Epidemiología de la Enfermedad Celíaca

La EC es una patología global que afecta a pacientes de cualquier edad y sexo. Sin embargo, esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 2:1 (Polanco, 2014; Jansson-Knodell et al., 2019; Alkalay, 2020). Es la patología autoinmune más común y, aunque siempre ha predominado más en la parte Norte y Este de Europa, la EC ya está reconocida como una enfermedad en auge a nivel mundial (Singh et al., 2018; Lindfors et al., 2019).



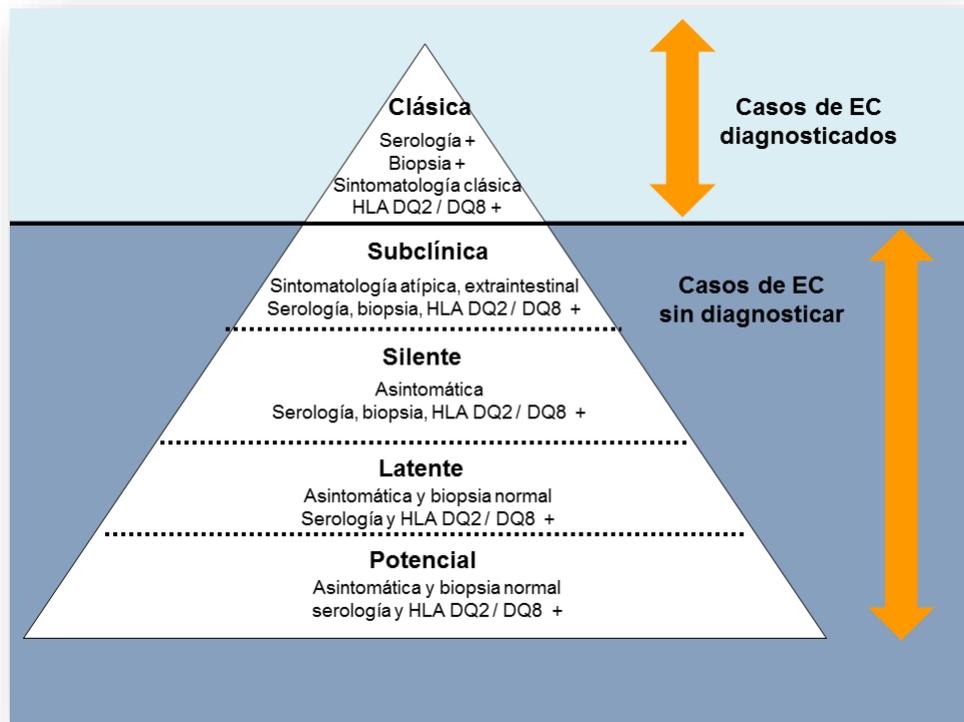
**Figura 1:** Prevalencia de EC en los diferentes continentes y países (King et al., 2020).



**Figura 2:** Incidencia de EC en el S.XXI (King et al., 2020).

La prevalencia actual de la EC es en torno al 1% en la población general (Nardecchia et al., 2019; Paul et al., 2019; Alkalay, 2020; Catassi et al., 2022), aunque se calcula que alcanza hasta un 1,4% de acuerdo a test serológicos y 0,7% si tenemos en cuenta sólo los diagnósticos basados en biopsia intestinal (Glissen-Brown et al., 2018; Singh et al., 2018; Lebwohl et al., 2021). Los datos de incidencia de EC más recientes (King et al., 2020) muestran valores de (por cada 100.000 habitantes): 17,4 mujeres y 7,8 hombres siendo 21,3 niños y 12,9 adultos. Además, se estima que la incidencia sea el triple en 2050 (West et al., 2014). No obstante, como ya hemos comentado, el infradiagnóstico se estima muy elevado (Murch, 2016). Su causa puede ser debida a que, aunque tradicionalmente la sintomatología de la enfermedad suele estar relacionada con problemas digestivos, en realidad es muy diversa y, en ocasiones, ausente (Murch, 2016; Lebwohl et al., 2021). Además, puede desarrollarse a cualquier edad, incluso en población geriátrica (Collin et al., 2018), llegando a ser incluso un 20% los pacientes diagnosticados en esta etapa (Ludvigsson et al., 2013).

Un estudio realizado hace unos años mediante el registro REPAC, aportó unas cifras de prevalencia de la EC mucho más elevadas de las esperadas: casi 8/1000 recién nacidos vivos (1:126 niños) (Cilleruelo et al., 2014). De hecho, hace ya casi dos décadas que la profesora Anne Ferguson utilizó una representación de un iceberg como símil comparativo, en el que se observaba claramente la diferencia entre la población de enfermos celíacos diagnosticados y no diagnosticados. Desde entonces, la epidemiología de la EC se ha conceptualizado por un modelo denominado *“modelo iceberg de la EC”* (West et al., 2007). Con este modelo buscaba representar de forma gráfica la cantidad de casos de pacientes celíacos diagnosticados (parte visible del iceberg), representado en la Figura 3 (Catassi et al., 1994), con respecto al gran número de casos de pacientes que se estima que padecen la EC, pero aún no la tienen diagnosticada (representado como la parte sumergida) (Fasano et al., 2001). Los pacientes no diagnosticados suelen ser diagnosticados por estudios de *“despistaje poblacional”*. En la última década, la mejor estrategia que se está realizando para aumentar la efectividad de diagnóstico de dichos casos es la búsqueda activa de casos que son considerados grupos de riesgo de la EC (Gujral et al., 2012).



**Figura 3.** Epidemiología de la EC: modelo iceberg (Catassi et al., 1994).

La prevalencia actual en España, según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad en 2018, oscila sobre 1/71 en población infantil, y 1/357 en población adulta (Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC, 2018). No obstante, los datos más recientes muestran que la incidencia de la EC está aumentando considerablemente, sobre todo en la edad pediátrica (Roberts et al., 2021).

A pesar de los avances, existen pacientes que no presentan los anticuerpos (Ac) específicos o cuya presentación clínica es compleja. Por tanto, la EC continúa siendo de costoso diagnóstico, y dicha dificultad es la causante del infradiagnóstico característico de la enfermedad (Cilleruelo et al., 2014). Se estima que, por cada caso diagnosticado, existen entre 5-10 casos sin diagnosticar (Polanco, 2014), sin contar aquellos casos que no muestran sintomatología alguna.

Actualmente existe un incremento en la prevalencia de EC en poblaciones de riesgo. Se considera población de riesgo aquellas personas que poseen progenitores o familiares celíacos de primer y segundo grado de consanguinidad, así como personas que poseen

determinadas enfermedades ya asociadas a la EC, como síndrome de Down, diabetes tipo I (DMI), deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (IgA) u osteoporosis, entre otras (Hill et al., 2005; Singh et al., 2015a).

La prevalencia general de la enfermedad ha aumentado con el paso del tiempo. De hecho, en los últimos 30 años existe una mayor tendencia creciente en el desarrollo y diagnóstico de la enfermedad (Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC, 2018), y este aumento se cree que puede estar asociado al incremento paralelo de desarrollo de estas enfermedades relacionadas con la EC (Polanco, 2013). Además, los avances obtenidos en pruebas concluyentes para su diagnóstico, junto a un mayor conocimiento de los diferentes síntomas relacionados con ella está ayudando a su detección de forma más eficiente y precoz por parte del equipo médico. De hecho, algunos estudios han medido su incidencia a lo largo de los años y la mayoría (73%) muestra un incremento significativo del diagnóstico de la enfermedad a lo largo del tiempo (King et al., 2020).

Por otra parte, los importantes cambios realizados en el estilo de vida de las últimas décadas también podrían haber influido directamente en el desarrollo de la EC. Entre ellos, podemos puntualizar: cambios de los hábitos dietéticos, aumento generalizado del consumo de gluten, introducción de gluten de forma precoz del lactante, cambios en la microbiota intestinal y presencia de determinadas infecciones gastrointestinales (Lionetti et al., 2014).

#### 1.1.4. Clínica de la Enfermedad Celíaca

La EC siempre ha sido popularmente conocida como una patología que se presenta de forma “exclusiva” con una sintomatología digestiva y se da, mayoritariamente, en la primera etapa de la vida (Paul et al., 2015). Sin embargo, su clínica es muy variable, por lo que se hace alusión a ella como una enfermedad camaleónica, afectando tanto a nivel digestivo como a nivel extradigestivo (cefaleas, anemia, infertilidad, cáncer y síntomas neurológicos como ataxia o polineuropatía, entre otros) o, incluso, presentándose en ausencia completa de síntomas, lo que dificulta notablemente su diagnóstico (Charlesworth, 2020). Los nuevos criterios y protocolos clínicos (ESPGHAN 2019) junto con la disponibilidad de marcadores serológicos más específicos, como los Ac de clase IgA frente a transglutaminasa-2 (AATG-IgA) y frente a endomisio (AAE-IgA), han mejorado el diagnóstico de la EC, aunque sigue habiendo un retraso del diagnóstico en muchos casos, sobre todo en aquellos sin sintomatología.

Por ello, en los últimos años la EC ha sido reconsiderada, caracterizándose en la actualidad como una patología muy heterogénea en cuanto a las manifestaciones clínicas y siendo responsable de provocar serios problemas a nivel multiorgánico (Paul et al., 2015). El “modelo iceberg” (Figura 1) además de demostrar la proporción de pacientes no diagnosticados en comparación a los que sí lo están, permite observar la diferencia de forma visual a los pacientes con síntomas digestivos de aquellos que padecen una sintomatología atípica. Estos últimos son denominados comúnmente como pacientes con formas subclínicas de la EC, es decir, aquellos que presentan síntomas extradigestivos. Por lo que, en contraposición a la creencia generalizada que existe sobre la EC, el cuadro clásico de malabsorción es cada vez menos frecuente, a medida que se observa un incremento de la presencia de manifestaciones atípicas (Lurz. et al., 2009; Gokce et al., 2015).

Como consecuencia de la gran variabilidad sintomática, la ESPGHAN (Husby et al., 2012) efectuó un cambio en la nomenclatura con respecto a las dos primeras formas publicadas (clásica y atípica), redactando nuevas y diversas subdivisiones de la enfermedad en 2012: población sintomática (formas clásicas y no clásicas de la EC), y población asintomática (silente, latente, potencial y refractaria).

#### **1.1.4.1. Enfermedad celíaca sintomática**

Son pacientes que presentan síntomas digestivos o extradigestivos, marcadores serológicos relacionados con la EC positivos, marcadores genéticos positivos (HLA-DQ2 o DQ8) o alteraciones de la mucosa intestinal.

##### **1.1.4.1.1. Sintomatología clásica o típica**

Es la forma clínica de presentación más frecuente en la infancia, presentando los síntomas con los que usualmente se ha relacionado la EC (síntomas gastrointestinales), aunque las características clínicas difieren con la edad (Kelly et al., 2015). Normalmente, la EC con esta clínica no suele tardar en diagnosticarse (Jamma et al., 2010).

##### **1.1.4.1.2. Sintomatología no clásica o atípica**

Los síntomas digestivos no son tan evidentes, siendo la sintomatología extradigestiva la más común, lo que dificulta su diagnóstico y suele ser más común en adolescentes y adultos. Los síntomas suelen ser: fatiga asociada o no a anemia (82%), dolor abdominal (77%) o anemia ferropénica (63%). Un 50% presentan estreñimiento y el 30% de ellos, además, síndrome de intestino irritable (García-Manzanares et al., 2011). Es usual también la osteopenia u osteoporosis, afectando entre 26-74% de los pacientes (Polanco, 2012; Singh et al., 2016).

#### **1.1.4.2. Enfermedad celíaca asintomática**

Pacientes que no presentan sintomatología o manifestación clínica de la enfermedad, aunque la serología y pruebas genéticas son positivas y, en ocasiones, una biopsia intestinal compatible con la EC, aunque sin signos determinados de la enfermedad.

##### **1.1.4.2.1. Enfermedad celíaca silente**

Son pacientes que presentan Ac específicos de la EC positivos junto con la atrofia intestinal típica de la celiacía. No suelen padecer síntomas, o, en su caso, suelen ser escasos por lo que su diagnóstico suele ser complicado, normalmente a través de estrategias de despistaje en poblaciones de riesgo de EC (Troncone et al.,

2011; Ludvigsson et al., 2013). Es más característica de adultos, aunque cada vez se está dando de forma más habitual en la etapa juvenil (Gokce et al., 2015).

#### 1.1.4.2.2. Enfermedad celíaca latente

Existe controversia sobre las características de esta tipología de EC. Algunos autores la admiten para pacientes con serología positiva y mucosa intestinal normal o con ausencia de microvellosidades intestinales. Otros, para pacientes sin diagnosticar o con serología negativa y mucosa normal, pero con una concentración de linfocitos intraepiteliales (LIE) superior a la habitual (Ludvigsson et al., 2013).

#### 1.1.4.2.3. Enfermedad celíaca potencial

Pacientes con serología y genética positiva para la EC, sin síntomas ni daño intestinal propio de la celiaquía, aunque pueden llegar a padecerlos con posterioridad (Ludvigsson et al., 2013).

#### 1.1.4.2.4. Enfermedad celíaca refractaria

Son pacientes que mantienen la atrofia vellositaria junto a síntomas de malabsorción después de un tiempo prolongado de tratamiento estricto con DSG. Suelen ser pacientes con clínica muy grave. Sin embargo, poseen una serología negativa. En estos casos hay que asegurarse sobre el correcto seguimiento de la DSG y descartar otro tipo de patologías como linfoma intestinal, enteropatía por VIH o enfermedad de Crohn (Rubio-Tapia et al., 2010; Ludvigsson et al., 2013). Aunque es poco frecuente (5%), la sintomatología suele ser en forma de diarrea crónica y dolor abdominal, pérdida de peso y anemia derivada de la malabsorción (Woodward, 2016).

En la Tabla 1 se puede observar, de forma resumida, las diferencias entre los distintos tipos de EC descritos anteriormente.

	EC Clásica	EC No clásica	EC Silente	EC Latente	EC Potencial	EC Refractaria
Sintomatología	Sí (típica)	Sí (atípica)	No	Sí /No	No	Sí (típica)
Lesión del epitelio intestinal (en biopsia)	Sí	Sí	Sí	No	Si/No	Sí
Serología específica EC	Sí	Sí	Sí	Sí /No	Sí	Si/No
Genética específica EC (HLA-DQ2/HLA-DQ8)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

**Tabla 1.** Principales diferencias entre las diversas formas clínicas de presentación de EC (Elaboración propia).

En la actualidad se utiliza usualmente una clasificación más resumida de la enfermedad (Van Kalleveen et al., 2018), dividiéndose solo tres tipos:

1. EC clásica: sintomatología digestiva con diarrea, pérdida de peso, malabsorción intestinal y atraso en el crecimiento, dada sobre todo en niños.
2. EC no clásica o atípica: manifestaciones tanto digestivas (estreñimiento, dolor abdominal o vómitos) como extradigestivas (anemia, artritis, defectos del esmalte, fatiga, DMI o infertilidad, entre otras).
3. EC asintomática: no existe una sintomatología específica relacionada, pero igualmente deben seguir una DSG, ya que está comprobado que produce una mejora de la calidad de vida del paciente. Se divide en silente, latente y sensibilidad al gluten no celíaca.

Las diferentes formas de manifestación de la EC suelen estar muy relacionadas con la edad del paciente en el momento de presentación de la enfermedad. En 2018 se publicó una tabla con las formas más comunes de la enfermedad con respecto a la edad del paciente (Figura 4) (Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC, 2018).

**Listado I. Síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes, según edad de presentación, que obligan a considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca**

Clinica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
<b>Niño pequeño</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Falta de apetito</li> <li>• Náuseas, vómitos</li> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta</li> <li>• Laxitud</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Apatía</li> <li>• Introversión, tristeza</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición/Malabsorción</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Hipotrofia muscular</li> <li>• Retraso póndero-estatural</li> <li>• Anemia ferropénica o déficit de hierro</li> <li>• Hipoproteinemia y/o hipocalcemia y/o hipoprotrombinemia</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> <li>• Otra bioquímica hepática anormal sin explicación</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis</li> <li>• Defectos en el esmalte dental</li> </ul>
<b>Niño mayor/ adolescente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas o vómitos</li> <li>• Astenia, fatiga crónica</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Menarquia retrasada y/o retraso puberal</li> <li>• Irregularidades menstruales o amenorrea</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Hábito intestinal irregular</li> <li>• Distensión abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Aftas orales, hipoplasia del esmalte</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Debilidad muscular, calambres</li> <li>• Artritis, fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis</li> <li>• Queratosis folicular</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> <li>• Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis</li> </ul>
<b>Adulto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Dolor abdominal recidivante postprandial</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Síntomas que simulan SII</li> <li>• Vómitos recidivantes sin causa aparente</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales)</li> <li>• Parestesias, tetania</li> <li>• Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Astenia, fatiga crónica</li> <li>• Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia</li> <li>• Esteatorrea</li> <li>• Distensión abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición con o sin pérdida de peso</li> <li>• Edemas periféricos</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Miopatía proximal</li> <li>• Anemia ferropénica sin explicación</li> <li>• Hipoesplenismo</li> <li>• Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven)</li> <li>• Aftas bucales recidivantes</li> <li>• Descenso de albúmina sérica</li> <li>• Disminución del tiempo de protrombina</li> <li>• Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada)</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> </ul>

IIS: síndrome de intestino irritable

**Figura 4:** Formas de sintomatología de la EC más características en función de la edad del paciente (Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC, 2018).

En niños y adolescentes, la sintomatología digestiva suele ser la más común (dolor abdominal, diarrea crónica, náuseas y vómitos), aunque también se suelen dar otras consecuencias como pérdida de peso, apatía, fatiga crónica, retraso en el crecimiento, anemia por déficit de hierro e, incluso, depresión (Kelly et al., 2015). En adultos, sin embargo, la sintomatología es bastante más diversa. La depresión, fatiga, abortos, infertilidad y ansiedad suelen ser los síntomas más habituales, así como osteopenia y dolores óseos y articulares (Al-Bawardy et al., 2017). Sin embargo, en ocasiones, se puede

dar sintomatología poco relacionada con la enfermedad, como el sobrepeso y la obesidad (Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

Aunque la EC desde el inicio ha sido siempre asociada a manifestaciones sobre todo de tipo digestivo (sintomatología típica de la enfermedad), cada vez más autores confirman un incremento de las manifestaciones extradigestivas (Figura 5) relacionadas con la enfermedad (Pinto-Sanchez et al., 2015; Spijkerman et al., 2016). De hecho, un elevado número de pacientes que presentaban síntomas extradigestivos están siendo, posteriormente, diagnosticados de EC (Pinto-Sánchez et al., 2015).

MANIFESTACIÓN	CAUSA PROBABLE
<b>CUTÁNEAS</b>	
Equimosis y petequias	Deficiencia Vitamina K o trombopenia
Edema	Hipoproteinemia
D. Herpetiforme	Autoinmunidad epidémica mediada por anti-TGt (tipo3)
Hiperqueratosis folicular y dermatitis	Malabsorción Vitamina , Malabsorción complejo B
<b>NEUROLÓGICAS</b>	
Neuropatía periférica	Deficiencia complejo B (B12 y tiamina)
Ataxia	Daño de cordones posteriores médula y cerebral
Lesiones desmielinizantes SNC y vértigos	Disfunción neurológica inmunomediada
<b>ESQUELÉTICAS</b>	
Osteopenia, Osteoporosis	Malabsorción Ca y Vitamina D, Hiperparatiroidismo 2º
Fracturas	Osteopenia-osteoporosis
Osteoartropatía	Desconocido
<b>ENDOCRINOLÓGICAS</b>	
Amenorrea, Infertilidad, impotencia	Disfunción hipotálamo-hipofisaria-Malnutrición
Hiperparatiroidismo 2º	Disfunción inmune y Malabsorción Ca y Vitamina D
<b>HEMATOLÓGICAS</b>	
Anemia	Déficit de hierro, folato, Vitamina B12 o piridoxina
Hemorragia	Deficiencia Vitamina K, trombopenia por déficit de folato
<b>HEPÁTICAS</b>	
Hipertransaminasemia	Hepatitis linfocítica
Hepatitis autoinmune	Autoinmunidad
<b>MUSCULARES</b>	
Sarcopenia	Malnutrición debido a malabsorción
Tetania	Malabsorción de Ca, Vitamina D y/o magnesio
Debilidad	Atrofia muscular

**Figura 5.** Manifestaciones extradigestivas asociadas a la EC (SESCS; 2018).

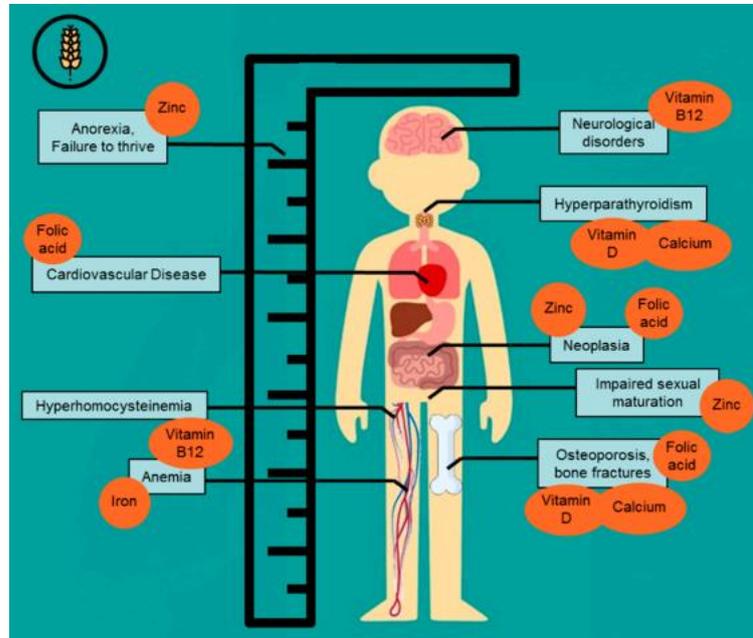
#### **1.1.4.3. Deficiencias nutricionales a consecuencia de la malabsorción intestinal en pacientes celíacos**

La malabsorción causada por el daño de las microvellosidades del intestino como consecuencia de la enfermedad suele provocar graves deficiencias de determinados nutrientes en estos pacientes. Estas deficiencias se estima que están presentes en un 20-38% de los pacientes celíacos. Las deficiencias más frecuentemente descritas en el momento del diagnóstico de la EC son el hierro, la vitamina D, el calcio, la vitamina B12, el ácido fólico y el zinc (Nestares et al., 2020).

Dependiendo la fuente consultada, los porcentajes de deficiencia presentada de los micronutrientes es diferente, aunque todos muestran datos que indican posibles repercusiones en la salud del paciente. La deficiencia de hierro se estima que afecta al 6%-82% de los pacientes adultos y entre el 12%-82% de los pacientes pediátricos recién diagnosticados de EC, siendo más común en adultos que en niños. La anemia ferropénica es una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en el momento del diagnóstico, mostrándose baja en un 31% la concentración de ferritina. En el caso de la vitamina D, entre el 5%-88% de los adultos con EC no llegaban a los niveles óptimos, afectando entre el 0-70% en el caso de los pacientes pediátricos. Esta deficiencia, además, es mucho más drástica en niñas celíacas, aunque como ya se conoce el déficit de vitamina D no solo está relacionado con la EC, sino que también afecta en la actualidad entre el 4% y 18% de la población sana (Fernández et al., 2019; Kreutz et al., 2020).

El déficit de calcio es más común en niños (0-41%) que en adultos (0-26%). La vitamina B12 (cobalamina) se encuentra por debajo de los valores óptimos en un 8-41% en pacientes celíacos, junto con el de ácido fólico (vitamina B9) presente en 11-75% de los adultos y 14%-31% de los niños celíacos. Además, en ocasiones, la malabsorción intestinal también puede provocar deficiencias en otros micronutrientes como la vitamina K, el cobre, el selenio, el magnesio o el zinc, llegando a verse afectados, sobre todo en el caso del zinc, hasta un 70% de los pacientes sin tratar (Berry et al., 2018; Kreutz et al., 2020; Nestares et al., 2020).

Todas estas deficiencias posteriormente pueden provocar otros problemas de salud (Figura 6) como síntomas neurológicos (por deficiencia de vitamina B12) o enfermedades cardiovasculares y osteoporosis (por déficit de ácido fólico, calcio y vitamina D) (Kreutz et al., 2020).



**Figura 6.** Problemas asociados a las deficiencias nutricionales provocadas por la EC (Kreutz et al., 2020)

En el caso de la población pediátrica, los pacientes que aún no han recibido tratamiento han presentado, además, deficiencias en la ingesta de micronutrientes como hierro, ácido fólico, vitaminas A, B6, B12, D, E y K, cobre y zinc, por lo que los déficits presentados suelen ser más evidentes que en adultos. Incluso, en determinados casos, estas deficiencias se han mantenido después de la incorporación del tratamiento (Di nardo et al., 2019).

### 1.1.5. Enfermedades asociadas a la Enfermedad Celíaca

Existen diversas patologías que se han asociado con la EC, aunque su prevalencia es diferente dependiendo la enfermedad a la que nos referimos y la fuente bibliográfica de la que obtengamos información. Las patologías más relacionadas con la EC son sobre todo enfermedades de tipo autoinmune (EAI), ya que se han encontrado asociaciones genómicas de genes no-HLA entre ellas (Murch, 2016). En concreto, determinados antígenos de histocompatibilidad de tipo DR3 se asocian con gran frecuencia con ellas (Kahaly et al., 2018).

Sin embargo, también parece existir relación con otro tipo de enfermedades neurológicas o de diversa etiología (Figura 7). Por evaluación de la prevalencia de autoinmunidad (15-30%), las más comunes son: DMI (3-12%), dermatitis herpetiforme, tiroiditis autoinmune (3%) y hepatitis autoinmune (13,5%). La ataxia también se ha asociado a la EC, así como otras enfermedades como síndrome de Down, artritis crónica juvenil, nefropatía IgA, síndrome de Williams, linfoma intestinal, fibrosis quística, colitis microscópica o *Síndrome de Sjögren*, entre otras (Husby et al., 2012; Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

Listado II. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca		
<b>Familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca.</b>		
<b>Pacientes con enfermedades asociadas:</b>		
<i>Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:</i>	<i>Trastornos neurológicos y psiquiátricos:</i>	<i>Otras asociaciones:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus tipo I.</li> <li>• Tiroiditis autoinmune.</li> <li>• Déficit selectivo de IgA.</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>• Síndrome de Sjögren.</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Enfermedad de Addison.</li> <li>• Nefropatía por IgA.</li> <li>• Hepatitis crónica autoinmune.</li> <li>• Cirrosis biliar primaria.</li> <li>• Artritis reumatoide.</li> <li>• Psoriasis, vitiligo y alopecia areata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía progresiva.</li> <li>• Síndromes cerebelosos.</li> <li>• Demencia con atrofia cerebral.</li> <li>• Leucoencefalopatía.</li> <li>• Epilepsia con calcificaciones.</li> <li>• Esquizofrenia.</li> <li>• Neuropatía periférica o ataxia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down (12%).</li> <li>• Síndrome de Williams.</li> <li>• Síndrome de Turner.</li> <li>• Fibrosis quística.</li> <li>• Enfermedad de Hartnup.</li> <li>• Cistinuria.</li> <li>• Colitis microscópica.</li> <li>• Cardiomiopatía.</li> <li>• Fibromialgia.</li> </ul>
IgA: Inmunoglobulina A		

**Figura 7.** Enfermedades asociadas a la EC (Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

Una de las primeras enfermedades relacionadas con la EC fue la DMI, y dicha relación es más significativa en niños, con una prevalencia de entre el 0,6 y el 16,4% (Lewandowska et al., 2018). Su asociación podría ser debida a que comparten el mismo componente genético e inmunológico (Freeman, 2016). Ambas han incrementado de forma relevante en los últimos años, y este aumento es más evidente cuando se expresan de forma conjunta en un paciente. Sin embargo, la EC en estos casos se suele presentar de forma muy sutil, por lo que su diagnóstico combinado con DMI es complicado (Freeman, 2016; Kurppa et al., 2018). Episodios frecuentes de hipoglucemia y valores fluctuantes de insulina pueden indicar la presencia de EC en pacientes con DMI (Pham-Short et al., 2017). El gran problema de los pacientes que presentan ambas patologías es la dificultad para combinar una DSG con una dieta para personas diabéticas (Kurppa et al., 2018).

La dermatitis herpetiforme (DH) también está asociada a la EC, al igual que la hipertransaminasemia y la ataxia. En el caso de la DH, todo apunta a que la prevalencia de atrofia intestinal es significativamente mayor en pacientes con EC y DH que solo los que padecen DH (61,8% vs 12,5%), aunque ambos grupos presentan un déficit nutricional parecido (Krishnareddy et al., 2014). Entre las enfermedades neurológicas, la ataxia es una de las manifestaciones neurológicas o neuropsiquiátricas más comunes y relacionadas con la EC, junto a la irritabilidad, los cambios bruscos de carácter y la depresión, que también son bastante frecuentes. Es una EAI que ataca al cerebelo provocando una descoordinación de los movimientos, y provoca manifestaciones neurológicas que normalmente son atribuidas a la EC (Rodrigo et al., 2016). Además, poseen una serie de marcadores serológicos positivos comunes como es la presencia de Ac Anti-IgA e incluso de Ac anti-gliadina (AAG) y AATG (Hadjivassiliou et al., 2010). Sin embargo, estas tres enfermedades suelen remitir de forma definitiva tras la eliminación del gluten de la dieta (Urban-Kowalczyk et al., 2014).

También existen manifestaciones endocrinas asociadas a la EC, sobre todo en adultos, como la tiroiditis, fallo ovárico, infertilidad y alteraciones en el embarazo también se han relacionado con la enfermedad (Freeman, 2016).

#### 1.1.6. Etiopatogenia de la Enfermedad Celíaca

Se han descrito diferentes factores de riesgo que pueden intervenir en la inducción del desarrollo de la EC. El agente causante de la EC es el gluten, responsable de provocar la activación del sistema inmune en personas genéticamente predispuestas. Por ello, tanto el factor ambiental como el factor genético son indispensables para el desarrollo de la misma. Sin embargo, existen una serie de factores de riesgo añadidos que pueden estar involucrados en el desarrollo de la misma, como es el caso de una infección vírica en los primeros años de vida (Aronsson et al., 2016; Kemppainen et al., 2017).

##### **1.1.6.1. Factores genéticos**

El desarrollo de la EC está directamente relacionado con individuos genéticamente susceptibles por la ingesta de gluten. En torno al 40% de la población general posee unos genes específicos, denominados HLA (Human Leukocyte Antigen; complejo mayor de histocompatibilidad) DR3-DQ2 y/o DR4-DQ8. Sin embargo, dichos genes están presentes en más del 99% de los enfermos celíacos, lo que demuestra una relación directa de estos genes con la enfermedad (Alkalay, 2020), lo que confirma que la presencia de ellos son condición indispensable, pero no suficiente, para el desarrollo de la EC (Lindfors et al., 2019).

La existencia de una alta concordancia de la EC en gemelos monocigóticos (70%) y dizigóticos (11%) (Greco et al., 2001), y una mayor frecuencia (8%) de EC en familiares de primer grado (hermanos/padres) que en individuos no emparentados, fueron suficientes para determinar que el factor genético era esencial en el desarrollo de la enfermedad (Singh et al., 2015a). Además, la prevalencia entre hermanas es superior (17,6%) a la que existe entre hermanos (10,8%) y padres (3,4%), lo que confirma la mayor proporción de EC en mujeres (Gujral et al., 2012).

La susceptibilidad genética de los pacientes viene determinada por la presencia de genes específicos de HLA de clase II, codificados en la región HLA-DQ del cromosoma 6p21. La asociación de la EC con el HLA es mucho mayor que la que se da en otras EAI (Wolters et al., 2008). Las moléculas 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 (Sollid, 2017). La presencia de estos dos heterodímeros del

HLA de tipo II, HLA-DQ2 y HLA-DQ8, son los que se han identificado hasta la fecha como factor genético de mayor riesgo de la enfermedad (Lindfors et al., 2019). Estos HLA son expresados en la superficie de una célula presentadora de antígenos (CPA), produciendo la codificación de proteínas expresadas en la superficie celular, que son las que inducen la cascada de señalización para la respuesta del sistema inmune a través de las CPA, activando los linfocitos T (Pisapia et al., 2016).

Aunque estos dos genes están presentes en prácticamente la totalidad (99%) de los pacientes celíacos (Lebwohl et al., 2018; Alkalay, 2020), más del 90% presentan en su genotipo el heterodímero HLA-DQ2 en homocigosis o heterocigosis (Dubois et al., 2010; Pisapia et al., 2016) y, sobre el 4 %, poseen el gen HLA-DQ8 (Sollid, 2017; Malamut et al., 2019; Alam et al., 2022). Además, también existen otras variantes de HLA- DQ2 (DQ2.2 y DQ7.5) y otros genes no-HLA que ya se conoce también que pueden estar relacionados con la enfermedad (Sollid, 2017). Es importante destacar que algunos estudios han demostrado que las mujeres portan de forma más frecuente cualquiera de los dos haplotipos (HLA-DQ2/DQ8) relacionados con la EC que los hombres, lo que apoyaría de nuevo la mayor prevalencia de EC que existe en mujeres con respecto a los hombres (Megiorni et al., 2008).

#### 1.1.6.1.1. Gen HLA-DQ2.

Es un gen codificado por dos alelos: cadena  $\alpha$  y cadena  $\beta$  (también llamados HLA-DQ2.5). Esta cadena beta puede estar en configuración *cis* por el haplotipo DR3-DQ2.5 (al igual que se presenta en otras EAI), o en configuración *trans*, en este caso por el haplotipo DR5-DQ7 (la cadena a) y el haplotipo DR7-DQ2.2 (la cadena b), en el cromosoma complementario (Figura 8). Estos haplotipos se asocian con un riesgo más elevado de desarrollar la EC (Liu et al., 2014; Lebwohl et al., 2018). De hecho, HLA-DQ2.5 y HLA-DQ2.2 son presentados en el 92% y en el 8% de la población celíaca, respectivamente (Alam et al., 2022).

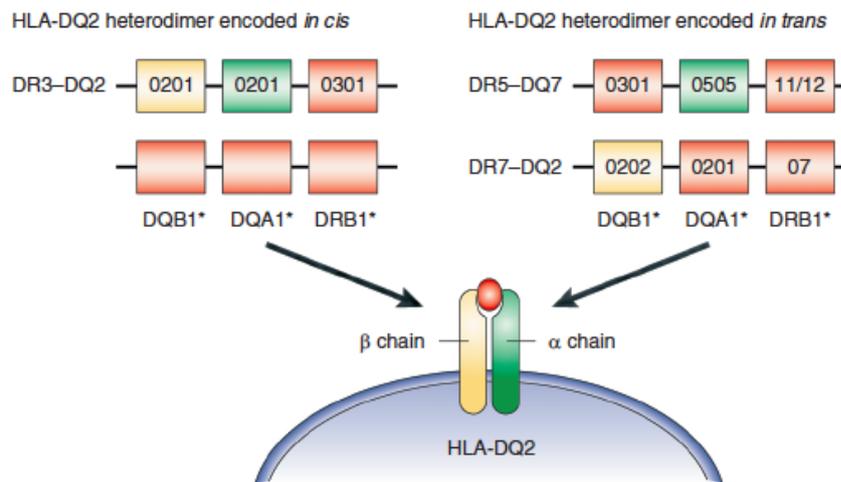


Figura 8. Haplotipo HLA-DQ2 en cis (izquierda) y trans (derecha) (Sollid, 2002).

Esta molécula es la principal responsable de presentar el gluten a los linfocitos T en la mucosa intestinal. Por tanto, los individuos homocigóticos para este tipo de HLA (DQ2/DQ2) tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad que los que la presentan de forma heterocigótica (DQ2/X) (Dubois et al., 2010; Pisapia et al., 2016).

#### 1.1.6.1.2. Gen HLA-DQ8.

Aunque es mucho menos común que el HLA-DQ2, los portadores del haplotipo HLA-DQ8, ligado al gen DR4, también poseen el riesgo de padecer la EC, pero éste se minimiza (Wolters et al., 2008; Sollid, 2017).

#### 1.1.6.1.3. Genes No-HLA.

Los genes HLA-DQ2/DQ8 están presentes en casi la totalidad de los celíacos (Alkalay, 2020), pero no en el 100%, por lo que ya se esperaba que existieran otros genes relacionados con la enfermedad. Por tanto, desde hace varios años se llevan realizando numerosos estudios gracias a las nuevas tecnologías, como el genotipado, enfocados en el descubrimiento de otras posibles regiones no-HLA implicadas en el desarrollo de la EC.

En la actualidad se han encontrado 42 regiones de genes no-HLA que han sido asociados a la EC. Sin embargo, el efecto de riesgo de estas variantes no HLA es

bajo, y se estima que solo representan un 15% de riesgo genético (Lindfors et al., 2019). Diversos estudios sobre asociación genómica de la enfermedad han demostrado que muchos de los genes no-HLA están asociados a otras enfermedades autoinmunes, como son artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o DMI, entre otras, indicando la predisposición autoinmune común ya confirmada como en el caso de la DMI (Murch, 2016).

#### **1.1.6.2. Factores medioambientales**

En los últimos años ha cobrado especial interés la posible influencia en la EC de algunos factores ambientales concretos como la cantidad de gluten, edad de introducción al gluten, lactancia materna, tipo de parto, infecciones víricas y microbiota (Cenit et al., 2015). Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios han resultado controvertidos y no existe un consenso sobre el papel que juega cada uno de ellos en la aparición o evolución de la enfermedad.

##### **1.1.6.2.1. El gluten**

Se denomina gluten a la fracción proteica de algunos cereales y es el causante de la activación del sistema inmune específico de la EC (Lindfors et al., 2019; D’Avino et al., 2021). Según el origen del cereal, las proteínas con capacidad de inducir las consecuencias de la EC son varias y se denominan de forma diferente. Las proteínas del trigo son las más importantes y las que mayor capacidad tienen para inducir la respuesta inmune en personas genéticamente predispuestas, por lo que son las más estudiadas.

En función de su solubilidad se dividen en cuatro: albúminas (solubles en agua), globulinas (solubles en soluciones salinas), gliadinas (solubles en etanol 60-70%) y las gluteninas (solubles en condiciones extremas). Además, existen otras proteínas similares a estas, pero procedentes de otros cereales, denominándose hordeínas si su origen es de la cebada, y secalinas si proceden del centeno. Todas ellas también poseen la capacidad de producir la lesión intestinal característica de la EC (Wieser, 2007; Kłosok et al., 2021). A todas estas proteínas se le denomina de forma genérica prolaminas debido a una secuencia de Aa repetitiva común en todas

ellas, con alto contenido en glutamina y prolina. Estos dos Aa junto con la fenilalanina, representan el 60-80% del contenido total de las prolaminas (Delcour et al., 2012).

#### 1.1.6.2.2. Otros factores ambientales

- Leche materna y edad de introducción de los cereales.

Durante muchos años se ha estudiado la posible relación de la EC con la edad de introducción de los cereales. Los primeros indicios fueron hace tres décadas en Suecia, por un aumento considerable de casos de EC en niños menores de dos años (la edad de diagnóstico bajó de los 4 años a los 6 meses). Esta inesperada reducción de la edad de diagnóstico fue achacada a las nuevas recomendaciones que se habían instaurado en el país en cuanto a la introducción de los cereales en los niños, lo que había provocado, además, una disminución del tiempo de lactancia materna (Ivarsson et al., 2000; Ivarsson et al., 2002; Stordal et al., 2013). Sin embargo, pocos estudios recientes son los que han podido mostrar que el haber recibido lactancia materna durante la infancia aumente el riesgo de EC (Güngör et al., 2019). Por otro lado, también se ha rechazado el papel protector de la leche materna en su prevención (Roca et al., 2018). Tampoco existen indicadores que relacionen el tiempo de lactancia con la inducción de la enfermedad (Szajewska et al., 2016).

En cuanto a la edad de introducción del gluten, numerosos estudios recientes han demostrado que individuos con riesgo por familiares celíacos o HLA positivo no han tenido un efecto en el riesgo de desarrollo de la EC (Lionetti et al., 2014; Aronsson et al., 2015). Además, estudios de alto impacto han rechazado que la edad de introducción de los cereales pueda intervenir en la prevención de la EC (Ribes-Koninckx et al., 2015). Actualmente, la recomendación de edad de introducción de los cereales con gluten es que no debe ser previa a los 4 meses ni posterior a los 7 meses de edad (Lebwohl et al., 2018; Lund-Blix et al., 2019), puesto que su posterior introducción sí podría estar relacionada con el desarrollo de la enfermedad (Stordal et al., 2013). Las revisiones más actuales concluyen que para población de riesgo genético de EC, ni la lactancia materna ni la edad de introducción

de los cereales tienen un efecto en el desarrollo de la enfermedad en la infancia (Szajewska et al., 2022).

Sin embargo, si es posible que pueda influir la cantidad de gluten consumida desde el destete del niño en el riesgo de desarrollo de la EC. Se ha demostrado que una alta ingesta de gluten en los primeros cinco años de vida sí puede tener relación con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad (Aronsson et al., 2016; Aronsson et al., 2019). Este riesgo incrementa un 5% por cada gramo de gluten consumido entre el primer y el segundo año de vida (Marild et al., 2019). Incluso, se ha visto que puede aumentar un 3% el riesgo de la enfermedad por cada gramo ingerido extra por día (Lund-Blix et al., 2019).

- Infecciones víricas.

Determinadas infecciones entéricas, tanto virales como bacterianas (por ejemplo, campylobacter) (Araya et al., 2016) podrían estar directamente relacionadas con la inducción de la enfermedad. Se estima que esto se da a través de la activación de citoquinas de la respuesta inmune innata, causando estrés del epitelio intestinal o un incremento inflamatorio a partir de activación de CPA (Setty et al., 2015). También se ha relacionado que infecciones producidas por microorganismos entéricos también pueden inducir el desarrollo de la enfermedad, lo que parece estar debido a una alta similitud entre epítomos virales y epítomos inmunogénicos de la gliadina (Vaquero et al., 2015).

Por otra parte, la exposición continuada a diversas infecciones de tipo gastrointestinal, como son enterovirus, rotavirus o adenovirus, añadido a una ingesta elevada de gluten en los primeros años de vida y sin haber recibido lactancia materna podría aumentar el riesgo de EC en niños con susceptibilidad genética (Lindfors et al., 2019).

- Microbiota intestinal.

Diversas fuentes confirman que existe relación entre la composición de la microbiota intestinal y la EC, sugiriendo que podría ser uno de los factores inductores de la enfermedad (Olivares et al., 2015; Verdu et al., 2015; Valitutti et al., 2019). Existen indicios de que los niños genéticamente predispuestos a padecer la

enfermedad poseen un sobrecrecimiento de las bacterias en el intestino (Olivares et al., 2018). Aunque los resultados no son aún concluyentes, podría existir relación entre las prolaminas y los patógenos de la microbiota, induciendo un incremento de la respuesta inflamatoria y la permeabilidad intestinal (Cenit et al., 2015).

No obstante, en la actualidad, las pruebas sobre la relación directa entre la composición del microbioma intestinal y su papel inductor de la EC es aún muy heterogénea e incluso, a veces, contradictoria (Valitutti et al., 2019). De hecho, algunas fuentes rechazan que haya relación entre la exposición de probióticos durante el primer año de vida con el incremento de Ac positivos de la EC ni de la autoinmunidad como tal (Uusitalo et al., 2019).

Habría que hacer referencia, también, a la posible importancia recientemente observada que indica tener la estacionalidad en la que nace el niño con respecto al incremento de EC, ya que se ha observado que parece existir un incremento del riesgo de la enfermedad en niños nacidos en las estaciones de primavera y verano con respecto a los nacidos en invierno. Esto parece ser como consecuencia de que el destete de los niños nacidos en verano o primavera se da en otoño/invierno, época comúnmente caracterizada por una mayor exposición a infecciones virales que el resto del año (Namatovu et al., 2016).

En conclusión, hasta la fecha se ha demostrado que hay evidencias que sugieren que la microbiota intestinal de los pacientes celíacos está alterada, pero aún no se conoce un tipo de microbiota que pueda relacionarse específicamente con la enfermedad (Valitutti et al., 2019).

- Tipo de parto.

Existe mucha controversia en este aspecto. Sin embargo, determinados estudios han sugerido que existe un incremento del riesgo de EC 1,8 veces mayor en niños nacidos por cesárea que por parto vaginal, posiblemente debido a que los niños nacidos por cesárea presentan menor concentración de bifidobacterias y bacterias en general que los nacidos por parto natural (Decker et al., 2011). Sin embargo, estudios más recientes no han conseguido observar dicha relación (Stordal et al., 2013; Emilsson et al., 2015).

### 1.1.7. Inmunopatogénesis de la Enfermedad Celíaca

La EC es un trastorno autoinmune donde se ve involucrado tanto la respuesta inmune innata (RII) como la respuesta inmune adaptativa (RIA) del paciente. La fisiopatología de la EC implica una interacción genética junto a la exposición al gluten que provoca una respuesta inmune inadecuada, aunque, a diferencia de las alergias alimentarias, la EC no está mediada por una hipersensibilidad inmediata, sino que, en este caso, la reacción se da a través de un mecanismo dependiente de Inmunoglobulina E (IgE) (Green et al., 2015).

El gluten ingerido es degradado en fragmentos a través unas enzimas peptídicas (endopeptidasas) que ejercen su función en el estómago. Existen una serie de secuencias específicas de los péptidos del gluten, denominadas epítomos, que son resistentes a la digestión gástrica, pancreática e intestinal (Malamut et al., 2019). Esta resistencia a la digestión es debida a la alta concentración de prolina y glutamina que componen la gliadina (Moscoso et al., 2015). Esto sucede también en el caso de las proteínas presentes en el centeno y la cebada, aunque existe una jerarquía diferente con respecto a la inmunoestimulación provocada por cada uno de ellos en los pacientes celíacos (Biesiekierski, 2017).

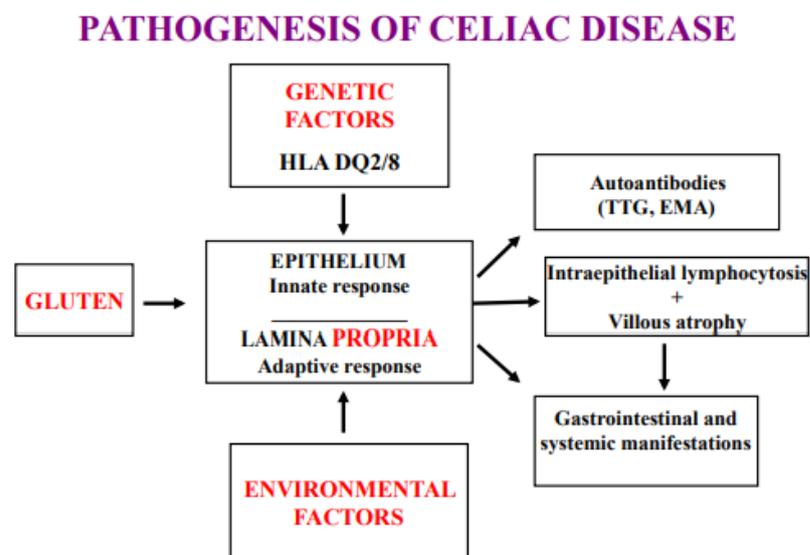


Figura 9. Patogénesis de la EC (Green et al., 2015).

La degradación del gluten no se da de forma completa, por lo que se producen péptidos de más de 10 Aa. De hecho, los péptidos de 13, 19 y 33 Aa están asociados a la reacción inflamatoria de la EC. Además, se produce un incremento de la enzima zonulina, que aumenta la permeabilidad de las uniones estrechas de las células, lo que permite el paso de estos péptidos (prolaminas), a través de la barrera intestinal por vía transcelular y paracelular hasta la lámina propia (Aljada et al., 2021), circunstancia que en condiciones de normalidad no sería posible (Abadie et al., 2011; Moscoso et al., 2015). De hecho, en pacientes celíacos se han observado niveles elevados de zonulina, lo que indica que es uno de los principales responsables de la patogénesis de la enfermedad (Aljada et al., 2021).

#### **1.1.7.1. Respuesta inmune adaptativa**

La respuesta inmune adaptativa está caracterizada por la respuesta de linfocitos T CD4+ en la mucosa intestinal. Las gliadinas, una vez que se encuentran en la lámina propia, actúan como sustrato de reacciones catalizadas por la enzima transglutaminasa tisular (TTG). La TTG, calcio dependiente (Shamir et al 2014), realiza un proceso de desaminación y transaminación de los extremos neutros de la glutamina y los transforma en ácido glutámico, lo que provoca el aumento de la afinidad del péptido por las moléculas del HLA tipo II (Moscoso et al., 2015). Este reconocimiento aumenta la afinidad de los péptidos del gluten a las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8, expresadas en linfocitos B, macrófagos o células dendríticas, las cuales solo se codifican en personas genéticamente predispuestas a padecer la EC (Green et al., 2015). El HLA-DQ2/DQ8 actúa como CPA (Figura 10), presentando la molécula de ácido glutámico a los linfocitos T helper CD4+, por medio del receptor de células T (RCT) (Lindfors et al., 2019).

Se ha observado que existen células T específicas con epítomos clave de reconocimiento de gliadina a través del RCT únicamente expresados en pacientes celíacos (Rossjohn et al., 2016), los cuales solo reconocen a la molécula HLA cuando está unida al péptido desaminado (Guandalini et al., 2014). Dicho reconocimiento específico es el que provoca el inicio de la respuesta inmune en el paciente celíaco (Lindfors et al., 2019).

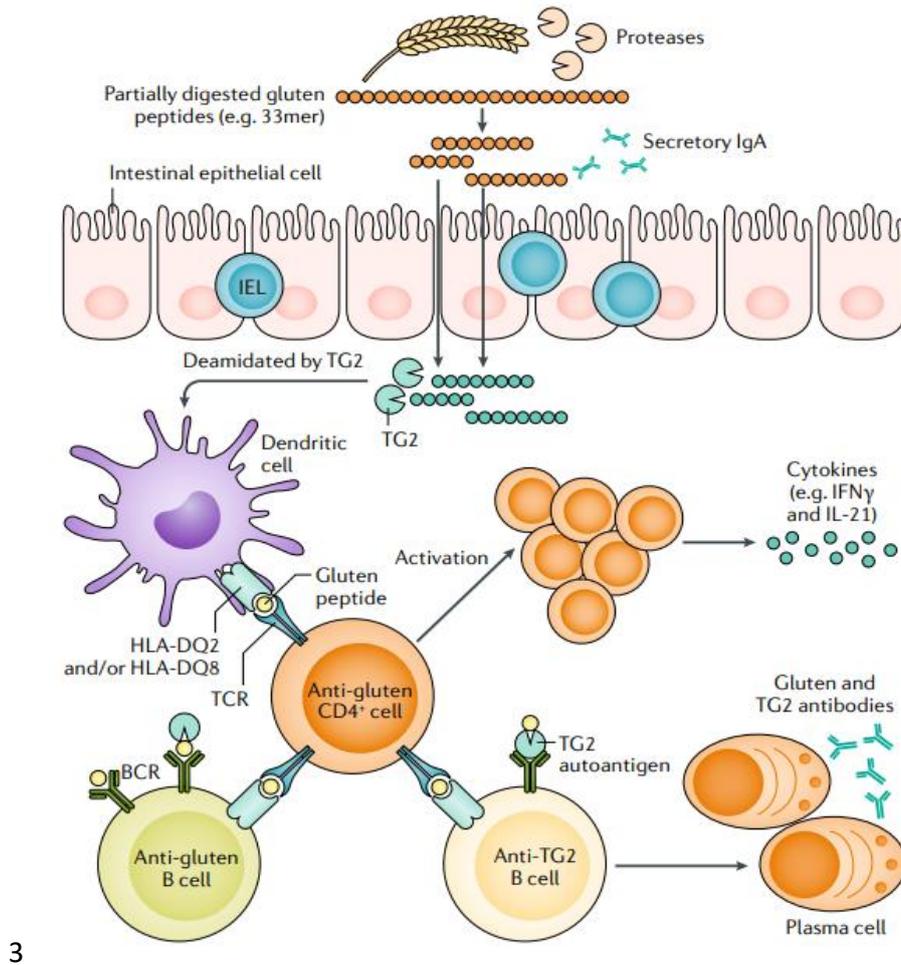


Figura 10. Respuesta inmune adaptativa de la EC (Linfors et al., 2019).

Paralelamente, los linfocitos T CD4+ intraepiteliales, a su vez, inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, activando a las células T helpers, productoras de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 21 (IL21), con la consecuente producción de linfocitos B (Green et al., 2015, Parzanese et al., 2017). Estos linfocitos ocasionan una destrucción de la mucosa epitelial, provocando una hiperplasia de las criptas y un daño de las vellosidades intestinales (Shamir et al 2014; Moscoso et al, 2015). La producción de las citoquinas proinflamatorias son el enlace entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa (Sarra et al., 2013).

Por otra parte, la acumulación de los péptidos en los lisosomas provoca un incremento en los niveles de las especies reactivas de oxígeno (ROS), induciendo un daño en el ADN celular de estos pacientes (Maluf et al., 2020).

### 1.1.7.2. Respuesta inmune innata

El daño provocado por la respuesta inmune adaptativa provoca, a su vez, una sobreexpresión de citoquinas, en concreto la interleucina 15 (IL-15), lo que produce una activación de los linfocitos intraepiteliales. Estos se diferencian en linfocitos T CD8+, los cuales expresan un marcador de las células “*natural killer*” (NK) denominado NK-G2D (Green et al., 2015). Cuando las NK se activan se convierten en células citotóxicas, provocando la destrucción del epitelio intestinal y la hiperplasia de las criptas, ambas consecuencias características de la EC (Shamir et al 2014). Estos linfocitos T CD8+ provocan un daño epitelial directo por la destrucción de células epiteliales, por lo que, además, todos estos procesos favorecen también la entrada de los péptidos inmunogénicos a la lámina propia y aumentan a su vez la respuesta inmune adaptativa, induciendo un proceso de retroalimentación positiva de la EC (Aljada et al., 2021).

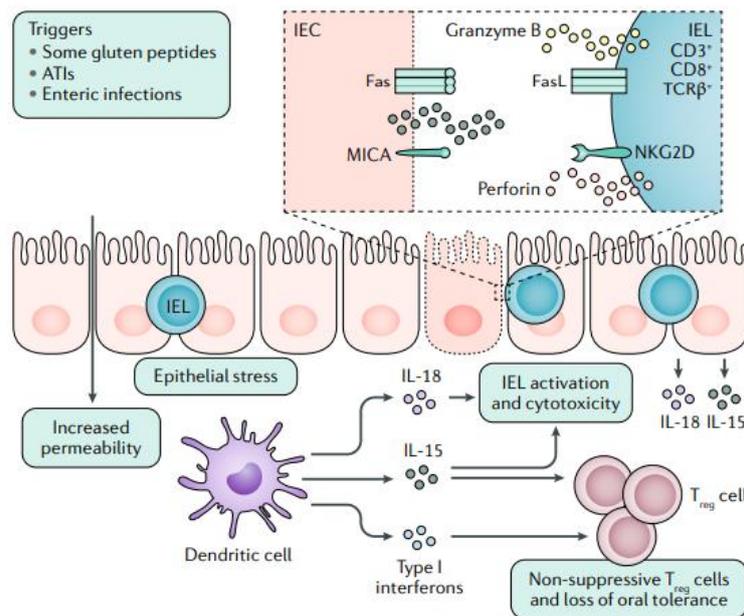


Figura 11. Respuesta inmune innata de la EC (Linfors et al., 2019).

Algunos estudios recientes han sugerido que los péptidos de gliadina pueden inducir el factor de crecimiento epitelial y la proliferación de linfocitos dependientes de IL-15, provocando como consecuencia modificaciones estructurales, alteración de tráfico vesicular y señalización celular (Kim et al., 2015).

1.1.8. Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca

Una de las características de la EC es la gran cantidad de pacientes que la padecen, pero siguen sin ser diagnosticados, debido a que gran parte de ellos tienen una sintomatología muy breve o la presentan de forma asintomática (Aggarwal et al., 2012; Lindfors et al., 2019). Además, en muchas ocasiones se confunde con otro tipo de enfermedades o síntomas digestivos como colon irritable (Ford et al., 2009), ya que incluso cuando se realiza una endoscopia común no se observan modificaciones de la mucosa intestinal, aunque a microscopía sí se pueda observar la atrofia típica de las vellosidades intestinales (Pitman et al., 2019). Por tanto, aunque el diagnóstico de la enfermedad vaya incrementándose cada año, el número de pacientes no diagnosticados se estima que también sigue aumentando a lo largo del tiempo (Choung et al., 2017).

Dependiendo de la sintomatología o estado en el que se encuentre el paciente con sospecha de la enfermedad, se lleva a cabo un tipo de estrategia diagnóstica u otra (Figura 12).

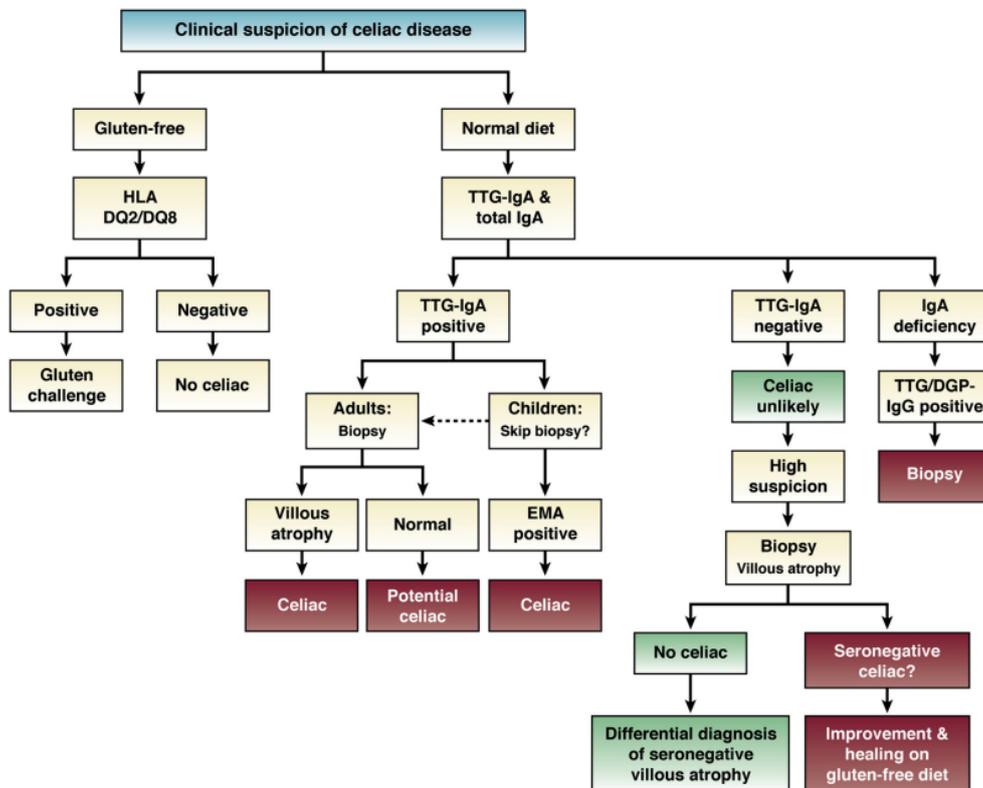


Figura 12. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. Adaptado por Mayo Clin Proc. 2018 (Oxentenko et al., 2019).

Para más énfasis, la EC afecta a poblaciones de cualquier edad y sexo, por lo que su diagnóstico es muy complejo. Por ello, se suelen utilizar una serie de pautas de pruebas diagnósticas organizadas para incrementar al máximo las posibilidades de diagnóstico precoz del paciente, con el menor número de pruebas posible (Oxentenko et al., 2019).

#### **1.1.8.1. Serología**

Existen tres tipos de Ac relacionados con la EC: AATG, AAE y AAG. Es importante, antes de realizar estos test, explicar al paciente que no haya realizado una dieta libre de gluten hasta el momento de la prueba, evitando de esta forma posibles falsos negativos de la misma.

##### **1.1.8.1.1. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATG)**

Numerosas evidencias indican que el uso de determinación de AATG IgA es la primera línea de diagnóstico para la EC. Esta prueba determina en un 95% de eficacia en el diagnóstico de pacientes con sensibilidad, sobre todo en adolescentes y adultos (tiene una baja especificidad en niños, sobre todo en menores de 18 meses). Además, altos valores de AATG IgA están correlacionados con lesiones severas del duodeno (Arigliani et al., 2017) y se conoce que cuando los valores de AATG IgA están 5 veces por encima de los valores normales, la tasa de falsos positivos es muy reducida (Lebwohl et al., 2021).

Si los test con IgA dan valores bajos o deficientes, se prueba a buscar AATG IgG. Estos Ac no se han relacionado con la presencia o severidad de síntomas de la EC, sin embargo, varios estudios han demostrado que parece correlacionarse con el grado de atrofia de las vellosidades intestinales (Singh et al., 2015b). Además, diversos estudios recientes han demostrado que la AATG IgG es un marcador con alta sensibilidad (92,5%) y especificidad (97,9%) de la enfermedad (Maglione et al., 2016).

1.1.8.1.2. Anticuerpos Anti-endomisio (AAE)

Los AE IgA son utilizados para el diagnóstico de EC. Sin embargo, poseen una menor sensibilidad (79%) que en el caso de los AATG IgG, aunque su especificidad es muy elevada (99%) (Maglione et al., 2016).

1.1.8.1.3. Anticuerpos desaminados de Anti-gliadina (AAG)

Cada vez están siendo más utilizados, sobre todo, para confirmación del resto de test, mayoritariamente en niños, ya que han demostrado una alta sensibilidad (87,8%) y especificidad (94,1%) (Maglione et al., 2016; Gould et al., 2019; Lebwohl et al., 2021). En general, se suele utilizar para el seguimiento de pacientes celíacos, a través de test específicos de AAG IgG (de Chaisemartin et al., 2015). Altos valores de estos Ac en niños indican un grave daño intestinal del paciente (Arigliani et al., 2017).

En definitiva, la combinación de las AATG IgA y AAG IgA ofrecen el mejor diagnóstico de la EC a todas las edades (Figura 13).

Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)
IgA anti-tTG antibodies	> 95 (73.9–100)	> 95 (77.8–100)
IgA anti-endomysial antibodies	> 90 (82.6–100)	98.2 (94.7–100)
IgG DGP	> 90 (80.1–98.6)	> 90 (86.0–96.9)
IgG anti-tTG antibodies	Widely variable (12.6–99.3)	Widely variable (86.3–100)
IgA AGA	Widely variable (52–100)	Widely variable (71–100)
IgG AGA	Widely variable (57–100)	Widely variable (47–94)
HLA DQ2/DQ8	91 (82.6–97)	54.0 (12–68)

**Figura 13.** Test de sensibilidad y especificidad de la EC (Glissen-Brown et al., 2018).

### **1.1.8.2. Genética**

Como el 90% de los pacientes expresan HLA-DQ2 y casi el resto HLA-DQ8, la ausencia de ambos genes indica un diagnóstico poco probable de la EC (Malamut et al., 2019). Por tanto, la prueba genética indica un alto valor de predicción de desarrollo de la EC, casi cercano al 100%, pero no sirve como prueba diagnóstica debido a que el 40% de la población expresa dichos genes sin que esto sea indicativo de su posterior desarrollo (Paul et al., 2019; Alkalay, 2020). Por tanto, la determinación de los genes solo muestra el riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que resultados positivos de HLA-DQ2.5 si podrían permitir precisar el diagnóstico (Alam et al., 2022).

Esta prueba no está influenciada por la dieta, por lo que el llevar un tiempo con la DSG no interfiere en los resultados de la prueba, como sí sucede con las pruebas serológicas (Murillo et al., 2019). Por tanto, habitualmente es utilizada sobre todo para pacientes que ya han comenzado la DSG, circunstancia que puede conllevar a un falso negativo en la serología (Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

El grupo de trabajo del gobierno de Canarias dictó una serie de utilidades en base a la prueba genética como diagnóstico de la EC en 2018, como son:

- Pacientes con diagnóstico incierto, con serología negativa, junto con la realización de una biopsia para confirmación de la enfermedad.
- Pacientes con riesgo elevado de EC (familiares de primer grado o enfermedades asociadas) que tengan serología positiva y biopsia normal.
- Pacientes sin mejora con tratamiento (DSG) para descartar un diagnóstico falso positivo.

Por otro lado, según la ESPGHAN, el estudio genético debe realizarse en niños que tienen sospecha clínica y AATG IgA elevada, con la finalidad de evitar la realización de una biopsia intestinal, siempre que los AAE IgA den positivo (Husby et al., 2020).

La incorporación de pruebas diagnósticas de genes no-HLA sería clave para un diagnóstico eficiente y definitivo de la enfermedad, evitando en la mayor parte de los casos la realización de biopsias intestinales (Lindfors et al., 2019). Además, los últimos estudios se están enfocando en los cambios epigenéticos producidos por la enfermedad, aunque no

está claro cuáles son específicamente estos cambios para poder diagnosticar la enfermedad (Gnodi et al., 2022).

### **1.1.8.3. Biopsia intestinal**

La biopsia ha sido el método más específico y concluyente para un diagnóstico definitivo de la EC hasta hace pocos años (Fuchs et al., 2019). Sin embargo, las últimas pautas de diagnóstico de la ESPGHAN no incluyen la biopsia intestinal en el protocolo en el caso de que el paciente cumpla todos los siguientes criterios: presencia de síntomas de malabsorción, niveles séricos de 10 veces el límite superior de la normalidad de AATG IgA, AAE IgA positivos en una segunda muestra de suero, alelos positivos DQ2 y/o DQ8 y solo en casos en que los padres o pacientes entiendan el diagnóstico y estén concienciados con el tratamiento (Husby et al., 2020).

No obstante, los resultados de la biopsia intestinal permiten confirmar o descartar la existencia de lesiones, y en el caso de que las haya, establecer el grado de gravedad de la lesión por la clasificación de Marsh (Marsh, 1992). Según esta clasificación, se establecen 4 grados de gravedad de la enfermedad:

- Marsh 0: mucosa preinfiltrativa
- Marsh 1: incremento del número de linfocitos intraepiteliales
- Marsh 2: hiperplasia de las criptas
- Marsh 3: atrofia vellositaria parcial, subtotal o total
- Marsh 4: hipoplasia de las criptas intestinales. La DSG no produce ninguna mejora en el paciente.

Los casos de pacientes que no presentan daño en las criptas intestinales o estos daños son muy leves (Marsh 0/I) pero con tienen las pruebas serológicas positivas (AATG IgA y/o EA IgA) deben ser objeto de un estrecho seguimiento (Husby et al., 2020).

Cabe destacar un cuarto método de diagnóstico, conocido como “desafío con gluten”, aunque ya no suele realizarse para la confirmación del diagnóstico o evolución de la enfermedad (Husby et al., 2012). Actualmente, esta forma de diagnóstico solo se da en

ocasiones puntuales, como cuando existe mala aceptación del paciente para el seguimiento de la DSG o en adolescentes por no observar una intensa sintomatología cuando consumen gluten de forma esporádica (Aranda et al., 2016), lo que ayuda en estos casos a demostrar la necesidad del tratamiento a largo plazo y de forma estricta a los pacientes. También está permitida en casos dudosos de lesión intestinal (por ejemplo, con Marsh 1) o individuos con genética o serología negativa. En estos casos se suele observar un incremento de Ac en la serología y una recaída de la sintomatología del paciente, lo que podría evitar la realización de la biopsia intestinal (Polanco, 2014).

Está claro que el diagnóstico de la EC requiere protocolos bien establecidos que, en muchas ocasiones, se deben realizar habiendo mantenido previamente una DSG autoadministrada por los mismos pacientes, ya sea por creencia general de la población de que esta dieta es más saludable, o simplemente por un tratamiento precoz de la enfermedad en base a los síntomas que padecían. Esto supone, además, una importante limitación y la posibilidad de obtener falsos negativos en el resultado de las pruebas, lo que complica aún más su detección (Lebwohl et al., 2021).

Existen, además, otros indicios que pueden predecir la presencia de EC en un paciente, como es el caso de estados de anemia sin etiología conocida, así como deficiencia de Vitamina B12 o ácido fólico (Martín-Masot et al., 2019).

#### 1.1.9. Tratamiento de la Enfermedad Celíaca: la Dieta Sin Gluten

La DSG es el único tratamiento eficaz a día de hoy para la EC, de forma estricta y mantenida en el tiempo. Consiste en suprimir de la dieta todos los alimentos que en su composición, preparación o condimentación contengan harina procedente de cereales con gluten (Polanco, 2013). Es una dieta muy restrictiva, ya que excluye la ingesta de muchos alimentos que están en nuestra dieta habitual, por lo que es importante hacer un seguimiento de forma óptima, asegurando el aporte de todos los nutrientes dependiendo de los requerimientos y la edad del paciente. Es importante, por ello, que los pacientes conozcan los beneficios de un buen seguimiento de la DSG, así como el reconocimiento de productos de alta calidad a través del etiquetado. No obstante, se estima que un 40% de los pacientes celíacos no están satisfechos con la DSG debido al efecto negativo que ésta provoca en su calidad de vida (Sahin, 2021). Por ello, se están investigando posibles alternativas al tratamiento, como la ingesta de acetato de zonulina, un antagonista de la zonulina que bloquea las uniones estrechas, evitando el paso del gluten a través del intestino, o la larazotida, que podría permitir tolerar cantidades mínimas de gluten, sobre todo para casos de contaminación cruzada (Leffler et al., 2015).

Un seguimiento correcto de la DSG suele cesar la sintomatología típica de la enfermedad en corto plazo de tiempo desde su inicio (semanas o, incluso, días) y con frecuencia, tiende a revertir los marcadores serológicos y la atrofia de las vellosidades si su seguimiento es a largo plazo (Lebwohl et al., 2018). La recuperación de la mucosa es aproximadamente del 35% dos años después de iniciar una DSG y en cerca del 66% al cabo de cinco años, aunque la mejora clínica de la sintomatología se observa hasta en un 82% de los pacientes. Sin embargo, en muchas ocasiones la DSG no es suficiente para revertir el daño intestinal (Mahadev et al., 2017; Husby et al., 2020) o la sintomatología asociada a la enfermedad (Airaksinen et al., 2020), sobre todo en niños. Se estima que en torno al 20% de los pacientes no regeneran la mucosa intestinal incluso después de llevar largo tiempo de tratamiento (Martín-Masot et al., 2019).



Figura 14. Grupo de alimentos con y sin gluten (FACE, 2022).

Además, se ha observado que un mantenimiento de la DSG también ayuda a revertir la serología positiva de IL (IL5, IL10 e IL12) y del INF- $\alpha$ , que suelen estar incrementados en sangre como consecuencia de la enfermedad (Björck et al. 2015). Las pruebas serológicas, además, confirman una mejora de los niveles de AATG tras el seguimiento ininterrumpido durante 6-12 meses de la DSG (Husby et al., 2012; Paul et al., 2019).

El tratamiento también ha mostrado producir una reversión de algunas deficiencias nutricionales específicas a causa de la malabsorción provocada por la enfermedad, como es el caso de la vitamina D, entre otras (Paul et al., 2015). No obstante, existen otras deficiencias nutricionales, como es el caso del hierro, que no parece ser recuperado a valores óptimos incluso después del tratamiento (Martín-Masot et al., 2019). Además, las consecuencias presentadas a nivel de IMC y peso de los pacientes en muchas ocasiones pueden también persistir (Aljada et al., 2021).

Sin embargo, sí se han observado beneficios del seguimiento de la DSG a la hora de prevenir otras consecuencias específicas de la enfermedad, tales como baja DMO, retraso en el crecimiento o infertilidad, entre otras (Polanco et al., 2015). Además, cuanto antes se

da el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, mejores parecen ser los resultados y la efectividad de ésta (Villanueva et al., 2020).

Los últimos datos han comprobado que la DSG como estilo de vida no solo se lleva a cabo por pacientes celíacos. Según datos de NHANES, la prevalencia de DSG ha aumentado del 0,5% al 1,7% de 2009 a 2014, mientras que la prevalencia de EC se había mantenido estable durante dicho periodo (Choung et al., 2017). Son varias las posibles razones de este hecho, entre ellas, el aumento de diagnóstico de sintomatología relacionada con la ingesta de gluten en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca, o, por datos aún no corroborados, la posibilidad del seguimiento de una DSG por personas sanas, debido a la creencia social de que la ausencia de gluten de la dieta puede ayudar en la prevención de enfermedades cardiovasculares o de tipo neurológico (Krigel et al., 2016; Lerner et al., 2019). Este hecho puede estar provocando, como consecuencia, un incremento en el número de casos infradiagnosticados, debido a la ausencia de marcadores séricos por ausencia del factor causante de la activación del sistema inmune (Lerner et al., 2019).

#### **1.1.9.1. Calidad de la DSG**

A pesar de ser el único tratamiento de la EC capaz de revertir de forma parcial o completa las consecuencias de la EC, la DSG no seguida de forma eficiente y equilibrada puede provocar efectos adversos en la salud de los pacientes que la siguen. Sin un seguimiento adecuado por parte de un nutricionista y la información necesaria en base al etiquetado de los alimentos, se ha comprobado que la DSG puede inducir un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, así como sobrepeso y obesidad (De la Calle et al., 2020). Se estima que entre un 20 y un 38% de los pacientes que realizan un seguimiento estricto de la DSG padecen desequilibrios en el balance calórico total y relevantes déficits nutricionales (Penagini et al., 2013; Di Nardo et al., 2019).

Teniendo en cuenta que los cereales que contienen gluten son ricos en folatos y vitaminas, es fácil suponer que los pacientes que prescinden de ellos puedan tener déficits de estos micronutrientes (Cenni et al., 2022) así como deficiencias en fibra alimentaria y minerales (Kinsey et al., 2008; Rostami et al., 2017). Diversos estudios sugieren que la DSG es una dieta nutricionalmente desequilibrada debido a que su contenido en micronutrientes como calcio, hierro, vitaminas del grupo B, vitamina D, ácido fólico y fibra es inferior al

recomendado (Lionetti et al., 2014; De la Calle et al., 2020; Nestares et al., 2021). Esto puede ser consecuencia de que, en vez de realizar una dieta basada principalmente en alimentos que originariamente no contienen gluten, tales como frutas, verduras, hortalizas, huevo, carnes, pescados y leche, entre otros, los pacientes suelen basar su dieta en productos comerciales sin gluten que sustituyen a los que naturalmente sí lo contienen, como es el caso por ejemplo de la pasta, el pan o la bollería (Rostami et al., 2017).

Se definen PSG aquellos que poseen menos de 20 partes por millón (ppm) de gluten, es decir, 20mg de gluten por kg de alimento. Sin embargo, los PSG comerciales suelen ser usualmente alimentos ultraprocesados (AUP) y con alto índice glucémico (IG) (Cenni et al., 2022). Los AUP son productos formulados a partir de 5 o más ingredientes industriales, donde existe ausencia o presencia mínima de alimentos enteros. Son considerados muy perjudiciales para la salud debido a su alto contenido calórico (hasta 500 kcal/100 g) y su baja calidad nutricional y alta carga glicémica (CG). Esto es debido a que son productos ricos en sodio, azúcares simples y grasas saturadas y trans, y además contienen baja cantidad de fibra, proteínas y diversos micronutrientes (Nestares et al., 2021). Esto se debe a que las empresas alimentarias se han enfocado en elaborar PSG que seas análogos a aquellos alimentos con gluten usualmente consumidos, tanto en textura como sabor, lo que conlleva la utilización de harinas muy refinadas, grasas extra, azúcar y sal para que su imitación sea lo más efectiva posible (Costa et al., 2019; Bascuñán et al., 2020). Durante el proceso de manipulación de los alimentos se elimina la capa exterior del cereal, por lo que también suelen contener un menor contenido en fibra y vitaminas (Cenni et al., 2022; González et al., 2022). En el caso del pan sin gluten, por ejemplo, sólo el 5% contienen los cuatro nutrientes de fortificación obligatoria (calcio, hierro, niacina y tiamina), mientras que el 28% están fortificados sólo con calcio y hierro, lo que podría estar causando una agravación de estos déficits nutricionales (Deora et al., 2017).

Estas deficiencias nutricionales afectan a algunos pacientes contribuyendo a manifestaciones clínicas extraintestinales, incluyendo complicaciones neurológicas (epilepsia, neuropatía periférica o demencia), síntomas psiquiátricos (ansiedad o depresión) y alteraciones óseas (osteopenia u osteoporosis) (Di Nardo et al., 2019). La alteración de los macronutrientes y micronutrientes de la DSG se da mayoritariamente en:

- Grasa.

El contenido total de grasa y la cantidad de grasa saturada en los PSG procesados, sobre todo en el pan, la pasta y los productos de panadería sin gluten, es mayor que en los productos análogos con gluten. En la población infantil generalmente ya existe un riesgo elevado de exceso consumo de grasas (Fernández et al., 2019). Sin embargo, la ingesta de grasas totales se ha observado que es significativamente mayor en niños afectados por EC que en los controles sanos, al igual que el consumo de grasas saturadas (González et al., 2022).

- Fibra.

La cantidad de fibra dietética proporcionada por una DSG es a menudo inferior a la de una dieta normal de personas adultas. En niños y adolescentes el consumo de fibra también se ve reducido, posiblemente por la usual sustitución de alimentos vegetales ricos en fibra y cereales integrales por alimentos refinados y procesados que suele darse en este grupo poblacional. De hecho, los niños sanos tampoco cumplen las recomendaciones nutricionales de ingesta de fibra (González et al., 2022).

- Hidratos de carbono.

Los PSG poseen un IG mayor que los productos con gluten, por lo que la alimentación de pacientes celíacos suele presentar una CG significativamente más alta que en los sujetos controles, debido al habitual de AUP, sobre todo en pacientes pediátricos (Alzaben et al., 2015). Algunos estudios han reportado que la población pediátrica y adolescente con EC consume una media de 2 a 3 AUP sin gluten al día (Fernández et al., 2019). El consumo frecuente de AUP en el seguimiento de la DSG es la principal causa de este aumento de peso, sobre todo en niños. De hecho, la frecuencia de sobrepeso/obesidad ha aumentado entre los pacientes celíacos, por lo que el aumento de peso merece una especial atención durante su seguimiento (Bascañán et al., 2016). Por ello, el sobrepeso y la obesidad cada vez es más frecuente en estos pacientes (sobre todo en edad infantil). Esto podría conllevar, a su vez, un aumento del porcentaje de grasa corporal en comparación con la población sana (Costa et al., 2018; Vasseur et al., 2021).

- Micronutrientes.

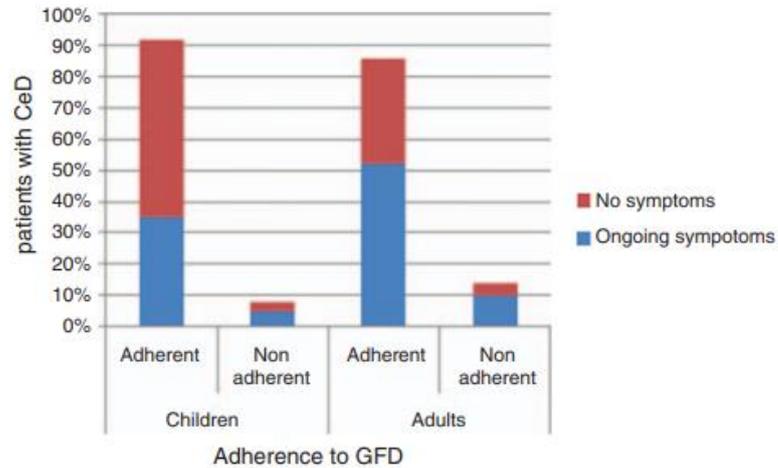
Los PSG contienen niveles notablemente más bajos de vitaminas D, E y B12, hierro, calcio, folato, magnesio, zinc, potasio y sodio que los alimentos con gluten (Vici et al., 2016; Rybicka, 2018). La ingesta diaria de vitamina B (sobre todo B1, B2, B6 y B9 (folato)) es significativamente menor en pacientes que siguen una DSG. En el caso del calcio y vitamina D, la DSG provoca desequilibrios en los niveles de ambos. El nivel total de 25-hidroxicalciferol sérico permite diagnosticar la deficiencia de vitamina D en pacientes celíacos. Estos déficits producen un efecto en la salud ósea y del sistema inmune provocando la baja DMO característica de la enfermedad (Zingone et al., 2018).

Todo ello indica que el tratamiento de la enfermedad no solo se debe enfocar en la eliminación de alimentos sin gluten de la dieta, sino que se debe tener en cuenta la calidad de los alimentos consumidos para un aporte óptimo de los nutrientes necesarios de manera que puedan cubrir de forma efectiva las necesidades nutricionales en base a sexo, edad y nivel de actividad física (AF), sobre todo en niños en edad de crecimiento (Bascuñán et al., 2016). Un programa de educación nutricional llevado a cabo por el personal sanitario desde el comienzo de la DSG podría ser una solución a este problema, a través del cual se dé información a los pacientes sobre los diferentes alimentos que naturalmente no contienen gluten, como es el caso del maíz, quinoa, amaranto o patata, entre otros (Moreno et al., 2014), lo que reduciría el consumo de AUP y, por ende, sus consecuencias en la composición corporal de los pacientes (Sue et al., 2018) o los posibles déficits asociados a un desequilibrado hábito dietético (De la Calle et al., 2020).

#### **1.1.9.2. Dificultades en el seguimiento de la DSG**

Aunque en la actualidad existen una gran cantidad de PSG en el mercado que están disponibles con relativa facilidad, la calidad de vida de los pacientes celíacos se reduce tras iniciar del tratamiento, lo que conlleva una baja adherencia a la DSG (De la Calle et al., 2020). Usualmente suelen tratarse de alimentos de alto coste, por lo que familias con bajo poder adquisitivo tienen un alto riesgo de no adherirse a ella indefinidamente (Shah et al., 2012), además de las barreras sociales y psicológicas que este estilo de vida tan estricto requiere a largo plazo (Aljada et al., 2021). Todo esto provoca que la adherencia a la dieta, en muchas ocasiones, no sea la adecuada. En 2018 publicaron un estudio en el que comprobaron la

adherencia de la DSG entre niños y adultos y la sintomatología consecuente. La Figura 15 muestra la proporción de pacientes con EC que declaran síntomas con respecto a la adherencia a la GFD (Sansotta et al., 2018).



**Figura 15.** Proporción de pacientes celíacos con sintomatología en base a la edad y adherencia a la DSG (Sansotta et al., 2018).

Los pacientes se categorizaron en 3 grupos: pacientes adheridos estrictamente, pacientes con adherencia intermitente y pacientes con falta de adherencia a la DSG. Tan sólo el 8% de los pacientes pediátricos declararon no cumplir la DSG, en comparación con el 12% de los adultos. El 62% de los niños no adheridos a la DSG admitieron padecer síntomas de la enfermedad, un 25% continuas manifestaciones gastrointestinales y un 33% manifestaciones extraintestinales. En los adultos, el 70% padecieron síntomas, de los cuales un 28% eran gastrointestinales y un 50% extradiigestivos. No obstante, el 34% de los niños y el 52% de los adultos con la enfermedad que sí realizaban un seguimiento estricto de la DSG seguían teniendo una sintomatología relacionada con la enfermedad, ya sea a nivel extradiigestivo o gastroduidigestivo (Sansotta et al., 2018).

Es posible que, los casos en los que persisten los síntomas en personas que mantienen el seguimiento estricto de la dieta, sea como consecuencia de la contaminación cruzada durante el cocinado de los alimentos, sobre todo, cuando realizan comidas fuera de casa, en restaurantes o viajes (Barrat et al., 2011). Además, la presión social es un punto a

tener muy en cuenta, sobre todo en adolescentes, ya que puede inducir a no seguir la dieta de forma estricta en diversas ocasiones (Ludvigsson et al, 2016).

Es importante que los profesionales sanitarios que se encargan del seguimiento de estos pacientes hagan hincapié para que, tanto el paciente como sus familiares, comprendan la importancia de la adherencia a la DSG de forma estricta y las posibles repercusiones que puede conllevar no llevar un seguimiento estricto de la misma, incluso aunque no padezcan síntomas relacionados con ella (Paul et al., 2015). Sin embargo, está demostrado que el seguimiento efectivo de la DSG de forma indefinida es complicado, por lo que es necesario cuantificar la cantidad de gluten consumido por los pacientes, de forma consciente o inconsciente, incluso después de comenzar la DSG. Para ello, la cantidad de GIP (péptido inmunogénico del gluten) en excreciones humanas (heces y orina) es, hasta la fecha, la forma más efectiva y sencilla para comprobar una evaluación veraz del seguimiento de la DSG (Cebolla et al., 2018). Los GIP son las proteínas del gluten que no han podido ser hidrolizadas por las enzimas digestivas ni por la microbiota intestinal, por lo que son eliminados a través de la orina o de las heces y suele seguir una curva de Gaus (Bhutia et al., 2018; Paolini et al., 2022). Los resultados de diversos estudios han comprobado que los GIP fecales no son buenos indicadores para poder comparar claramente entre pacientes con EC que se recuperan de la atrofia vellositaria y aquellos que no lo hacen incluso después de dos años de DSG (Paolini et al., 2022).

Al igual que existen evidencias de que un porcentaje alto de pacientes no llevan de forma estricta y mantenida la DSG, también existe un reducido número de ellos que lleva la dieta y el control de la alimentación al extremo. Esto, aunque a priori pueda parecer beneficioso, puede provocar riesgo de padecer ortorexia nerviosa, es decir, obsesión por el seguimiento de una dieta saludable (Scarff et al., 2017), lo que provoca como consecuencia un aumento de la ansiedad, y, por ende, una disminución de la calidad de vida del paciente (Wolf et al., 2018).

## **1.2. Composición corporal y Enfermedad Celíaca**

### 1.2.1. Composición corporal en pacientes celíacos

El análisis de la composición corporal se utiliza para conocer la distribución del peso corporal en porcentaje de grasa, hueso, agua y músculo. La medida de la composición corporal es, desde hace unos años, de elevada importancia a la hora de conocer la salud del paciente, sobre todo la cantidad de masa libre de grasa (MLG) y cantidad y porcentaje de masa grasa (MG), ya que estos dos factores son buenos predictores de la salud (Grace-Farfaglia, 2015).

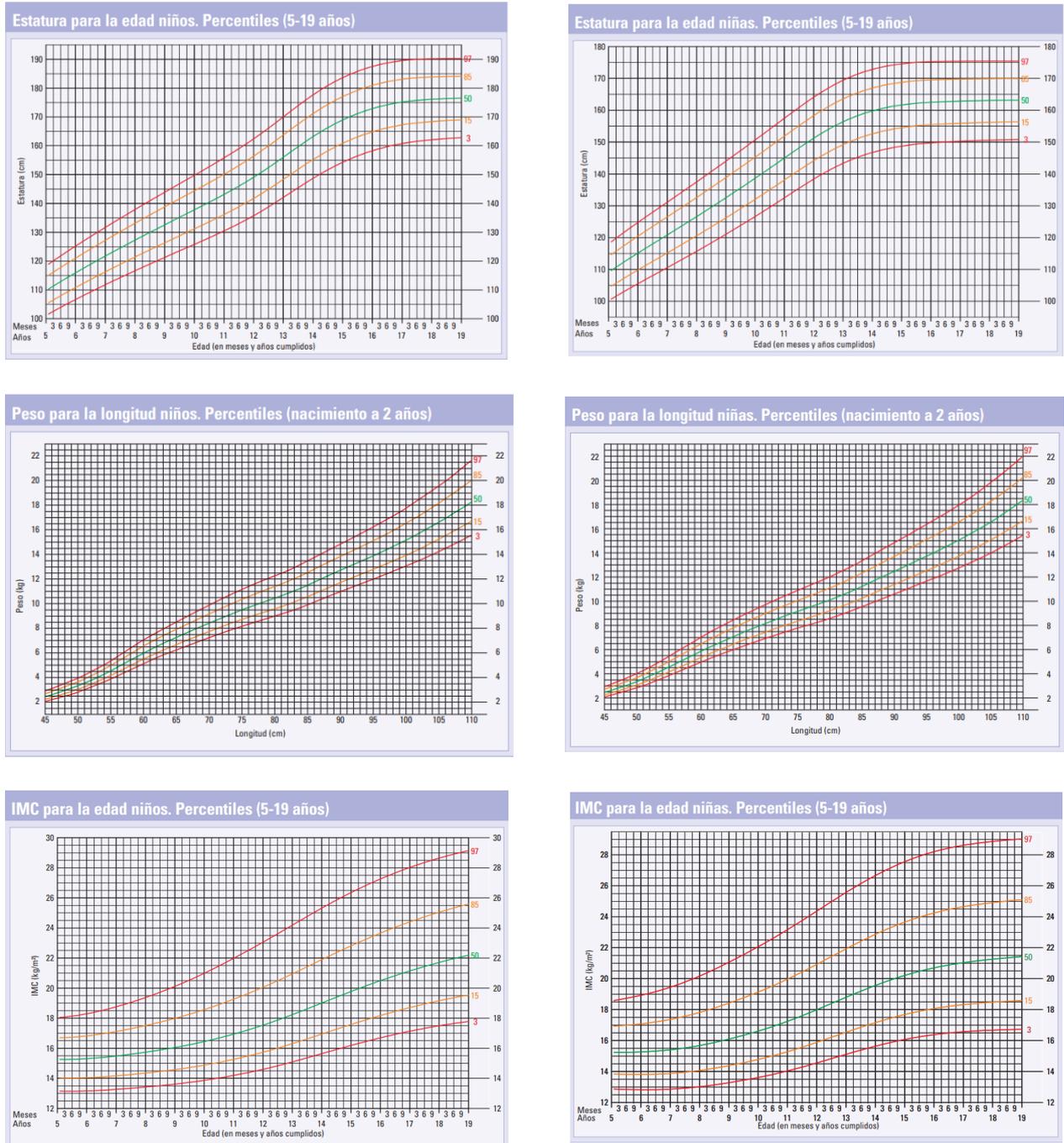
La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la obesidad infantil como uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Además, el exceso del tejido adiposo se asocia con graves consecuencias para la salud en etapas posteriores de la vida, como enfermedades cardiovasculares, DM tipo II y cáncer (Van Eyck et al., 2021).

El IMC es uno de los métodos más utilizados para medir en niños y adolescentes el exceso de peso o la desnutrición, pero esta medida no permite diferenciar entre los distintos componentes del peso corporal, ni diferencia entre edad y sexo. Por tanto, el IMC se puede utilizar sólo como un marcador de la cantidad de grasa corporal en personas no deportistas (Ofenheimer et al., 2021). La medida de MG y MLG es muy importante, sobre todo en niños y adolescentes, ya que la proporción de masa grasa y tejido magro durante la infancia varía en función de la edad, género, etnia y nivel de maduración hormonal (Van Eyck et al., 2021). El DXA puede evaluar la MG, cantidad de masa ósea y la MLG en comparación con el IMC, y refleja la cantidad de grasa corporal con mayor precisión que otras técnicas de medida, como el caso de la bioimpedancia (Deng et al., 2021).

La MLG y la MG, además, están estrechamente relacionadas con la DMO, sobre todo en niños y adolescentes. La MLG está directamente asociada con el aumento de la DMO debido a la carga mecánica añadida al esqueleto. En el caso de la MG, su relación con la masa ósea aún no está muy clara, aunque se cree que el tejido adiposo puede tener efectos desfavorables en la salud del esqueleto debido a la inflamación, el estrés oxidativo y la derivación tanto de adipocitos como de osteoblastos a partir de progenitores de células madre mesenquimales, lo que indicaría que un mayor porcentaje de MG puede estar

*“Impacto de la dieta sin gluten sobre la composición corporal de población infantil con Enfermedad Celíaca”*

relacionado con una baja DMO. Estudios relacionan positivamente la cantidad de MLG e inversamente proporcional al porcentaje de grasa corporal con los valores de DMO (Shapses et al., 2017).



**Figura 16.** Curvas de los valores de referencia de peso, talla e IMC en niños (OMS).

La composición corporal de personas con EC que siguen una DSG es aún un tema que presenta controversia, debido a la gran variabilidad de la población estudiada y a las diferencias de las medidas de composición corporal por la técnica utilizada, así como al tiempo de seguimiento del tratamiento. Una de las consecuencias típicas de la EC es la pérdida de peso, lo que suele ir asociado con una baja DMO debido a la malabsorción intestinal (Grace-Farfaglia, 2015). En estos pacientes, conforme aumenta el IMC, aumenta también proporcionalmente el porcentaje de la grasa corporal (Deng et al., 2021).

La introducción de la DSG revierte generalmente situaciones de sobrepeso, obesidad, baja DMO o desnutrición del paciente celíaco debido a la recuperación del daño de la mucosa intestinal (Brambilla et al., 2013). No obstante, no siempre se da esta mejora, ya que diversos estudios muestran que el IMC y el contenido de MG corporal sigue siendo más bajo en comparación a individuos sanos, incluso después de incorporar la DSG (Reilly et al., 2011; Aljada et al., 2021). Por el contrario, en otros casos se ha observado que el seguimiento de la DSG provoca un aumento del IMC. De hecho, suele producirse un aumento del número de pacientes con exceso de peso después de implantar la DSG como hábito de vida (Schilling et al., 2018).

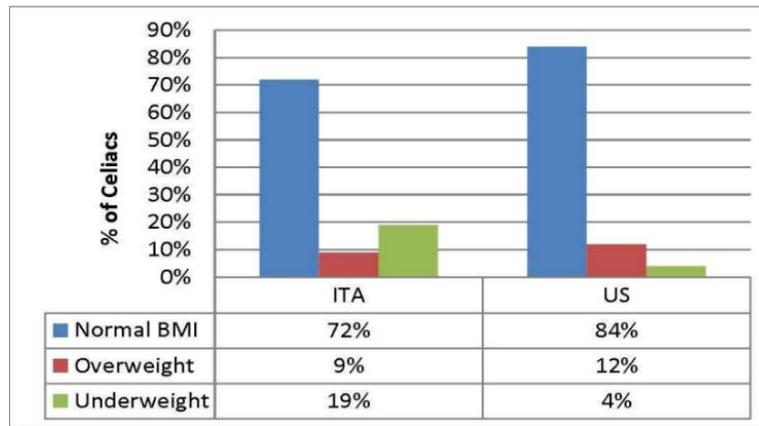
El alto contenido en azúcar y grasa de los PSG comerciales habitualmente consumidos por los pacientes celíacos hace que, en muchas ocasiones, se produzca una ingesta hipercalórica, lo que, en consecuencia, produce un aumento en la ganancia de peso y un aumento del riesgo de obesidad en estos pacientes en comparación a la población sana (Rostami et al., 2017; Sansotta et al., 2020). Este aumento descontrolado de ganancia de peso del paciente promueve el cambio de composición corporal de los pacientes celíacos a unos valores más elevados de porcentaje de grasa con respecto a sujetos sanos (Sansotta et al., 2020).

En el caso de la población infantil, independientemente de que siguen una DSG o no, presenta alto riesgo de consumo excesivo de grasas, azúcares y calorías (Di Nardo et al., 2019; Melini et al., 2019). En niños en edad de desarrollo es fundamental que la alimentación cubra las necesidades nutricionales, ya que un desequilibrio en edades críticas de crecimiento podría producir consecuencias irreversibles en el crecimiento (Sue et al., 2018). La composición corporal en los diferentes sexos antes de los 12 años es similar, sin embargo, después de los 12 años las diferencias de género en la composición corporal se

manifiestan en una mayor proporción de MLG en los niños y un mayor porcentaje de MG corporal del sexo femenino (Deng et al., 2021). Sin embargo, los datos disponibles en la literatura sobre composición corporal y parámetros antropométricos en los niños con EC que siguen una DSG son contradictorios.

En este grupo de población es habitual encontrar pacientes con bajo peso antes de comenzar el tratamiento, así como problemas de crecimiento debido a la malabsorción de nutrientes característica de la enfermedad, lo que provoca, en consecuencia, una baja DMO y baja altura en estos niños en comparación con niños sanos de la misma edad (Brambilla et al., 2013). Cuando los niños con EC comienzan la DSG, con frecuencia ganan una cantidad excesiva de peso antes de mostrar una recuperación del crecimiento y una normalización del peso (Di Nardo et al., 2019). Un alto porcentaje de ellos suelen presentar datos más elevados de Z-score, IMC, sobrepeso y obesidad en relación a niños sanos, después de comenzar el tratamiento (Brambilla et al., 2013; Capriati et al., 2015). En 2010 se publicaron datos que mostraban cómo el Z-score de IMC en niños pasó de desnutrición a sobrepeso en tan solo seis meses después de comenzar la DSG, llegándose a duplicar el porcentaje de niños con sobrepeso tras el tratamiento en los casos en los que ya presentaban un exceso de peso en el diagnóstico (Valletta et al., 2010; Melini et al., 2019). Sin embargo, existen estudios cuyos resultados indican que el cumplimiento estricto puede producir una reducción del porcentaje de grasa y una normalización del IMC, tanto en sujetos con bajo peso como con sobrepeso, ayudando además a acelerar el crecimiento lineal (Di Nardo et al., 2019).

En 2020, Sansotta y colaboradores observaron las posibles consecuencias de la DSG sobre el peso en niños celíacos italianos y americanos. En los niños de USA se observó una mejora del estado nutricional junto con la disminución de la proporción de niños con sobrepeso y bajo peso, mientras que los resultados de los niños italianos fueron contrarios, ya que hubo un pequeño aumento de la proporción de niños con sobrepeso y bajo peso (Figura 12). Sus resultados mostraban diferencias de peso entre niños, posiblemente como consecuencia de la cantidad y calidad de los PSG disponibles para su consumo, así como de la gran importancia que puede llegar a tener un asesoramiento dietético eficiente del tratamiento en los pacientes de ambos países.



**Figura 17.** Consecuencias de la DSG en el IMC de niños celíacos italianos y americanos (Sansotta et al., 2020).

Estos resultados indican que la DSG puede revertir el bajo peso provocado por la enfermedad, pero dicho aumento del peso no se da en forma de MLG, sino que se recupera aumentando el porcentaje graso del paciente, lo que puede producir a la larga otros problemas de salud (Sansotta et al., 2020). Además, esta recuperación del IMC puede provocar que el estado de desnutrición de estos pacientes pase desapercibido como consecuencia del sobrepeso, ya que puede provocar que el mantenimiento en el déficit de nutrientes se pase por alto (Villanueva et al., 2020), obligando por tanto a controlar y evaluar de forma exhaustiva el estado nutricional del paciente celíaco en cualquiera de los casos (Aljada et al., 2021).

Aún hay controversia sobre las consecuencias específicas presentadas en el IMC de los niños celíacos después de iniciar el tratamiento. Por ello, es necesario hacer más estudios concluyentes que confirmen las posibles consecuencias del seguimiento de la DSG en el peso e IMC de niños con EC (Van Der Pals et al., 2014).

### 1.2.2. Metabolismo óseo

El hueso es un tejido vivo donde se produce remodelación de manera constante. Su función es principalmente estructural, aunque también posee diversas funciones metabólicas, como la homeostasis del fósforo, calcio o carbonatos. En el interior se encuentra la médula ósea, albergando el sistema hematopoyético, donde se da la formación de células. Dicho sistema tiene la capacidad de fijar sustancias tóxicas procedentes del torrente sanguíneo (Riancho et al., 2011; Yao et al., 2020). De hecho, el esqueleto no es una estructura inerte que desempeña solo una función de sostén, sino que es capaz de regular su propia fisiología e influir en el metabolismo energético a través de hormonas derivadas del tejido adiposo, péptidos del tracto gastrointestinal, insulina y osteocalcina, entre otras (Proia et al., 2021). Está en constante formación y resorción y su masa, densidad y microarquitectura ósea está mantenida por un balance sistémico de remodelación (Connie et al., 2014). El nivel de DMO es el principal factor que representa el estado del hueso, por lo que cualquier desequilibrio en la remodelación provocaría una baja DMO y, como consecuencia, un mayor riesgo de fracturas o un retraso en el desarrollo en niños en edad de crecimiento (Zanchetta et al., 2015).

Existen dos tipos de hueso. El hueso esponjoso o trabecular (20%) que posee una mayor tasa de intercambio metabólico, tiene función hematopoyética y participa en la homeostasis del calcio extracelular. Es el responsable de la mayor parte del recambio óseo (Osterhoff et al., 2016). El hueso cortical o compacto representa el 80% del total óseo, está formado por osteonas y contiene el conducto sanguíneo denominado *conducto de Havers*, cuya función principal es protectora, mecánica y de remodelado óseo en situaciones de déficit óseo (Riancho et al., 2011; Koga et al., 2012).

El 90% de la masa ósea se adquiere a los 20 años, justo después de la pubertad, donde se produce la mayor acumulación de DMO durante los siguientes cuatro años, lo que se le denomina velocidad de altura máxima o PHV (peak height velocity). El PHV difiere en función del sexo y de la genética (McCormack et al., 2017). En las mujeres, el crecimiento y la acumulación de masa ósea cesa un poco antes que en los hombres debido a la alta concentración de estrógenos (Nilsson et al., 2014). Este aumento se combina con la estimulación de hormona de crecimiento (GH) provocando el inicio del PHV. En hombres, en cambio, se produce un aumento de los niveles de testosterona (Farr et al., 2014).

### **1.2.2.1. Medida de la DMO**

La cuantificación de la cantidad mineral ósea (CMO) y la DMO se puede hacer por metodologías diversas, aunque la más exacta y utilizada es a través de densitometría dual de rayos X (DXA), que tiene en cuenta el sexo, la edad, el origen étnico y el peso (Gordon et al., 2014). Ya que la DMO varía en función del sexo y la edad, este método es muy útil debido a que aporta diferentes resultados de medida. Los beneficios de esta técnica es que no solo compara los resultados con la población en general (T-score), sino que también reporta el Z-score, dato que compara los resultados en base a valores de referencia de la misma población en cuanto a edad y sexo del paciente, por lo que es el valor idóneo a utilizar en el caso de pacientes pediátricos (Orueta et al., 2010). Para la realización de la prueba, por tanto, es necesario conocer la fecha de nacimiento, el peso, la talla y el sexo del paciente.

El DXA es un método no invasivo a través del cual se lleva a cabo la medida de composición corporal (tejido muscular, tejido graso y tejido óseo) del paciente y es el método más exacto con respecto al resto de técnicas y utensilios convencionales utilizados para medida de composición corporal. De hecho, da la opción de poder comparar solo una parte determinada del cuerpo, ya que los resultados de las mediciones los aporta con subdivisiones corporales, utilizando líneas de corte bien definidas (Shepherd et al., 2017).

La DMO óptima se encontraría en valores de T-Score o Z-Score (dependiendo de la edad del paciente) entre -1 y 1 SD (Capriles et al., 2009; Grace-Farfaglia et al., 2015), por lo que es la técnica más utilizada y fiable para medir DMO en niños. Su utilización expone al paciente a una radiación ionizante durante la realización de la prueba, aunque la dosis de radiación es muy pequeña, por lo que una medición puntual no conllevaría riesgos para la salud del paciente (Shepherd et al., 2017). En la actualidad, no se aconseja hacer más de dos mediciones por año. Además, es una técnica muy costosa y necesita personal cualificado para la interpretación de los resultados (Marra et al., 2019).

Por todo ello, en la actualidad el DXA desempeña un papel fundamental en la evaluación de la composición corporal y la salud ósea, tanto en niños como en adultos. Además, cada vez es más conocida la importancia de una correcta formación del hueso para el correcto desarrollo en el crecimiento del niño, por lo que la evaluación de la DMO en niños y adolescentes con indicios de alteraciones en este ámbito es fundamental para

prevenir un inadecuado crecimiento o un mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta (Di Lorgi et al., 2018; Marra et al., 2019). Sin embargo, es necesaria una interpretación minuciosa y específica de los resultados obtenidos (Guss et al., 2021).

### 1.2.3. DMO en pacientes celíacos

Las afectaciones provocadas por la EC son cada vez más conocidas. La anemia crónica, bajos niveles séricos de calcio y vitamina D, elevados valores hepáticos enzimáticos, inesperada pérdida de peso, fatiga prolongada, baja DMO e infertilidad son síntomas cada vez más frecuentes relacionados con la enfermedad (Pinto-Sanchez et al., 2015).

#### 1.2.2.1. Causas de baja DMO en pacientes celíacos

Está reportado que más del 50% de los pacientes celíacos no tratados poseen una DMO insuficiente (Zanchetta et al., 2016). De ellos, además, entre el 43-63% sufren osteopenia y el 12-21% osteoporosis, siendo esta última más frecuente en hombres que en mujeres (17,6% vs 8,8%) (Roux et al., 2014; Walker et al., 2019). Otros autores sugieren que el rango de afectación de la DMO se encuentra entre el 38% y el 72% de los pacientes diagnosticados (Pinto-Sanchez et al., 2015).

La deficiencia de DMO en pacientes celíacos es consecuencia, entre otros factores, de la malabsorción de calcio y vitamina D, causantes de un hiperparatiroidismo secundario (Fayadh et al., 2020). Cuando los valores de calcio son menores de la normalidad (1,25 mmol/L), la respuesta del organismo para intentar compensar dicho desbalance es la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) (Restrepo-Giraldo et al., 2015; Nardecchia et al., 2019). La PTH induce la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, con la finalidad de producir una mejora en la absorción de calcio en el intestino (Micic et al., 2019). Además, esta hormona produce una estimulación de los osteoblastos para producir RANKL, que es capaz de activar el receptor RANK, situado en los osteoclastos, inhibiendo la apoptosis de éstos (Restrepo-Giraldo et al., 2015; Nardecchia et al., 2019).

Otro de los efectos del aumento de la PTH es el incremento de determinadas citoquinas inflamatorias, como son IL1, IL2, IL6 e IFN- $\gamma$ , lo que se traduce en un mayor desbalance entre la osteoclastogénesis y la proliferación de los osteoblastos, y, como consecuencia final, la disminución de la DMO (Zanchetta et al., 2016; Micic et al., 2019).

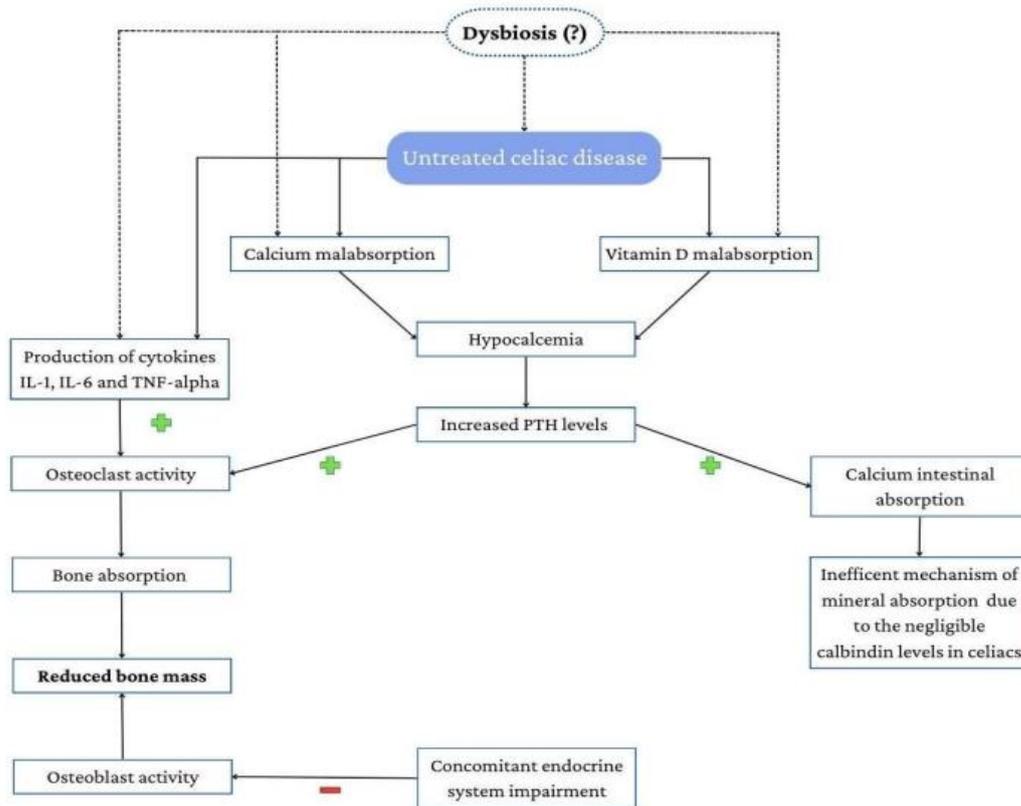


Figura 18. Posibles mecanismos implicados en la desmineralización ósea en la EC (Lungaro et al., 2023).

El hipertiroidismo primario se produce en un 2,3% de los pacientes celíacos, aunque la malabsorción de calcio como consecuencia directa de la enfermedad puede enmascararlo (Fayadh et al., 2020). Estos niveles superiores de PTH son más evidentes en pacientes sin tratar (Björck et al., 2017), y en situaciones de hiperfosfatemia (Restrepo-Giraldo et al., 2015).

Regulador	Estímulo	Inhibición	Efecto óseo	Efecto renal	Efecto tracto gastrointestinal
Paratohormona	↓ Ca <sup>++</sup> libre	↑ Ca <sup>++</sup> ↑ Vitamina D	↑ Resorción ósea	↑ Reabsorción de Ca <sup>++</sup> en túbulo contorneado distal ↑ Síntesis de vitamina D	↑ Absorción gastrointestinal
Vitamina D	↑ Fósforo sérico	↓ Magnesio sérico	↑ Resorción ósea		↑ Absorción gastrointestinal
Calcitonina (débil)	↑ Paratohormona (estimula la síntesis renal)		↓ Resorción ósea	↑ Excreción renal de Ca <sup>++</sup>	

Figura 19. Hormonas que participan en la formación y resorción ósea (Restrepo-Giraldo et al., 2015).

La concentración sérica de calcio y fósforo depende del balance de formación y resorción ósea, de la excreción renal y de la absorción intestinal, procesos regulados principalmente por la PTH, la calcitonina y la 1,25-hidroxi Vitamina D (Figura 19). En el caso del calcio, la disminución de la ingesta podría deberse a un menor consumo de productos ricos en este mineral, ya que suele estar presente sobre todo en lácteos o derivados lácteos, productos que un alto porcentaje de pacientes celíacos no pueden tomar por padecer, además, intolerancia a la lactosa (muy asociada con la enfermedad) (Micic et al., 2019) aunque gracias al auge de los productos sin lactosa, esta situación no debería ser un problema en la actualidad.

Los niveles de vitamina D también se ven afectados por la EC. Diversos estudios han mostrado niveles séricos de esta vitamina menores a la normalidad en pacientes celíacos con respecto a controles sanos. Además, la estacionalidad también influye, ya que dicho déficit parece acentuarse en los meses de verano y otoño (Lionetti et al., 2020). Estudios recientes han demostrado la falta de esta vitamina (concentraciones menores a 20ng/mL) en población pediátrica española, aunque se ha comprobado que una suplementación en edades tempranas disminuye el porcentaje de niños que lo padecen, del 41,6% a tan solo el 16,7% de dicha población (Martínez R et al., 2021).

Esta vitamina interviene en la regulación de la transcripción del gen de la PTH, ya que la 1,25-dihidroxi Vitamina D3 es capaz de inhibir la síntesis de esta hormona (Restrepo-Giraldo et al., 2015). Hay estudios que reportan que los pacientes sin tratar presentan niveles aún menores de 25 (OH) vitamina D3 (Figura 20) (Björck et al., 2017).

Variable	Celiac disease		P	GFD		P
	Cases	Controls		Cases	Controls	
25 (OH) vitamin D3, nmol/L	65.7 (60.9–70.4) <sup>*</sup>	77.1 (73.8–80.3) <sup>†</sup>	<0.001	75.5 (61.8–89.1) <sup>‡</sup>	66.5 (58.6–74.3) <sup>§</sup>	0.38
PTH, pmol/L	4.2 (3.9–4.5) <sup>  </sup>	3.2 (3.0–3.4) <sup>¶</sup>	<0.001	3.6 (2.7–4.5) <sup>‡</sup>	3.1 (2.6–3.6) <sup>§</sup>	0.46

Data expressed as mean (95% confidence interval [CI]) adjusted for season of sampling (October–March vs April–September) and comparisons adjusted for season using analysis of covariance (ANCOVA).

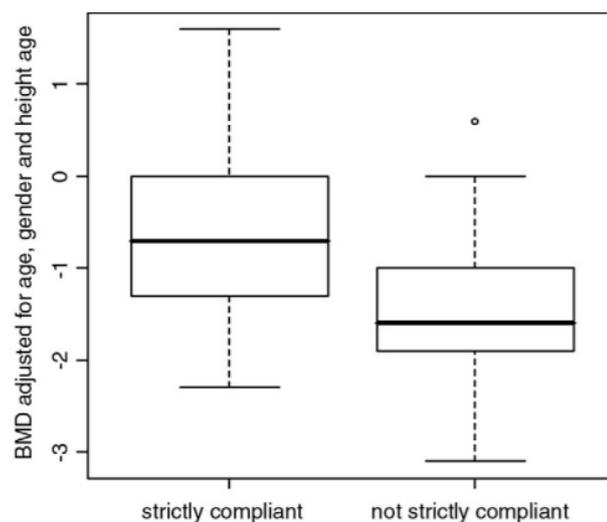
GFD = gluten-free diet; PTH = parathyroid hormone.

- <sup>\*</sup>n = 66.
- <sup>†</sup>n = 140.
- <sup>‡</sup>n = 30.
- <sup>§</sup>n = 57.
- <sup>||</sup>n = 65.
- <sup>¶</sup>n = 139.

**Figura 20.** Niveles séricos de 25 (OH) vitamina D3 y hormona paratiroidea en niños con EC detectada mediante cribado comparados con controles emparejados y niños con EC y DSG comparados con controles emparejados en el momento del DXA (Björck et al., 2017).

El hueso es un tejido modulado nutricionalmente, por lo que una ingesta nutricional equilibrada es esencial para mantener una salud ósea óptima, sobre todo en niños en edad de crecimiento (Rondanelli et al., 2021). Un cumplimiento óptimo de la DSG es fundamental para mejorar la DMO en pacientes celíacos (Kondapalli et al., 2022). No obstante, como la regeneración intestinal no se da en la totalidad de los pacientes, el porcentaje de pacientes que aun manteniendo una DSG estricta poseen una DMO por debajo de los valores óptimos en comparación a los de personas sanas del mismo género y edad podría seguir siendo elevado (Blazina et al., 2010), lo que algunos autores han sugerido que podría afectar en algunos casos entre el 9 y el 47% de los pacientes ya tratados (Zanchetta et al., 2016).

Los beneficios en el incremento en la DMO derivados de la DSG estricta pueden tardar hasta cinco años después de la regeneración de la mucosa intestinal (Grace-Farfaglia, 2015). Por ello, algunos estudios han comprobado, además, cómo puede afectar el consumo de gluten de forma esporádica en la DMO. En la Figura 6 se puede observar la diferencia de DMO entre los niños y adolescentes que aceptan ingerir una pequeña ingesta de gluten con respecto a aquellos que llevan una DSG estricta. De hecho, la cantidad de pacientes con una DMO con Z-score menor de -1 es bastante mayor en los pacientes que confirman consumir gluten de forma ocasional (71% vs 38%, respectivamente) (Figura 21). Un 15% de los pacientes admiten haber consumido gluten una vez a la semana desde que comenzaron el tratamiento (Blazina et al., 2010).



**Figura 21.** Comparación de la DMO entre pacientes con DSG estricta y no estricta (Blazina et al., 2010).

La afectación del hueso en pacientes celíacos depende de la edad, del género, del estado pre o postmenstrual y de la severidad y duración de la enfermedad (Zanchetta et al., 2016). Las razones son multifactoriales, tales como hipocalcemia, hipovitaminosis D, hiperparatiroidismo secundario o baja AF a causa de la fatiga crónica (Björck et al., 2017).

En el caso de niños y adolescentes con EC, se ha descrito que entre un 9 y un 72% de ellos presentan una DMO baja en comparación con niños sanos (Larussa et al., 2012; Björck et al., 2017) y el 30% de ellos poseen una DMO por debajo del percentil -2,5 (Glissen-Brown et al., 2018). Además, cuanto más precoz sea el inicio de la enfermedad, mayor grado de daño en la escala de Marsh y/o mayores niveles de serología ATTG presenta el paciente, mayor parece ser la repercusión en la DMO (Chakravarthi et al., 2012). Sin embargo, los niveles de AATG IgA no han demostrado tener correlación con la DMO (Björck et al., 2017).

Una correcta suplementación de vitamina D junto a la DSG durante un año puede mejorar el compartimento óseo trabecular con respecto al volumen, densidad y espesor, aunque los pacientes celíacos siguen mostrando niveles más bajos que en controles sanos (Zanchetta et al., 2017). De hecho, en algunos casos no se llegaban a recuperar niveles óptimos aunque realizaran un seguimiento de la DSG durante tres años consecutivos (Zanchetta et al., 2018). No obstante, aunque no se lleguen a recuperar totalmente los valores óptimos, la suplementación de Vitamina D y calcio es esencial para ayudar a optimizar la regeneración de hueso en pacientes celíacos y este efecto es más evidente si se aporta durante el primer año de la DSG (Grace-Farfaglia, 2015; Zanchetta et al., 2016).

#### **1.2.2.2. Consecuencias de DMO en niños con EC**

La prevalencia de EC en niños es 1 de cada 99 (Fedewa et al., 2019). Más de la mitad de los diagnósticos en menores de 18 años se da antes de los 5 años, aunque la edad de diagnóstico ha aumentado en las últimas dos décadas de los 1,9 años a los 5,1 años de edad (Villanueva et al., 2020). La falta de crecimiento por altura o peso podría ser un signo de diagnóstico en la EC, ya que es una consecuencia que presentan el 14% de los niños diagnosticados (Tanpowpong et al., 2012). Por otro lado, el 8% de los pacientes pediátricos que presentaban baja estatura, finalmente fueron diagnosticados de EC (Nardecchia et al., 2019).

El retraso en el crecimiento en adolescentes debido a la baja DMO es muy común, y en el caso de que éste se produzca en torno a la edad puberal, las consecuencias suelen ser irreversibles, quedando secuelas en la edad adulta (Singh et al., 2016). La medida de la composición corporal en estos niños es esencial ya que los efectos de la EC en niños en edad de crecimiento a nivel óseo pueden ser fatales. Dado que en la infancia la DMO está estrechamente relacionada con la altura, su cuantificación debe ser lo más exacta y fiable posible (Glissen-Brown et al., 2018). De hecho, los datos de altura de niños con EC con respecto a niños sanos de edad similar, comúnmente está relacionado con un Z-score de DMO, un contenido mineral óseo y una menor área de DMO (Fedewa et al., 2019). Estos pacientes suelen presentar, además, valores bajos de GH, IGF-I e IGF-III, así como hiperparatioidismo, lo que produce, a su vez, un incremento de reabsorción ósea (Nardecchia et al., 2019).

Se ha estudiado el posible efecto de la DSG sobre la recuperación de la DMO en pacientes celíacos. Un estudio observó que los niños celíacos que habían seguido una DSG durante  $10,7 \pm 4,3$  años no poseían diferencias significativas de DMO con respecto a niños sanos, lo que sugería, además, que la edad de inicio de la DSG es crítica para poder recuperar una DMO óptima a largo plazo (Mora et al., 1999). Por tanto, un seguimiento de la DSG estricta durante 24 meses podría ayudar a revertir las consecuencias de la enfermedad en el crecimiento (Jericho et al., 2018) y su mantenimiento a lo largo del tiempo podría asegurar unas condiciones óseas óptimas. De hecho, niños de 3 años de edad diagnosticados de EC que llevaron a cabo un seguimiento efectivo de la DSG, a los 10 años presentaban una DMO normal, sobre todo aquellos en los que el diagnóstico se había dado de forma precoz (Capriles et al., 2009; Björck et al., 2017).

Sin embargo, se ha observado que el Z-score presenta valores más bajos cuando los niños se diagnostican después de los 6 años de edad en comparación con los que son diagnosticados a edades más tempranas, dificultando la posibilidad de recuperación de la DMO y, como consecuencia, del crecimiento en la adolescencia (Comba et al., 2018). Sin embargo, esta recuperación del crecimiento no se produce en la totalidad de los pacientes, manteniéndose una baja estatura en un 24% de los niños celíacos incluso después de la realización de un seguimiento correcto del tratamiento. Varios autores sugieren que esto podría estar relacionado con otras consecuencias subyacentes a la enfermedad, como la

cantidad de GH sérica, por lo que, en estos casos, sería necesario implementar un tratamiento específico y complementario a la DSG (Jericho et al., 2017; Aljada et al., 2021).

Otra consecuencia de la baja DMO presentada en los años críticos de crecimiento es un mayor riesgo de fracturas y osteoporosis en la edad adulta (Fedewa et al., 2019), en muchas ocasiones a consecuencia del retraso que se suele producir en el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en los casos de asintomatología de la misma (Mosca et al., 2022). El diagnóstico de la osteoporosis, sin embargo, no sólo se basa en una DMO baja (una puntuación  $Z < -2,0$  en niños en crecimiento y una puntuación  $Z \leq -2,0$  o una puntuación  $T \leq -2,5$  en adultos jóvenes), sino que también está basada en la aparición de fracturas y/o la existencia de enfermedades crónicas subyacentes, aunque no es frecuente en niños y adultos jóvenes (Mäkitie et al., 2021). Por ello, es importante que las pruebas diagnósticas de la EC sean realizadas en este grupo en caso de sintomatología asociada a la enfermedad, riesgo genético u otro grupo de riesgo, aunque no presenten sintomatología (Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC, 2018).

### **1.3. Dieta Mediterránea y Enfermedad Celíaca**

#### 1.3.1. Dieta Mediterránea

Dieta Mediterránea (DM) es un término que utilizó Ancel Keys en la década de 1960 para describir el patrón dietético de las personas que viven en la zona mediterránea, que incluye un consumo diario de grupos de alimentos específicos incluidos en una pirámide alimentaria estandarizada (Fitó et al., 2015). Es el patrón dietético más estudiado a nivel mundial. Se caracteriza por un alto consumo de legumbres, verduras, pescado, frutos secos, frutas, cereales, semillas, aceite de oliva virgen extra (AOVE), consumo medio-bajo de alcohol (sobre todo vino tinto) y dulces, así como un bajo consumo de bebidas azucaradas, carne procesada y carne roja. Está demostrado que el seguimiento de esta dieta conlleva efectos protectores para la salud, ya que también incluye una hidratación adecuada, realización de AF diaria e interacciones sociales durante las comidas (Fitó et al., 2016).

A partir del estudio del tipo de alimentos y la frecuencia con la que se consumían en las regiones mediterráneas se creó un modelo alimentario mediterráneo, representado en forma de triángulo (Figura 22). La pirámide destaca gráficamente de forma simple las pautas generales para llevar un seguimiento óptimo de la DM siendo los alimentos de la base de la pirámide los que se deberían ingerir diariamente varias veces al día, y los de la parte superior de la pirámide, aquellos que se deberían evitar o consumir solo de forma ocasional. Específicamente, el modelo recomienda la realización de AF y caminar a diario, el consumo diario de cereales y productos no refinados (8 raciones al día de pan integral, pasta, arroz, etc.), verduras (2-3 raciones al día), fruta (4-6 raciones al día), AOVE (como principal lípido diario) y productos lácteos bajos en grasa (Riolo et al., 2022).



**Figura 22.** Representación de la pirámide alimentaria típica de la Dieta Mediterránea. La Dieta Mediterránea está llena de frutas y verduras con un consumo abundante de aceite de oliva. La pirámide describe, en mayor o menor grados, qué alimentos deben tomarse a diario y cuáles requieren una ingesta mensual o poco frecuente (Riolo et al., 2022).

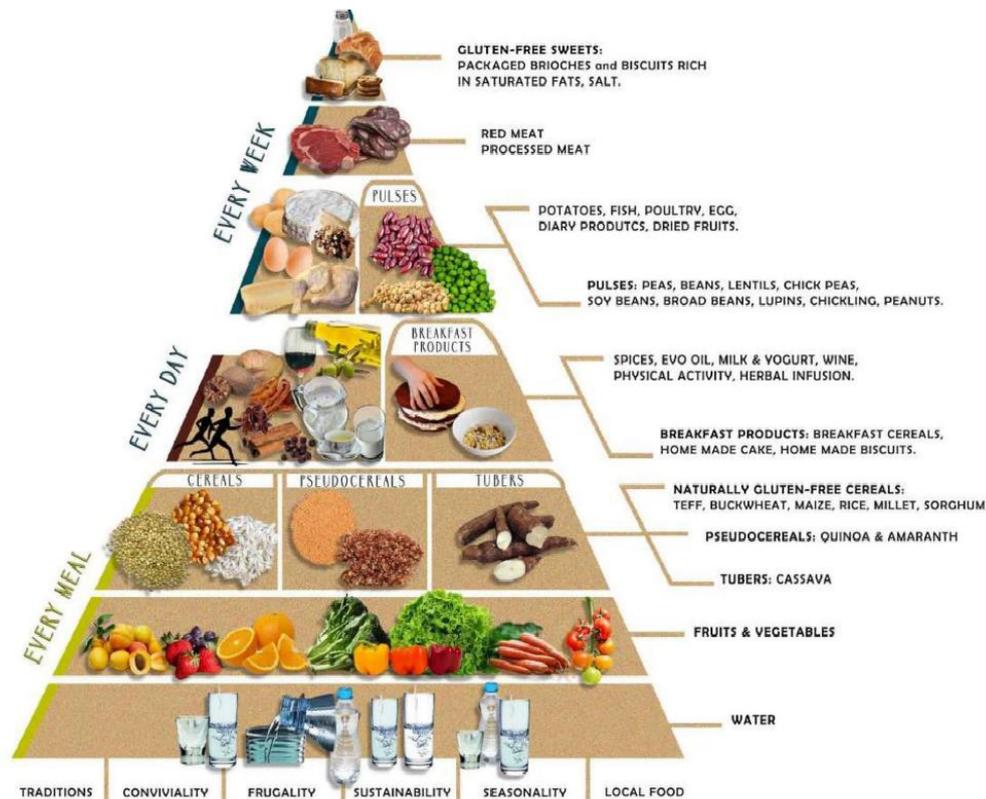
Además de la salud física, la DM es un régimen dietético protector de la salud mental, lo que apoya y demuestra con más contundencia los beneficios de este tipo dietético y la importancia que conlleva un seguimiento óptimo de ella por parte de toda la población. Sin embargo, datos recientes confirman que la adherencia a la DM por parte de la población es baja (9 puntos sobre 24), por lo que es necesario informar y concienciar a la población de sus beneficios (Spyridaki et al., 2022).

### 1.3.2. Efectos de la Dieta Mediterránea y DSG en pacientes celíacos

El riesgo de desequilibrio nutricional consecuente del seguimiento de la DSG ha obligado a buscar de forma adyacente hábitos que puedan compensar dichos problemas en pacientes celíacos para conseguir no solo paliar las consecuencias de la enfermedad, sino que, además, consigan afianzar un estado óptimo de la salud general. Diversos autores (Bascuñán et al., 2020; González et al., 2022) han sugerido que la combinación de la DM junto con el seguimiento estricto de la DSG podría ser una solución fácil y factible para compensar los déficits nutricionales provocados por el abuso usual de AUP estos pacientes, sobre todo en los niños y adolescentes (Jennings et al., 2020). Sin embargo, algunos estudios indican que la adherencia a la DM de pacientes celíacos es significativamente menor que en individuos sanos. Los datos muestran un mayor consumo de carne roja (Morreale et al., 2018), mayor ingesta de grasas saturadas y menor consumo de fibra en pacientes celíacos con respecto al grupo control. Además, la puntuación obtenida del cuestionario KIDMED confirmaba una menor adherencia de este grupo (Lionetti et al., 2020).

Por ello, el consumo de hidratos de carbono diario, junto a frutas y verduras, yogur, leche desnatada, AOVE, pescado azul, carne blanca, legumbres y huevo de forma reiterada a lo largo de la semana, así como queso y carne roja de forma puntual, puede mejorar de forma relevante el estado nutricional de los pacientes y, en consecuencia, la salud ósea de los mismos. De hecho, en el caso de pacientes celíacos, podría disminuir el riesgo de baja DMO y fracturas hasta en un 23%, previniendo por tanto una de las consecuencias más significativas de esta enfermedad (Jennings et al., 2020). Esto junto a una suplementación adecuada de calcio, vitamina D, omega 3, isoflavonas y boro, en pacientes con riesgo o baja DMO, podría ser efectivo en relación beneficio/coste en el tratamiento de la osteopenia u osteoporosis de estos pacientes (Rondanelli et al., 2021).

A finales de 2021 se publicó una pirámide alimentaria (Figura 23) en la que, de forma gráfica, se puede observar la frecuencia óptima con la que se debe consumir cada alimento, junto con el posible beneficio que podría producir en la mejora de la DMO una correcta suplementación o, por el contrario, el perjuicio que en este sentido puede provocar un consumo elevado de sal, azúcar y aditivos de fosfato inorgánico (Rondanelli et al., 2021).



**Figura 23.** La pirámide mediterránea de la DSG: un estilo de vida sin gluten (Bascuñán et al., 2020).

Sería conveniente, por tanto, ampliar el tratamiento de los pacientes celíacos sólo no enfocando éste únicamente en el seguimiento de la DSG, sino también proporcionando una educación nutricional adecuada para estos pacientes a través de profesionales de nutrición especializados con protocolos específicos. Esto reduciría el riesgo de déficits nutricionales por el seguimiento continuo e ininterrumpido que la DSG demanda para su efectividad (Aljada et al., 2021). Dichos protocolos deberían incluir, además, formación sobre el etiquetado nutricional para la elección correcta de los diferentes alimentos a consumir, aumentando así la efectividad en una combinación adecuada de macronutrientes y micronutrientes. Además, la información correcta sobre el tipo de pseudocereales y cereales enriquecidos o alimentos naturalmente libres de gluten podría mejorar las posibles consecuencias que provoca la DSG en población pediátrica en la actualidad (Al-Toma et al., 2019; Di Nardo et al., 2019).

En definitiva, el seguimiento estricto de la DSG entre uno o dos años (Björck et al., 2017; Micic et al., 2019) y un estilo de vida saludable, que incluya una buena adherencia a

la DM, así como una suplementación adecuada de calcio y vitamina D, deberían estar presentes en pacientes celíacos con riesgo de baja DMO, sobre todo en aquellos que poseen un Z-score de DMO por debajo de -2.5, lo que podría ayudar a reducir considerablemente los riesgos que la enfermedad provoca a nivel óseo (Pinto-Sánchez et al., 2015; Langdahl, 2017).

#### **1.4. Actividad Física, DMO y EC**

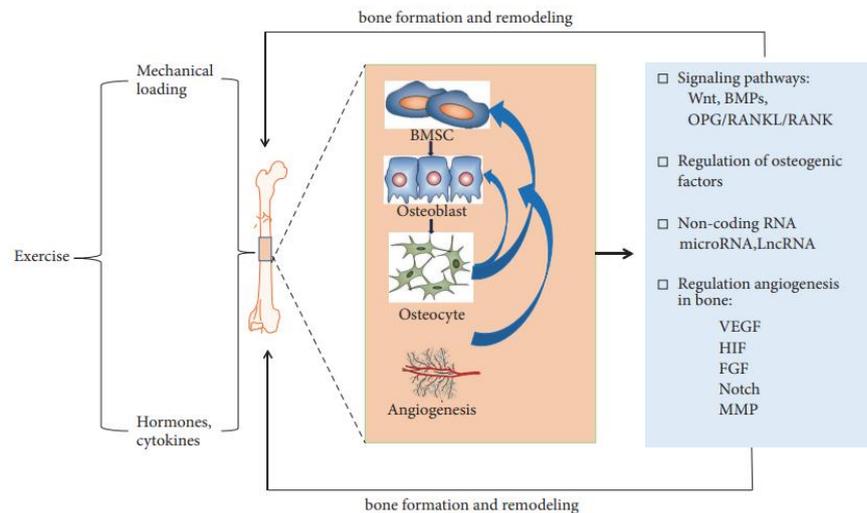
La edad, el género, la maduración sexual, la genética, la alimentación y la AF son factores críticos que envuelven el desarrollo de la DMO en la EC (Zanchetta et al., 2016; Fedewa et al., 2019). Inicialmente, no parecía que hubiera una relación beneficiosa entre la AF y la DSG seguida durante un largo tiempo (2-5 años) en la salud ósea (Passananti et al., 2012). Por ello, es habitual que los niveles de AF no se evalúen todavía a pesar de la importancia que ya ha demostrado tener con respecto a la DMO y el estado de salud general. Cada vez existen más evidencias de que un volumen e intensidad óptimo de AF puede tener consecuencias positivas en el contenido mineral y la densidad ósea (Bull et al., 2020).

La bibliografía más reciente apunta la falta de AF como una de las razones multifactoriales de la baja DMO, ya que se ha demostrado que las personas que realizan AF de forma regular poseen una DMO mayor y un menor riesgo de sufrir fracturas que aquellas que llevan una vida sedentaria (Troy et al., 2018; Proia et al., 2021). La realización de ejercicio físico, además, produce un incremento de la cantidad de MLG en la composición corporal, y una mayor proporción MLG/MG, lo que también resulta estar relacionado óptimamente con la salud ósea de las personas cuando se practica con asiduidad (Sotunde et al., 2015).

Existen evidencias muy significativas sobre el aumento de DMO, sobre todo a nivel de columna lumbar y cuello del femoral, gracias a la realización de ejercicio físico aeróbico y la combinación de éste con ejercicio físico-mental, presentando una significación aún mayor cuando se compaginan con ejercicios de resistencia (Zhang et al., 2022). Los resultados proporcionados por la realización de AF se ven reflejados en el incremento de la formación de tejidos óseos y musculares, lo que garantiza una mejora en la salud general del niño a lo largo de la vida. Esta significación se da tanto con ejercicio aeróbico como con ejercicio de fuerza, y, en definitiva, por una disminución de la vida sedentaria (Alves et al., 2019).

Se ha demostrado que son diversos los mecanismos a través de los cuales se produce una mejora de la DMO. La carga mecánica, por ejemplo, se ha demostrado que puede actuar activando reguladores angiogénicos (VEGF, HIF y FGF), así como sus vías de señalización, lo

que induce la osteogénesis, y como resultado, la formación ósea (Figura 24) (Tong et al., 2019). Además, la AF también tiene un papel estimulador de factores de crecimiento osteogénico y la liberación mioquinas (como, por ejemplo, la irisina), polipéptidos bioactivos liberados por el músculo, que podrían representar el mensaje cifrado en la comunicación entre músculo y hueso y que intervienen en el proceso de osteogénesis (Bosco et al., 2021).



**Figura 24.** Potenciales mecanismos de la AF en la angiogénesis y osteogénesis (Tong et al., 2019).

Por otra parte, la realización de AF puede inducir la regulación de la vía RANKL/RANK/OPG, sistema que promueve la maduración de los osteoblastos, la inhibición de los osteoclastos y, como consecuencia, la mejora de la remodelación ósea a través de la vía RANKL/RANK/OPG. El receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANK), el ligando del receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) son los principales componentes de este sistema de señalización, que interviene en la inducción de la formación ósea y ayuda a prevenir la osteoporosis (Yuan et al., 2016; Tobeiha et al., 2020).

Para que la mejora de la DMO sea eficiente, es necesario que la práctica deportiva vaya acompañada de una ingesta nutricional adecuada. Se ha comprobado que existen diferentes componentes dietéticos que afectan potencialmente a la función de los osteocitos y, por tanto, pueden tener un efecto sinérgico sobre la salud ósea cuando se combinan con un régimen de AF adecuado (Willems et al., 2017). Sin embargo, es habitual que la falta de regularidad de AF que presentan en ocasiones los pacientes celíacos pueda ser estar causa de la fatiga o el cansancio provocado por la enfermedad, unidos a un desbalance calórico y nutricional de la dieta (Björck et al., 2017). En ocasiones, la anemia

consecuente de la enfermedad es uno de los factores causantes de la fatiga y la baja tolerancia al ejercicio físico (Kreutz et al., 2020). La mayor parte de la literatura que existe para los niños, sobre la dieta y la AF en la salud ósea, se traduce en estudios longitudinales realizados en adultos, lo que confirma que los beneficios se mantienen a largo plazo (Proia et al, 2021). Tanto la nutrición como la AF pueden influir en la liberación de hormonas del esqueleto, aunque todavía no se conoce claramente de qué manera puede estar relacionado esto con la salud ósea de niños y adolescentes (Proia et al., 2021).

En población pediátrica, la práctica deportiva es beneficiosa en la salud ósea, por lo que unos niveles adecuados de AF durante la infancia son esenciales para la formación ósea y para alcanzar un pico de masa ósea óptimo (Catassi et al., 2014; Vanhelst et al., 2020), ayudando a evitar o atrasar la pérdida ósea en la edad adulta (Bull et al., 2020). En este grupo de población, la AF con carga de peso contribuye a alcanzar el pico máximo de masa ósea en estas etapas de la vida, lo que se traduce en unos huesos más fuertes y sanos que previenen la osteoporosis, reduciendo además el riesgo de fracturas por fragilidad ósea en la edad adulta y ancianos (Nguyen, 2018). Además, no hay indicios de que pueda perjudicar el crecimiento lineal del niño y contribuye a la formación correcta de los tejidos óseos y musculares, garantizando efectos beneficiosos en la salud a lo largo de la vida (Alves et al., 2019).

Aunque la mayoría de estudios realizados indican que un grado alto de intensidad en la práctica de AF sería la forma más efectiva para dicho beneficio, la variabilidad de los métodos utilizados no permite una identificación exacta de qué cantidad y con qué frecuencia la AF sería recomendable a estas intensidades (Brailey et al., 2022), por lo que no existen aún pruebas suficientes para describir cuál sería la mejor relación dosis-respuesta entre la AF y unos resultados más óptimos sobre la salud (Chaput et al., 2020). La frecuencia estimada para la mejora de la DMO es de 3-4 veces/ semana, incluyendo entre 30-40 min de actividad física aeróbica y de resistencia (Rondanelli et al., 2021). Sin embargo, en otros casos no se ha podido demostrar diferencias significativas entre niños con EC y niños sanos en cuanto a diferentes parámetros sanguíneos ni de composición corporal cuando se comparaban diferentes intensidades de AF practicadas en ambos grupos (Fernández et al., 2019).

Las últimas investigaciones se están enfocando en compaginar la AF no solo con la salud corporal, sino que también parece tener una gran relevancia con la salud mental en este grupo poblacional, lo que justifica aún más la importancia de inculcar la realización de AF como estilo de vida desde la infancia (Dimitri et al., 2020). Se sugiere, por tanto, que el ejercicio físico se realice, en la medida de lo posible, con ejercicios que involucren concentración y trabajo mental, ya que esta combinación parece tener mejores resultados a la hora de potenciar la DMO en pacientes con riesgo o diagnóstico de osteopenia u osteoporosis (Zhang et al., 2022). Por tanto, en cuanto a la EC se refiere, es imprescindible abordar la calidad de vida, desde diferentes ámbitos, de las personas con dicha enfermedad, ya que puede provocar consecuencias en todos los aspectos de la vida (Denis et al., 2019). Sin embargo, todavía es necesario descubrir sobre cuál sería la intensidad y cantidad de AF más eficaz para influir positivamente en el desarrollo del esqueleto.

En definitiva, el ejercicio puede ayudar a la mejora de la salud ósea, por lo que una DSG combinada con un programa específico de entrenamiento en niños con EC podría ayudar a mejorar la sintomatología relacionada con la DMO asociada a la enfermedad (Fedewa et al., 2019). Para ello, sería necesario buscar metodologías óptimas que permitan mostrar resultados específicos y fiables, así como la cantidad y el tipo de deporte específico beneficioso en cada caso (Alves et al., 2019) y su posible interacción entre el hueso, el intestino y el tejido adiposo (blanco y marrón) en base a la alimentación y los niveles de AF (Proia et al., 2021).

Una combinación de una dieta equilibrada junto al tratamiento de factores secundarios, como una optimización del estilo de vida de estos pacientes, una ingesta adecuada de vitamina D y calcio, así como la práctica habitual de AF parece ser clave para la recuperación de una DMO óptima para los EC (Aljada et al., 2021).

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dada la alta prevalencia de la EC y el aumento del número de pacientes diagnosticados de la misma, es necesario incrementar los estudios relacionados con dicha enfermedad y los efectos de su único tratamiento, la DSG, para poder avanzar y minimizar las posibles consecuencias provocadas por la enfermedad a lo largo de la vida de los pacientes. Sobre todo, en pacientes en edad de crecimiento.

Por ello, es fundamental un control exhaustivo del estado nutricional del niño celíaco, ya que un seguimiento de la DSG variada y saludable puede evitar posibles déficits nutricionales con sus graves e irreversibles consecuencias en dicho periodo de edad. A su vez, la valoración antropométrica y la composición corporal es primordial en este grupo de edad, junto a la evaluación del estatus óseo, debido a las posibles consecuencias provocadas por la EC, incluso tratada. De hecho, los pacientes celíacos suelen tener un menor IMC junto a una variación de la composición corporal, como es la disminución de la masa magra y una DMO inferior a la aconsejable.

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo general estudiar el impacto de la DSG sobre la composición corporal en niños diagnosticados de EC. Para conseguir dicho objetivo se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Objetivo 1. Determinar el papel de la DSG sobre el estatus óseo de niños celíacos

Hipótesis 1. Sin una adecuada monitorización, los niños celíacos que siguen una DSG pueden presentar un estatus óseo y composición corporal inadecuados debido al mal hábito dietético y al carácter restrictivo que conlleva la dieta. Se realizará una valoración del estatus óseo a través de DXA y marcadores bioquímicos en sangre. También valoraremos resultados de la ingesta de macro y micronutrientes para identificar necesidades específicas y evaluar posibles deficiencias derivadas de una DSG, y las diferencias encontradas con población sana de la misma edad.

- Objetivo 2. Estudiar la calidad de la DSG seguida por los niños celíacos.

Hipótesis 2. Si no presentan una adecuada educación nutricional y un correcto seguimiento de la enfermedad los pacientes celíacos pueden realizar una DSG desequilibrada debido a un alto consumo de alimentos procesados con poco valor

nutricional. Así, mediante la realización de encuestas dietéticas determinaremos en qué medida los niños con EC de nuestra cohorte cumplen las recomendaciones españolas de ingesta de macro y micronutrientes y adhesión a patrones saludables, como la Dieta Mediterránea.

- Objetivo 3. Estudiar los posibles beneficios de la AF en la composición corporal de niños con EC.

Hipótesis 3. La AF se sabe que puede ayudar a la mejora de la salud ósea, por lo que una adecuada DSG combinada con el cumplimiento de los objetivos de AF para la población pediátrica, podría ayudar a paliar la menor DMO asociada a la EC en niños. Para ello se ha valorado, mediante encuesta, el grado de AF de los niños estudiados y su relación con la calidad de la dieta y la DMO.

# MATERIAL Y MÉTODOS

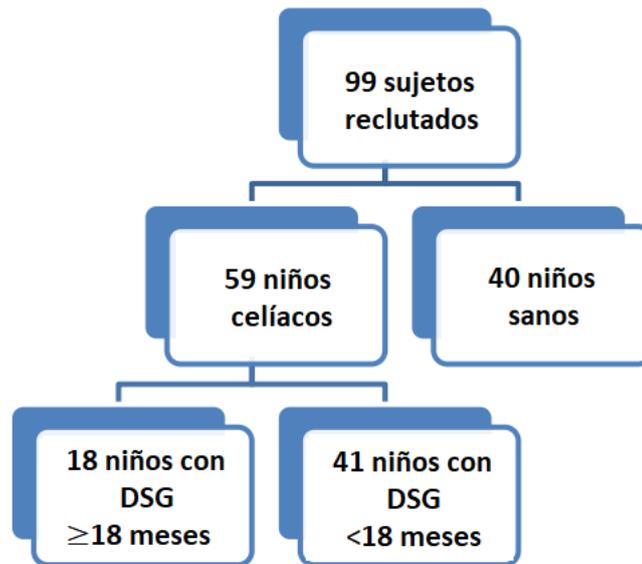
### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Población de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de cohortes en 99 sujetos en edad infantil (entre los 7 a 15 años) que se dividieron en dos grupos, de forma no aleatoria:

El grupo control incluyó a 40 niños sanos, 17 del sexo femenino (42,5%) y 23 del sexo masculino (57,5%) sin enfermedades crónicas y con serología para EC negativa, decidiendo los padres su participación de forma voluntaria. Para el reclutamiento de los mismos se ofreció participar a hermanos de los pacientes, y además se informó a los directores de los colegios públicos y privados de la provincia por si algún niño quería participar, para lo que se les dio cita en el hospital. También se incluyeron pacientes seguidos en la Unidad Pediátrica y que consultaron en este Servicio por estreñimiento funcional crónico, según los criterios Roma IV (Rasquin et al., 2006; Benninga et al., 2016). Los criterios de inclusión para el grupo control fueron edades comprendidas entre los 7 y 15 años, ausencia de anticuerpos anti transglutaminasa IgA e IgG, peso adecuado a su edad, apetito normal y ausencia de trastornos gastrointestinales en el año previo.

En el grupo de EC participaron 59 niños celíacos, de ellos 40 del sexo femenino (67,8%) y 19 del sexo masculino (33,2%) (Figura 25). La EC se diagnosticó siguiendo el protocolo habitual del hospital y según los criterios de la ESPGHAN vigentes en el momento del reclutamiento de los pacientes: presencia de autoanticuerpos y análisis histológico de la mucosa de intestino delgado. Además, fueron incluidos aquellos pacientes diagnosticados sin biopsia, pero con presencia de síntomas clínicos, positividad de alelos de riesgo HLA DQ2/DQ8 y serología positiva para anticuerpos antitransglutaminasa IgG >10 veces por encima del límite alto de la normalidad y antiendomiso IgA, de acuerdo a los criterios ESPGHAN mencionados. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, aquellos con una DSG durante más de 18 meses ( $DSG \geq 18$ ,  $n=18$ ) y los que llevaban siguiendo una dieta exenta de gluten menos de 18 meses ( $DSG < 18$ ,  $n=41$ ).



**Figura 25.** Diagrama de la población de estudio.

Los pacientes y sus padres o tutores fueron convenientemente informados del estudio (Anexo 10.1.1.) y, en caso de aceptar su participación, se obtuvo el consentimiento informado (Anexo 10.1.2.).

Los criterios de inclusión del estudio fueron niños con edades comprendidas entre los 7 y los 15 años de edad con capacidad para poder participar en el estudio y las pruebas que se realizaban en él, además de la firma del consentimiento informado del padre o tutor del niño participante.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron la presencia de enfermedad hepática, reumatológica o renal crónica, inflamación aguda o crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, asma crónica persistente, moderada o grave (Moral et al., 2018), aquellos que consumieran fármacos antioxidantes o los que seguían otras dietas especiales por razones sociales o religiosas. También excluimos a sujetos que sufrían un proceso agudo en el momento de la extracción de la muestra, a pacientes obesos según los criterios de la International Task Force y los que no firmaron el consentimiento informado.

### **3.2. Valoración clínica y datos sociodemográficos**

A los padres o tutores legales cuyos niños cumplían los criterios de inclusión, se le informaba minuciosamente sobre proyecto y todas las pruebas que se iban a llevar a cabo en él. Todos aquellos que accedían de forma altruista y voluntaria a participar, debían firmar el consentimiento informado y seguidamente se daban dos citas:

Una primera cita, en el HUVG de Granada, donde los niños tenían que asistir en ayunas para la extracción de muestra sanguínea y la recogida de una muestra de orina. Se obtenían dos tubos de sangre de cada niño, cada uno de 5mL. Uno con EDTA (anticoagulante), del que posteriormente se obtenía plasma. Para la obtención del plasma, se centrifugaba la muestra a 2500 x g, a 4°C durante 10 minutos y se recogía el plasma (que quedaba como sobrenadante), el cual se pasaba a eppendorf de 1,5mL a -80°C para futuras mediciones. El otro tubo de sangre de 5 mL, sin EDTA, se sometió al mismo procedimiento, en este caso para la obtención de suero sanguíneo, el cual se conservó en eppendorf del mismo calibre a -80°C, junto con las muestras de orina recogida. Además, el hospital se quedaba con un tubo de 2,5mL de sangre para la realización del hemograma completo y la medición de la genética específica de la enfermedad (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) en el caso de que en los participantes no se le hubiera realizado de forma previa.

La segunda citación se llevó a cabo el Instituto Mixto Universitario de Deporte y Salud (IMUDS) de Granada, donde se realizaban las pruebas de densitometría ósea y composición corporal, junto a la realización de los cuestionarios específicos (IPAQ, Test de Leffler, CD-QOL, KIDMED, FFQ y registro dietético 24h).

Para obtención de datos generales de los participantes, tales como la edad, composición familiar, estado civil, nivel educativo y consumo de tabaco de los padres, el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de DSG, antecedentes familiares y personales, medicación habitual y síntomas al diagnóstico. Además, adjuntaba un apartado específico para el grupo de EC donde se preguntaban datos claves a tener en cuenta sobre la enfermedad como el tiempo que llevaba con la DSG y la facilidad/dificultad que tenían para adquirir PSG.

### **3.3. Valoración bioquímica**

La extracción de muestras de sangre de los sujetos se realizó aprovechando su revisión rutinaria en consultas de gastroenterología infantil, al diagnóstico de la enfermedad o durante su seguimiento según indica el protocolo actual. Se obtuvieron:

- Bioquímica general
- Hemograma completo
- Evaluación del estatus óseo:

#### 1. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo:

- Calcio sérico, obtenido a través de la técnica de arsenazo III mediante espectrofotometría, por fotómetro o calorímetro para mediciones de  $650 \pm 20$  nm.
- Fosfato sérico, por la técnica de fosfomolibdato, mediante espectrofotometría, a través de espectrofotómetro o colorímetro, con compartimento de medición termostatado a 25/30/37°C para leer a  $340 \pm 10$  nm
- Hormona paratiroidea (PTH), mediante quimioluminiscencia directa de micropartículas (inmunoensayo no competitivo)
- 25-hidroxicolecalciferol (25OH-D), mediante quimioluminiscencia directa de micropartículas (radioinmunoensayo)

#### 2. Marcadores de formación ósea:

- Fosfatasa alcalina sérica, mediante métodos enzimáticos estándar (hidrólisis de la paranitrofenil fosfato)
- Osteocalcina sérica, mediante estimuimunoanálisis por detección por quimioluminiscencia (radioinmunoensayo)

### **3.4. Valoración de la composición corporal**

#### 3.4.1. Antropometría

Se determinó el peso corporal y la talla de los participantes de ambos grupos.

La altura se midió con una precisión de 5mm utilizando un estadiómetro (Seca 22, Hamburgo, Alemania,) con el sujeto de pie en posición recta y con los pies juntos, los talones, glúteos y la parte superior de la espalda en contacto con la escala.

En el caso del peso, se utilizó una balanza mecánica (Seca 200, Hamburgo, Alemania) ubicada en una superficie plana. El sujeto permaneció de pie sobre la báscula, sin zapatos y en ropa interior. El correcto para la medición, denominado plano de Frankfort, se obtiene cuando el borde inferior de la cuenca del ojo está en el mismo plano horizontal que la protuberancia superior del tragus del oído. La medida se realiza en el punto más alto del cráneo.

#### 3.4.2. DXA

A todos los participantes se les realizó una medición de la DMO y composición corporal a través densitometría dual de rayos X mediante un DXA scanner (Discovery Wi, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) para medir densidad mineral ósea ( $\text{g/cm}^2$ ). Para poder realizar la medida, es necesario obtener determinados datos previos del paciente: fecha de nacimiento, sexo, peso y altura, a través de las cuales, el programa ofrece los resultados en base a poblaciones de referencia de sexo y edad. Antes de la realización de cada análisis de composición corporal a través de DXA se realizaron dos calibraciones para el correcto funcionamiento del aparato: una inicial de 20 minutos al inicio de todas las mediciones, y una calibración previa a cada paciente, con una duración de 7 minutos. El software APEX 4.0.2. permite delinear automáticamente regiones anatómicas.

El DXA ofrece dos valores que nos aportan resultados exhaustivos de los niveles de masa ósea del paciente:

1. La escala T-score, por la cual se establece una comparación entre la masa ósea la de adultos jóvenes de edades comprendidas entre 20 y 35 años, sanos y del mismo sexo y la masa ósea del paciente (Henwood et al., 2009).
2. La escala Z-score, donde compara los resultados obtenidos con población del mismo sexo y mismo rango de edad del paciente, por lo que es muy representativo sobre todo en población infantil. Sin embargo, en niños y adolescentes no está muy claro el valor de referencia, por lo que en niños no se suele dar un diagnóstico de osteoporosis solo con datos de densitometría. En estos casos, si el Z-score de la DMO o la CMO se encuentra por debajo de -2 se denomina “baja DMO ó CMO para la edad”, y si está entre -2 y -1 “rango bajo de normalidad” por lo que se suele comparar con población pediátrica de referencia con datos ajustados de peso, edad y sexo (Bachrach, 2005; Wildman et al., 2012).

Por tanto, la DMO óptima se encontraría en valores de Z-Score, ya que nuestra población es infantil, entre -1 y 1 SD (Capriles et al., 2009; Grace-Farfaglia et al., 2015), lo que sugiere que es el método más efectivo y utilizado cuando no se ha llegado al pico máximo de DMO, como es el caso de niños y adolescentes (Orueta et al., 2010) (Anexo 8.4.).

### **3.5. Valoración dietética**

#### 3.5.1. Registro de consumo de alimentos 24h

Se realizó un registro de consumo de alimentos (24h) de 3 días completos, en el que el participante debe describir de forma detallada el tipo y la cantidad de alimentos que toma el niño durante tres días consecutivos, dos días de entre semana y uno de fin de semana, ya que suele haber diferencias significativas en cuanto a la cantidad de kcal ingeridas y la calidad de los alimentos consumidos. La encuesta incluyó un registro diario de todos los alimentos consumidos durante las diferentes comidas (desayuno, media mañana, almuerzo, merienda y cena). Por cada comida se pidió a los participantes una descripción exhaustiva de los alimentos y las recetas (incluidos los métodos de cocción y el azúcar, sal o grasas añadidas durante la preparación), la cantidad de alimento (por peso o porciones, según el manual fotográfico) y las marcas de envasado de los alimentos consumidos.

Los datos recogidos fueron procesados a través del programa informático EVALFINUT que permite obtener una cuantificación del consumo de nutrientes del individuo a partir de alimentos, así como calcular su adecuación a las ingestas recomendadas para la población española. El programa aporta una media de macronutrientes, kcal totales consumidas y micronutrientes obtenidos a través de la ingesta de alimentos de los 3 días recogidos de la dieta del paciente. La composición de los PSG que no estaban añadidos en el programa inicialmente se completó en la base de datos BEDCA del mismo, a partir de las etiquetas de los productos comercializados proporcionado por los fabricantes (Anexo 8.3.4.).

Posteriormente los alimentos se clasificaron de acuerdo con el método nutricional que divide los alimentos en cuatro categorías según su grado de procesamiento (clasificación NOVA):

Grupo 1: alimentos frescos como frutas, leche, huevos, carne...

Grupo 2: ingredientes culinarios procesados como aceites vegetales, grasas animales, azúcar, sal...

Grupo 3: es la suma de los grupos 1 y 2 e incluyen alimentos como legumbres en lata, encurtidos, carnes y pescados procesados, jamón, derivados lácteos, pan...

Grupo 4: alimentos ultraprocesados (AUP) como bollería industrial, pizzas precocinadas, helados, refrescos, salsas, fiambres...

De esta forma, se cuantificó la ingesta total de energía dietética para cada individuo, la energía diaria en kcal y el porcentaje de las calorías derivadas de cada categoría del alimento de la clasificación NOVA

### 3.5.2. Frecuencia de consumo de alimentos

A través de este cuestionario se realizó un análisis para cuantificar qué tipo de alimentos que suele comer el participante y con la frecuencia con lo que lo hace. En este caso, el cuestionario se compone de una lista de varios alimentos y diferentes frecuencias de consumo de cada uno de ellos en unidades de tiempo (veces al día, veces a la semana o veces al mes). Los FFQ deben desarrollarse específicamente para cada grupo de estudio (Anexo 8.3.6.).

### 3.5.3. Adherencia a la Dieta Mediterránea (KIDMED)

Permite una evaluación de la adherencia a la DM a través del sumatorio de una serie de ITEMS. Contiene 16 ítems si el niño sigue una alimentación basada en la DM, o si por el contrario sus pautas alimentarias son lejanas a ella (Serra-Majem et al, 2004).

Cada ítem tiene un valor de +1 o -1 dependiendo si cumple o no las recomendaciones mediterráneas dietéticas. Finalmente, se realiza el sumatorio de los 16 ítems y se determina una baja, media o alta adherencia a la DM a través de la puntuación obtenida del 0 al 12: una puntuación de 0-3 significaría una muy baja adherencia a la DM; 3-8 significa baja adherencia y solo representaría una óptima adherencia a dicha dieta aquellos sujetos que posean una puntuación igual o superior a 8 (Anexo 8.3.2.).

#### 3.5.4. Adherencia a la Dieta Sin Gluten (Test de Leffler)

Cuestionario realizado en pacientes con EC para valorar el grado de adherencia a la DSG. Este cuestionario permite dividir a los pacientes celíacos por la frecuencia con la que ingieren gluten de forma consciente. Según una serie de ítems, el paciente elige cuál de las opciones se acerca más al seguimiento que lleva a cabo de la DSG, dividiéndose en 6 categorías de adherencia diferentes: excelente, buena, justa, pobre, muy pobre o sin seguimiento de la DSG (Anexo 8.3.5.)

### **3.6. Valoración de hábitos de vida**

#### 3.6.1. Cuestionario de Actividad Física (IPAQ)

Se incluyen preguntas sobre la AF realizada durante la semana, dentro y fuera del colegio, donde se valora tanto la frecuencia como la intensidad del ejercicio (Craig et al, 2003). Cada actividad está registrada por unos METs (Unidad de medida del índice metabólico) específicos y determinados. Esto permitió valorar de 0 a 5 la AF y pudimos dividir de forma cuantitativa niños con AF moderada o vigorosa, donde se consideraba AF vigorosa todos aquellos niños que cumplían las directrices de la OMS (Bull et al, 2020) (60min al día de actividad moderada a vigorosa, 3 días a la semana) y moderada aquellos que no llegaban a cumplir dichas recomendaciones (Craig et al., 2003) (Anexo 8.3.1.).

#### 3.6.2. Cuestionario CD-QOL: Calidad de vida de pacientes con EC.

Se realizó en los participantes del grupo de EC para valorar el grado de afectación que tiene la enfermedad en la vida diaria del niño. El cuestionario consta de 20 preguntas en base a las limitaciones, disforia problemas de salud y tratamiento, respondidas en una escala del 1 al 5 (1: nada; 2: ligeramente; 3: moderadamente; 4: bastante; 5: mucho). La puntuación puede fluctuar de 10-100, donde a partir de 70 se considera una buena calidad de vida del paciente (Anexo 8.3.3.).

### **3.7. Estudio y análisis de las variables**

Para describir las características sociodemográficas y clínicas de los participantes se utilizaron estadísticas descriptivas (media [desviación estándar]) para las variables cuantitativas y número de niños [%] para las variables categóricas).

El análisis de la covarianza (ANCOVA) se empleó para evaluar las diferencias en la composición corporal, la adherencia a la DM, las variables óseas y los niveles de AF entre los niños con enfermedad celíaca y niños controles. Se incluyeron dos modelos distintos: El modelo uno se ajustó por edad y sexo. El modelo se ajustó adicionalmente por el tiempo de adherencia a la DSG (i.e., durante más o menos de 18 meses).

Se realizaron análisis de regresión lineal para explorar la asociación entre la adherencia a la DM, la AF moderada, la AF vigorosa y la composición corporal en los niños con enfermedad celíaca. Se incluyeron dos modelos distintos teniendo en cuenta las covariables mencionadas.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático “Statistical Package for Social Sciences” (IBM SPSS Statistics for Windows, versión 22.0, Armonk, NY, USA). Se consideraron diferencias significativas cuando el nivel de significación de  $p < 0.05$ .

### **3.8. Financiación**

El estudio ha recibido la siguiente financiación

- Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía (proyectos de Investigación de Excelencia, convocatoria 2012). Título del proyecto “Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos” (Referencia: P12-AGR-2581)
  
- Plan Propio de la Universidad de Granada. Título del proyecto “Estudio multidisciplinar del valor nutricional de la dieta sin gluten y su impacto sobre el estado nutricional, respuesta metabólica y calidad de vida en niños celíacos” (Referencia PP2017.PIP014)
  
- Sociedad de Pediatría Andalucía Oriental (SPA0) mediante beca para ayuda a la investigación 2020.
  
- Premio Especial de Investigación sobre Enfermedad Celíaca, concedido por la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de la Comunidad de Madrid, en convocatoria de 2020.

### **3.9. Limitaciones del estudio**

Durante el estudio nos hemos encontrado ciertas limitaciones:

1. El tamaño de la muestra del presente estudio era relativamente pequeño; por lo tanto, no se pueden establecer relaciones causales porque se trata de un estudio transversal y, en consecuencia, nuestros resultados deben interpretarse con precaución. Para una comparación más adecuada, sería necesario ampliar el tamaño de la misma para homogeneizar los grupos en cuanto a edad y sexo.
2. La distribución por sexos difiere por grupos, con una mayor prevalencia de EC en las niñas que en los niños. Sin embargo, esto constituye la distribución normal de la enfermedad por sexo, que es más predominante entre las mujeres.
3. El IPAQ se utilizó para autoinformar de los niveles de AF en lugar de utilizar la acelerometría para una determinación objetiva de estos niveles. En consecuencia, se justifica la realización de futuros estudios para explorar las diferencias y asociaciones encontradas en el presente estudio utilizando niveles de AF medidos objetivamente.
4. Limitaciones en el uso de la densitometría ósea en la infancia, relacionadas con la medición bidimensional de una estructura tridimensional en un esqueleto en crecimiento.
5. El grupo de personas no celíacas fue ligeramente menor debido a los problemas encontrados para reclutar suficientes participantes no celíacos. Por lo tanto, es aconsejable reclutar un mayor número de participantes para confirmar los presentes hallazgos.

### **3.10. Responsabilidades éticas**

El presente estudio se ha realizado en el seno del proyecto de investigación “Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos” Referencia: P12-AGR-2581). Ha sido financiado por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía; Convocatoria proyectos de Excelencia Modalidad Proyectos Motrices. Investigador principal: M<sup>a</sup> TERESA NESTARES PLEGUEZUELO; período de ejecución 30/01/2014 a 30/06/2019.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de las Nieves de Granada (HUVN) (Ref. 201202400000697). Dicho proyecto ha contado con la participación del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos José Mataix Verdú (INYTA) del Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada y la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Servicio de Pediatría, del HUVN de Granada.

# RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Población de estudio

En el estudio realizado participaron un total de 99 sujetos, de los cuales 59 (58,4%) habían sido diagnosticados de Enfermedad Celíaca (grupo celíaco) con una media de edad de  $10,0 \pm 3,2$  años, y 40 (39,6%) eran sujetos sanos (grupo control) con una media de edad de  $11,2 \pm 3,8$  años. En la Tabla 2 se muestra la distribución de los participantes en base a la edad y al sexo. En cuanto al sexo, se observan diferencias entre ambos grupos con un nivel de significación alto ( $p=0,012$ ), evidenciando una mayor representación de niñas en el grupo celíaco (67,8%) con respecto al grupo control (42,5%).

**Tabla 2.** Características generales de la población de estudio por grupos de edad y sexo.

	Grupo celíaco	Grupo control	<i>p</i>
<b>N</b>	59	40	
<b>Edad en años</b>	$10,0 \pm 3,2$	$11,2 \pm 3,8$	0,096
<b>Sexo (femenino, n (%))</b>	40 (67,8)	17 (42,5)	<b>0,012</b>
<b>Estado civil de los padres (casados, n (%)) (n=77)</b>	43 (97,7)	33 (100,0)	0,383
<b>Estado laboral de la madre</b>			
<i>Desempleada</i>	$8 \pm 13,6$	$3 \pm 7,5$	0,347
<i>Empleada</i>	$51 \pm 86,4$	$37 \pm 92,5$	
<b>Estado laboral del padre</b>			
<i>Desempleado</i>	$2 \pm 3,4$	$1 \pm 2,5$	0,8
<i>Empleado</i>	$57 \pm 96,6$	$39 \pm 97,5$	
<b>Genotipo HLA (n (%))</b>			
HLA-DQ2	55 (93,22)		
HLA-DQ8	12 (20,33)		

Los valores están mostrados como media  $\pm$  error estándar.

En esta tabla también se presentan datos sociodemográficos como el estado laboral y el estado civil de los padres de los sujetos. El estado civil de los padres fue prácticamente igual en ambos casos (97,7% vs 100% padres casados en grupo celíaco y control), así como % de empleo en el caso de los padres (86,4 vs 96,6%) y las madres (92,5% vs 97,5%) de nuestros participantes, respectivamente. En dicha tabla se presentan, además, la cantidad

de niños del grupo celíaco que contienen los genes relacionados con la enfermedad (HLA-DQ2/HLA-DQ8), siendo el gen HLA-DQ2 presentado en casi la totalidad del grupo (93,22%) con respecto al gen HLA-DQ8, solo presentado en el 20,33% de ellos.

En la Figura 26 y 27 se representa gráficamente la distribución de la población participante por sexos, evidenciándose claramente una mayor proporción de sexo femenino en el grupo celíaco (Figura 26).



Figura 26. Distribución por sexos del grupo de EC



Figura 27. Distribución por sexos del grupo control

Características como el nivel de AF y la adherencia a la DM son representadas en la Tabla 3 a través de una *t student*. Los resultados no muestran diferencias significativas en cuanto al tiempo de realización de AF, tanto moderada como vigorosa, ni en el tiempo que permanecen sentados, entre ambos grupos. La adherencia a la DM tampoco muestra diferencias significativas entre los grupos estudiados ( $p=0,416$ ). El grupo de niños con EC, se subdividió a su vez en base al tiempo que llevaban siguiendo la DSG en el momento del estudio, representando un 30,5% un seguimiento de dieta durante larga duración (más de 18 meses) (Figura 28).



Figura 28. Tiempo de seguimiento de la Dieta Sin Gluten de sujetos con Enfermedad Celíaca (%).

**Tabla 3.** Nivel de actividad física, adherencia a la Dieta Mediterránea de la población de estudio, calidad de vida y tiempo de seguimiento de la DSG durante más o menos de 18 meses del grupo celíaco.

	<b>Grupo celíaco (n=59)</b>	<b>Grupo control (n = 40)</b>	<b>p</b>
<b>Actividad física (min/día) (n = 99)</b>			
Tiempo sentado	475,4 ± 137,8	473,1 ± 97,6	0,934
Actividad física moderada	67,5 ± 43,1	61,7 ± 46,9	0,549
Actividad física vigorosa	55,4 ± 42,2	52,3 ± 43,7	0,745
<b>Adherencia a la DM, (n (%))</b>			
Adherencia baja a la DM	5 (8,5)	1 (2,5)	0,116
Adherencia media a la DM	29 (49,2)	23 (57,5)	0,647
Adherencia alta a la DM	25 (42,4)	16 (40,0)	0,452
<b>Seguimiento de la DSG ≥ 18 meses (n (%))</b>			
Sí	18 (30,5)		
No	41 (69,5)		
<b>Incumplimiento de la DSG (Test de Leffler (%))</b>			
Nunca	86,79		
Muy ocasional	7,54		
Ocasionalmente	3,77		
A menudo	1,88		
Reiteradamente	0		
Normalmente	0		
<b>Calidad de vida (Escala CD-QOL (Score))</b>			
Mala (10-70)			
Buena (>70)	41,16		

Los valores están mostrados como media ± desviación estándar.

## 4.2. Evaluación nutricional

En la Tabla 4 se presentan los resultados del análisis descriptivo de la muestra, utilizando el test ANCOVA para evaluar posibles diferencias en las variables relacionadas con la ingesta dietética por grupos (grupo celíaco frente a grupo control). Los resultados muestran diferencias significativas en la ingesta de proteínas e hidratos de carbono si comparamos las cantidades totales de ingesta, sugiriendo una mayor ingesta de ambos macronutrientes del grupo control. En el caso de los hidratos de carbono, aunque el consumo de éstos es significativamente mayor que en el grupo celíaco, ninguno de ellos llega a la ingesta recomendada para su edad (entre 50-60% de las kcal diarias).

**Tabla 4.** Diferencias en la ingesta dietética de macronutrientes en base a las IDR entre los grupos de estudio.

Ingesta dietética	IDR	Grupo EC	Grupo control	Pa	Pb
Energía (kcal) [%IDR]	1800-2000 [100]	1747.3 ± 452.67	1948.33 ± 580.34	0.113	0.116
Grasas totales (g) [%IDR]	66-73 [25-35]	71.56 ± 26.67 [36.41]	78.88 ± 25.51 [36.29]	0.275 [0.948]	0.272 [0.946]
AGS (g) [%IDR]	22-24 [10]	26.83 ± 11.04 [13.42]	27.26 ± 9.8 [12.45]	0.876 [0.234]	0.877 [0.238]
AGM (g) [%IDR]	33-37 [15]	25.05 ± 9.14 [12.92]	29.82 ± 10.61 [13.90]	0.052 [0.275]	<b>0.049</b> [0.261]
AGP (g) [%IDR]	22-24 [10]	20.86 ± 61.03 [9.57]	11.82 ± 5.01 [5.43]	0.475 [0.411]	0.462 [0.397]
Proteína (g) [%IDR]	50-75 [10-15]	67.71 ± 22.2 [15.59]	81.05 ± 22.33 [17.21]	<b>0.021</b> [0.145]	<b>0.022</b> [0.145]
HC (g) [%IDR]	144-250 [50-60]	186.78 ± 59.99 [42.83]	225.04 ± 79.48 [45.78]	<b>0.027</b> [	<b>0.028</b>

Los resultados son mostrados como media ± desviación estándar. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguimiento de DSG durante al menos 18 meses. IDR: ingesta dietética recomendada.

El consumo de proteína es mayor en el grupo control, llegando incluso a superar las IDR diarias recomendados para esta edad. Sin embargo, no hay diferencias significativas cuando se compara las cantidades obtenidas en base a la ingesta total de cada grupo (%IDR). Los AGM no presentan nivel de significación, aunque es cercano ( $p=0,052$ ) cuando se ajusta

solo por sexo y edad. Sin embargo, al añadir el tiempo de la DSG el nivel de significación pasa a ser relevante ( $p=0,049$ ), aunque de nuevo vuelve a no ser significativo cuando se observa la cantidad ingerida de AGM en relación a la cantidad total de kcal (%IDR no significativo entre grupos).

En la Tabla 5 se expresan los resultados del estudio, a través de un test ANOVA, de las posibles diferencias de ingesta de micronutrientes de los sujetos participantes. Los datos muestran diferencias estadísticamente significativas en algunos micronutrientes, como es el caso del hierro, fósforo, magnesio, zinc y folato, tanto en el modelo ajustado solo por edad y sexo, como en el modelo ajustado por DSG durante 18 meses. Aunque las diferencias de ingesta entre grupos son significativas, ambos presentan un consumo óptimo dentro de las IDR diarias recomendadas de cada micronutriente.

**Tabla 5.** Diferencias en la ingesta dietética de micronutrientes en base a las IDR entre los grupos de estudio.

<b>Ingesta dietética</b>	<b>IDR</b>	<b>Grupo EC</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Pa</b>	<b>Pb</b>
<i>Calcio (mg)</i>	1000-1300	712.56 ± 252.55	797.02 ± 289.62	0.210	0.214
<i>Fibra (g)</i>	19-26	14.88 ± 5.52	14.99 ± 5.34	0.935	0.354
<i>Vitamina D (µg)</i>	15	4.75 ± 6.39	4.62 ± 2.6	0.928	0.929
<i>Vitamina E (mg)</i>	7.0-11.0	7.51 ± 3.22	7.78 ± 2.46	0.716	0.717
<i>Vitamina A (g)</i>	300-900	600.62 ± 313.23	610.06 ± 277.62	0.902	0.902
<i>Vitamina C (mg)</i>	25-75	74.73 ± 44	72.77 ± 36.97	0.851	0.827
<i>Vitamina B12 (g)</i>	1.2-2.4	5.62 ± 5.56	6.74 ± 4.31	0.395	0.373
<i>Hierro (mg)</i>	8.0-11.0	7.05 ± 2.96	10.25 ± 3.12	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Fósforo (mg)</i>	500-1250	859.42 ± 243.4	1166.11 ± 293.87	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Magnesio (mg)</i>	130-240	154.84 ± 44.69	207.07 ± 49.7	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Zinc (mg)</i>	5.0-9.0	5.61 ± 2.06	7.36 ± 2.29	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>
<i>Potasio (mg)</i>	3000-4500	2070.53 ± 700.39	2421.64 ± 697	0.056	0.055
<i>Vitamina B6 (mg)</i>	0.6-1.3	2.96 ± 8.31	1.75 ± 0.59	0.472	0.472
<i>Folato (µg)</i>	150-300	153.28 ± 56.35	190.99 ± 49.61	<b>0.008</b>	<b>0.008</b>

Los resultados son mostrados como media ± desviación estándar. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguimiento de DSG durante al menos 18 meses. IDR: ingesta dietética recomendada.

La siguiente tabla (Tabla 6) muestra las diferencias en la frecuencia de consumo de algunos alimentos entre grupos. Los resultados muestran diferencias en el consumo de pollo y aceite de oliva virgen extra (AOVE) entre los grupos estudiados, siendo significativamente mayor su consumo en el grupo control ( $p=0,024$  y  $p=0,012$ , respectivamente), y esta significación se mantiene además cuando el ajuste se hace por tiempo de DSG > 18 meses ( $P^b$ ), En el resto de alimentos analizados no se muestran diferencias significativas en su consumo.

**Tabla 6.** Diferencias en la frecuencia de consumo de alimentos entre los grupos estudiados.

<i>Consumo alimento (veces/mes)</i>	<b>Grupo EC</b>	<b>Grupo control</b>	<b>P<sup>a</sup></b>	<b>P<sup>b</sup></b>
<i>Pollo</i>	10,55 ± 5,3	13,84 ± 6,9	<b>0,024</b>	<b>0,024</b>
<i>Carne roja y derivados</i>	6,25 ± 5,76	7,48 ± 6,48	0,392	0,395
<i>Pescado</i>	5,29 ± 3,65	6,88 ± 3,5	0,07	0,071
<i>Huevos</i>	12,45 ± 13,55	12,96 ± 6,83	0,859	0,857
<i>Legumbres</i>	3,89 ± 4,44	3,84 ± 1,97	0,955	0,965
<i>Cereales refinados</i>	44,64 ± 42,15	53,2 ± 38,44	0,145	0,457
<i>Cereales integrales</i>	2,09 ± 6,7	3,84 ± 7,9	0,472	0,467
<i>Leche</i>	19,6 ± 26,13	18,76 ± 28,39	0,901	0,902
<i>Derivados lácteos</i>	19,32 ± 18,94	20,68 ± 13,49	0,741	0,745
<i>Verdura</i>	5,3 ± 6,42	7,48 ± 7,65	0,205	0,260
<i>Fruta</i>	9,52 ± 11,77	8,48 ± 10,71	0,716	0,771
<i>Aceite de oliva</i>	45,79 ± 39,78	70,8 ± 40,22	<b>0,013</b>	<b>0,012</b>
<i>Frutos secos</i>	2,93 ± 5,08	5,88 ± 12,79	0,171	0,174

Los resultados son mostrados como media ± desviación estándar. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguimiento de DSG durante al menos 18 meses. IDR: ingesta dietética recomendada.

### 4.3. Composición corporal

Las características de los parámetros de composición corporal estudiada en los sujetos participantes se exponen en la Tabla 7. Los resultados obtenidos muestran una diferencia significativa entre el peso corporal de los niños celíacos y el de los niños sanos, con un nivel de significación alto ( $p=0.015$ ). Esta significación se mantiene incluso cuando se ajusta el modelo por el seguimiento de la DSG durante mínimo 18 meses de los niños celíacos ( $p=0.040$ ). Se observan datos significativos también en las variables de masa libre de grasa (g), CMO (g) y Z-Score. El IMC da significativo en el modelo ajustado por edad y sexo ( $p=0,037$ ). Sin embargo, esta significación desaparece cuando ajustamos el modelo con el tiempo de realización de la DSG ( $p=0,121$ ). El resto de variables de composición corporal evaluadas no muestran resultados significativos.

**Tabla 7.** Resultados de la evaluación de la composición corporal de los sujetos participantes en el estudio.

Composición corporal	Grupo con EC (n=59)	Grupo control (n=40)	P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
Peso (kg)	36,4 ± 0,7	39,0 ± 0,8	<b>0,015</b>	<b>0,04</b>
Altura (cm)	140,9 ± 1,0	141,9 ± 1,2	0,56	0,424
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,7 ± 0,3	18,7 ± 0,3	<b>0,037</b>	0,121
Masa grasa (g)	10218,2 ± 474,9	10479,1 ± 581,9	0,735	0,771
Masa libre de grasa (g)	24193,4 ± 403,8	26339,1 ± 494,7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Masa grasa (%)	28,6 ± 0,8	28,1 ± 0,9	0,658	0,224
CMO (g)	1129,9 ± 23,8	1223,9 ± 29,2	<b>0,008</b>	<b>0,007</b>
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,79 ± 0,007	0,80 ± 0,008	0,291	0,468
Z-score**	-0,922 ± 0,1	-0,423 ± 0,1	<b>0,008</b>	<b>0,036</b>
Adherencia a la DM	6,5 ± 0,3	7,1 ± 0,3	0,186	0,268

Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por el seguimiento de al menos 18 meses. Las variables de composición corporal fueron adicionalmente ajustadas por la altura. En el modelo P<sup>a</sup> el Z-score no está ajustado.

Los resultados del análisis de regresión escalonada para evaluar la asociación independiente de la composición corporal por el Z-score de los niños celíacos (Modelo 1) con edad y sexo, donde no se observan resultados significativos entre las variables ( $p=0,371$ ). En el Modelo 2 se añadió la variable masa libre de grasa (g), lo que modificó la significación del modelo básico (modelo 1) de las variables ( $p= 0,004$ ), evidenciando la relación entre el Z-Score y la masa libre de grasa (g). Incluyendo la MLG en el modelo también se vuelve significativo el  $p$  value de la edad (0,006) y de la MLG (0,004). En el modelo 3 se añadió a la evaluación del análisis la adherencia a la DM, la cual también presenta un  $p$  significativo de 0,033. Los  $p$  value tanto de la edad, como de la MLG, siguen siendo significativos como en el modelo 2, así como el de la adherencia a la DM ( $p=0,033$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Resultados del análisis de regresión escalonada para evaluar la asociación independiente de la composición corporal por el Z-score de los niños con Enfermedad Celíaca con edad y sexo (Modelo 1), masa libre de grasa (Modelo 2) y adherencia a la Dieta Mediterránea (Modelo 3).

	B	B	SE	$p$	R <sup>2</sup> Ajustado	R <sup>2</sup>	$p$
<b>Modelo 1</b>					0,000	0,035	0,371
<i>Edad</i>	-0,013	-0,041	0,040	0,755			
<i>Sexo</i>	0,384	0,179	0,282	0,178			
<b>Modelo 2</b>					0,139	0,042	<b>0,004</b>
<i>Edad</i>	-0,250	-0,818	0,087	<b>0,006</b>			
<i>Sexo</i>	-0,091	-0,043	0,306	0,766			
<i>Masa libre de grasa (kg)</i>	0,115	0,871	0,038	<b>0,004</b>			
<b>Modelo 3</b>					0,202	0,067	<b>0,033</b>
<i>Edad</i>	-0,212	-0,691	0,086	<b>0,017</b>			
<i>Sexo</i>	-0,003	-0,001	0,298	0,992			
<i>Masa libre de grasa (kg)</i>	0,104	0,793	0,037	<b>0,007</b>			
<i>Adherencia a la DM</i>	0,128	0,268	0,058	<b>0,033</b>			

SE: desviación estándar;  $\beta$ : coeficiente de regresión estandarizado; B: coeficiente de regresión no estandarizado; DM: dieta mediterránea. R<sup>2</sup>, coeficiente de determinación ajustado, que expresa el porcentaje de variabilidad de la variable dependiente explicado por cada modelo; cambio R<sup>2</sup>, porcentaje adicional de variabilidad explicado por el modelo debido a la inclusión del nuevo término. En el modelo 1, las variables excluidas fueron la adherencia a la dieta mediterránea y la masa magra (kg). En el modelo 2, las variables excluidas fueron la adherencia a la DM.

La Tabla 9 muestra los resultados de la regresión lineal realizada para evaluar la asociación de la adherencia a la DM con la composición corporal en niños celíacos (n=59). En este análisis, se han tenido en cuenta tanto coeficientes estandarizados como los no estandarizados. Los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa en los valores de Z-Score, donde dicha significación se da tanto en P<sup>a</sup> ( $p=0,022$ ) como en P<sup>b</sup> ( $p=0,021$ ).

**Tabla 9.** Resultados del análisis de regresión lineal para evaluar la asociación de la adherencia a la Dieta Mediterránea en la composición corporal y estatus óseo en niños con Enfermedad Celíaca.

	Coefficientes no estandarizados	Coefficientes estandarizados	Intervalo de confianza 95% (B)		P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
	B	$\beta$	Inferior	Superior		
<i>Peso (kg)</i>	0,127	0,024	-0,54	0,794	0,704	0,717
<i>Masa grasa (g)</i>	-7.899	-0,004	-420,1	404,3	0,97	0,919
<i>Masa libre de grasa (g)</i>	215,1	0,059	-208,3	638,6	0,313	0,297
<i>Masa grasa (%)</i>	-0,244	-0,083	-0,965	0,477	0,501	0,426
<i>CMO (g)</i>	7.186	0,042	-14.852	29.225	0,516	0,512
<i>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</i>	0,004	0,063	-0,005	0,012	0,389	0,40
<i>Z-score**</i>	0,143	0,298	0,022	0,264	<b>0,022</b>	<b>0,021</b>

Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 18 meses. \*En el modelo P<sup>a</sup> la puntuación Z no se ajustó.

#### 4.4. Bioquímica y Metabolismo óseo

Los datos obtenidos en relación a los parámetros bioquímicos estudiados sobre el metabolismo óseo se muestran en la Tabla 10. Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los marcadores bioquímicos analizados ni en el modelo ajustado por sexo y edad, ni el modelo ajustado por seguimiento de la DSG durante al menos 18 meses.

**Tabla 10.** Diferencias en las variables bioquímicas estudiadas en suero relacionadas con el metabolismo óseo en la población de estudio.

Variables	Valores de referencia	Grupo EC	Grupo control	P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
<i>Calcio (mg/dL)</i>	8,8-10,8	10,01 ± 0,32	10,0 ± 0,37	0,931	0,930
<i>Fósforo (mg/dL)</i>	2,3-4,5	5,99 ± 1,3	4,8 ± 1,5	0,338	0,335
<i>Vitamina D (ng/mL)</i>	20-100	29,4 ± 1,0	28,7 ± 1,2	0,671	0,391
<i>Hierro (µg/dL)</i>	50-120	79,9 ± 4,3	90,2 ± 5,5	0,154	0,063
<i>Hormona estimulante del tiroides (µUI/mL)</i>	0,34-5,6	2,58 ± 1,28	2,23 ± 1,11	0,177	0,173
<i>Triyodotironina (pg/mL)</i>	2,5-4,94	5,2 ± 0,9	4,2 ± 1,3	0,531	0,432
<i>Tiroxina (ng/dL)</i>	0,7-1,9	0,95 ± 0,15	0,93 ± 0,15	0,583	0,586
<i>Hormona paratiroidea (pg/mL)</i>	12,0-88,0	45,1 ± 6,0	42,7 ± 7,6	0,816	0,706
<i>Fosfatasa alcalina (UL)</i>	42-362	233,1 ± 11,9	346,83 ± 48,94	<b>0,047</b>	<b>0,046</b>
<i>Osteocalcina (ng/mL)</i>	45,8-119,6	102,7 ± 6,3	92,2 ± 7,7	0,328	0,374

Los resultados son mostrados como media ± desviación estándar. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguimiento de DSG durante al menos 18 meses. Las variables de composición corporal fueron adicionalmente ajustadas por la altura. En el modelo P<sup>a</sup> el Z-score no está ajustado. \* valores de referencia utilizados en el protocolo del hospital.

En la siguiente Tabla (Tabla 11) se muestran los resultados del análisis ANCOVA para observar las posibles diferencias en el perfil lipídico y glucosa sérica entre los grupos estudiados. Los resultados no muestran diferencias significativas en ningún parámetro medido, y la significancia es prácticamente igual cuando se ajusta por edad y sexo o cuando también se incluye el ajuste por DSG > 18 meses.

**Tabla 11.** Diferencias en el perfil lipídico y la glucemia en suero de la población de estudio.

	Valores de referencia	Grupo EC	Grupo control	Pa	Pb
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>75-115</b>	87.48 ± 21.56	86.00 ± 7.23	0.719	0.716
<b>Perfil lipídico</b>					
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	<i>140-200</i>	155.75 ± 34.3	167.03 ± 27.93	0.132	0.133
<i>Colesterol HDL (mg/dL)</i>	<i>40-60</i>	155.75 ± 34.3	167.03 ± 27.93	0.132	0.133
<i>Colesterol LDL (mg/dL)</i>	<i>10-130</i>	53.83 ± 14.61	57.19 ± 10.30	0.320	0.323
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	<i>89-150</i>	93.28 ± 25.06	99.33 ± 24.35	0.472	0.467

Los resultados son mostrados como media ± desviación estándar. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguimiento de DSG durante al menos 18 meses. IDR: ingesta dietética recomendada.

La Tabla 12 muestra los resultados de los análisis de regresión lineal que asocia el porcentaje de energía procedente de AUP con glucosa, perfil lipídico y composición corporal de niños celíacos. Este análisis no muestra asociaciones significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

**Tabla 12.** Resultados de la regresión lineal realizada para evaluar la posible asociación del porcentaje de energía procedente de alimentos ultraprocesados con respecto al perfil lipídico y la composición corporal en niños celíacos.

	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados	Intervalo de confianza 95% (B)		p <sup>a</sup>
	B	β	Inferior	Superior	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	-0,300	-0,196	-0,777	0,177	0,211
<b>Perfil lipídico</b>					
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	-0,374	-0,162	-1,067	0,319	0,282
<i>Colesterol HDL (mg/dL)</i>	-0,091	-0,101	-0,383	0,201	0,530
<i>Colesterol LDL (mg/dL)</i>	-0,391	-0,234	-0,951	0,170	0,165
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	0,116	0,089	-0,295	0,527	0,572
<b>Composición corporal</b>					
Peso (kg)	-0,001	-0,001	-0,221	0,220	0,995
Altura (cm)	0,040	0,034	-0,309	0,390	0,818
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	0,050	0,000	-85,940	86,041	0,999
<i>Masa grasa (g)</i>	35,014	0,074	-105,437	175,465	0,618
<i>Masa libre de grasa (g)</i>	36,899	0,051	-177,657	251,454	0,730
<i>Masa grasa (%)</i>	-0,007	-0,019	-0,125	0,110	0,901
<i>CMO (g)</i>	1,858	0,081	-40,942	80,657	0,584

Modelo P<sup>a</sup> ajustado por actividad física moderada (min/semana).

#### 4.5. Actividad física y composición corporal

Se realizó un análisis de la composición corporal en base al cumplimiento o no de las recomendaciones de AF, a través de un análisis de regresión lineal, para explorar la posible asociación entre la adherencia a la DM, la AF moderada o vigorosa y la composición corporal y estatus óseo del grupo de EC, incluyendo dos modelos separados considerando dichas covariables. Los resultados de estos análisis, mostrados en la Tabla 13, indican diferencias significativas en cuatro de los parámetros analizados: peso, masa libre de grasa (g), contenido mineral óseo (g) y Z-score, tanto en el modelo ajustado por edad y sexo, como en el modelo ajustado por el seguimiento de la DSG durante al menos 18 meses. El resto de variables cuantificadas no muestran un nivel de significación relevante.

**Tabla 13.** Resultados del análisis de regresión lineal para explorar la asociación de la actividad física y la composición corporal en niños con Enfermedad Celíaca.

Composición corporal	No cumplen las recomendaciones de AF (n=18)	Cumplen las recomendaciones de AF (n=28)	P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
<i>Peso (kg)</i>	34,0 ± 1,0	36,9 ± 0,8	<b>0,036</b>	<b>0,035</b>
<i>Masa grasa (g)</i>	9605,5 ± 738,2	11034,6 ± 583,3	0,149	0,140
<i>Masa libre de grasa (g)</i>	22683,3 ± 492,4	24067,3 ± 389,1	<b>0,039</b>	<b>0,041</b>
<i>Masa grasa (%)</i>	29,0 ± 1,3	30,2 ± 1,1	0,529	0,510
<i>Contenido mineral óseo (g)</i>	1012,2 ± 35,2	1149,6 ± 27,8	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>
<i>Densidad mineral ósea (g/cm<sup>2</sup>)</i>	0,77 ± 0,014	0,80 ± 0,01	0,076	0,077
<i>Z-score*</i>	-1,4 ± 0,2	-0,7 ± 0,2	<b>0,016</b>	<b>0,019</b>

Valores expresados como media ± desviación estándar. AF, actividad física. Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 18 meses. \*En el modelo P<sup>a</sup> la puntuación Z no se ajustó.

Además, se observó la posible asociación entre los niveles de AF (moderada y vigorosa) y las mediciones de la composición corporal en el grupo de niños con EC, cuyos resultados se encuentran representados en la siguiente Tabla (Tabla 14) a través de un análisis de regresión lineal. Los resultados, en este caso, no muestran significación relevante en ninguno de los parámetros de composición corporal estudiados en base a la realización de AF moderada. Sin embargo, en el caso de niños con EC que cumplen las recomendaciones de AF sí se encuentran diferencias significativas en la masa libre de grasa (g) ( $p=0,017$ ). Esta

significación se mantiene con el modelo ajustado por la DSG durante más de 18 meses. En este caso, se podría tener en consideración la CMO ya que tiene un nivel de significación de 0,079, mantenido también en el modelo P<sup>b</sup>.

**Tabla 14.** Resultados de la composición corporal y estatus óseo en base al nivel de actividad física (moderada o vigorosa) realizada por el grupo de niños con Enfermedad Celíaca.

	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados	Intervalo de confianza 95%		p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
	B	β	Por debajo	Por encima		
<b>Actividad física moderada (min/día)</b>						
Peso (kg)	0,007	0,029	-0,027	0,042	0,669	0,720
Masa grasa (g)	5,196	0,052	-15,911	26,304	0,623	0,814
Masa libre de grasa (g)	10,126	0,056	-12,239	32,491	0,368	0,295
Masa grasa (%)	-0,003	-0,018	-0,040	0,034	0,889	0,554
CMO (g)	0,374	0,044	-0,772	1,520	0,516	0,456
CMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,000	0,034	0,000	0,001	0,653	0,643
Z-score	0,003	0,135	-0,003	0,009	0,322	0,366
<b>Actividad física vigorosa (min/día)</b>						
Peso (kg)	0,010	0,037	-0,024	0,044	0,565	0,519
Masa grasa (g)	-3,922	-0,038	-24,789	16,946	0,708	0,863
Masa libre de grasa (g)	25,773	0,140	4,846	46,701	<b>0,017</b>	<b>0,020</b>
Masa grasa (%)	-0,019	-0,129	-0,055	0,017	0,289	0,451
CMO (g)	0,323	0,038	-0,811	1,456	0,570	0,613
CMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,000	0,128	0,000	0,001	0,079	0,078
Z-score	0,001	0,051	-0,005	0,008	0,710	0,632

Modelo P<sup>a</sup> de regresión lineal ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>a</sup> adicionalmente ajustado por el seguimiento de la DSG al menos 18 meses. En el modelo P<sup>b</sup> el Z score no fue ajustado.

En base a los niveles de AF, además, se hizo una regresión lineal para evaluar el tiempo de sedentarismo (min/día) con la composición corporal y estatus óseo en niños con EC (Tabla 15). Como resultado de este análisis, se pueden ver diferencias significativas tanto en la masa grasa (g) como en el % de grasa que se observa en ambos grupos de estudio. En ambos casos, el nivel de significación es muy alto, incluso en el modelo ajustado por mantenimiento de la DSG más de 18 meses ( $p=0.006$  y  $p=0.003$ , respectivamente). El peso también nos indica unos resultados a tener en cuenta, ya que su significación es cercana a 0.05 en ambos modelos. El resto de parámetros analizados no muestran niveles significativos de  $p$  value.

**Tabla 15.** Regresión lineal que evalúa la asociación entre el tiempo de sedentarismo y la composición corporal y estatus óseo en niños con Enfermedad Celíaca.

Composición corporal	No estandarizado	Coefficientes estandarizados	Intervalo de confianza 95% (B)		p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
	B	B	Por debajo	Por encima		
<i>Peso (kg)</i>	0,011	0,135	0,000	0,022	0,057	0,063
<i>Masa grasa (g)</i>	9,851	0,312	3,283	16,419	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>
<i>Masa libre de grasa (MLG) (g)</i>	1,843	0,033	-5,723	9,408	0,627	0,580
<i>Masa grasa (%)</i>	0,019	0,410	0,007	0,030	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
<i>Contenido mineral óseo (CMO) (g)</i>	0,160	0,061	-0,224	0,545	0,407	0,383
<i>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</i>	0,000	0,068	0,000	0,000	0,401	0,401
<i>MLG + CMO(g)</i>	0,325	0,006	-6,891	7,542	0,928	0,825
<i>Z-score</i>	0,001	0,118	-0,001	0,003	0,449	0,485

Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 18 meses.

En la Tabla 16 se realizó una ANOVA para observar las posibles diferencias en la adherencia a la DM, ingesta de macronutrientes y alimentos ultraprocesados en niños con EC según las recomendaciones de AF (cumplir frente a no cumplir las recomendaciones de AF). Los resultados no muestran datos significativos.

**Tabla 16.** Diferencias en la adherencia a la Dieta Mediterránea, ingesta de Energía y macronutrientes y consumo de Alimentos Ultraprocesados según el cumplimiento o no de recomendaciones de Actividad Física del grupo de niños con Enfermedad Celíaca.

	No cumplen las recomendaciones de AF (n=18)	Cumplen las recomendaciones de AF (n=28)	P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
<b>Adherencia a la DM (0-12)</b>	6,8 ± 0,5	6,2 ± 0,4	0,374	0,411
<b>Energía (kcal)</b>	1914,4 ± 110,9	1794,2 ± 88,3	0,418	0,404
<b>Carbohidratos (g/día)</b>	204,3 ± 12,1	194,1 ± 9,5	0,393	0,447
<b>Proteínas (g/día)</b>	75,4 ± 5,4	69,9 ± 4,6	0,463	0,462
<b>Fibra (g/día)</b>	15,7 ± 1,1	13,1 ± 0,9	0,097	0,091
<b>Grasas (g/día)</b>	75,1 ± 5,8	76,5 ± 4,5	0,854	0,848
<b>Grasas saturadas (g/día)</b>	28,7 ± 2,4	26,8 ± 2,0	0,569	0,581
<b>Grasas monoinsaturadas (g/día)</b>	24,5 ± 2,0	26,4 ± 1,6	0,487	0,461
<b>Grasas poliinsaturadas (g/día)</b>	11,2 ± 1,2	10,2 ± 0,9	0,749	0,634
<b>Consumo de Alimentos Ultraprocesados (NOVA)</b>				
<i>Comida no procesada o mínimamente procesada (kcal)</i>	610,9 (59,6)	685,4 (47,4)	0,350	0,343
<i>Ingredientes culinarios procesados (kcal)</i>	118,6 (20,1)	98,3 (16,1)	0,451	0,481
<i>Processed Foods (kcal)</i>	114,5 (38,3)	157,6 (30,4)	0,400	0,387
<i>Productos ultraprocesados (kcal)</i>	1061,3 (94,6)	848,6 (75,3)	0,097	0,082
<i>Productos ultraprocesados (%E)</i>	54,5 (3,4)	46,2 (2,7)	<b>0,075</b>	<b>0,064</b>

Modelo P<sup>a</sup> ajustado por edad y sexo. Modelo P<sup>b</sup> ajustado adicionalmente por seguir una dieta sin gluten durante al menos 18 meses.

# DISCUSIÓN

## 5. DISCUSIÓN

La EC es una patología crónica caracteriza por una reacción autoinmune como consecuencia de la ingesta de gluten en personas genéticamente predispuestas, cuyo único tratamiento es la DSG de forma ininterrumpida. La calidad de la DSG crea controversia, ya que, aunque a priori debería ser una dieta fundamentalmente basada en alimentos frescos, la realidad es que usualmente los pacientes celíacos suelen optar por sustituir los alimentos excluidos de ella (cereales y derivados) por AUP homólogos a estos, lo que resulta en una dieta de mala calidad y descompensada a nivel nutricional (Bascuñán et al., 2020; Nestares et al., 2021). En consecuencia, estos pacientes suelen presentar déficits nutricionales de algunos micronutrientes y un desequilibrio en la ingesta calórica, lo que puede repercutir gravemente en la composición corporal y en la DMO, sobre todo en niños en edad de crecimiento. Por ello, el seguimiento de una dieta que cubra las necesidades nutricionales en este grupo poblacional es esencial para asegurar un óptimo desarrollo óseo. Además, en este sentido, una cantidad adecuada de masa magra parece ser también un factor contribuyente en este aspecto (Sotunde et al., 2015; Di Stefano et al., 2018).

En el presente trabajo se ha realizado una evaluación del estado nutricional, composición corporal y estatus óseo de niños celíacos (n=59) que siguen una DSG durante más (n=18) o menos de 18 meses (n=41), y niños controles sanos (n=40) que siguen su dieta habitual. El estudio dietético, de composición corporal, bioquímico y de hábitos de vida fue realizado a través de cuestionarios específicos, analítica sanguínea y densitometría ósea a través de DXA. Se evaluaron las posibles diferencias nutricionales entre ambos grupos, así como la repercusión que éstas pueden tener en la composición corporal y estatus óseo de estos pacientes. Esta evaluación se apoyó midiendo, además, los posibles efectos de una buena adherencia a la DM y niveles óptimos de AF sobre la DMO de los pacientes con EC.

### 5.1. Características de la población de estudio

Las características generales de la población estudiada reportan una mayor prevalencia de la EC en mujeres con un alto grado de significación estadística ( $p=0.012$ ), lo que concuerda con datos reportados actualmente (Jansson-Knodell et al., 2019; Alkalay, 2020). Además, casi todos los niños en el grupo celíaco (93,22%) presentan el alelo HLA-

DQ2, lo cual es consistente con otros estudios que han demostrado una alta presencia de este alelo en personas con EC (Tabla 2) (Alam et al., 2022). Sin embargo, encontramos que el alelo HLA-DQ8 está presente en un mayor porcentaje de nuestra población de EC (20,33%) en comparación con lo esperado (alrededor del 4%) (Malamut et al., 2019; Alam et al., 2022). No se encontraron diferencias con respecto a la situación laboral de los padres, lo que nos indica que el nivel económico no debería ser un factor relevante en la calidad de vida entre ambos grupos (Tabla 2), confirmando datos previamente publicados (Shah et al., 2012).

En cuanto al nivel de AF y al grado de adherencia a la DM (Tabla 3) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. La mayor parte de los niños celíacos afirmaron no haber incumplido la DSG en ningún momento desde el inicio del tratamiento (86,79%), siendo solo muy ocasional en el 7,54% de los pacientes u ocasional en el 3,77%, aunque la mayoría de ellos (casi el 70%) llevaban realizando el seguimiento relativamente poco tiempo (menos de 18 meses), lo que puede justificar que el porcentaje de pacientes que ingieren gluten de forma consciente sea menor a lo reportado por otros estudios (15%) (Blazina et al., 2010). Sólo uno de los participantes afirmó que llevaba a cabo la interrupción de la DSG a menudo (Tabla 3). No obstante, los niños celíacos estudiados, según el cuestionario de CD-QOL, no presentan una calidad de vida óptima (puntuación 41,16), probablemente debido a la dificultad que supone una alta adherencia a la DSG a nivel social (Ludvigsson et al, 2016), sobre todo en niños, como ya han sugerido diversos autores (De la Calle et al., 2020; Sahin, 2021).

## **5.2. Evaluación nutricional**

La deficiencia de nutrientes en pacientes celíacos ya ha sido descrita por numerosos autores y es especialmente relevante en sujetos en edad de crecimiento (Fayadh et al., 2020). A priori, todo indica que la DSG, único tratamiento para las personas con EC, debería ser una dieta sana a pesar de excluir algunos cereales (trigo, centeno, cebada y avena), ya que tendría que estar basada en alimentos frescos como la leche, pescado, carne, huevos, fruta, hortalizas y verduras. Sin embargo, la realidad es que al ser una dieta que excluye alimentos frecuentemente consumidos (cereales y sus derivados), los pacientes que la

siguen suelen sustituir dichos alimentos por PSG comerciales. Estos productos son AUP a los que, para conseguir una palatabilidad y textura semejantes a sus homólogos con gluten, les añaden una elevada cantidad de azúcares simples, grasas saturadas y sal, lo que provoca que sean de mala calidad nutricional y alto IG (Cenni et al., 2022). Por tanto, un aumento del consumo de estos AUP de alto contenido calórico suele dar lugar a una dieta hipercalórica y poco equilibrada (Di Nardo et al., 2019; Nestares et al., 2021). Por ello, esta dieta se ha relacionado con un grave desequilibrio nutricional, tanto por déficits como por exceso, en micronutrientes y macronutrientes, hasta en un 38% de los pacientes que la siguen (Kinsey et al., 2008; Bascuñán et al., 2020). Los pacientes celíacos, por tanto, suelen presentar una mayor ingesta de grasas saturadas, hidratos de carbono simples y proteína, y una ingesta por debajo de las IDR de micronutrientes y fibra en comparación con la población sana (Penagini et al., 2013; Rostami et al., 2017; Di Nardo et al., 2019).

En el caso de los macronutrientes (Tabla 4), nuestros resultados indican que el consumo de hidratos de carbono (225,04g/día vs 186,78g/día) y de proteína (81,05g/día vs 67,71g/día) es mayor en el grupo control en comparación con el grupo celíaco, si observamos la cantidad total bruta (en gramos) ingerida de estos macronutrientes, observándose una significancia estadística elevada en ambos casos, incluso después de un seguimiento de la DSG durante más de 18 meses ( $p=0.028$  y  $p=0.022$ , respectivamente). Sin embargo, si comparamos las cantidades de ingesta de estos macronutrientes en proporción a las Kcal totales consumidas en cada grupo, estas significancias desaparecen en ambos casos (42,83% vs 45,78% en la ingesta de HC, y 15,59% vs 17,21% en la ingesta de proteína, respectivamente). No obstante, sigue siendo mayor el porcentaje de HC y proteína ingeridos por el grupo control. En el caso de los HC, ningún grupo llega a cubrir el % de IDR (entre 50-60% de las kcal totales ingeridas) y, por el contrario, la ingesta de proteína supera las IDR (10-15%), aunque en el caso del grupo celíaco la ingesta está cercana a dichas recomendaciones.

El cuestionario FFQ (Tabla 6), apoya estos datos de mayor consumo de estos macronutrientes del grupo control, puesto que este grupo posee una frecuencia mayor de consumo en pollo, pescado y cereales que el grupo celíaco. Además, en el caso del pollo, se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.024$ ) y, en el caso del pescado, también se observan datos cercanos a una significación estadística

( $p=0.07$ ), apoyando los datos publicados sobre el consumo excesivo de proteína en la población española (Ruíz et al., 2016). Estos resultados contradicen el supuesto de que los pacientes celíacos aumentan la ingesta de otros alimentos tras eliminar el gluten de la dieta, reemplazando a menudo alimentos ricos en hidratos de carbono por alimentos ricos en proteínas, como se ha propuesto previamente en la literatura (García-Manzanares et al., 2011; Mager et al., 2021). De hecho, existen estudios que apoyan nuestros resultados, en los que señalan una mayor ingesta de grasas e hidratos de carbono simples por parte de los pacientes celíacos con respecto los controles (Babio et al., 2017; Larretxi et al., 2019).

La ingesta de AGM (29,82g/día) es mayor (28,82g/día) con una significación cercana a  $p=0.05$  en el grupo control ( $p=0.052$ ) y ésta se acentúa, llegando a ser significativa cuando el modelo se ajusta, además, por un seguimiento de la DSG durante más de 18 meses ( $p=0.049$ ) por parte del grupo celíaco (25,05g/día). Esto indica que un seguimiento continuo y permanente de la DSG puede provocar un aumento en la ingesta de alimentos ricos en este tipo de AG. No obstante, al igual que en el caso de los HC y proteína, pierde el nivel de significación cuando observamos dicha ingesta por %IDR ( $p=0.275$ ). En este caso, ninguno de los dos grupos cumplen las IDR de este tipo de grasas, ni en cantidad (33-37g/día) ni en porcentaje (15%). Estos hallazgos resultan interesantes, ya que los alimentos ricos en AGM, como el AOVE o frutos secos, son alimentos que de forma natural no contienen gluten, por lo que el seguimiento de la DSG no debería conllevar una reducción de la ingesta de este tipo de grasas con respecto a la ingesta que realizan los niños sanos. De hecho, según los datos obtenidos en el cuestionario de FFQ, el grupo control consume de forma más habitual AOVE que el grupo celíaco ( $p=0.013$ ), manteniendo esta diferencia cuando se ajusta por tiempo prolongado de DSG. Aun así, parece que su frecuencia o la cantidad ingerida sigue siendo insuficiente para llegar a los valores de referencia óptimos para esta población. El resto de macronutrientes (Tabla 4) no han mostrado diferencias significativas en la frecuencia de ingesta de dichos alimentos entre ambos grupos, aunque cabe destacar que el porcentaje de ingesta de AGS es superior a la recomendada en ambos grupos (13% y 12%) con respecto al 10% recomendado. Por el contrario, se observa una ingesta insuficiente de AGP, aunque en este caso sólo es significativamente baja con respecto a los IDR (5% respecto al 10% recomendado) en el grupo control. Todo ellos sugiere que podría haber una sustitución de alimentos ricos en grasas saludables (AGM y AGP) por alimentos ricos en AGS, lo cual indica una peor calidad de la dieta en ambos grupos.

Las deficiencias de micronutrientes reportadas más relacionadas con la EC suelen ser principalmente deficiencias en la ingesta de hierro, vitamina D, calcio, vitamina B12, ácido fólico y zinc (Fernández et al., 2019; Kreutz et al., 2020). Nuestros hallazgos confirman que el consumo es significativamente menor en el grupo celíaco tanto en hierro ( $p<0.001$ ), como en fósforo ( $p<0.001$ ), magnesio ( $p<0.001$ ), zinc ( $p=0.002$ ) y folato ( $p=0.008$ ) con respecto al grupo control (Tabla 5). No obstante, aunque la ingesta de la cantidad de magnesio (154.84mg/día vs 207.07mg/día), zinc (5.61mg/día vs 7.36mg/día), folato (153.28µg/día vs 180.99µg/día) y fósforo (859.42mg/día vs 1166.11 mg/día) es menor, ambos grupos llegan a ingerir cantidades adecuadas con respecto a los valores de referencia (IDR) de cada micronutriente. Esto posiblemente esté relacionado con la alta presencia de dichos micronutrientes en los cereales, por lo que la exclusión que se da en la DSG de la mayor parte de este grupo de alimentos puede ser la razón de una reducción de la ingesta en el grupo celíaco (Cenni et al., 2022). De hecho, el cuestionario de FFQ (Tabla 6) muestra que tanto los cereales refinados como los cereales integrales son consumidos más frecuentemente por el grupo control, aunque en estos casos las diferencias no son significativas ( $p=0.145$  y  $p=0.746$ , respectivamente). En este aspecto, sí es interesante tener en cuenta que las diferencias entre los cereales integrales son más significativas (aunque no llegan a serlo) en el caso de los cereales integrales cuando llevan más de 18 meses con la DSG ( $p=0.224$ ), y en el caso de los cereales refinados ( $p=0.457$ ) es menos significativo, lo que nos indica que conforme aumenta el tiempo de adherencia a la DSG, mayor es la frecuencia de consumo de cereales refinados por parte del grupo celíaco, probablemente por el alto consumo característico de AUP dado en este grupo.

En el caso del hierro, su consumo sí se encuentra por debajo de las IDR en el grupo celíaco (7,05mg/día respecto a los 8-11mg/día de IDR). Sin embargo, el grupo control muestra una ingesta dentro de los valores de IDR de este mineral (10.25mg/día). Además, la persistencia de esta diferencia de ingesta entre grupos después del ajuste por tiempo de DSG mayor a 18 meses sugieren que, a pesar de que tras la adherencia a la DSG, éste déficit sigue siendo significativo, lo que indica que la calidad de la DSG no es la adecuada para satisfacer las necesidades nutricionales de estos pacientes, ya que no llegan a alcanzar las ingestas que presentadas por los pacientes sanos del mismo grupo poblacional.

En el caso del calcio ( $p=0.214$ ) y la vitamina B12 ( $p=0.373$ ), nuestro estudio no ha podido corroborar diferencias en la ingesta o ni déficits de dichos micronutrientes en el grupo celíaco, como señala la literatura (Fernández et al., 2019; Kreutz et al., 2020). La ausencia en la diferencia de ingesta entre grupos puede ser debida a que la frecuencia de consumo de derivados lácteos (grupo de alimentos caracterizado por aportar una cantidad elevada de este mineral) es también similar. Sin embargo, en ambos casos se presenta una ingesta deficitaria en relación a la IDR de este mineral (1000-1300mg/día). Otro grupo de alimentos que permite un buen aporte de calcio son los frutos secos, cuya frecuencia en la ingesta es ligeramente mayor, aunque no significativa ( $p=0.174$ ), en el grupo control, lo que podría explicar la mayor cantidad de ingesta de calcio observada en este grupo.

Por otro lado, el consumo de fibra se presenta muy parecido y deficitario en ambos grupos, presentando ambos un consumo por debajo de 15g/día con respecto a 19-26g/día de IDR. La justificación de esto es sencilla si observamos la gran diferencia de frecuencia de consumo existente entre cereales integrales y cereales refinados en ambos grupos. En la frecuencia de consumo del resto de alimentos no se muestran diferencias significativas.

En definitiva, analizando la calidad de la dieta del grupo celíaco con seguimiento de DSG durante un tiempo prolongado (más de 18 meses) con respecto al grupo control, los resultados no muestran un mejor balance en la ingesta de macronutrientes y micronutrientes con respecto a los niños que acaban de introducir la DSG. Esto indica que la calidad de la dieta seguida por estos pacientes sigue siendo desequilibrada, por lo que sería necesario hacer intervenciones dietéticas de educación nutricional en este grupo poblacional, no solo excluyendo el gluten de la dieta, sino enseñando a los pacientes qué tipo de alimentos incluir de forma habitual en su dieta y cómo combinarlos para que puedan realizar una dieta de calidad y cubran de forma eficiente los requerimientos nutricionales.

### **5.3. Composición corporal y densidad mineral ósea**

La EC suele estar asociada con un retraso en el crecimiento, bajo peso y baja estatura, junto con una DMO insuficiente, sobre todo en niños y adolescentes (Glissen-Brown et al., 2018; Raehsler et al., 2018). La característica deficiencia de DMO en niños con EC ha sido reportada especialmente en el momento del diagnóstico. El seguimiento de la

DSG durante un tiempo prolongado (entre uno y dos años) es capaz de mejorar los marcadores de remodelación ósea en los niños con EC. No obstante, dichos marcadores (DMO y CMO) siguen siendo inferiores incluso cuando se da un seguimiento estricto de la DSG en estos niños en comparación con los de los niños sanos (Zanchetta et al., 2018; Kondapalli et al., 2022). En el caso del peso e IMC, la influencia del consumo de DSG de los sujetos celíacos es aún controvertido. Aunque algunos estudios han asociado una buena adherencia a la DSG con un efecto beneficioso en los parámetros antropométricos (Brambilla et al., 2013), otros han demostrado un efecto perjudicial en la composición corporal y medidas antropométricas de los pacientes celíacos con DSG estricta (Schilling et al., 2018; Aljada et al., 2021).

En nuestro estudio se ha valorado el peso, el IMC y la composición corporal (masa muscular, masa grasa, contenido mineral óseo y Z-score) de ambos grupos de estudio de forma exhaustiva a través de DXA. Los resultados de estos parámetros (Tabla 7) mostraron un CMO (1223g vs 1129g) y Z-score ((-0.922) vs (-0.423)) significativamente mayor en los niños controles en comparación con el grupo celíaco ( $p=0,008$ ). Los niños celíacos, además, presentaban un peso ( $p=0.015$ ) y un IMC ( $p=0.037$ ) menor al de los controles, aunque en el IMC, esta significación solo se muestra cuando se ajusta por edad y sexo, eliminándose ( $p=0.121$ ) cuando el modelo es ajustado también por tiempo de DSG. Estos resultados nos indican que el mantenimiento de la DSG por un tiempo prolongado ayuda a recuperar el bajo peso que presentan algunos niños en el momento del diagnóstico, sin embargo, esta recuperación sigue siendo insuficiente, sin llegar a igualar el peso de los niños sanos del mismo grupo de edad. No obstante, de acuerdo con algunos autores, el mayor inconveniente observado en relación al seguimiento de la DSG es que la recuperación del peso perdido inicialmente suele darse en forma de tejido adiposo en lugar de, como sería conveniente, una recuperación de éste en forma de masa muscular (Sue et al., 2018; Sansotta et al., 2020). No obstante, los niños celíacos estudiados no mostraron un porcentaje graso significativamente mayor que el grupo control en ninguno de los análisis realizados (Tabla 7 y Tabla 9), lo que apoya resultados obtenidos en estudios similares recientes (Oliveira et al., 2022).

En el caso del El Z-score, los valores obtenidos en niños con EC están rozando los rangos de osteopenia ((-2)-(-1)). Sin embargo, los niveles de significancia de este parámetro

disminuyen al ajustar por tiempo de DSG, lo que sugiere que, aunque no se lleguen a igualar los valores de los niños sanos, sí se produce una mejora del valor de Z-score cuando estos pacientes mantienen un seguimiento estricto y o prolongado de la DSG.

La cantidad de masa magra en niños celíacos es significativamente inferior (24,19kg vs 26,34kg), con un grado de significación muy elevado ( $p=0.001$ ). Estos datos fueron apoyados además por los resultados del análisis de regresión lineal escalonada, los cuales indican que el factor “masa magra” influye muy significativamente ( $p=0.004$ ) en el valor de Z-score de los niños celíacos con respecto a la edad ( $p=0.006$ ) (Tabla 8, paso 2).

En este aspecto, es importante destacar el efecto protector que una adherencia óptima a la DM puede tener frente al desarrollo de diversas enfermedades, entre las que destaca una mejora de la salud ósea de las personas que la siguen (Rondanelli et al., 2021). Se caracteriza por un alto consumo de verduras, legumbres, frutas y cereales, una ingesta alta de pescado y lípidos insaturados, especialmente de AOVE, y una baja ingesta de lípidos saturados y AUP (Fitó et al., 2016). Por tanto, una adherencia a ella suele ir asociada a valores más beneficiosos de salud ósea, así de la salud general. Por tanto, es una dieta perfectamente compatible con la DSG en personas celíacas y sus beneficios podrían ayudar a paliar numerosas consecuencias características de la enfermedad.

En nuestro estudio se cuantificó, por tanto, la adherencia a la DM de nuestros pacientes, y, aunque no se observaron diferencias en la adherencia a ésta entre grupos (Tabla 3), los resultados de regresión escalonada (Tabla 8) sí confirmaron una asociación directa e independiente de la DM (paso 3) con mejores valores de Z-score en niños celíacos de forma significativa ( $p=0,033$ ). Además, la asociación de la DM no influye en la influencia previamente observada de la MLG ( $p=0,007$ ) y la edad ( $p=0,017$ ) sobre la salud ósea, manteniéndose con una relación significativa de ambos factores con los valores de Z-score en la población celíaca (paso 2). Dichos hallazgos, además, están apoyados por los análisis de regresión lineal (Tabla 9) que confirmaron la relación existente entre una adherencia óptima a la DM y mejores puntuaciones de Z-score, con un p-value estadísticamente significativo, tanto antes ( $p=0,022$ ) como después de ajustar por el tiempo de seguimiento de la DSG ( $p=0,011$ ). Estos datos afianzan que una buena adherencia de pacientes con EC al patrón dietético, junto a la DSG, es la forma más efectiva para mejorar y revertir los valores

deficientes de Z-score en esta población, confirmando los hallazgos previos publicados por diversos autores (Sánchez-Sánchez et al., 2020; Riolo et al., 2022).

Sin embargo, todo apunta a que los pacientes celíacos en vez de utilizar las recomendaciones dietéticas mediterráneas, usualmente llevan a cabo un seguimiento estricto de la DSG a través de la sustitución de productos con gluten por PSG comerciales. Cada vez existe mayor variedad de PSG de fabricación industrial, en los que se utilizan harinas muy refinadas, grasas saturadas, azúcares simples y sal, para conseguir una palatabilidad y textura semejante a sus análogos sin gluten. Por ello, los PSG suelen ser productos denominados ultraprocesados, caracterizados por una mala calidad nutricional y elevado contenido calórico (Bascañán et al., 2020).

Por tanto, el elevado consumo de AUP se ha relacionado directamente con el desarrollo de enfermedades digestivas y otras enfermedades crónicas no transmisibles (Lane et al., 2020) a través de una respuesta proinflamatoria y un aumento de la permeabilidad intestinal (Aguayo-Patrón et al., 2017). La inflamación crónica persistente parece ser una de las principales causas de la fisiopatología de la salud ósea en la EC (Usai-Satta et al., 2020). La EC aumenta los marcadores inflamatorios, y la inflamación desempeña un papel relevante en la remodelación ósea (Zhou et al., 2022). Esta aceleración de la pérdida de DMO puede estar relacionada con la malabsorción de nutrientes necesarios para el crecimiento óseo y el aumento de la concentración de moléculas de señalización inflamatoria (Malterre, 2009; Zhou et al., 2022), junto con los efectos potencialmente nocivos de las citocinas secretadas por el intestino inflamado. En este sentido, estudios previos han reportado la existencia de un patrón de citoquinas proinflamatorias en una población con EC con alto consumo de AUP y junto a bajos niveles de AF (Nestares et al., 2021). Esto refuerza la importancia de combinar la DSG con unas pautas dietéticas adecuadas para disminuir al máximo el consumo y las consecuencias de este tipo de AUP en esta población. Una alta adherencia al patrón dietético mediterráneo, junto a la realización de AF, se ha comprobado que podrían ser dos herramientas muy útiles además para la disminución de dichas citoquinas (Langdahl, 2017).

#### **5.4. Metabolismo óseo**

La baja DMO provocada por la EC tiene múltiples factores causales. Uno de ellos podría ser el estado de malabsorción intestinal, causa fundamental del déficit de calcio y vitamina D a través de un defecto en la utilización de nutrientes y del secuestro de calcio y magnesio por la grasa no absorbida (Ballester-Fernández et al., 2019). Además, la deficiencia de minerales en la DSG como el calcio y el magnesio puede también estar relacionado con la baja DMO característica de estos pacientes. En nuestro estudio no se han presentado diferencias en la ingesta de vitamina D (Tabla 5) entre ambos grupos (4.75µg vs 4.62 µg). Sin embargo, ninguno de ellos llega a las recomendaciones de IDR de esta vitamina (15 µg/día), lo que podría explicar la deficiencia de vitamina D reportada en la población española (Rodríguez et al., 2019; Fernández et al., 2022). No obstante, en nuestro caso, tanto el grupo celíaco como el grupo control presentaron niveles óptimos séricos de vitamina D (29,4ng/mL y 28,7 ng/mL, respectivamente), aunque en ambos casos se muestran rozando el límite inferior de los valores de referencia para este grupo poblacional (20-100ng/mL) (Tabla 10).

En el caso del calcio (Tabla 10) tampoco se observan valores fuera de rango ni existen diferencias entre los grupos de estudio, aunque esto era predecible debido a la excelente regulación fisiológica existente de calcio para asegurar un mantenimiento de los niveles óptimos de éste en sangre. Es posible, por tanto, que la insuficiente ingesta de calcio presentada en los grupos de estudio (Tabla 5) pueda ser una de las razones por las que los niños celíacos no llegan a recuperar los valores de Z-score que se observan en los niños sanos, incluso después de haber llevado un seguimiento estricto de la DSG durante más de 18 meses.

Con respecto al resto de parámetros del metabolismo óseo (Tabla 10), sólo se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio de la fosfatasa alcalina ( $p=0,047$ ). Dicho parámetro se observa en cantidades inferiores en la sangre de los niños celíacos (233,1UL vs 346,83UL). Los niveles bajos de fosfatasa alcalina suelen estar relacionados con problemas óseos. Por ello, aunque en este caso en ambos grupos se encuentran dentro de los valores de referencia, la diferencia entre grupos puede estar relacionada con la menor puntuación de Z-score mostrada también en los niños celíacos. En el caso del hierro, aunque la significación entre ambos grupos no es relevante

cuando se ajusta solo por edad y sexo ( $p=0.154$ ), ésta aumenta considerablemente llegando casi a un nivel de significación estadística relevante cuando se ajusta por el tiempo de seguimiento de DSG ( $p=0.063$ ), lo que nos indica que, aunque ambos se encuentran dentro de los valores de referencia (50-120  $\mu\text{g/dL}$ ) la adherencia a la DSG produce una disminución de los valores de hierro en sangre, lo que sugiere, de nuevo, la mala calidad de la DSG con respecto a la de los niños sanos. Por el contrario, el fósforo se encuentra en una proporción ligeramente mayor en niños celíacos, aunque no de forma significativa (5,99mg/dL vs 4,8mg/dL), pero en este caso, supera los niveles de referencia de este mineral en sangre. En el resto de parámetros de metabolismo óseo medidos no se observan diferencias significativas entre grupos y todos se encuentran dentro de los niveles de referencia indicados para este grupo de población.

El perfil lipídico (colesterol HDL, LDL y triglicéridos) no muestra diferencias significativas entre grupos, así como los datos de glucemia. Además, todos los parámetros analizados de perfil lipídico y glucosa se encuentran dentro de los valores de referencia para la población estudiada (Tabla 11). Se analizó también la posible asociación entre la energía procedente de AUP de la dieta con el perfil lipídico y la composición corporal a través de un análisis de regresión lineal, aunque los resultados no han mostrado ninguna asociación entre las variables estudiadas (Tabla 12).

## **5.5. Actividad física**

La relación entre la AF y la DMO es un tema de gran interés en la actualidad, debido a los indicios, cada vez más reportados, de la relación entre una mayor cantidad de masa magra y la salud ósea. Los mecanismos que explican el papel de la masa muscular en la salud ósea incluyen la carga mecánica (Tong et al., 2019), la regulación de la vía RANKL/RANK/OPG (Tobeiha et al., 2020), la estimulación de los factores de crecimiento y la liberación de mioquinas como la irisina (Kawao et al., 2015). Además, se ha observado que los hábitos de AF durante la infancia pueden tener beneficios en la salud ósea a largo plazo (Karlsson et al., 2020). Según datos ya corroborados, la AF vigorosa, que incluye ejercicios de resistencia e impacto como saltos (Min et al., 2019) o actividades con pesas (Gómez-Bruton et al., 2017), durante la infancia y la adolescencia, mejora la CMO, la DMO y las propiedades estructurales

del hueso sin efectos secundarios (Gómez-Bruton et al., 2017; Nguyen, 2018). Nuestros resultados confirman que la masa magra es un factor asociado de forma independiente (paso 2, Tabla 8) con la puntuación Z-score en estos pacientes, explicando el 11% de su variabilidad, lo que sugiere que la masa corporal magra es un factor relevante en la salud ósea de estos niños. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos en publicaciones previas (Aparicio et al., 2017; Shapses et al., 2017; Jang et al., 2020) y apoya la hipótesis de la relación existente entre la cantidad de masa muscular en el estado óseo (Bosco et al., 2021).

En este sentido, nuestros resultados confirman que los niños celíacos que cumplen las recomendaciones de AF presentan mejores valores de CMO, MLG y Z-score con significación estadística ( $p=0.005$ ;  $p=0.039$  y  $p=0.016$ , respectivamente) con respecto a los que no las cumplen. Además, los valores de significancia se mantienen ajustando por tiempo de seguimiento de DSG mayor de 18 meses, lo que indica una relación entre la AF y la formación de masa muscular, lo que mejora los valores de DMO en este grupo. De hecho, el peso de los pacientes que cumplen las recomendaciones también es significativamente mayor ( $p=0.036$ ), y, aunque la cantidad de grasa en estos niños es superior, el porcentaje de grasa total es prácticamente el mismo, lo que sugiere que esta diferencia de peso se ha dado por el aumento de masa magra como consecuencia de la AF realizada por estos pacientes.

El nivel de AF también sugiere ser significativo en la mejora de MLG (Tabla 14), ya que los resultados mostraron significación estadística sólo en los niños que habían llevado a cabo AF vigorosa tanto los que llevaban poco tiempo con DSG ( $p=0.017$ ) como los que ya estaban adheridos a la dieta durante más de año y medio ( $p=0.020$ ). La CMO también presenta un valor de  $p$  cercano a la significación estadística ( $p=0.079$ ) en los niños que AF a intensidades altas, confirmando de nuevo la relación entre una mayor cantidad de MLG y la mejora de los valores de CMO. En este sentido, los análisis de regresión lineal sugieren que el porcentaje de grasa ( $p=0.002$ ) y la cantidad de grasa (g) ( $p=0.004$ ) están correlacionados con el tiempo de sedentarismo de los niños con EC (Tabla 15), lo que se ha relacionado también con una peor DMO en estos niños, según estudios previos (Dolan et al., 2017; Shapses et al., 2017). Además, este incremento de la cantidad de tejido adiposo en niños parece también provocar el peso según los resultados, ya que se acerca notablemente a un

nivel de significancia relevante ( $p=0,057$ ), lo que podría provocar que determinados déficits por la recuperación de peso, aunque en forma inadecuada (Villanueva et al., 2020).

Nuestros resultados, además, sugieren que los niños que seguían las recomendaciones de AF también seguían un patrón dietético más saludable que los que no realizaban AF. Estos últimos, además de no realizar AF de forma habitual, reportaban datos cercanos a una significación estadística ( $p=0,075$ ) en la ingesta AUP superior (54,5% vs 46,2%) (Tabla 16). Esto sugiere que la realización habitual de AF también puede influir en la elección del tipo de alimentos consumidos, lo que podría contribuir a un mejor estado de salud general a lo largo del tiempo en esta población. Por lo tanto, nuestros resultados confirman que la promoción de la AF y la elección de alimentos saludables puede ser una estrategia efectiva para mejorar la calidad de la dieta de los pacientes con EC.

La realización de AF, además, también parece producir una disminución de las citoquinas proinflamatorias anteriormente citadas, por lo que dicha práctica no solo repercutiría a nivel de desarrollo óseo y muscular, sino también a nivel intestinal, lo que podría, a su vez, mejorar de forma indirecta la absorción de nutrientes en este grupo de población (DeBoer et al., 2018; Zhou et al., 2022).

Sin embargo, aún no se han conseguido definir programas de AF específicos para optimizar el pico de masa ósea en niños y adolescentes, aunque todo indica que las actividades de impacto y el entrenamiento de resistencia de intensidad moderada son estímulos osteogénicos en los niños. En definitiva, la AF vigorosa, tanto con ejercicios de resistencia como de impacto, puede mejorar la salud ósea en niños y adolescentes sin efectos secundarios. Cuanto más temprana sea la aplicación de dichas recomendaciones, mejores son los efectos observados, lo que podría prevenir enfermedades óseas futuras como osteoporosis, especialmente en niños con EC (Villanueva et al., 2020).

Como conclusión, nuestros resultados indican que la adherencia a la DSG combinada con una dieta de calidad, como podría ser la DM, junto a una cantidad adecuada de AF vigorosa está asociado positivamente con el Z-score y la masa magra en niños con EC. Por tanto, es importante implementar intervenciones en el estilo de vida de estos niños, tanto como el mantenimiento de un patrón dietético saludable y la práctica regular de AF, asegurando así una mejora de la salud ósea y evitando las consecuencias propias de la enfermedad, como retrasos en el crecimiento, en esta población.

# CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

### CONCLUSIÓN PRIMERA

Los niños con EC de la población estudiada presentaron menor peso corporal, masa magra y masa ósea que los niños controles sanos, independientemente del tiempo de seguimiento de la DSG. Esto sugiere que, a pesar de seguir una DSG, los niños con EC no recuperan el estatus óseo. Es importante, por tanto, prestar atención a la calidad de la DSG para mejorar la salud ósea de la población infantil con EC.

### CONCLUSIÓN SEGUNDA

Se ha observado déficit en la ingesta de algunos micronutrientes (fósforo, magnesio, zinc y folato), así como desbalances en el perfil de la DSG de los niños con EC de la población estudiada. Una DSG no debe tener desequilibrios ni déficits nutricionales si se basa en alimentos naturales básicos y hay un seguimiento y asesoramiento dietético adecuado.

### CONCLUSIÓN TERCERA

Los niños con EC de la población estudiada que cumplían las recomendaciones de AF presentaron mejor estatus óseo y composición corporal (CMO, MLG y Z-score) con respecto a los que no llegaban a cumplirlas, además de mostrar un menor consumo de AUP. Dichos resultados sugieren una relación entre la AF y la formación de masa muscular, lo que está asociado a una mejora de los valores deficientes de DMO de este grupo. Un seguimiento estricto de la DSG junto con pautas dietéticas saludables y la realización de AF específica de forma habitual puede inducir una recuperación de la DMO y mejora de la salud ósea en niños con EC.

## **CONCLUSIÓN GENERAL**

Los resultados de este estudio indican que los niños con EC presentan una peor composición corporal y salud ósea en comparación con los niños no celíacos, a pesar de seguir una DSG e independientemente del tiempo de seguimiento de la misma. Los resultados también han mostrado que los niños con EC seguían una DSG desequilibrada, deficitaria en algunos micronutrientes y con mayor ingesta de AUP. Esto es especialmente importante en la población infantil, en edad de crecimiento y desarrollo. La DSG debe ser, no sólo libre de gluten, sino también una dieta variada y equilibrada, evitando déficits o excesos. Además, es recomendable para la población infantil con EC el seguimiento del patrón dietético de la Dieta Mediterránea junto con la realización habitual de AF vigorosa. Por ello, consideramos esencial un seguimiento médico especializado junto con un asesoramiento dietético en el manejo adecuado de la EC.

# BIBLIOGRAFÍA

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:493-525. doi: 10.1146/annurev-immunol-040210-092915. PMID: 21219178.

Alkalay MJ. Update on celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Oct;32(5):654-660. doi: 10.1097/MOP.0000000000000936. PMID: 32833796.

Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY).* 2017 Feb;42(2):351-360. doi: 10.1007/s00261-016-1034-y. PMID: 28078381.

Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.

Alam M, Tipu HN, Ahmad D, Hussain M, Khalid UB, Ijaz NNNNNY. *HLA-DQ2 and HLA-DQ8 Alleles in Celiac Disease Patients and Healthy Controls.* *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022 Feb;32(2):157-160. doi: 10.29271/jcsp.2022.02.157. PMID: 35108783.

Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients.* 2021 Nov 9;13(11):3993. doi: 10.3390/nu13113993. PMID: 34836247; PMCID: PMC8625243.

Alves JGB, Alves GV. Effects of physical activity on children's growth. *J Pediatr (Rio J).* 2019 Mar-Apr;95 Suppl 1:72-78. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.11.003. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30593790.

Alzaben AS, Turner J, Shirton L, Samuel TM, Persad R, Mager D. Assessing Nutritional Quality and Adherence to the Gluten-free Diet in Children and Adolescents with Celiac Disease. *Can J Diet Pract Res.* 2015 Jun;76(2):56-63. doi: 10.3148/cjdpr-2014-040. Epub 2015 Feb 17. PMID: 26067413.

Aggarwal S, Lebwohl B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jan;5(1):37-47. doi: 10.1177/1756283X11417038. PMID: 22282707; PMCID: PMC3263981.

Aguayo-Patrón SV, Calderón de la Barca AM. Old Fashioned vs. Ultra-Processed-Based Current Diets: Possible Implication in the Increased Susceptibility to Type 1 Diabetes and Celiac Disease in Childhood. *Foods.* 2017 Nov 15;6(11):100. doi: 10.3390/foods6110100. PMID: 29140275; PMCID: PMC5704144.

Airaksinen L, Laurikka P, Huhtala H, Kurppa K, Salmi T, Saavalainen P, Kaukinen K, Lindfors K. Influence of HLA-DQ2.5 Dose on Clinical Picture of Unrelated Celiac Disease Patients. 2020. doi: 10.3390/nu12123775

Anderson CM, French JM, Sammons HG, Frazer AC, Gerrard JW, Smellie JM. Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet* 1952; 1(17): 836-842.

Aparicio VA, Borges-Cosic M, Ruiz-Cabello P, Coll-Risco I, Acosta-Manzano P, Špacírová Z, Soriano-Maldonado A. Association of objectively measured physical activity and physical fitness with menopause symptoms. The Flamenco Project. *Climacteric.* 2017 Oct;20(5):456-461. doi: 10.1080/13697137.2017.1329289. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580794.

Aranda EA, Araya M. Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten? [Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?]. *Rev Chil Pediatr.* 2016 Nov-Dec;87(6):442-448. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.01.007. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26925502.

Arentz-Hansen H., Fleckenstein B., Molberg Ø., Scott H., Koning F., Jung G., et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med.* 2004; 1(1), e1.

Arigliani M, Rech Morassutti F, Fabris M, Melli P, Tonutti E, Cogo P. Coeliac disease in infants: antibodies to deamidated gliadin peptide come first!. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):70. Published 2017 Aug 10. doi:10.1186/s13052-017-0392-6

Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al, for the TEDDY Study Group. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015; 135: 239–45.

Aronsson CA, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, Liu E, Lernmark Å, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-

Control Study on a Swedish Birth Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;14(3):403-409.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.030. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26453955; PMCID: PMC4897964.

Aronsson CA, Lee HS, Hard AF, et al. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. JAMA. 2019; 322:514–523.

Araya RE, Gomez Castro MF, Carasi P, McCarville JL, Jury J, Mowat AM, Verdu EF, Chirido FG. Mechanisms of innate immune activation by gluten peptide p31-43 in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016 Jul 1;311(1):G40-9. doi: 10.1152/ajpgi.00435.2015. Epub 2016 May 5. PMID: 27151946.

Babio N, Alcázar M, Castillejo G, Recasens M, Martínez-Cerezo F, Gutiérrez-Pensado V, Masip G, Vaqué C, Vila-Martí A, Torres-Moreno M, Sánchez E, Salas-Salvadó J. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):63-69. doi: 10.1097/MPG.0000000000001251. PMID: 27128207.

Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2005; 34(3): 521-35, VII.

Ballester Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. Nutrients. 2019 Oct 1;11(10):2329. doi: 10.3390/nu11102329. PMID: 31581546; PMCID: PMC6835854.

Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. J Gastrointest Liver Dis 2011; 20:241-45.

Bascañán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. Eur J Nutr. 2017 Mar;56(2):449-459. doi: 10.1007/s00394-016-1238-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334430

Bascañán KA, Elli L, Vecchi M, Scricciolo A, Mascaretti F, Parisi M, Doneda L, Lombardo V, Araya M, Roncoroni L. Mediterranean Gluten-Free Diet: Is It a Fair Bet for the Treatment of

Gluten-Related Disorders? Front Nutr. 2020 Dec 2;7:583981. doi: 10.3389/fnut.2020.583981. PMID: 33344491; PMCID: PMC7738606.

Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-1455.e2. doi:10.1053/J.GASTRO.2016.02.016

Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, Dhaka N, Sinha SK, Kochhar R. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open*. 2018 Aug 2;2(5):196-200. doi: 10.1002/jgh3.12073. PMID: 30483589; PMCID: PMC6207013.

Bhutia YD and Ganapathy V. Protein Digestion and absorption. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier. Pp. 1063-1086. 2018. DOI:10.1016/B978-0-12-809954-4.00047-5

Biesiekierski J. What is gluten?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 32, S1: 78-81. doi:10.1111/jgh.13703

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 Sep;47(3):598-603. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.008. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20601293.

Brailey, G., Metcalf, B., Lear, R. *et al*. A comparison of the associations between bone health and three different intensities of accelerometer-derived habitual physical activity in children and adolescents: a systematic review. *Osteoporos Int* 33, 1191–1222

Björck S, S R Lindehammer, M Fex, D Agardh, Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 179, Issue 2, February 2015, Pages 230–235, <https://doi.org/10.1111/cei.12454>

Björck S, Brundin C., Karlsson M. and Agardh D. *Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2017; 65(5), 526–532. doi:10.1097/mpg.0000000000001568

Bosco F; Musolino V; Gliozzi M; Nucera S; Carresi C; Zito MC; Scarano F; Scicchitano M; Reale F; Ruga S; et al. The muscle to bone axis (and viceversa): An encrypted language affecting tissues and organs and yet to be codified? *Pharmacol. Res.* 2021, 165, 105427.

Brambilla P; Picca M; DiLillo D; Meneghin F; Cravidi C; Tischer M; Vivaldo T; Bedogni G; Zuccotti GV. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013, 23, 177–182. [CrossRef]

Bull FC; Al-Ansari SS; Biddle S; Borodulin K; Buman MP; Cardon G; Carty C; Chaput JP; Chastin S; Chou R; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br. J. Sports Med.* 2020, 54, 1451–1462.

Charlesworth RP. Diagnosing coeliac disease: Out with the old and in with the new? *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 7;26(1):1-10. doi: 10.3748/wjg.v26.i1.1. PMID: 31933510; PMCID: PMC6952296.

Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2017;92:30–38.

Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.

Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. The overweight: a rare presentation of celiac disease. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Feb;70(2):282-4. doi: 10.1038/ejcn.2015.169. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26508459.

Capriles VD; Ligia A Martini; José Alfredo G Arêas (2009). *Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet.* , 67(10), 599–606. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00232.

Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet.* 1994; 343, 200-3.

Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jul;59 Suppl 1:S7-9. doi: 10.1097/01.mpg.0000450393.23156.59. PMID: 24979197.

Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet.* 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691302.

Cebolla Á, Moreno ML, Coto L, Sousa C. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. *Nutrients*. 2018 Dec 5;10(12):1927. doi: 10.3390/nu10121927. PMID: 30563126; PMCID: PMC6316305.

Cenni S, Sesenna V, Boiardi G, Casertano M, Di Nardo G, Esposito S, Strisciuglio C. The Mediterranean Diet in Paediatric Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2022 Dec 24;15(1):79. doi: 10.3390/nu15010079. PMID: 36615737; PMCID: PMC9823641.

Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients*. 2015 Aug 17;7(8):6900-23. doi: 10.3390/nu7085314. PMID: 26287240; PMCID: PMC4555153.

Chakravarthi SD, Jain K, Kochhar R, et al. 2012 Prevalence and predictors of abnormal bone mineral metabolism in recently diagnosed adult celiac patients. *Indian J Gastroenterol* 31(4):165–170 doi:10.1007/s12664-012-0216-y.

Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, Jago R, Ortega FB, Katzmarzyk PT. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020 Nov 26;17(1):141. doi: 10.1186/s12966-020-01037-z. PMID: 33239009; PMCID: PMC7691077.

Ciclitira PJ. Recent advances in coeliac disease. *Clin Med*. 2003; 3: 166-169.

Illeruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59:522-6.

Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, et al. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:563–572.

Comba A, Caltepe G, Yuce O, Erena E, Kalayci AG. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Arch Argent Pediatr*. (2018) 116:248–55. doi: 10.5546/aap.2018.eng.248

Connie M. et al., Skeletal Growth and Development. In David B. Burr, and Matthew R. Allen, compiler. *Basic and Applied Bone Biology*. Indiana University, Indiana, US. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00012-5>.

Costa CS, Del-Ponte B, Assunção MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2018 Jan;21(1):148-159. doi: 10.1017/S1368980017001331. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28676132.

Costa CS, Rauber F, Leffa PS, Sangalli CN, Campagnolo PDB, Vitolo MR. Ultra-processed food consumption and its effects on anthropometric and glucose profile: A longitudinal study during childhood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Feb;29(2):177-184. doi: 10.1016/j.numecd.2018.11.003. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30660687.

Craig CL; Marshall AL; Sjöström M; Bauman AE; Booth ML; Ainsworth BE; Pratt M; Ekelund U; Yngve A; Sallis JF et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003, 35, 1381–1395.

D’Avino, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immuno-pathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications, *Expert Review of Clinical Immunology*, 17:3, 269-284. 2021.

Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015 Nov 5;7(11):9139-53. doi: 10.3390/nu7115459. PMID: 26556369; PMCID: PMC4663587.

De Chaisemartin L, Meatchi T, Malamut G, Fernani-Oukil F, Hosking F, Rault D, et al. Application of Deamidated Gliadin Antibodies in the Follow-Up of Treated Celiac Disease. *PLoS One.* 2015;10:e0136745.

De la Calle I, Ros G, Peñalver Miras R, Nieto G. Enfermedad celiaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Revision [Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. A review]. *Nutr Hosp.* 2020 Oct 21;37(5):1043-1051. Spanish. doi: 10.20960/nh.02913. PMID: 32960627.

DeBoer MD, Lee AM, Herbert K, Long J, Thayu M, Griffin LM, Baldassano RN, Denson LA, Zemel BS, Denburg MR, Herskovitz R, Leonard MB. Increases in IGF-1 After Anti-TNF- $\alpha$  Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):936-945. doi: 10.1210/jc.2017-01916. PMID: 29329430; PMCID: PMC6276706.

Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. 2011 Mar-Apr;2(2):91-8. doi: 10.4161/gmic.2.2.15414. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21637025.

Delcour JA, Joye IJ, Pareyt B, Wilderjans E, Brijs K, Lagrain B. Wheat gluten functionality as a quality determinant in cereal-based food products. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012; 3: 469-92

Deng KL, Yang WY, Hou JL, Li H, Feng H, Xiao SM. Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 18;18(22):12126. doi: 10.3390/ijerph182212126. PMID: 34831882; PMCID: PMC8618958.

Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):185-189. doi: 10.1097/MPG.0000000000001475. PMID: 28738401.

Di Lorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):477-498. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.002. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30086870.

Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588. PMID: 31337023; PMCID: PMC6683263.

Di Stefano M, Bergonzi M, Benedetti I, De Amici M, Torre C, Brondino N, Miceli E, Pagani E, Marseglia GL, Corazza GR, Di Sabatino A. Alterations of Inflammatory and Matrix Production Indices in Celiac Disease With Low Bone Mass on Long-term Gluten-free Diet. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Jul;53(6):e221-e226. doi: 10.1097/MCG.0000000000001032. PMID: 29672438.

Dicke WK “Coeliac Disease Investigation of Harmful Effects of Certain Types of Cereal on Patients Suffering from Coeliac Disease.” Ph. D. Thesis, State University of Utrecht, 1950.

Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1953; 42: 34-42

Dimitri P, Joshi K, Jones N; Moving Medicine for Children Working Group. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child*. 2020 Nov;105(11):1035-1040. doi: 10.1136/archdischild-2019-318017. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198161.

Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-47. doi:10.1136/bmj.2.5909.45

Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010 Apr;42(4):295-302. doi: 10.1038/ng.543.

Emilsson L., Magnus M.C., Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective norwegian mother and child cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(5), 921-927.

FACE | Federación de Asociaciones de Celíacos de España. <https://celiacos.org> (16 de Junio de 2022).

Farr JN, Laddu DR, Going SB. Exercise, hormones and skeletal adaptations during childhood and adolescence. *Pediatr Exerc Sci*. 2014 Nov;26(4):384-91. doi: 10.1123/pes.2014-0077. PMID: 25372373; PMCID: PMC4356169.

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

Fayadh MH, Awadh S, El Kiwisney L, Quadri AH, Shetty PK, et al. Hyperparathyroidism in celiac disease: A case study from UAE. *Ann Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 4: 011-014.

Fedewa MV, Bentley JL, Higgins S, Kindler JM, Esco MR and MacDonald HV. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019.

Fernández CB, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients*. 2019; 11(10):2329. <https://doi.org/10.3390/nu11102329>

Fernández-Vicente M, Miján-de-la-Torre A, Vella-Ramírez JC, Martí-Bonmatí E, Benito-Ibáñez VV, Martínez-de-Arriba R. Influencing variables on total and free 25(OH)D levels in

healthy population. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Jun-Jul;222(6):313-320. doi: 10.1016/j.rceng.2021.09.005. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35101383.

Fitó M, Konstantinidou V. Nutritional Genomics and the Mediterranean Diet's Effects on Human Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2016 Apr 13;8(4):218. doi: 10.3390/nu8040218. PMID: 27089360; PMCID: PMC4848687.

Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:651–658.

Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2016; 22(38), 8472-8479. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8472>

Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pretest probabilities. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49:277–284.

García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2011 Apr;26(2):163-73. doi: 10.1177/0884533611399773. PMID: 21447770.

Glissen-Brown JR and Singh P. Coeliac disease. *Paediatrics and International Child Health*, 2018; 39(1), 23-31. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>

Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022 Jan 28;28(4):449-463. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449. PMID: 35125829; PMCID: PMC8790554.

Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int*. 2015;57(1):107-12. doi: 10.1111/ped.12448. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25040342.

Gómez-Bruton A.; Matute-Llorente Á.; González-Agüero A.; Casajús J.A.; Vicente-Rodríguez G. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: A systematic review. *World J. Pediatrics* 2017, 13, 112–121.

González MP, Ballester-Fernández C, Fajardo V, Achón M, García-González Á, Alonso- Aperte E, Úbeda N. Gluten-Free Product Contribution to Energy and Macronutrient Intakes

in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease. *Foods*. 2022; 11(23):3790. <https://doi.org/10.3390/foods11233790>

Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, Densitometry ISfC. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014; 17(2):219-24.

Gould MJ, Brill H, Marcon MG, et al. In screening for celiac disease, deamidated gliadin rarely predicts disease when tissue transglutaminase is normal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68:20–25.

Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease--a systematic review. *Nutrients*. 2015 May 7;7(5):3347-69. doi: 10.3390/nu7053347. PMID: 25961322; PMCID: PMC4446755.

Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D'Agate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002 May;50(5):624-8. doi: 10.1136/gut.50.5.624. PMID: 11950806; PMCID: PMC1773191.

Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1099-106; quiz 1107. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044. PMID: 25956012.

Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014 Mar;168(3):272-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858. PMID: 24395055.

Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6036-59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036. PMID: 23155333; PMCID: PMC3496881.

Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, LaPergola C, Terry N, Wong YP, et al. Never Versus Ever Feeding Human Milk and Celiac Disease: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2019 Apr. PMID: 35727906.

Guss CE, McAllister A, Gordon CM. DXA in Children and Adolescents. *J Clin Densitom*. 2021 Jan-Mar;24(1):28-35. doi: 10.1016/j.jocd.2020.01.006. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32111573.

Hadjivassiliou M., Sanders DS., Grünewald RA., Woodrooffe N., Boscolo S., Aeschlimann D. Gluten sensitivity: From gut to brain. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(3), 318-330.

Henwood, Binkovitz. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(1):5-12.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1–19.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.

Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 165–71.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 914-21.

Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, Murray J, Najarian R, Sheth S, Schuppan D, Dennis M, Leffler DA. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;8(7):587-90. doi: 10.1016/j.cgh.2010.04.009. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20417725; PMCID: PMC2900539.

Jang SY, Park J, Ryu SY, Choi SW. Low muscle mass is associated with osteoporosis: A nationwide population-based study. *Maturitas*. 2020 Mar;133:54-59. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.003. Epub 2020 Jan 8. PMID: 32005424.

Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, et al. Sex difference in celiac disease in undiagnosed populations: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:1954–1968.

Jennings A; Mulligan AA; Khaw K-T; Luben RN; Welch AA. A Mediterranean Diet Is Positively Associated with Bone and Muscle Health in a Non-Mediterranean Region in 25,450 Men and Women from EPIC-Norfolk. *Nutrients* 2020, 12, 1154.

Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jul;65(1):75-79. doi: 10.1097/MPG.0000000000001420. PMID: 28644353.

Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients.* 2018 Jun 12;10(6):755. doi: 10.3390/nu10060755. PMID: 29895731; PMCID: PMC6024684.

Kahaly G., Frommer L., Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. *Autoimmuniti Reviews.* 2018; journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)

Karlsson MK; Rosengren BE. Exercise and Peak Bone Mass. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020, 18, 285–290.

Kawao N; Kaji H. Interactions Between Muscle Tissues and Bone Metabolism. *J. Cell. Biochem.* 2015, 116, 687–695.

Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1175-1186. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.044

Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briesse T, Koletzko S, et al.; TEDDY Study Group. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):694-702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27840181; PMCID: PMC5576726.

Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:425–35.

King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, Coward S, deBruyn J, Ronksley PE, Shaheen AA, Quan H, Godley J, Veldhuyzen van Zanten S, Lebwohl B, Ng SC, Ludvigsson JF, Kaplan GG. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic

Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Apr;115(4):507-525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523. PMID: 32022718.

Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(11):1333-1342. doi:10.1038/SJ.EJCN.1602856

Kłosok K, Welc R, Fornal E, Nawrocka A. Effects of Physical and Chemical Factors on the Structure of Gluten, Gliadins and Glutenins as Studied with Spectroscopic Methods. *Molecules.* 2021 Jan 19;26(2):508. doi: 10.3390/molecules26020508. PMID: 33478043; PMCID: PMC7835854.

Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrughe B, Nakashima K, Takayanagi H. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):880-5. doi:

Kondapalli AV, Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):756-764. doi: 10.20945/2359-3997000000561. PMID: 36382765.

Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients.* 2020 Feb 15;12(2):500. doi: 10.3390/nu12020500. PMID: 32075276; PMCID: PMC7071237.

Krigel A, Lebowitz B. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Adv Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1105-1110. doi: 10.3945/an.116.012849. PMID: 28140327; PMCID: PMC5105039.

Krishnareddy S, Lewis SK, Green PH. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Feb;15(1):51-6. doi: 10.1007/s40257-013-0051-7. PMID: 24293087.

Kurppa K., Laitinen A., Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *The lancet child & adolescent health.* 2018; Vol 2, 2: 133-143

Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, Jacka F, Berk M, Page R, Marx W, Rocks T. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev.* 2021 Mar;22(3):e13146. doi: 10.1111/obr.13146. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33167080.

Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29(4):410–415 doi:10.1097/ BOR.0000000000000400

Larretxi I, Simon E, Benjumea L, Miranda J, Bustamante MA, Lasa A, Eizaguirre FJ, Churrua I. Gluten-free-rendered products contribute to imbalanced diets in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Nutr.* 2019 Mar;58(2):775-783. doi: 10.1007/s00394-018-1685-2. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633011.

Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, et al. 2012 Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012:198025

Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018 Jan 6;391(10115):70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28760445.

Lebwohl B and Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):63-75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950520.

Lee A, Newman JM. Celiac diet: its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 1533-1535.

Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM, Murray JA. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015 Jun;148(7):1311-9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25683116; PMCID: PMC4446229.

Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B. Going against the grains: gluten-free diets in patients without celiac disease-worthwhile or not? *Dig Dis Sci* 2019; 64:1740– 1747.

Lewandowska K., Ciepela O., Szypowska A., Wyhowski J., Głodkowska-Mrówka E., Popko K., Ostafin M., Pyrżak B. and Demkow U. Celiac antibodies in children with type 1 diabetes—A diagnostic validation study. *Autoimmunity*, 2018; 51(2), 81-88.

Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z. PMID: 30631077.

Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al, for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014; 371: 1295–303.

Lionetti E; Antonucci N; Marinelli M; Bartolomei B.; Franceschini E.; Gatti,S.; Catassi GN; Verma AK; Monachesi C.; Catassi C. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients* 2020, 12, 143.

Lionetti E, Galeazzi T, Dominijanni V, Acquaviva I, Catassi GN, Iasevoli M, Malamisura B, Catassi C. Lower Level of Plasma 25-Hydroxyvitamin D in Children at Diagnosis of Celiac Disease Compared with Healthy Subjects: A Case-Control Study. *J. Pediatrics* 2021, 228, 132–137.

Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, Eisenbarth GS, Bingley PJ, Bonifacio E, Simell V, Agardh D; TEDDY Study Group. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):42-9. doi: 10.1056/NEJMoa1313977. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):390. PMID: 24988556; PMCID: PMC4163840.

López PJ. La Medicina en la Antigüedad. Madrid. *Cuadernos Historia*. 1985; 16: 18-24.

Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):818-824.

Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016; 65:1242-51.

Lund-Blix NA, Marild K, Tapia G, et al. Gluten intake in early childhood and risk of celiac disease in childhood. A nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:1299–1306.

Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R, Caio G. Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls. *Nutrients*. 2023 Feb 22;15(5):1089. doi: 10.3390/nu15051089. PMID: 36904090; PMCID: PMC10005679.

Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J et al. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 839-45.

Macrae O., Morris N. Metabolism studies in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1931; 6: 75-96.

Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res*. 2019 Jun 26; 8: F1000 Faculty Rev-969. doi: 10.12688/f1000research.18701.1. PMID: 31297187; PMCID: PMC6600866.

Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, et al. Diagnosis of Celiac Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan.

Mahadev S, Murray JA, Wu TT, Chandan VS, Torbenson MS, Kelly CP, Maki M, Green PH, Adelman D, Lebwohl B. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1084-1093. doi: 10.1111/apt.13988. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28220520.

Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2022 May;110(5):546-561. doi: 10.1007/s00223-021-00885-6. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34236445; PMCID: PMC9013319.

Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Altern Med Rev*. 2009 Sep;14(3):247-57. PMID: 19803549.

Maluf SW, Wilhelm Filho D, Parisotto EB, Medeiros GDS, Pereira CHJ, Maraslis FT, Dornelles Schoeller CC, Rosa JSD, Fröde TS. DNA damage, oxidative stress, and inflammation in children with celiac disease. *Genet Mol Biol*. 2020 Jun 10;43(2):e20180390. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0390. PMID: 32555942; PMCID: PMC7288666.

Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, Panayiotou J, Roma E. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: *Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):680-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823f5fc5. PMID: 22094895.

Marild K, Dong F, Lund-Blix NA, et al. Gluten intake and risk of celiac disease. Long-term follow-up of an at-risk birth cohort. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:1307–1314.

Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, Donini LM, Santarpia L, Cataldi M, Pasanisi F, Contaldo F. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May 29;2019:3548284. doi: 10.1155/2019/3548284. PMID: 31275083; PMCID: PMC6560329.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to rology. 1992; 102:330-54

Marsh MN. Gluten sensitivity and latency: can patterns of intestinal antibody secretion define the great 'silent majority?'. *Gastroenterology*. 1993; 104(5):1550.

Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, Maldonado J. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2019 Oct 23;11(11):2557. doi: 10.3390/nu11112557. PMID: 31652803; PMCID: PMC6893537.

Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, de Arriba Muñoz A, Martínez-Redondo D, Sanz Paris A. Déficit de vitamina D en una población pediátrica sana. La importancia de una adecuada profilaxis. *Nutr Hosp* 2021;38(6):1155-1161

McCormack SE, Cousminer DL, Chesi A, Mitchell JA, Roy SM, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield SE, Shepherd JA, Winer KK, Kelly A, Grant SFA, Zemel BS. Association Between Linear Growth and Bone Accrual in a Diverse Cohort of Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 5;171(9):e171769. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1769. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28672287; PMCID: PMC5632753.

Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, Trabace S, Mazzilli MC. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):997-1003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18177450.

Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019; 11(1):170. <https://doi.org/10.3390/nu11010170>

Micic D, Rao VL, Semrad CE. Celiac Disease and Its Role in the Development of Metabolic Bone Disease. J Clin Densitom. 2020 Apr-Jun;23(2):190-199. doi: 10.1016/j.jocd.2019.06.005. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31320223

Min SK; Oh T; Kim SH; Cho J; Chung HY; Park DH; Kim CS. Position statement: Exercise guidelines to increase peak bone mass in adolescents. J. Bone Metab. 2019;26,225–239.

Mora S, Barera G, Beccio S, et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. 1999. Am J Gastroenterol 94 (2):398–403 doi:10.1111/j.572-0241.1999.867\_r.x.

Moral VP, Gutiérrez FJ., Clarà PC, et al. Guía Española Para El Manejo Del Asma.; 2018. Accessed February 20, 2022.

Moreno ML, Comino I, Souca C. Alternative grains as potential raw material for gluten-free food development in the diet of celiac and gluten-sensitive patients. Austin J Nutri Food Sci. 2014; 2(3):1016.

Morreale F, Agnoli C, Roncoroni L, Sieri S, Lombardo V, Mazzeo T, Elli L, Bardella MT, Agostoni C, Doneda L, Scricciolo A, Brighenti F, Pellegrini N. Are the dietary habits of treated individuals with celiac disease adherent to a Mediterranean diet? Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Nov;28(11):1148-1154. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.021. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30143412.

Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, Rumessen JJ, Händel MN. Newly Diagnosed Celiac Disease and Bone Health in Young Adults: A Systematic Literature Review. Calcif Tissue Int. 2022 Jun;110(6):641-648. doi: 10.1007/s00223-021-00938-w. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34978602; PMCID: PMC8721639.

Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca: revisión. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26 (5): 613-627.

Murch S. Recent Advances in Celiac Disease. Indian J Pediatr. 2016 Nov;83(12-13):1428-1435. doi: 10.1007/s12098-016-2161-8. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27278238.

Murillo JA, Piedra CW, Sequeira CD, et al. Generalidades de Enfermedad Celíaca y abordaje diagnóstico. Rev Clin Esc Med. 2019;9(1):64-69

Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V and Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. 2019. *Front. Pediatr.* 7:56. doi: 10.3389/fped.2019.00056

Namatovu F, Lindkvist M, Olsson C, Ivarsson A, Sandström O. Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? *Arch Dis Child.* 2016 Dec;101(12):1114-1118. doi: 10.1136/archdischild-2015-310122. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27528621; PMCID: PMC5256417.

Nestares T, Martín-Masot R, Labella A, Aparicio VA, Flor-Aleman M, López-Frías M, Maldonado J. Is a Gluten-Free Diet Enough to Maintain Correct Micronutrients Status in Young Patients with Celiac Disease? *Nutrients.* 2020 Mar 21;12(3):844. doi: 10.3390/nu12030844. PMID: 32245180; PMCID: PMC7146183.

Nestares T, Martín-Masot R, Flor-Aleman M, Bonavita A, Maldonado J, Aparicio VA. Influence of Ultra-Processed Foods Consumption on Redox Status and Inflammatory Signaling in Young Celiac Patients. *Nutrients.* 2021 Jan 6;13(1):156. doi: 10.3390/nu13010156. PMID: 33418957; PMCID: PMC7825019.

Nguyen VH. School-based exercise interventions effectively increase bone mineralization in children and adolescents. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018 Jun;4(2):39-46. doi: 10.1016/j.afos.2018.05.002. Epub 2018 Jun 7. PMID: 30775541; PMCID: PMC6362970.

Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, et al. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology;* 2014. 155(8):2892–2899

Ofenheimer A, Breyer-Kohansal R, Hartl S, Burghuber OC, Krach F, Schrott A, Franssen FME, Wouters EFM, Breyer MK. Reference charts for body composition parameters by dual-energy X-ray absorptiometry in European children and adolescents aged 6 to 18 years-Results from the Austrian LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) cohort. *Pediatr Obes.* 2021 Jan;16(1):e12695. doi: 10.1111/ijpo.12695. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32618143; PMCID: PMC7757249.

O’Leary C, Wieneke P, Buckley S, O’Regan, Cronin CC, Quigley EM, Shanahan F. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1463-1467.

Olivares M, Neef A, Castillejo G et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015; 64: 406-417.

Olivares M, Benitez-Paez A, de Palma G, et al. Increase prevalence of pathogenic bacteria in the gut of infants at risk of developing celiac disease: the PROFICEL study. *Gut Mrobes* 2018; 9:551-55.

Oliveira DDC, da Silva DCG, Kawano MM, de Castro CT, Pereira M. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children and adolescents with celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022 Dec 5:1-11. doi: 10.1080/10408398.2022.2153103. Epub ahead of print. PMID: 36469632.

Ortigosa del Castillo L. Historia de la enfermedad celíaca (1), Samuel Gee. *Can Pediatr.* 2008; 32: 57-9.

Orueta S. Gómez-Caro. Interpretación de la densitometría ósea, SEMERGEN - Medicina de Familia. 2010; Volume 36, Issue 1; página 27-30; ISSN1 138 - 3593.

Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, et al. 2016 Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury* 47(Suppl 2):S11–S20 doi:10.1016/S0020-1383(16) 47003-8.

Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019 Dec;94(12):2556-2571. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019. PMID: 31806106.

Paolini A, Sarshar M, Felli C, Bruno SP, Rostami-Nejad M, Ferretti F, Masotti A, Baldassarre A. Biomarkers to Monitor Adherence to Gluten-Free Diet by Celiac Disease Patients: Gluten Immunogenic Peptides and Urinary miRNAs. *Foods.* 2022 May 10;11(10):1380. doi: 10.3390/foods11101380. PMID: 35626950; PMCID: PMC9140451.

Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017 May 15;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27. PMID: 28573065; PMCID: PMC5437500.

Passananti V, Santonicola A, Bucci C, et al. 2012 Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 44(5):379–383 doi:10.1016/j.dld.2011.12.012.

Paul SP, Mazhar H, Spray CH. Applicability of the New ESPGHAN Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease in Children from Resource Limited Countries. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Jun;25(6):455-7. PMID: 26101002.

Paul SP, Stanton LK, Adams HL, Basude D. Coeliac disease in children: the need to improve awareness in resource-limited settings. *Sudan J Paediatr*. 2019;19(1):6-13. doi: 10.24911/SJP.106-1549488256. PMID: 31384082; PMCID: PMC6589803.

Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*. 1954 Dec 4;2(4900):1318-21. doi: 10.1136/bmj.2.4900.1318. PMID: 13209109; PMCID: PMC2080246.

Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*. 1988 Dec 24-31;297(6664):1646-9. doi: 10.1136/bmj.297.6664.1646. PMID: 3147783; PMCID: PMC1838854.

Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013 Nov 18;5(11):4553-65. doi: 10.3390/nu5114553. PMID: 24253052; PMCID: PMC3847748.

Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e170-6. doi: 10.1542/peds.2014-2883. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077482.

Pinto-Sanchez MI, Bercik P; Verdu F.; Bai JC. *Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. Digestive Diseases, 2015; 33(2), 147–154.* doi:10.1159/000369541

Pisapia L, Camarca A, Picascia S, Bassi V, Barba P, Del Pozzo G, Gianfrani C. HLA-DQ2.5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response. *J Autoimmun*. 2016 Jun;70:63-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.016. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083396.

Pitman M, Sanders DS, Green PHR, Lebwohl B. Rates of Duodenal Biopsy During Upper Endoscopy Differ Widely Between Providers: Implications for Diagnosis of Celiac Disease. *J*

Clin Gastroenterol. 2019 Feb;53(2):e61-e67. doi: 10.1097/MCG.0000000000000957. PMID: 29095420; PMCID: PMC5930163.

Polanco I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. Evid Pediatr. 2012; 7:52.

Polanco I. Enfermedad celiaca. Presente y futuro. Madrid: Ed. Ergon. 2013.

Polanco I. Enfermedad celiaca. Rev Lab Clin; 2014; 7(4):141-144

Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y Futuro Enfermedad Celíaca Presente y Futuro. Ergon, Madrid; 2015

Proia P, Amato A, Drid P, Korovljev D, Vasto S, Baldassano S. The Impact of Diet and Physical Activity on Bone Health in Children and Adolescents. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 13;12:704647. doi: 10.3389/fendo.2021.704647. PMID: 34589054; PMCID: PMC8473684.

Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS; 2018).

Raehsler SL, Choung RS, Marietta EV, Murray JA. Accumulation of Heavy Metals in People on a Gluten-Free Diet. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;16(2):244-251. doi: 10.1016/j.cgh.2017.01.034. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28223206.

Ramírez-Sánchez AD, Tan IL, Gonera-de Jong BC, Visschedijk MC, Jonkers I and Withoff S. Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future. 2020. Doi: 10.3390/ijms21228528

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1527-37. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063. PMID: 16678566; PMCID: PMC7104693.

Reilly NR; Aguilar K; Hassid BG; Cheng J; DeFelice AR; Kazlow P; Bhagat G; Green PH. Celiac Disease in Children with Normal Weight and Overweight: Clinical Features and Growth Outcomes Following a Gluten-Free Diet. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011, 53, 1. [CrossRef] [PubMed]

Restrepo-Giraldo LM, Arévalo-Novoa J, Toro Ramos M. Metabolismo mineral y óseo: visión general y sus métodos de medición. *Medicina y laboratorio*. 2015; Volumen 21: N11-12.

Rybicka I. The Handbook of Minerals on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2018; 10(11):1683. <https://doi.org/10.3390/nu10111683>

Riancho JA and Delgado CJ. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Reumatol Clin* 2011;7 Supl 2:1-4 – Vol.7.

Ribes Koninckx C, Dalmau Serra J, Moreno Villares JM, Diaz Martín JJ, Castillejo de Villasante G, Polanco Allue I. La introducción del gluten en la dieta del lactante. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Nov;83(5):355.e1-7. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.03.009. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25913122.

Riolo R, De Rosa R, Simonetta I, Tuttolomondo A. Olive Oil in the Mediterranean Diet and Its Biochemical and Molecular Effects on Cardiovascular Health through an Analysis of Genetics and Epigenetics. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 15;23(24):16002. doi: 10.3390/ijms232416002. PMID: 36555645; PMCID: PMC9782563.

Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Thomassen RA, Thomson M, Tzivnikos C, Thorne K, John A, Williams JG. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jul;54(2):109-128. doi: 10.1111/apt.16337. Epub 2021 Jun 11.

Roca M, Vriezinga SL, Crespo-Escobar P, Auricchio R, Hervás D, Castillejo G, Mena MC, Polanco I, Troncone R, Mearin ML, Ribes-Koninckx C; PREVENT CD Study Group. Anti-gliadin antibodies in breast milk from celiac mothers on a gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2018 Aug;57(5):1947-1955. doi: 10.1007/s00394-017-1476-1. Epub 2017 May 29. PMID: 28555380.

Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Lauret E, Rodríguez-Peláez M, Soucek M, Ciccocioppo R, Kruzliak P. Gluten ataxia is better classified as non-celiac gluten sensitivity than as celiac

disease: a comparative clinical study. *Immunol Res.* 2016 Apr;64(2):558-64. doi: 10.1007/s12026-015-8750-1. PMID: 26676361.

Rodríguez RE, Aparicio Vizuet A, Sánchez-Rodríguez P, Lorenzo Mora AM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Deficiencia en vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional [Vitamin D deficiency in Spanish population. Importance of egg on nutritional improvement]. *Nutr Hosp.* 2019 Aug 27;36(Spec No3):3-7. Spanish. doi: 10.20960/nh.02798. PMID: 31368328.

Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp.* 2014 May 1;29(5):989-96. doi: 10.3305/nh.2014.29.5.7332. PMID: 24951976.

Rondanelli M, Faliva MA, Barrile GC, Cavioni A, Mansueto F, Mazzola G, Oberto L, Patelli Z, Pirola M, Tartara A, Riva A, Petrangolini G, Peroni G. Nutrition, Physical Activity, and Dietary Supplementation to Prevent Bone Mineral Density Loss: A Food Pyramid. *Nutrients.* 2021 Dec 24;14(1):74. doi: 10.3390/nu14010074. PMID: 35010952; PMCID: PMC8746518.

Rossjohn J, Koning F. A biased view toward celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2016 May;9(3):583-6. doi: 10.1038/mi.2016.17. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27007675.

Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. *Nutrients.* 2017 Aug 8;9(8):846. doi: 10.3390/nu9080846. PMID: 28786929; PMCID: PMC5579639.

Roux O, Bouhnik Y. *Manifestaciones extradigestivas de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas.* 2014. *EMC - Tratado de Medicina, 18(1), 1–6.* doi:10.1016/S1636-5410(14)66725-8

Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut.* 2010 Apr;59(4):547-57. doi: 10.1136/gut.2009.195131. PMID: 20332526; PMCID: PMC2861306.

Ruíz E, Ávila JM, Valero T, Del Pozo S, Rodríguez P, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G. Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2016 Mar 22;8(3):177. doi: 10.3390/nu8030177. PMID: 27011202; PMCID: PMC4808903.

Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas*. 2020 Jun;136:25-37. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.008. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32386663.

Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021 Jul 9;10(4):53-71. doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53. PMID: 34316439; PMCID: PMC8290992.

Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac Disease Symptom Resolution: Effectiveness of the Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jan;66(1):48-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000001634. PMID: 28514243.

Sansotta N, Guandalini S, Romano S, Amirikian K, Cipolli M, Tridello G, Barzaghi S and Jericho H. The Gluten Free Diet's Impact on Growth in Children with Celiac Disease in Two Different Countries. 2020. Doi: 10.3390/nu12061547

Sarra M. et al. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa. *Mucosal Immunol*. 6, 244–255 (2013).

Scarff J.R. Orthorexia Nervosa: An Obsession With Healthy Eating. *Fed. Pract*. 2017, 34, 36–39.

Schilling KW; Yohannessen K.; Araya M. Perception of following gluten-free diet and adherence to treatment in pediatric patients with celiac disease. *Rev. Chil. Pediatr*. 2018, 89, 216–223. [CrossRef]

Serra-Majem L.; Ribas L.; Ngo, J.; Ortega R.M.; García A.; Pérez-Rodrigo C. and Aranceta, J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr*. 2004, 7, 931–935.

Setty M et al. Distinct and synergistic contributions of epithelial stress and adaptive immunity to functions of intraepithelial killer cells and active celiac disease. *Gastroenterology*. 2015. 149; 681-691.

Shah S, Akbari M, Kelly CP et al. Celiac disease has higher treatment burden than common medical conditions. *Gastroenterology* 2012; 142: S87.

Shamir R, Heyman MB, Koning F, Wijimenga C, Gutierrez-Achury J, Catassi C, Gatti S. et al. Celiac disease: past, present, and future challenges: dedicated to the memory of our friend

and colleague, Prof David Branski (1944-2013). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59:S1-20.

Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone.* 2017 Nov;104:101-105. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.010. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28625918; PMCID: PMC5659281.

Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of celiac disease in first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1539–1548. (a)

Singh P, Kurray L, Agnihotri A, et al. Titers of antitissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:212–217. (b)

Singh P, Garber JJ. Implementation and adherence to osteoporosis screening guidelines among coeliac disease patients. *Digestive and Liver Disease.* 2016; 48(12), 1451-1456.

Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:823–836.

Sollid LM. *Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder.* 2002, 2(9), 647–655. doi:10.1038/nri885

Sollid LM. The roles of MHC class II genes and posttranslational modification in celiac disease. 2017. *Immunogenetics* 69, 605–616.

Sotunde OF; Kruger H.S.; Wright H.H.; Havemann-Nel L.; Kruger I.M.; Wentzel-Viljoen E.; Kruger A.; Tieland M. Lean mass appears to be more strongly associated with bone health than fat mass in urban black South African women. *J. Nutr. Health Aging* 2015, 19, 628–636.

Spector-Cohen I, Day AS, Shaoul R. To Be Oats or Not to Be? An Update on the Ongoing Debate on Oats for Patients With Celiac Disease. *Front Pediatr.* 2019 Sep 26;7:384. doi: 10.3389/fped.2019.00384. PMID: 31616650; PMCID: PMC6775206.

Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, Weersma RK. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis.* 2016 May;48(5):499-505. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.006. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26854256.

Spyridaki A, Psylinakis E, Chatzivasili D, Thalassinos N, Kounelaki V, Charonitaki A, Markaki A. Adherence to the Mediterranean diet is linked to reduced psychopathology in female celiac disease patients. *Psychol Health Med.* 2022 Mar 14:1-6. doi: 10.1080/13548506.2022.2052329. Epub ahead of print. PMID: 35282714.

Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* 2015 Sep;27(5):343-52. doi: 10.1016/j.smim.2015.11.001. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26603490.

Stordal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013 Nov;132(5):e1202-9. doi: 10.1542/peds.2013-1752. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24101761; PMCID: PMC3813403.

Sue A, Dehlsen K, Ooi CY. Paediatric Patients with Coeliac Disease on a Gluten-Free Diet: Nutritional Adequacy and Macro- and Micronutrient Imbalances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018 Jan 22;20(1):2. doi: 10.1007/s11894-018-0606-0. PMID: 29356956.

Suliman GI. Coeliac disease in Sudanese children. *Gut.* 1978 Feb;19(2):121-5. doi: 10.1136/gut.19.2.121. PMID: 631627; PMCID: PMC1411809.

Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 507-513

Szajewska H, Shamir R, Stróżyk A, Chmielewska A, Zalewski BM, Auricchio R, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Meijer C, Ribes-Koninckx C, Troncone R; PreventCD project group. Systematic review: early feeding practices and the risk of coeliac disease. A 2022 update and revision. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Jan;57(1):8-22. doi: 10.1111/apt.17290. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36411726.

Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA Jr. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012 Feb 16;3(2):e9. doi: 10.1038/ctg.2012.4. PMID: 23238134; PMCID: PMC3365672.

Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 19;2020:6910312. doi: 10.1155/2020/6910312. PMID: 32149122; PMCID: PMC7053481.

Tong X, Chen X, Zhang S, Huang M, Shen X, Xu J, Zou J. The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis. *BioMed Res. Int.* 2019, 8171897.

Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011; 269:582-590.

Troy KL, Mancuso ME, Butler TA, Johnson JE. Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Apr 28;15(5):878. doi: 10.3390/ijerph15050878. PMID: 29710770; PMCID: PMC5981917.

Urban-Kowalczyk M, OEmigielski J, Gmitrowicz A. Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Oct 14;10:1961-4. doi: 10.2147/NDT.S69039. PMID: 25342904; PMCID: PMC4206392.

Usai-Satta P, Lai M. New Perspectives on Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2020 Nov 18;12(11):3540. doi: 10.3390/nu12113540. PMID: 33218026; PMCID: PMC7698749.

Uusitalo U, Andren Aronsson C, Liu X, Kurppa K, Yang J, Liu E, et al. TEDDY Study Group. Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk. *Nutrients.* 2019 Aug 2;11(8):1790. doi: 10.3390/nu11081790. PMID: 31382440; PMCID: PMC6722940.

Van der Pals M, Myléus A, Norström F, Hammarroth S, Högberg L, Rosén A et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatrics.* 2014;14(1). 165.

Van Eyck A, Eerens S, Trouet D, Lauwers E, Wouters K, De Winter BY, van der Lee JH, Van Hoeck K, Ledeganck KJ. Body composition monitoring in children and adolescents: reproducibility and reference values. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1721-1732. doi: 10.1007/s00431-021-03936-0. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481106; PMCID: PMC8105252.

Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018 Apr;177(4):593-602. doi: 10.1007/s00431-018-3103-4. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392394.

Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*. 2019 Oct 8;11(10):2403. doi: 10.3390/nu11102403. PMID: 31597349; PMCID: PMC6835875.

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 Nov;64(11):1371-2. doi: 10.1038/ejcn.2010.161. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20717130.

Vanhelst J, Vidal F, Turck D, Drumez E, Djeddi D, Devouge E, Spyckerelle C, Zandzou SG, Legrand C, Michaud L, Béghin L, Gottrand F, Coopman S, Ley D. Physical activity is associated with improved bone health in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1793-1798. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.018. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31427183.

Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodríguez-Martín L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz JL, Vivas S. REVISIÓN DE LAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA INGESTA DE GLUTEN [A review of diseases related to the intake of gluten]. *Nutr Hosp*. 2015 Jun 1;31(6):2359-71. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.6.8984. PMID: 26040340.

Vasseur P, Dugelay E, Benamouzig R, Savoye G, Lan A, Srour B, Hercberg S, Touvier M, Hugot JP, Julia C, Buscail C. Dietary Patterns, Ultra-processed Food, and the Risk of Inflammatory Bowel Diseases in the NutriNet-Santé Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):65-73. doi: 10.1093/ibd/izaa018. PMID: 32055825.

Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;12(9):497-506. doi: 10.1038/nrgastro.2015.90. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26055247; PMCID: PMC5102016.

Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1236-1241. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002. Epub 2016 May 7. PMID: 27211234.

Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, González M, Navarro E, Canales P, Ossa C, Muñoz MP, Bascuñán KA, Araya M. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients*. 2020; 12(1):156. <https://doi.org/10.3390/nu12010156>

Walker MD, Williams J, Lewis SK, Bai JC, Lebwohl B, Green PHR. Measurement of Forearm Bone Density by Dual Energy X-Ray Absorptiometry Increases the Prevalence of

Osteoporosis in Men With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):99-106. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.049. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30981003.

West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):59-62. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.020. PMID: 17234556.

West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):757-68. doi: 10.1038/ajg.2014.55. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24667576; PMCID: PMC4012300.

Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*. 2007 Apr;24(2):115-9. doi: 10.1016/j.fm.2006.07.004. Epub 2006 Sep 7. PMID: 17008153.

Wildman, Hefwood-Finley. Pediatric DXA: A review of Proper Technique and Correct Interpretation. *J Am Osteopath Coll Radiol*. 2012; 1(3):17-23.

Willems HME, van den Heuvel EGHM, Schoemaker RJW, Klein-Nulend J, Bakker AD. Diet and Exercise: a Match Made in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):555-563. doi: 10.1007/s11914-017-0406-8. PMID: 29098573; PMCID: PMC5705732.

Wolf RL, Lebowitz B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, Amengual C, Green PHR. Hypervigilance to a Gluten-Free Diet and Decreased Quality of Life in Teenagers and Adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2018 Jun;63(6):1438-1448. doi: 10.1007/s10620-018-4936-4. Epub 2018 Jan 31. Erratum in: *Dig Dis Sci*. 2018 Apr 11;: PMID: 29387990.

Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):190-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x. PMID: 18184122.

Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease - current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:225-236. Published 2016 Aug 3. doi:10.2147/CEG.S87200

Yao D, Huang L, Ke J, Zhang M, Xiao M, Zhu X. Bone metabolism regulation: Implications for the treatment of bone diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 129. 2020, 110494. ISSN 0753-3322.

Yuan Y, Chen X, Zhang L, Wu J, Guo J, Zou D, Chen B, Sun Z, Shen C, Zou J. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016 Nov;122(2):122-130. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26657214.

Zanchetta MB, Costa F, Longobardi V, Longarini G, et al. Significant bone microarchitecture impairment in premenopausal women with active celiac disease. *Bone.* 2015 Jul;76:149-57. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.005. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25779933.

Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr;14(2):43-8. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5. PMID: 26875096.

Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Longarini G, et al. Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):135-142. doi: 10.1002/jbmr.2922. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27447366.

Zanchetta MB, Costa AF, Longobardi V, Mazure R, et al. Improved Bone Microarchitecture in Patients With Celiac Disease After 3 Years on a Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;16(5):774-775. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.054. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993260.

Zhang S, Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Liang X, Wan Q. Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2022 Aug;31(15-16):2100-2111. doi: 10.1111/jocn.16101. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34725872.

Zhou Y, Jia N, Ding M, Yuan K. Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: a meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2022 Dec 8;22(1):507. doi: 10.1186/s12905-022-02058-5. PMID: 36482346; PMCID: PMC9730577.

Zingone F, Ciacci C. The value and significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2018 Aug;50(8):757-760. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.005. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29773507.

# ANEXOS

## 8. ANEXOS

### 8.1. Información del proyecto

#### **SOLICITUD PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO SOBRE CELIAQUÍA. INFORMACIÓN PARA LOS PADRES/TUTORES**

Estimados padres, solicitamos la **participación de su hijo/a en el proyecto de investigación** “Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos”, que llevamos a cabo investigadores de la Universidad de Granada en colaboración con el Servicio de pediatría del Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves de Granada. Para conocer los efectos de dicha enfermedad, necesitamos compararlos con niños que no la padezcan. Por ello, solicitamos vuestra ayuda y **os invitamos a que vuestros hijos de entre 3 y 14 años de edad participen en el estudio.**

El estudio va dirigido a la **mejora de la salud del niño celíaco**. La dieta sin gluten implica la exclusión de muchos alimentos lo que lleva a una dieta desequilibrada y con importantes deficiencias y que no cubre los especiales requerimientos del niño celíaco. Esto conlleva problemas en el desarrollo y crecimiento del niño, así como un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades.

Se estudiará el **estado nutricional** y clínico del niño/a, así como algunos aspectos relacionados con su **calidad de vida** y con el **riesgo de padecer complicaciones** y otras enfermedades relacionadas con la celiacía. Para ello se requiere la asistencia del niño/a (acompañados del padre, madre o tutor) en dos ocasiones:

- 1) En la **UNIDADES DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN INFANTIL Y DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO INFANTIL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA**. Se le dará una cita que durará aproximadamente 15 minutos en la que le atenderá un pediatra, especialista en enfermedad celíaca, para realizar una valoración clínica del niño y se le extraerá muestra de sangre para determinar su estado nutricional y posibles complicaciones relacionadas con la celiacía.
- 2) En el Instituto Mixto Universitario Deporte y Salud (IMUDS), **CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA SITUADO EN EL PARQUE TECNOLÓGICO DE LA SALUD**, se le citará una mañana o tarde para realizar, por parte de un especialista en Nutrición, encuestas para valorar hábitos de alimentación y de vida (a cumplimentar por el adulto que lo acompañe), determinación de la composición corporal y una prueba física, por parte de un médico Especialista en Medicina Deportiva, para valorar su condición física y requerimientos energéticos.

La metodología utilizada no tiene ningún efecto adverso y el proyecto, financiado por la Convocatoria de Proyectos de Excelencia de la Consejería de Innovación y Ciencia de la Junta

de Andalucía, ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada. Al finalizar el estudio **OS ENTREGAREMOS UN INFORME CON LOS RESULTADOS**, por lo que es una buena ocasión para **valorar el estado nutricional y de salud** de vuestros hijos.

Para participar en el estudio y/o recibir más información, contactad con Rocío Bonillo:  
[rociobonilloleon@hotmail.com](mailto:rociobonilloleon@hotmail.com)

Muchas gracias por vuestra colaboración,

Fdo. María Teresa Nestares Pleguezuelo  
Profesora Titular del Departamento de Fisiología, Universidad Granada  
Coordinadora del Máster Oficial en Nutrición Humana  
Investigadora Principal del proyecto

## 8.2. Consentimiento informado del proyecto.

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña. \_\_\_\_\_  
mayor de edad, con DNI \_\_\_\_\_ tutor del menor \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, afirmo que he sido informado convenientemente acerca del proyecto de investigación “Estudio multidisciplinar del efecto de la dieta sin gluten en niños celíacos para el desarrollo de productos adaptados a sus requerimientos” P12-AGR-2581, que se realizará en el Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (Servicio de Pediatría) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Este proyecto, de la convocatoria de Incentivos a Proyectos de Investigación de Excelencia de la Junta de Andalucía, será dirigido por la Dra. Nestares (DNI 24.231.461H, email: nestares@ugr.es), profesora Titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (tlf 958243884, fax 958248959), junto con investigadores de este Departamento así como del Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (Servicio de Pediatría) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Comprendo que la participación es voluntaria y que el menor puede retirarse del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

He sido informado de que la participación no es remunerada y que los datos obtenidos son confidenciales y podrán ser utilizados en los trabajos de investigación relacionados con este estudio.

Por todo ello doy mi consentimiento para que el menor participe en dicho estudio y me presto libremente a realizar las encuestas, así como que él realice las pruebas físicas y clínicas necesarias, las cuales coincidirán con la cita para diagnóstico o revisión siguiéndose el protocolo de la misma, por lo que no será necesaria una extracción de sangre o análisis histológico adicional para el estudio. En la muestra de sangre se valorará un posible daño en la estructura del ADN pero no se extraerá éste, por lo que no se realizará estudio genético.

Fdo.

En Granada, a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

## 8.3. Cuestionarios

### 8.3.1. IPAQ

#### **CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (Octubre de 2002)**

#### **VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO - ÚLTIMOS 7 DÍAS**

#### **PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)**

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPAQ, por sus siglas en inglés) contienen un grupo de 4 cuestionarios. La versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente) y una versión corta (4 preguntas generales) están disponibles para usar por los métodos por teléfono o auto administrada. El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que pueden ser usados para obtener datos internacionalmente comparables relacionados con actividad física relacionada con salud.

#### **Antecedentes del IPAQ**

El desarrollo de una medida internacional para actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguida de un extensivo examen de confiabilidad y validez hecho en 12 países (14 sitios) en el año 2000. Los resultados finales sugieren que estas medidas tienen aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

#### **Uso del IPAQ**

Se recomienda el uso de los instrumentos IPAQ con propósitos de monitoreo e investigación. Se recomienda que no se hagan cambios en el orden o redacción de las preguntas ya que esto afectará las propiedades sicométricas de los instrumentos.

#### **Traducción del Inglés y Adaptación Cultural**

Traducción del Inglés es sugerida para facilitar el uso mundial del IPAQ. Información acerca de la disponibilidad del IPAQ en diferentes idiomas puede ser obtenida en la página de internet [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se). Si se realiza una nueva traducción recomendamos encarecidamente usar los métodos de traducción nuevamente al Inglés disponibles en la página web de IPAQ. En lo posible por favor considere poner a disposición de otros su versión traducida en la página web de IPAQ. Otros detalles acerca de traducciones y adaptación cultural pueden ser obtenidos en la página web.

#### **Otros Desarrollos de IPAQ**

Colaboración Internacional relacionada con IPAQ es continua y un *Estudio Internacional de Prevalencia de Actividad Física* se encuentra en progreso. Para mayor información consulte la página web de IPAQ.

#### **Información Adicional**

Información más detallada del proceso IPAQ y los métodos de investigación usados en el desarrollo de los instrumentos IPAQ se encuentra disponible en la página [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se) y en Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research

## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa → Pase a la pregunta 3

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada → Pase a la pregunta 5

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los últimos 7 días. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

\_\_\_\_\_ días por semana

No caminó → *Pase a la pregunta 7*

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los últimos 7 días. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un día en la semana?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

**Este es el final del cuestionario, gracias por su participación**

8.3.2. KIDMED

Cuestionario KIDMED

Adherencia a la DIETA MEDITERRÁNEA en la infancia	Puntos
Toma una fruta o un zumo natural todos los días.	+1
Toma una 2ª pieza de fruta todos los días.	+1
Toma verduras frescas (ensaladas) o cocinadas regularmente una vez al día.	+1
Toma verduras frescas o cocinadas de forma regular más de una vez al día.	+1
Consumo pescado con regularidad (por lo menos 2-3 veces a la semana).	+1
Acude una vez o más a la semana a un centro de comida rápida (fast food) tipo hamburguesería.	-1
Le gustan las legumbres y las toma más de 1 vez a la semana.	+1
Toma pasta o arroz casi a diario (5 días o más a la semana)	+1
Desayuna un cereal o derivado (pan, etc)	+1
Toma frutos secos con regularidad (al menos 2-3 veces a la semana).	+1
Se utiliza aceite de oliva en casa.	+1
No desayuna	-1
Desayuna un lácteo (yogurt, leche, etc).	+1
Desayuna bollería industrial, galletas o pastelitos.	-1
Toma 2 yogures y/o 40 g queso cada día.	+1
Toma golosinas y/o caramelos varias veces al día	-1

Valor del índice KIDMED

≤ 3: Dieta de muy baja calidad

4 a 7: Necesidad de mejorar el patrón alimentario para ajustarlo al modelo mediterráneo.

≥ 8: Dieta mediterránea óptima

Fuente:

Serra Majem L, Ribas Barba L, Ngo de la Cruz J, Ortega Anta RM, Pérez Rodrigo C, Arancata Bartrina J. Alimentación, jóvenes y dieta mediterránea en España. Desarrollo del KIDMED, índice de calidad de la dieta mediterránea en la infancia y la adolescencia. In: Serra Majem L, Arancata Bartrina J, editores. Alimentación infantil y juvenil. Masson; 2004(reimpresión). p. 51-59

8.3.3. Versión en español de la encuesta CD-Quality of Life Survey (CD-QOL)

1. Me siento limitado por esta enfermedad.
2. Me siento preocupado por lo que yo pudiera sufrir por esta enfermedad.
3. Me siento preocupado porque esta enfermedad me pueda causar otros problemas de salud.
4. Me siento preocupado por tener más riesgo de cáncer por esta enfermedad.
5. Me siento socialmente estigmatizado por tener esta enfermedad.
6. Me afecta estar limitado en mis comidas con mis compañeros.
7. Me afecta no poder comer comidas especiales como pasteles de cumpleaños o pizza.
8. Siento que la dieta es un tratamiento suficiente para mi enfermedad.
9. Siento que no hay disponibles suficientes elecciones de tratamiento.
10. Me siento deprimido a causa de mi enfermedad.
11. Me siento asustado por tener esta enfermedad.
12. Tengo la impresión de no saber suficiente acerca de la enfermedad.
13. Me siento abrumado por tener esta enfermedad.
14. Tengo problemas en mi vida social por tener mi enfermedad.
15. Tengo dificultades para viajar o hacer trayectos largos a consecuencia de mi enfermedad.
16. Tengo la impresión de no poder tener una vida normal a consecuencia de mi enfermedad.
17. Tengo miedo de comer fuera porque mi comida pueda estar contaminada.
18. Me siento preocupado por el riesgo de que algún familiar mío pueda tener la enfermedad celiaca.
19. Tengo la impresión de estar siempre pensando en la comida.
20. Estoy preocupado porque mi salud pueda afectarse a largo plazo.

Las respuestas se contestan mediante una escala tipo Likert de 5 puntos (nada en absoluto, discretamente, moderadamente, bastante, mucho)

8.3.4. Recordatorio dietético 72h

**ESTADO NUTRICIONAL DE POBLACIONES**

**IDENTIFICACIÓN**

Fecha de entrevista .....

Día de la semana.....

**DATOS PERSONALES Y DE HÁBITOS DE VIDA**

▲ Nombre \_\_\_\_\_

Edad.....

Sexo (H-Hombre / M-Mujer).....

Teléfono.....

Número de miembros de la unidad familiar (incluido usted) .....

¿Cuántos comen al mediodía habitualmente en casa?.....

¿Cuántas comidas realiza al día? .....

¿Realiza alguna actividad física? .....

En caso afirmativo, marque el tipo:

- actividad ligera
- actividad ligera-caminar menos de 1 Km/día
- caminar entre 1 y 3 Km/día
- caminar como mínimo 2-3 Km y como máximo 5-8 Km/día

¿Consume fármacos? SI NO

En caso afirmativo, marque el tipo:

- analgésicos
- antiagregante (dosis baja)
- antiagregante (dosis alta)
- diuréticos
- antihipertensivos
- antiácidos
- antihistamínicos
- antidiabéticos
- cardiotónicos
- otros (indicar)

¿Ayer y anteayer, comió o cenó fuera de casa?

- Sí, una vez.
- Sí, las dos veces
- No

¿Considera que su dieta ayer y anteayer fue la habitual?

- Sí, fue un día habitual
- La comida fue especial
- La cena fue especial
- Todas las comidas fueron especiales

¿Realiza en la actualidad alguna dieta/régimen/restricción?

- Sí. Motivo ( \_\_\_\_\_ )
- No

¿Está tomando vitaminas/minerales?

- Sí ¿Qué tipo? ( \_\_\_\_\_ )
- No

#### **IMPORTANTE**

La realización de este cuestionario se debe hacer teniendo en cuenta que el registro dietético debe ser de 3 días consecutivos, de los cuales dos de ellos correspondan a días laborables y uno a fin de semana o festivo.

REGISTRO DIETÉTICO 72H

DÍA 1

FECHA:

Alimentos/ ingredientes de los platos cocinados, aceites y salsas	Fresco	Envasado	MODO DE PREPARACIÓN	MEDIDA CASERA (Gramos)
Mañana				
Media mañana				
Comida				
Tarde				
Cena				

*“Impacto de la dieta sin gluten sobre la composición corporal de población infantil con Enfermedad Celíaca”*

---

DÍA 2

FECHA:

Alimentos/ ingredientes de los platos cocinados, aceites y salsas	Fresco	Envasado	MODO DE PREPARACIÓN	MEDIDA CASERA (Gramos)
Mañana				
Media mañana				
Comida				
Tarde				
Cena				

*“Impacto de la dieta sin gluten sobre la composición corporal de población infantil con Enfermedad Celíaca”*

---

DÍA 3

FECHA:

Alimentos/ ingredientes de los platos cocinados, aceites y salsas	Fresco	Envasado	MODO DE PREPARACIÓN	MEDIDA CASERA (Gramos)
Mañana				
Media mañana				
Comida				
Tarde				
Cena				

### 8.3.5. Test de Leffler

**Test Leffler**

**Dieta Experta Evaluación de Adherencia a la Dieta Sin Gluten**

En general, ¿en qué medida cree usted que el participante mantiene una Dieta Sin Gluten (incluyen la ingestión accidental y / o intencional)? Elija una opción:

**-Excelente**

- El participante come gluten menos de 3 veces al año
- Utiliza sólo restaurantes celíacos o solicita información exhaustiva al cenar fuera
- Sigue el lema "en caso de duda, deje de lado"
- La revisión de la dieta no revela fuentes obvias de gluten
- Comprueba medicamentos, suplementos y cuidado corporal, productos que entran en nariz, ojos y boca
- Lee bien las etiquetas
- Ha eliminado el potencial de contaminación cruzada de su cocina

**-Buena**

- El participante come gluten 1 vez al mes
- Hace preguntas útiles en restaurantes
- Demuestra un alto nivel de confianza en seguir la dieta
- La revisión de la dieta puede mostrar un mínimo de gluten oculto exposición
- Comprueba medicamentos, suplementos y cuidado corporal con productos específicos
- Lee bien las etiquetas
- No come avena contaminada
- Ha eliminado la mayoría, si no todas, las posibilidades de contaminación cruzada de su cocina

**-Justo**

- El participante ingiere gluten 2 a 3 veces al mes
- No hace preguntas en restaurantes o cuando sale a cenar fuera
- Comprueba algunos pero no todos los medicamentos, suplementos, y productos para el cuidado del cuerpo
- Demuestra cierta confusión sobre la lectura de etiquetas
- La revisión de la dieta muestra alguna exposición obvia al gluten
- Consume el gluten en ocasiones-intencionalmente o involuntariamente por dieta / estilo de vida
- Puede confiar en el socio / miembro de la familia para el cuidado con respecto a la dieta
- No ha eliminado el potencial de contaminación cruzada en la cocina
- Puede tener problemas mentales o de comportamiento que seguir la dieta
- Puede tener habilidades de lenguaje que hagan más difícil la adherencia dietética

**-Pobre**

- El participante ingiere gluten 1 a 2 veces por semana
- No hace preguntas en restaurantes o cuando cenar fuera
- No comprueba los medicamentos, suplementos o productos para el cuidado corporal
- Consumo de alimentos que contienen gluten en fechas puntuales (por ejemplo: comunión, navidad...)
- Requiere educación repetida sobre la dieta de gluten oculto
- Puede confiar a menudo / completamente en un miembro familiar para contestar las preguntas sobre la dieta sin gluten
- Tiene el área de cocina contaminada
- Puede tener problemas mentales o de comportamiento que seguir la dieta
- Puede tener habilidades de lenguaje que hagan adherencia dietética más difícil

**-Muy pobre**

- El participante consume gluten más de 2 veces por semana
- No hace preguntas en restaurantes cuando cena fuera
- No comprueba los medicamentos, suplementos o productos para el cuidado corporal
- Requiere educación repetida sobre la dieta sin gluten
- Se salta la dieta regular (2 veces o más por semana) e intencionadamente
- Tiene el área de cocina contaminada
- Puede tener problemas mentales o de comportamiento que dificulten el seguimiento de la dieta
- Puede tener dificultades de lenguaje que hagan adherencia dietética más difícil
- Puede mostrar una mala adherencia / motivación como resultado.

**-No GFD (Dieta Sin Gluten)**

- El participante no sigue una dieta sin gluten

**Prueba de etiqueta de alimentos**

Redondeen los ingredientes que el participante clasifica incorrectamente

- (1) Patatas deshidratadas
- (2) Goma de avena
- (3) Azúcar
- (4) Aceite de maíz
- (5) Aceite de maíz parcialmente hidrogenado
- (6) Sal marina
- (7) Lecitina de soja
- (8) Harina de trigo
- (9) Levadura (bicarbonato sódico)
- (10) Sabores naturales
- (11) Sacarosa
- (12) Melaza
- (13) Especias
- (14) Almidón de trigo
- (15) Pasta de tomate
- (16) Dextrosa
- (17) Extracto de malta
- (18) Maltodextrina
- (19) Extractos de pimentón
- (20) Ácido cítrico
- (21) Grasa de carne
- (22) Harina de soja
- (23) Sólidos de jarabe de maíz
- (24) Harina de malta de cebada
- (25) Ácido láctico
- (26) Yema de huevo
- (27) Caseína
- (28) Aceite de cacahuete

8.3.6. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ)

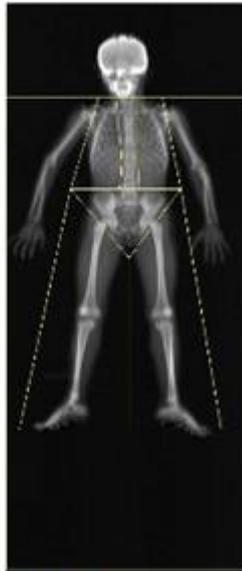
Test frecuencia consumo de alimentos  
 ID paciente:  
 Fecha:|

<b>ALIMENTO</b>	<b>Nunca o casi nunca</b>	<b>1 vez por semana</b>	<b>2 a 3 veces Por semana</b>	<b>4 a 5 veces por semana</b>	<b>Todos los días</b>
Pollo					
Cerdo					
Ternera					
Cordero					
Derivados cárnicos					
Marisco					
Pescado					
Huevos					
Leche					
Queso					
Yogur					
Flan					
Mantequilla					
Aceite					
Verduras					
Patatas					
Frutas					
Frutos secos					
Legumbres					
Cereales					
Azúcar					
Pan					
Bollería					
Pasteles					
Bebidas					

### 8.4. Resultados DXA

**iMUDS**  
Avda. del Conocimiento  
Granada, Granada

Nombre:	Sexo: Hombre	Altura: 130.0 cm
D del paciente:	Raza: Blanca	Peso: 28.4 kg
Fecha de nacimiento: 18 Octubre 2008		Edad: 8



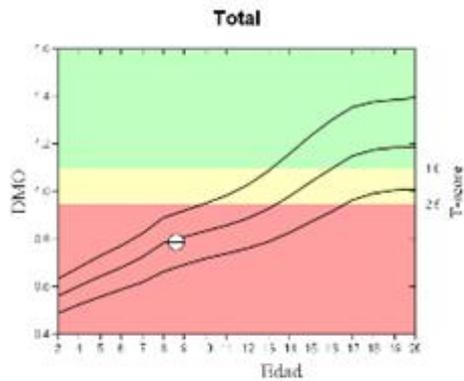
**Información de la exploración:**

Fecha exploración: 01 Junio 2017 ID: A06011704  
 Tipo exploración: a Cuerpo entero  
 Análisis: 01 Junio 2017 09:24 Versión 13.4.2:5  
 Auto Whole Body  
 Operador:  
 Modelo: Discovery Wi (S/N 87582)  
 Comentario:

**Resumen de resultados DEXA:**

Región	Área (cm <sup>2</sup> )	CMO (g)	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	T - score	Z - score
Brazo I	100.37	54.95	0.547		
Brazo D	112.34	59.50	0.530		
Cost. I	72.19	40.00	0.554		
Cost. D	61.38	33.40	0.544		
Colum. D	72.57	49.61	0.684		
Colum. L	27.79	19.90	0.716		
Pelvis	156.34	113.59	0.727		
Pierna I	209.25	174.07	0.832		
Pierna D	203.05	171.36	0.844		
Subtotal	1015.27	716.39	0.706		0.5
Cabeza	206.53	246.48	1.193		
<b>Total</b>	<b>1221.80</b>	<b>962.87</b>	<b>0.788</b>	<b>-5.0</b>	<b>-0.2</b>

TBAR353 - NHANES BCA calibration

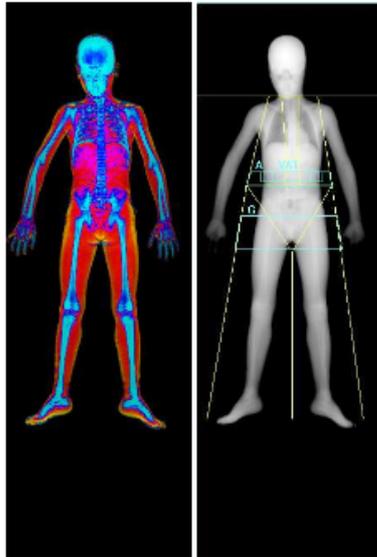


score vs. Blanca Hombre; Z-score vs. Blanca Hombre. Fuente 2008 NHANES Hologic Site Male.

**HOLOGIC**

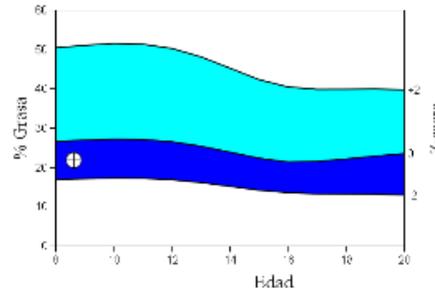
**iMUDS**  
Avda. del Conocimiento  
Granada, Granada

Nombre: [REDACTED]	Sexo: Hombre	Altura: 130.0 cm
ID del paciente: [REDACTED]	Raza: Blanca	Peso: 28.4 kg
Fecha de nacimiento: 18 Octubre 2008		Edad: 8



Grasa      Inclinación      Hueso

**% de grasa corporal total**



Origen: 2008 NHANES White Male

**Resultados de composición corporal**

Región	Grasa Masa (g)	Inclinación + CMO (g)	Total Masa (g)	% de grasa	Percentil de % de grasa YN	% de grasa EC
Brazo I	292	1169	1461	20.0	12	
Brazo D	275	1228	1503	18.3	4	
Tronco	2032	9554	11586	17.5	24	
Pierna I	1397	3475	4872	28.7	27	
Pierna D	1278	3634	4912	26.0	14	
Subtotal	5275	19059	24334	21.7	20	
Cabeza	830	2771	3601	23.1		
<b>Total</b>	<b>6105</b>	<b>21830</b>	<b>27935</b>	<b>21.9</b>	<b>21</b>	
Androide (A)	254	1350	1604	15.8		
Ginoide (G)	1171	2725	3895	30.1		

Fecha exploración: 01 Junio 2017 ID: A06011704  
 Tipo exploración: a Cuerpo entero  
 Análisis: 01 Junio 2017 09:24 Versión 13.4.2  
 Auto Whole Body  
 Operador:  
 Modelo: Discovery Wi (S/N 87582)  
 Comentario:

**Índices adiposos**

Medida	Resultado	YN	Percentil	EC
% de grasa corporal total	21.9			21
Masa grasa/altura <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	3.61			23
Proporción androide/ginoide	0.53			
% gras. en tron./% gras. en pier.	0.64			41
Prop. de masa grasa de tron./extr.	0.63			45
Est. VAT Mass (g)	119			
Est. VAT Volume (cm <sup>3</sup> )	128			
Est. VAT Area (cm <sup>2</sup> )	24.6			

**Lean Indices**

Medida	Resultado	YN	Percentil	EC
Lean/Height <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	12.3			50
Appen. Lean/Height <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	5.35			59

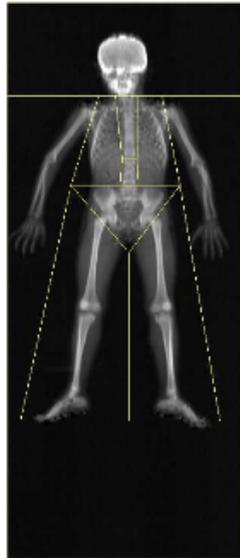
Est. VAT = Estimated Visceral Adipose Tissue  
 YN = Jóvenes normales  
 AM = Edad coincidente

**iMUDS**  
Avda. del Conocimiento  
Granada, Granada

Nombre: [REDACTED]  
ID del paciente: [REDACTED]  
Fecha de nacimiento: 18 Octubre 2008

Sexo: Hombre  
Raza: Blanca

Altura: 130.0 cm  
Peso: 28.4 kg  
Edad: 8



k = 1.175, d0 = 46.8  
318 x 150

**Información de la exploración:**

Fecha exploración: 01 Junio 2017 ID: A06011704  
Tipo exploración: a Cuerpo entero  
Análisis: 01 Junio 2017 09:24 Versión 13.4.2  
Auto Whole Body

Operador:  
Modelo: Discovery Wi (S/N 87582)  
Comentario:

**Resumen de resultados DEXA:**

Región	Grasa Masa (g)	Inclinación + CMO (g)	% de grasa
Brazo I	292.3	1168.8	20.0
Brazo D	275.2	1227.8	18.3
Tronco	2032.5	9553.6	17.5
Pierna I	1397.2	3475.0	28.7
Pierna D	1277.6	3634.1	26.0
Subtotal	5274.8	19059.3	21.7
Cabeza	830.2	2770.7	23.1
<b>Total</b>	<b>6105.0</b>	<b>21829.9</b>	<b>21.9</b>

TBAR353 - NHANES BCA calibration

**HOLOGIC**<sup>®</sup>