

KELIAKIA,
GLUTEENITON RUOKAVALIOHOITO JA LUUNTIHEYS

Kulmala Miia
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Toukokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
KULMALA MIIA: Keliakia, gluteeniton ruokavaliohoito ja luuntiheys
Kandidaatin tutkielma, 28 sivua
Ohjaaja: TtT Reija Männikkö
Toukokuu 2019

Avainsanat: keliakia, luuntiheys, gluteeniton ruokavalio, osteoporoosi

KELIAKIA, GLUTEENITON RUOKAVALIOHOITO JA LUUNTIHEYS

Keliakia on perinnöllinen autoimmuunisairaus, jonka puhkeamiseen liittyvät perinnöllinen alttius, ympäristötekijät ja altistuminen viljan gluteenille. Viljan prolamiinit aiheuttavat ohutsuolessa autoimmuunisen tulehdusreaktion, joka johtaa ohutsuolen limakalvon surkastumiseen ja imeytymispinta-alan vähentymiseen. Sairauteen liittyvä krooninen ravintoaineiden imeytymishäiriö altistaa erityisesti hoitamattomat keliakikot useille ravintoainepuutoksille. Systemisestä tulehduksesta ja ohutsuolen imeytymishäiriöstä johtuva vähentynyt luuntiheys on yleinen löydös uusien keliakiapotilaiden yhteydessä. Keliakia saattaa ilmentyä moninaisin oirein tai täysin ilman primäärioireita. Oireettomuus ja vaihtelevat oireenkuvat hankaloittavat varhaista diagnosointia ja täten myös ruokavaliohoidon aloittamista. Keliakian tämän hetkisenä ainoana hoitomuotona toimii elinikäinen gluteeniton ruokavalio. Gluteenittoman ruokavaliohoidon merkitys luuntiheyden parantumisessa on tunnistettu, mutta sen tehokkuudesta on vaihtelevia tuloksia. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää diagnosoidun keliakian yhteyttä luuntiheyteen, sekä vähintään vuoden kestävästä gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutusta luuntiheyteen. Kirjallisuuskatsauksen aineistona käytetyt tutkimukset oli rajattu koskemaan pääosin aikuisväestöä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen mukaan vaikuttaa siltä, että keliakiapotilailla on kohonnut riski luuntiheyden häiriöihin. Osteopenian ja osteoporoosin esiintyvyys hoitamattomilla ja hoidetuilla keliakikoilla pysyi tervettä verrokkiväestöstä korkeampana. Gluteenittoman ruokavalion avulla saatiin aikaan luuntiheyden paraneminen, mutta ei täydellistä normalisoitumista.

Keliakian ja luun mineraalitiheyden muutosten taustalla oleva syy-seuraussuhde tunnistetaan suhteellisen hyvin, mutta mekanismi niin keliakian ja luuntiheyden, kuin myös gluteenittoman ruokavalion ja luuntiheyden muutosten taustalla ei kuitenkaan ole vielä kovin yksityiskohtaisesti ymmärretty. Tapahtumaketjun syvällisempi ymmärtäminen ja oireettoman keliakian varhaisempi diagnosointi voisivat mahdollistaa tehokkaamman hoidon ja potilaan fyysisen toimintakyvyn ylläpitämisen. Keliakiapotilaiden osteoporoosista johtuvien luun murtumien ennaltaehkäisyllä on kansantaloudellinen merkitys, terveyden edistämisen näkökulman lisänä.

LYHENNELUETTELO

BMD	bone mineral density	luun mineraalitiheys
MHC	human major histocompatibility complex	MHC-proteiini
tTG	tissue transglutaminase	kudostransglutaminaasi
TG2	transglutaminase-2	transglutaminaasi 2
HLA	human leukocyte antigen,	ihmisen leukosyyttiantigeeni
IEL	intraepithelial lymphocyte,	intraepitaalinen lymfosyytti
PTH	parathyroid hormone	lisäkilpirauhashormoni
SD	standard deviation	keskihajonta
FRAX	fracture Risk Assessment Tool,	murtumien riskitekijäanalyysi
BMI	body mass index	painoindeksi
MICA	major histocompatibility complex class I chain-related protein A	MHC-proteiinin luokan I sukuinen proteiini A
MICB	major histocompatibility complex class I chain-related protein B	MHC-proteiinin luokan I sukuinen proteiini B
DXA	dual-energy X-ray	kaksienergiainen röntgenabsorptiometria

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO	5
2. KELIAKIA.....	6
2.1 Keliakia yleisesti	6
2.2 Keliakian patogeneesi.....	7
2.3 Keliakian perinnöllisyys ja geneettinen tausta	8
2.4 Keliakian diagnosointi.....	8
2.5 Gluteeniton ruokavalio keliakian hoitomuotona	9
3. LUUNTIHEYS	10
3.1 Luun koostumus	10
3.2 Luun homeostaasi ja uudismuodostus.....	11
3.3 Luukudoksen rakenteeseen vaikuttavat ulkoiset tekijät	11
3.4 Luuntiheyden mittaus	12
3.5 Osteopenia ja osteoporoosi.....	13
4. KELIAKIA, GLUTEENITON RUOKAVALIOHOITO JA LUUNTIHEYS.....	14
5. POHDINTA	20
5.1 Tutkimusmenetelmät	22
5.2 Tutkimustulosten hyödyntäminen	22
6. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	23
LÄHTEET.....	25

1. JOHDANTO

Keliakia on gluteenin laukaisema krooninen autoimmuunisairaus (Ludvigsson ym. 2013). Sitä esiintyy maailmanlaajuisesti jopa yhdellä prosentilla väestöä. Sairauden taustalla tiedetään olevan vahva perinnöllinen alttius (Kupfer ja Jabri 2012). Geeniperimä vaikuttaa sairastumisriskiin, joskaan ei yksin aiheuta keliakiaa. Keliakian kehittymiseen vaikuttavat perintötekijöiden lisäksi myös useat muut geneettiset- ja ympäristötekijät. Nykypäivänä keliakian tiedetään ilmentyvän moninaisin oirein (De Re ym. 2017). Se ei esiinny vain ohutsuolen eriaisteisena tulehduksena, vaan sen alle lukeutuu laaja kirjo myös ruuansulatuskanavan ja suoliston ulkoisia ilmenemismuotoja. Keliakia saattaa löytyä jopa täysin oireettomilta potilailta. Osteoporoosi on yksi keliakiaan liitetyistä yleisistä suolen ulkoisista ilmenemismuodoista.

Tällä hetkellä keliakian ainoana tehokkaana hoitomuotona toimii elinikäinen gluteeniton ruokavalio. Gluteenittomassa ruokavaliossa joidenkin mikroravintoaineiden sekä mineraalien saannin on tunnistettu olevan heikkoa (Vici ym. 2016). Näitä ovat erityisesti D-vitamiini, folaatti ja B₁₂-vitamiini, kalsium, rauta, magnesium ja sinkki. Gluteenittoman ruokavalion avulla pyritään immunologisen- ja ohutsuolen imeytymishäiriön korjaamiseen sekä limakalvon eheytymiseen. (Keliakia. Käypä hoito -suositus 2018). Hoidon tavoitteena on oireiden helpottaminen sekä keliakiaan liittyvien komplikaatioiden, kuten osteoporoosin, osteopenian sekä ohutsuolen lymfooman ehkäiseminen (Salmi ym. 2017).

Keliakian tiedetään olevan yhteydessä osteopeniaan, osteoporoosiin sekä lisääntyneeseen murtumariskiin (Duerksen ja Leslie 2010). Prospektiivisten ja kohorttitutkimusten mukaan, luuntiheysmittausten avulla on saatu selville keliakiapotilaista noin 40-70 % kärsivän alentuneesta luuntiheydestä (Sategna-Guidetti ym. 2000). Keliakian yhteydessä tapahtuvan luuntiheyden heikkenemisen mekanismi ei ole vielä täysin selvä. Muutosten ajatellaan syntyvän monien tekijöiden yhteisvaikutuksesta. Näinä tekijöinä pidetään ohutsuolen tulehdusta, kalsiumin vähentynyttä saantia ruokavaliosta, kalsiumin ja D-vitamiinin imeytymishäiriötä sekä sekundääristä hyperparatyreoosia (Duerksen ja Leslie 2010). Useat tutkimukset ovat osoittaneet gluteenittoman ruokavalion edesauttavan luun mineraalitiheyden parantumista (Di Stefano ym. 2013, Pantaleoni ym. 2014).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää diagnosoidun keliakian yhteyttä luuntiheyteen, sekä vähintään vuoden kestävästä gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutusta luuntiheyteen. Kirjallisuuskatsauksen aineistona käytetyt tutkimukset oli rajattu koskemaan pääosin aikuisväestöstä.

2. KELIAKIA

2.1 Keliakia yleisesti

Keliakia on ravinnon gluteenin laukaisema polygeeninen perinnöllinen autoimmuunisairaus (Aro ym. 2012). Geneettinen taipumus keliakian patogeneesin taustalla tiedetään olevan HLA-kudosantigeenin haplotyyppit HLA-DQ2 ja HLA-DQ8 (Kaukinen ym. 2014). Sairauden puhkeamiseen vaikuttavat perinnöllisten tekijöiden lisäksi tietyt ympäristötekijät sekä altistuminen gluteenille (Freeman 2018).

Gluteeni on yleisesti käytetty termi vehnän, rukiin ja ohran veteen liukenemattomista proteiineista (Rostom ym. 2006). Valtaosa viljan proteiineista kuten vehnän gliadiinit ja gluteenit, rukiin sekaliini sekä ohran hordeiini ovat alkoholiliukoisia polypeptidejä. Keliakiassa yliherkkyys näille polypeptideille aiheuttaa ohutsuolen limakalvon tulehdusreaktion (Aro ym. 2012).

Ohutsuolen yläosan limakalvon solujen krooninen tulehdustila aiheuttaa rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia (Rostom ym. 2006). Rakenteellisia muutoksia ovat ohutsuolen villuksen atrofia, kryptien syventyminen ja lamina propriaan läpäisevyyden lisääntyminen. Limakalvon rakennemuutokset voivat ilmentyä duodenumissa ja vakavammissa tapauksissa edelleen vaihtelevasti distaaliseen jejunumin ja ileumin osissa asti (Freeman 2016). Tyypillisiä toiminnallisia muutoksia ovat heikentynyt ruoansulatus ja vähentynyt mikro- ja makroravintoaineiden imeytyminen sekä lisääntynyt veden ja liuenneiden aineiden kokonaisuus (Rostom ym. 2006). Vaikka keliakian voimakkain vaikutus ilmenee pohjukkaissuolen alkuosassa, sairauden aiheuttama krooninen tulehdustila vaikuttaa myös moniin muihin elimiin (Rostom ym. 2006, Kaukinen ym. 2014).

Yleisimpiä kliinisiä oireita ovat ohutsuolen alkuosan tulehdusprosessiin liittyvä ripuli, ravintoaineiden imeytymishäiriöt ja painon lasku (Freeman 2016). Joillain potilailla selvät suolistooireet puuttuvat kokonaan ja sairaus esiintyy ravintoainepuutoksina, suolen ulkoisina oireina tai täysin oireettomana (Kelly ym. 2015). Suolen ulkoisista oireista yleisiä ovat väsymys ja raudan puutos, muita ilmentymiä ovat ihokeliakia, vähentynyt luun mineraalitiheys, osteoporoosi, aftat,

hammaskiilteen hypoplasia, neurologiset häiriöt sekä kognitiivisten toimintojen heikentyminen. Hoitamattomilla potilailla on raportoitu myös hedelmättömyyttä ja keskenmenoja (Kelly ym. 2015). Keliakian hoitomuotona toimii elinikäinen gluteeniton ruokavalio (Aro ym. 2012). Ruokavaliosta poistetaan vehnä, ruis sekä ohra.

2.2 Keliakian patogeneesi

Suoliston adaptiivisen immuunisysteemin tehtävä on erottaa kommensaalien ja patogeenisten mikro-organismien tuottamia antigeenejä sekä ruoasta peräisin olevia antigeenejä (Kupfer ja Jabri 2012). Suoliston mukosasolujen lymfaattinen kudokse (GALT) sisältää valtavan määrän lymfaattisia soluja, joissa epäkypsät T- ja B-solut sijaitsevat. Lamina propria ja epiteelisolukerroksen imusoluilla on toiminnallinen ja immunologinen muistin funktio (Kupfer ja Jabri 2012). Antigeeniä esittelevien solujen HLA-molekyylit esittelevät sitomiaan peptidejä CD4⁺ T-soluille (Kupfer ja Jabri 2012) saaden täten aikaan keliakiaa sairastavilla henkilöillä humoraalisen ja soluvälitteisen gliadiini-spesifisen immuunivasteen (Corazza ym. 2007).

Gluteeni ja sen sukuiset prolamiini-proteiinit eivät hajoa ruuansulatuskanavassa täysin (Ortiz ym. 2017). Suolistossa toimivat peptidaasit pystyvät ainoastaan hydrolysoimaan nämä 30-40 aminohappoa sisältäviksi peptideiksi, joilla on antigeenisia ominaisuuksia. Geneettisen taipumuksen omaavilla henkilöillä nämä peptidit pääsevät siirtymään lamina propriaan ja aiheuttavat autoimmuunireaktion. Gluteeni kulkeutuu suoliston M-solujen kautta limakalvon lymfifollikkeleihin (Agarwal ym. 2016). M-solut ovat erilaistuneet tunnistamaan ja kuljettamaan makromolekyylejä (Ojaniemi ym. 2002). Lisäksi gluteenin siirtymistä tapahtuu tulehduksen aikaisen ohutsuolen läpäisevyyden lisääntyessä epiteelisolujen väleistä (Agarwal ym. 2016). Suoliston lamina propriassa transglutaminaasi-entsyymi deaminoi gliadiini-peptidit samalla kasvattaen niiden negatiivista varausta (Ortiz ym. 2017). Deaminoitu gliadiini-peptidi sitoutuu HLA-luokan II HLA-DQ2- ja -DQ8 kudoksentigeeneihin, jotka ilmenevät antigeeneinä esittelevien solujen pinnalla lamina propriassa. Nämä solut edelleen esittelevät sitomiaan peptidejä CD4⁺ T-lymfosyyteille, laukaisten soluvälitteisen ja humoraalisen immuunireaktion.

Tulehdus, infektiot ja gluteenin peptidit voivat aiheuttaa epiteelisolujen stressiä (Kupfer ja Jabri 2012). Nämä stressitekijät saavat enterosyytit ilmentämään MICA ja MICB-molekyylejä, jotka toimivat ligandeina intraepitaalisten lymfositien pinnalla ilmentyville NK-reseptoreille. Terveessä suolistossa intraepitaaliset lymfositit ilmentävät inhibitorisia CD94/NKG2A-reseptoreita, mutta

keliakiaa sairastavalla henkilöllä intraepitaalisten lymfosyyttien pinnalla esiintyy NK-reseptoreja; NKG2D ja CD94/NKG2C. MICA ja MICB-molekyylit välittävät epiteelisolun tuhoutumista NK-reseptoreiden kautta. IL-15 säätelee NK-reseptoreiden ilmentymistä intraepitaalisissa lymfosyyteissä ja mahdollistaa T-solu välitteisen enterosyyttien tuhoamisen. Sytotoksisten intraepitaalisten lymfosyyttien aktivaatio saattaa aiheutua myös CD4⁺ T-solujen, proinflammatorisen sytokiinin IL-21:den ja gammainterferonin välityksellä (Kupfer ja Jabri 2012).

Tämän prosessin seurauksena syntyy suoliston limakalvon tulehdustila, joka voi johtaa mikrovilluksen madaltumisen kautta suoliston imeytymishäiriöön (Ortiz ym. 2017). Tulehdus saattaa levitä myös suoliston ulkopuolisiin elimiin kuten, niveliin ja ihoon.

2.3 Keliakian perinnöllisyys ja geneettinen tausta

Keliakialla tiedetään olevan vahva perinnöllinen alttius (Kupfer ja Jabri 2012). HLA-II-luokan kudosantigeenit HLA-DQ2 ja HLA-DQ8 on liitetty keliakian geneettiseen perustaan, mutta eivät yksinään aiheuta keliakiaa. Sairauden kehittymiseen vaikuttavat myös muut geneettiset- ja ympäristötekijät. DQ2- ja DQ8-haplotyypit selittävät noin 40 % geneettisestä riskistä sairastua keliakiaan (Freeman 2018). Maapallon väestöstä 30-35 % kantaa näitä variantteja ja keliakiaa sairastavista 95 %, minkä perusteella voidaan päätellä tämän geneettisen tekijän olevan merkitsevä keliakian puhkeamisessa, mutta ei yksinään riittävä tekijä. Sairauden perinnöllisyyden vuoksi keliakiaa sairastavan yksilön lähisukulaisten keliakiariski on 10 % (Aro ym. 2012).

2.4 Keliakian diagnosointi

Diagnostiset epäilyt keliakiasta ovat aiheellisia potilaan kohdalla, jonka kliiniset oireet viittaavat keliakian taudinkuvaan tai potilas kuuluu riskiryhmään (Ortiz ym. 2017). Riskiryhmään kuuluvat keliakiaa sairastavan henkilön geneettiset ensimmäisen asteen lähisukulaiset sekä autoimmuunisairauden kuten tyypin 1 diabeteksen tai autoimmuunityreoidiitin omaavat henkilöt (Keliakia. Käypä hoito -suositus 2018). Riskiryhmään luetaan myös potilaat joilla on Downin oireyhtymä tai selektiivinen IgA-puutos tai -nefroptia.

Keliakiaepäilyssä serologiset testit tehdään IgA-luokan kudostransglutaminaasi-vasta-aineiden ja endomysiumvasta-aineiden avulla (Ortiz ym. 2017). IgA puutteisilla potilailla TG2-vasta-ainetestissä voidaan käyttää IgG-luokan määrittystä (Salmi ym. 2017). TG2- ja endomysium-vasta-ainetestit

tunnistavat TG2-antigeenia (Salmi ym. 2017) ja löytävät hoitamattoman keliakian 90-100 %:n tarkkuudella (Rostom ym. 2005, Salmi ym. 2017). Keliakiaepäilyn herätessä verinäytteestä määritellään yleensä ensimmäiseksi IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus (Keliakia. Käypä hoito -suositus 2018). Huomattavasti suurentunut, eli yli 10 kertaa viitealueen ylärajan yläpuolella oleva kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus viittaa keliakiaan ja diagnoosi varmistetaan edelleen endomysiumvasta-ainetestillä. Seronegatiivinen seulontatulokset ei poissulje keliakiaa 100 % -tarkkuudella ja ohutsuolibiopsia on aiheellinen vahvassa keliakiaepäilyssä (Salmi ym. 2017).

Keliakiadiagnoosi voidaan vahvistaa myös gastrokopian yhteydessä otetuista biopsianäytteistä villusatrofia ja kryptahyperplasia löydösten perustella (Salmi ym. 2017). Biopsianäyte tulisi ottaa vähintään neljästä eri kohdasta, sillä limakalvovaurio saattaa esiintyä läiskittäin. Näytteiden luokittelussa käytetään kolmea histopatologista luokittelua Marsh, Marsh-Oberhuber ja Corazza (Ontiveros ym. 2015).

Epäselvissä diagnooseissa, kuten jo gluteenitonta ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla, geneettistä testausta voidaan käyttää avuksi keliakian poissulkemiseksi tai jatkotutkimusten tarpeen arvioimiseksi (Kelly ym. 2015). Gluteeniton ruokavalio voidaan myös lopettaa 3 kuukaudeksi ennen uutta näytteiden otto kertaa, jotta seerumin vasta-ainepitoisuudet suurenevat keliakiadiagnoosin varmistamiseksi (Keliakia. Käypä hoito -suositus 2018).

2.5 Gluteeniton ruokavalio keliakian hoitomuotona

Keliakian ainoana tehokkaana hoitomuotona toimii elinikäinen gluteeniton ruokavalio (Salmi ym. 2017). Hoidon avulla pyritään helpottamaan potilaan oireita ja vähentämään sairauteen liittyvien komplikaatioiden, kuten osteoporoosin, osteopenian sekä ohutsuolen lymfooman esiintymistä keliakikoilla. Ruokavaliosta poistetaan pysyvästi vehnä, ohra sekä ruis, jotka korvataan gluteenittomilla viljoilla. Hoidon avulla pyritään immunologisen- ja ohutsuolen imeytymishäiriön korjaamiseen sekä limakalvovaurion korjaamiseen (Keliakia. Käypä hoito -suositus 2018).

Kliinisten tutkimusten perusteella gluteenittoman ruokavalion ravitsemukselliseen tasoon liittyvät tyypillisesti alhainen ravintokuidun saanti, liiallinen energian, sokerien, rasvojen ja tyydyttyneiden rasvojen saanti (Rybicka 2018). Hoidon aikana ruokavaliosta jätetään pois monia luonnollisesti

kuiturikkaita ruokia ja gluteenittomien tuotteiden kuitupitoisuus on usein matala (Vici ym. 2016). Mikroravintoaineiden kuten D-vitamiinin, folaatin ja B₁₂-vitamiinin, sekä mineraalien kuten kalsiumin, raudan, magnesiumin ja sinkin saannin on myös tunnistettu olevan gluteenittomassa ruokavaliossa heikkoa. Vaikka ruokavaliohoitoa noudattaessa huomio kiinnittyy gluteenin välttämiseen, tulee ruokavalion ravitsemuksellisen laadun olla harkittu.

3. LUUNTIHEYS

3.1 Luun koostumus

Luu koostuu epäorgaanisista suoloista ja orgaanisesta soluväliaineesta (Florencio-Silva ym. 2015). Orgaaninen matriksi koostuu pääosin (90 %) tyypin I kollageenisistä proteiineista, sekä useista ei-kollageenisistä proteiineista. Epäorgaaninen materiaali taas koostuu pääosin fosfaatista ja kalsiumioneista. Näiden lisäksi epäorgaaninen materiaali sisältää myös bikarbonaattia, natriumia, kaliumia, magnesiumia, fluoria, sinkkiä, sitraattia, karbonaattia, bariumia ja strontiumia.

Näistä kahdesta päämateriaalista luun orgaaninen, pääosin kollageenia sisältävä osa, muodostaa tiheän verkoston (Kettunen ym. 2015). Kollageenisyinen verkosto mahdollistaa luun hyvän veto- ja taivutuslujuuden. Luun kovuus ja puristuslujuus taas syntyy mineraalien vaikutuksesta. Kokonaisvaltaiseen luun lujuteen vaikuttavat luukudoksen mikro- ja kollageenirakenne, mineralisaatioaste, aineenvaihduntanopeus ja mikrovauriot yhdessä (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Arviolta luun mineraalitiheys selittää noin 60–80 % luun lujudesta. Kalsium ja fosfaatti ovat luukudoksen pääasialliset mineraalit ja muodostavat valtaosan luukudoksen kuivapainosta (Kettunen ym. 2015). Kalsium- ja fosfaatti-ionit muodostavat kiteytyneitä hydroksiapatiittisia kristalleja (Ca₁₀(PO₄)₆OH)₂), jotka kiinnittyvät soluväliaineen kollageenisistä ja ei-kollageenisistä proteiineista rakentuvaan tukirunkoon (Florencio-Silva ym. 2015).

Luu on mineraalia sitova kudos, jossa esiintyy neljän tyyppisiä soluja: luun reunussoluja, osteosyyttejä, osteoblasteja ja osteoklasteja (Florencio-Silva ym. 2015). Luusoluista 90 % on osteosyyttejä, jotka syntyvät osteoblasteista hautautumalla mineraalin sisään (Baynes ja Dominiczak 2014). Osteoblastit syntyvät luuytimen mesenkymaalisista kantasoluista ja erilaistuvat luuta tuottaviksi soluiksi. Osteoklastit muodostuvat makrofaagi-linjasta ja ovat luuta resorptioivia soluja.

3.2 Luun homeostaasi ja uudismuodostus

Luun uudismuodostus on kompleksinen sykli, joka syntyy osteoblastien osteosyyttien, osteoklastien ja luun reunussolujen yhteisvaikutuksessa (Florencio-Silva ym. 2015). Näiden solujen muodostumista, profiloitumista, erilaistumista ja aktiivisuutta säätelevät paikalliset ja systeemiset tekijät. Luumetaboliaan vaikuttavia paikallisia tekijöitä ovat autokriiniset ja parakriiniset molekyylit kuten luusolujen ja soluväliaineen kasvutekijät, sytokiinit ja prostaglandiinit. Luun homeostaasin tärkeimpiä systeemisiä säätelytekijöitä ovat PTH, glukokortikoidit, androgeenit, estrogeeni, kalsitoniini ja kalsitrioli (D₃).

D- vitamiini (1,25-(OH)₂-D) toimii osteoblastien tumareseptorin kautta ja osallistuu luun mineralisaatioon ja resorptioon epäsuorasti (Aro ym. 2012). 1,25-(OH)₂-D aktivoi osteopontiinin, osteokalsiinin ja alkaalisen fosfataasin muodostumista luumatriksissa.

Lisäkilpirauhashormoni vaikuttaa kalsiumin resorptioon epäsuorasti luuta muodostavien osteoblastien kautta (Aro ym. 2012, Baynes ja Dominiczak 2014). Seerumin alhainen Ca²⁺pitoisuus saa aikaan lisäkilpirauhashormonin vapautumisen, joka edelleen osteoblastien aktivaation välityksellä lisää kalsiumin vapautumista luustosta plasmaan. Seerumin kalsiumpitoisuuden nousu lisää kalsitoniinin vapautumista kilpirauhasesta, joka taas inhiboi osteoklastien aktiivisuutta (Aro ym. 2012).

D- vitamiini (1,25-(OH)₂-D) ja PTH aktivoivat molemmat osteoblastin solukalvolla ilmentyvää RANKL-tekijää, joka edelleen stimuloi osteoklastien muodostusta (Aro ym. 2012). Osteoklastit erittävät vetykloridia ja hydrolyyttisiä etsyymejä, vapauttaen näin mineraaleja luumatriksista.

3.3 Luukudoksen rakenteeseen vaikuttavat ulkoiset tekijät

Luukudos muokkautuu jatkuvasti, vanhaa luuta hajoaa ja uutta muodostuu tilalle (Mustajoki 2019b). Luumassa kasvaa kolmeen kymmeneen ikävuoteen asti, jolloin myös sen lujuus on maksimissaan. Tästä eteenpäin ikäännyttäessä luukudosta hajoaa enemmän kuin sitä ehtii syntyä ja luun lujuus heikkenee. Luustorakenteen tiivisluun ja huokoisemman hohkaluun mikrorakenteen muutokset etenevät eri tahtia

Monilla ravinnon komponenteilla voidaan lisätä luuntiheyttä varhaisessa elämänvaiheessa, sekä vähentää luun heikkenemistä vanhenemisen myötä (Willems ym. 2017). Myös liikunnalla on vaikutuksia luun lujuteen (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Erityisesti tärähtelyä lisäävän liikunnan tiedetään vahvistavan luita.

Estrogeenillä on merkittävä vaikutus luukudoksen homeostasian säätelyssä (Florencio-Silva ym. 2015). Estrogeenitason lasku on pääsyy luuntiheyden heikkenemiseen ja osteoporoosin ilmentymiseen menopausissa. Mekanismi estrogeenin ja luuntiheyden ylläpidon välillä ei ole täysin selvä, mutta estrogeeni näyttää inhiboivan osteoblastien toimintaa ja osteosyyttien apoptoosia.

3.4 Luuntiheyden mittaus

Yleisimmin luuntiheysmittaukseen käytettävä mittausmenetelmä on kaksiennergian röntgenabsorptiometria (Pouresmaeili ym. 2018). Luuntiheysmittaus on ainoa parametri, jonka avulla luun lujutta voidaan kuvata yksityiskohtaisesti ja tarkasti (Figliomeni ym. 2018). Maailman terveysjärjestö WHO on määritellyt osteoporoosin havaitsemisen kultaiseksi standardiksi kaksiennergiaisen röntgenabsorptiometrian (DXA) (World Health Organization 1994).

DXA-mittauksella saatu luuntiheys (g/cm^2) kuvaa luun pinta-alan tiheysarvoa (World Health Organization 1994) ja perustuu kahden eri energiaisen röntgensäteen avulla tehtävään mittaukseen (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Osteoporoosin diagnosoinnissa DXA-mittaus otetaan ensisijaisesti lannerangasta tai reisiluun yläosasta (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018).

Luuston lujuus muodostuu luuntiheyden ja luukudoksen laadun perusteella (Pouresmaeili ym. 2018). WHO on määritellyt kaksi luuntiheyden arvioinnissa käytettävää kriteeriä; T-arvo ja Z-arvo. Z-arvon keskihajonnan (SD) avulla verrataan yksilön luuntiheyttä saman ikäisten ja samaa sukupuolta olevien terveiden viitearvoon. T-arvo kertoo luuntiheyden keskihajonnan (SD) verrattuna nuorten terveiden ihmisten luuntiheyden keskiarvoon.

FRAX-indeksi on WHO:n määrittelemä murtumien riskitekijäanalyysiin käytettävä työkalu (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Sen avulla voidaan laskea arvioitu osteoporoottisten murtumien prosentuaalinen todennäköisyys kymmenen vuoden ajalle. FRAX:in avulla helpotetaan hoitopäätöksen tekoa saadun murtumariskin kokonaisarvion avulla.

3.5 Osteopenia ja osteoporoosi

Osteoporoosi on maailmanlaajuinen luustosairaus, jossa luumassan määrä pienenee ja luukudoksen mikrorakenne heikkenee mineraalimäärän vähentyessä (Akkawi ja Zmerly 2018). Tästä johtuen luun lujuus heikkenee ja murtumariski kasvaa. Osteoporoottisten murtumien yleisiä alueita ovat lonkka, varttinäluun alaosa ja selkäranka (World Health Organization 1994). Osteoporoosin esiasteessa osteopeniassa luuntiheys on pienentynyt ja lujuus jonkin verran alentunut (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018).

WHO:n kriteerien mukaan osteopeniaa edustaa luuntiheyden alenema, jossa tiheys on vähintään 1-2,5 SD kyseistä keskiarvoa alhaisempi ($-2,5 < T\text{-luku} < -1$) (World Health Organization 1994). Osteoporoosiksi luokitellaan tapaukset, joissa luuntiheys on vähintään 2.5 SD alhaisempi ($T \leq -2,5$), verrattuna 20-40-vuotiaiden naisten luun huipputiheyden keskiarvoon. Normaalina luuntiheytenä pidetään T-arvoa ≥ -1 SD ($T \geq -1$) (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018).

Osteoporoosin syntyyn on yhdistetty useita tekijöitä; geneettinen perusta, ympäristö sekä elämäntapatekijät (Figliomeni ym. 2018). Erityisesti riskiin vaikuttavia tekijöitä ovat matala painoindeksi (BMI), liikkumattomuus, tupakointi, D-vitamiinin puute ja alhainen kalsiumin saanti, sekä pitkäaikainen glukokortikoidihoito. Naisilla luuntiheyden menetys kiihtyy erityisesti menopaussissa (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Estrogeenitason lasku on merkittävin tekijä menopaussin aikaisessa luuntiheyden menetyksessä ja osteoporoosissa (Floencio-Silva ym. 2015).

Osteoporoosi voidaan jakaa primääriseen ja sekundääriseen osteoporoosiin (Akkawi ja Zmerly 2018). Primääriseen osteoporoosiin kuuluvat postmenopausaalinen osteoporoosi (tyyppi I) ja vanhuusiän osteoporoosi (tyyppi II). Sekundäärisen osteoporoosin taustalla voidaan nähdä selkeä mekanismi etiologian taustalla. Osteoporoosin synnyn taustalla voi olla vajaaravitsemus, sairaus tai lääkitys kuten glukokortikoidit tai hyperparatyroidismi.

Lääkkeettömiä osteoporoosin hoitomuotoja ovat kaatumisriskin vähentäminen, ravitsemushoito, jossa huomiota kiinnitetään erityisesti D-vitamiinin, kalsiumin ja proteiinin saantiin, liikunnan lisäämiseen ja tupakoimattomuuteen (Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus 2018). Osteoporoosin hoidossa käytetyt lääkkeet voidaan jakaa kahteen ryhmään: antiresorptisiin ja anabolisiin (Akkawi ja

Zmerly 2018). Anaboliset lääkkeet lisäävät luukudoksen muodostumista ja antiresorptiset vuorostaan vähentävät luun hajottamista sekä uudismuodostusta (Pouresmaeili ym. 2018, Akkawi ja Zmerly 2018).

4. KELIAKIA, GLUTEENITON RUOKAVALIOHOITO JA LUUNTIHEYS

Keliakia on hyvin pitkälti tunnettu systeeminen sairaus, jonka pääasiallinen vaikutus kohdistuu ohutsuolen alueelle (Kaukinen ym. 2014). Sairauden klassisessa ilmentymisessä yleisimpiä oireita ovat suolisto-oireet; kuten ripuli, vatsakivut ja imeytymishäiriöt (Kelly ym. 2015). Osa oireista saattaa kuitenkin olla piileviä ja ilmenevät hoitamattomilla potilailla pitkäaikaiskomplikaatioina. Sairauden aiheuttama autoimmuunivaste kohdistuu pääosin ohutsuolen limakalvoon, mutta keliakian merkkejä ja oireita voi ilmetä missä tahansa elimessä tai kudoksessa (Krupa-Kozak 2014).

Keliakialla on nähty olevan yhteys osteopeniaan, osteoporoosiin sekä lisääntyneeseen murtumariskiin (Duerksen ja Leslie 2010). Luuntiheyden muutosten taustalla on monia tekijöitä; ohutsuolen tulehdus, kalsiumin vähentynyt saanti ruokavaliosta, kalsiumin ja D-vitamiinin imeytymishäiriö ja sekundäärinen hyperparatyreoosi.

Keliakian ainoa tehokas hoitomuoto on elinikäinen gluteeniton ruokavalio (Krupa-Kozak 2014). Useat tutkimukset ovat osoittaneet gluteenittoman ruokavalion edesauttavan luun mineraalitiheyden parantumista (Di Stefano ym. 2013, Pantaleoni ym. 2014).

Taulukko 1. Keliakian ja gluteenittoman ruokavalion vaikutuksia luuntiheyteen selvittävät tutkimukset

Viite	Tutkittavat	Kesto	Tutkimusmenetelmät	Tulokset
Larussa ym. 2017	n=64 Naisia=46 Miehiä=18 Keski-ikä=36	~ 6 vuotta (2-33)	Seurantatutkimus GFD (kunnes oireettomia ja vasta-aine negatiivinen) Alussa ja lopussa: BMD (DXA) DMH (pohjukkaissuoli biopsia) Seurantakäyntejä: GFD noudattaminen, BMI ja verinäytteet	Vanhempi ikä ja diagnoosin saaminen vanhemmalla iällä yhteydessä matalaan BMD keliakikoilla Normaali BMD ainoa itsenäinen tekijä yhteydessä DMH GFD huolimatta matalan BMD yleistä (62%) Merkittävää 27 %:lla potilaista, joilla pohjukkaissuolen vaurioita, kaikilla myös matala BMD
Kotze ym. 2016	n=41 Naisia=41 Keski-ikä=46,1	~5 vuotta (1-13)	Retrospektiivinen kohorttitutkimus Aiemman BMD (DXA) datan avulla verrattiin vähentyneen ja normaalin BMD omaavia diagnoosihetkellä. GFD Lopussa toistettiin: BMD (DXA)	Pidempiaikainen hoitamaton keliakia lisäsi osteoporoosin riskiä GFD paransi luumassan määrää lannerangassa, mutta ei ollut riittävä vähentämään osteopenian tai osteoporoosin määrää. Osteoporoottisista potilaista 25 %:lle kehittyi pienenergiaisia murtumia.
M. B. Zanchetta ym. 2017	n=31 Naisia=31 Kontrolliryhmä n=22 Keski-ikä=31,1	1 vuosi	Prospektiivinen pitkäaikaistutkimus GFD + kalsium ja D-vitamiini Alussa ja lopussa: HRpQCT-kuvaus BMD (DXA) Kliininen ja biokemiallinen status (luuntiheyteen liittyviä parametrejä ja IgA-vasta-aineet) Seurantakäyntejä Tuloksia verrattiin terveeseen kontrolliryhmään	Paino ja BMI ↑ Värttinä- ja sääriluun trabekulaarisenluun osuus, tiheys ja paksuus ↑ Kortikaalinen tiheys sääriluussa ↑ Kortikaalinen paksuus värttinä- ja sääriluussa ↓ BMD (DXA) ↑ kaikilla Kalsium- ja 25OHD ↑ selvästi PTH ja C-terminaalinen telopeptidi ↓ GFD avulla tilastollisesti merkittävä parannus trabekulaarisen luun arvoihin
J.R. Zanchetta ym. 2018	n=31 Kontrolliryhmä Keski-ikä=29	3 vuotta	Prospektiivinen pitkäaikaistutkimus Hoitamattomat premenopausaaliset naiset GFD Alussa ja lopussa: HRpQCT-kuvaus BMD (DXA) Kliininen ja biokemiallinen status (luuntiheyteen liittyviä parametrejä ja IgA-vasta-aineet) Tuloksia verrattiin terveeseen kontrolliryhmään.	Diagnoosihetkellä merkittäviä heikentymiä luun mikroarkkitehtuurissa verrattuna kontrolliryhmään GFD jälkeen: Paino, BMI ja 1,25-OH-D ↑ IgA-vasta-aineet ja PTH ↓ BMD (DXA) ↑ Värttinäluun trabekulaarisen- ja kortikaalisen luun mikroarkkitehtuuri ↑ Sääriluun kortikaalinen tiheys ja kokonaistiheys ↑ Sääriluun trabekulaarisenluun osuus, tiheys ja paksuus ↑

(jatkuu)

Viite	Tutkittavat	Kesto	Tutkimus menetelmät	Tulokset
Vilppua ym. 2011	n=35 Naisia=20 Miehiä=15 Keski-ikä=61	1-2 vuotta	Kohorttitutkimus GFD Alussa ja lopussa: BMD (DXA) Ohutsuolibiopsia Kliininen ja biokemiallinen status IgA-vasta-aineet ja HLA-genotyyppi Sairaushistoria, elämän ja ruokavalion laatu sekä oireet	Ohutsuolen limakalvo parantui 26:lla ja IEL tiheys ↓ Punasolujen foolihappo-, B12- ja D-vitamiini ↑ BMD ↑ mekitsevästi Elämänlaatu pysyi muuttumattomana mutta ruuansulatus oireet lievenivät Ennen ja jälkeen GFD pienenergiaisia murtumia taustapopulaatiota enemmän
Pantaleoni ym. 2014	n=169 Naisia=146 Miehiä=23 Keski-ikä=38,9	1 vuosi	Prospektiivinen kohortti GFD vuoden gluteenittoman Alussa: BMD (DXA) Ohutsuolibiopsia Lopussa: BMD (DXA) ja ohutsuoli biopsia vain potilaille, joilla tutkimuksen alussa T<-1	GFD avulla parannus lannerangan ja reisiluun kaulan T-arvoon 76 potilaalla Naisten T-arvoissa tilastollisesti merkittävä ero yli 50 -vuotiaiden ja alle 30 -vuotiaiden ryhmissä Pre- ja postmenopausaalisilla naisilla parannus reisiluun T-arvossa Miesten runsas poisjäänti esti johtopäätökset Naisten ja miesten T-arvoissa ei tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä.
Duerksen ja Leslie 2010	n=376 Naisia=376 >20-vuotiaita Kontrolliryhmä		Kohorttitutkimus, johon valittiin kahden tietokannan kautta 376 tTG/EMA- tai AGA-positiivista hoitamattomaa tutkittavaa, joille tehty DXA enintään 6 kk ennen vasta-ainemäärittystä. Arvioitiin keliakian ja BMD yhteyttä.	TTG/EMA-positiivisilla keliakikoilla tilastollisesti merkitsevä yhteys alhaisempaan BMD ja korkeampi osteoporoosin esiintyvyys kuin verrokeilla AGA-positiivisessa ryhmässä ainoa merkittävästi kontrolliryhmästä eroava arvo oli matalampi BMD (Z-arvo) lonkassa ja reisiluun kaulassa

GFD: gluteeniton ruokavalio, BMD: luun mineraalitiheys, DXA: kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria, DMH: pohjukkaissuolen limakalvon parantuminen, HRpQCT: korkean resoluution perifeerinen kvantitatiivinen laskennallinen tomografia, BMI: painoindeksi, PTH: lisäkilpirauhashormoni, 1,25-OH-D: kalsitrioli, 25OHD: kalsidioli, HLA: ihmisen leukosyyttiantigeeni, IEL: intraepitaalinen lymfosyytti

Sveitsissä tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin luuntiheyden ja pohjukkaissuolen limakalvon parantumisen yhteyttä (Larussa ym. 2017). Tutkimukseen osallistui keliakiadiagnoosin saaneita limakalvovaurion omaavia tutkittavia (n=64), joita seurattiin gluteenittoman ruokavaliohoidon ajan, kunnes potilaan oireet olivat kadonneet ja keliakia vasta-aine tulos oli vakaasti negatiivinen (Larussa ym. 2017). Gluteenittoman ruokavaliohoidon tuli kestää vähintään 2 vuotta. Tutkittavat osallistuivat seurantakäynneille, joilla selvitettiin gluteenittoman ruokavalion noudattamista ja laskettiin potilaan painoindeksi. Tämän lisäksi seurattiin veren kalsium-, D-vitamiini-, PTH-, tTG- ja EMA-vasta-ainepitoisuuksia. Seurantajakson päätteeksi toistettiin samat mittaukset kuin

tutkimusjakson alkuvaiheessa. Pohjukkaissuolinäyte tutkittiin sokkoutetusti käyttäen klassista histopatologista Marsh-luokitusta. Luun mineraalitiheys mitattiin lannerangasta ja reisiluun kaulasta käyttäen standardien mukaista DXA-menetelmää ja WHO:n määrittelemiä kriteereitä T-arvon tulkinnassa. Tuloksien mukaan korkeampi ikä ja keliakiadiagnoosin saaminen vanhuusiällä olivat yhteydessä matalaan luuntiheyteen. Vuorostaan normaali luuntiheys oli ainoa itsenäinen tekijä, joka oli yhteydessä pohjukkaissuolen paranemiseen. Tiukasta gluteenittoman ruokavalion noudattamisesta ja negatiivisesta keliakian vasta-ainetestistä huolimatta matalan luuntiheyden esiintyminen (62 %) keliakia potilailla oli yleistä.

Brasilialainen retrospektiivinen kohorttitutkimus selvitti matalan luuntiheyden esiintyvyyttä, sekä gluteenittoman ruokavalion vaikutusta, keliakiadiagnoosin saaneilla potilailla (n=41) (Kotze ym. 2016). Ensimmäisen DXA-mittaus tulosten perusteella verrattiin tutkimusryhmän osteoporoottisten ja normaalin luuntiheyden omaavien potilaiden jo aikaisemmin kerättyä dataa toisiinsa. Alkututkimuksen DXA-mittauksen perusteella voitiin osoittaa tilastollisesti merkittävä yhteys hoitamattoman sairauden keston ja osteoporoosin välillä. Potilaita seurattiin keskimäärin viisi vuotta, jonka aikana tutkittavat noudattivat gluteenitonta ruokavaliota ja kävivät seurantatutkimuksissa. Seurantajakson päätteeksi DXA-mittaus toistettiin. T- ja Z-arvoja sekä luumassan määrää verrattiin alkumittauksen tuloksiin. Gluteeniton ruokavalio paransi luumassan määrää pääosin lannerangassa, mutta ei ollut riittävä vähentämään osteopenian tai osteoporoosin esiintyvyyttä tutkittavilla. Molempien DXA-mittausten yhteydessä käytettiin myös FRAX-arviointimenetelmää viiden vuoden murtumariskin ennustamiseen. Tutkimuksen aikana 5 (12,1 %) potilasta saavutti menopaussin ja osteoporoottisista potilaista 30 %:lle kehittyi pienienergiaisia murtumia. Huomionarvoista tutkimustuloksissa oli, että isolla osalla keliakia potilaista oli matala luuntiheys, tosin tutkimusjoukon keski-ikä oli suhteellisen korkea.

Argentiinalaisessa tutkimuksessa arvioitiin luun mikroarkkitehtuurisia muutoksia yhden vuoden gluteenittoman ruokavaliohoidon jälkeen (M. B. Zanchetta ym. 2017). Tutkimus on osa viiden vuoden seurantatutkimusta. Tutkittava kohortti koostui juuri diagnosoiduista premenopausaalisista naisista (n=31), joille tehtiin varttinä- ja sääriluun HRpQCT-kuvaus, paikallinen luuntiheysmittaus ja biokemiallisia testejä ennen ja jälkeen ruokavaliohoitoa. Tutkimuksen sisäänotossa ja seurantakäynneillä tehtiin kliinisiä arviointeja, kartoitettiin luuntiheyteen vaikuttavat riskitekijät sekä arvioitiin ruokavalion noudattaminen ja riittävän kalsiumin- ja D-vitamiinin saanti. Hoitojakson jälkeisiä tuloksia verrattiin kohorttia vastaavaan terveeseen kontrolliryhmään. Tutkimustulosten mukaan tutkittavien paino ja BMI nousivat, sekä varttinä- ja sääriluun trabekulaarinen tiheys,

trabekulaarisen luun osuus ja paksuus paranivat kaikki tilastollisesti merkittävästi ensimmäisestä mittauskerrasta. Kortikaalinen tiheys kasvoi vain sääriluussa, kun taas kortikaalinen paksuus väheni varttinä- ja sääriluissa. DXA-mittauksella määritetty luuntiheys parani kaikilla mittausalueilla (lanneranka, reisiluun kaula ja varttinäluun alaosa). Parannuksista huolimatta useat parametrit olivat edelleen matalampia keliakikoilla kuin terveillä kontrolleilla. Gluteenittomalla ruokavaliohoidolla sekä ruokavalion täydentämisellä kalsium- ja D-vitamiini lisillä saatiin aikaan tilastollisesti merkittävä parannus trabekulaarisen luun mitattuihin parametreihin. Seerumin kalsium- ja 25OHD-konsentraatio nousivat selvästi ja päinvastoin PTH ja C-termiinalinen telopeptidi laskivat. TTG IgA oli ainoa tekijä, jolla oli tilastollisesti merkittävä korrelaatio luuston mikroarkkitehtuuristen parametrien kanssa.

Prospektiivisen Argentiinalaisen pitkittäistutkimuksen toisessa osuudessa, tutkittiin hoitamattomien premenopausaalisten naisten (n=31) 3 vuoden gluteenittoman ruokavalion vaikutuksia luun mikroarkkitehtuuriin (J. R. Zanchetta ym. 2018). Keliakiadiagnoosin yhteydessä potilailta oli arvioitu kliininen ja biokemiallinen status (seerumin 1,25-OH-D-vitamiinipitoisuus ja PTH) seerumista mitattavat keliakia vasta-aineet (IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet). Luuntiheys mitattiin DXA-menetelmällä varttinäluun alaosasta, reisiluun kaulasta ja lannerangasta. Luun mikroarkkitehtuuri määriteltiin HRpQCT-kuvauksen avulla varttinä- ja sääriluusta. Tutkittavat noudattivat gluteenitonta ruokavaliota kolmen vuoden ajan, jonka jälkeen toistettiin diagnoosin yhteydessä tehdyt tutkimukset. Tutkimustulosten mukaan mikroarkkitehtuuriset parametrit olivat keliakikoilla merkitsevästi heikentyneitä diagnosointihetkellä, verrattuna terveisiin kontrolleihin. Kolmevuotisen seurantajakson jälkeen tutkittavien paino, BMI ja seerumin 1,25-OH-D-vitamiinitaso olivat nousseet, kun taas IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet ja PTH-tasot olivat laskeneet merkitsevästi. Luuntiheys oli suurentunut sekä varttinäluun trabekulaarisen- ja kortikaalisen luun mikroarkkitehtuuri oli merkitsevästi parantunut. Sääriluun kortikaalisessa tiheydessä ja kokonaistiheydessä merkitsevä parannus. Myös trabekulaarisen luun osuus, tiheys, paksuus ja oli tapahtunut tilastollisesti merkitsevä parannus.

Suomalaisessa tutkimuksessa mukana oli 35 yli 50-vuotiasta keliakikkoa (Vilppula ym. 2011). Potilaat olivat osallistuneet keliakian joukkoseulontatutkimukseen ja diagnoosi oli vahvistettu ohutsuolibiopsian avulla. Tutkimuksen alussa ja lopussa kartoitettiin potilaiden sairaushistoria, elämän- ja ruokavalion laatu sekä potilaan oireet. Potilailta otettiin ohutsuolibiopsia, määriteltiin HLA-genotyyppi ja tutkittiin seerumin IgA-vasta-aineet. Luuntiheys mitattiin DXA-menetelmällä lannerangasta ja reisiluun kaulasta (T- ja Z-arvo). Ravitsemustilaa arvioitiin ravitsemusterapeutin

haastattelun, painoindeksin ja laboratorioparametrien perusteella. Tutkittavilta mitattiin veren A-, B-12, D-25 ja E-vitamiinien konsentraatiot sekä hemoglobiinin, ferritiinin, seerumin raudan, punasolujen foolihapon, ionisoidun kalsiumin ja fosfaatin tasot. Tutkimustulokset osoittivat gluteenittoman ruokavalion hyödyttävän potilaita. Yhden vuoden jälkeen kaikilla biopsian toistaneilla tutkittavilla (n=26) ohutsuolen limakalvo oli parantunut ja intraepitaalisten lymfosyyttien tiheys oli laskenut merkitsevästi. Punasolujen foolihappo-, B12- ja D-vitamiinitasot olivat nousseet tilastollisesti merkitsevästi. Jo ennen tutkimusta keliakiaa sairastavilla oli ollut pienienergiisiä murtumia suhteessa enemmän kuin taustapopulaatiolla. Luun mineraalitiheys kuitenkin parani merkitsevästi gluteenittoman ruokavalion aikana. Tutkimuksen mukaan potilaiden elämänlaatu pysyi muuttumattomana, mutta ruuansulatuskanavan oireet lievenivät.

Italialaiseen prospektiiviseen kohorttitutkimukseen otettiin mukaan 169 juuri diagnosoitua keliakiapotilasta, joilla standardien mukainen tautiluokitus oli Marsh III-astetta (Pantaleoni ym. 2014). Ennen yhden vuoden gluteenittoman ruokavaliohoitajakson aloittamista tutkittavilta otettiin ohutsuolibiopsia sekä mitattiin luuntiheys DXA-menetelmällä. DXA-mittaus toteutettiin WHO:n Golden Standard ohjeistuksen mukaisesti lannerangasta ja reisiluun kaulasta. Vuoden mittaisen ruokavaliohoidon jälkeen, potilaille, joilla T-arvo oli diagnoosin aikaan ollut <-1 , toistettiin DXA-mittaus ja ohutsuolibiopsia. Tutkimustulosten mukaan yhden vuoden gluteenittomalla ruokavaliolla oli tilastollisesti merkittävä vaikutus 76 potilaan lannerangan ja reisiluun kaulan keskimääräiseen luun mineraalitiheyden T-arvoon. Naisten molemmissa T-arvoissa oli tilastollisesti merkittävä ero yli 50 -vuotiaiden ja alle 30 -vuotiaiden ryhmissä. Pre- ja postmenopausaalisilla naisilla gluteeniton ruokavalio indusoi tilastollisesti merkittävän parannuksen reisiluun T-arvossa. Miesten kohdalla runsas tutkimuksesta poisjäänti esti johtopäätösten tekemisen, kuitenkin naisten ja miesten mitattujen lannerangan ja reisiluun kaulan T-arvoissa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä. Tutkimuksen perusteella yhden vuoden gluteeniton ruokavalio johti luumassan lisääntymiseen. Naisilla ja yli 30 -vuotiailla miehillä havaittiin esiintyvän enemmän matalaa luuntiheyttä.

Kanadalaisessa tutkimukseen otettiin 376 yli 20-vuotiasta naista, joilla keliakian vasta-ainetutkimus oli ollut positiivinen ja tutkittavat olivat käyneet luuntiehysmittauksessa enintään kuusi kuukautta sitten (Duerksen ja Leslie 2010). Tutkittavat valittiin ja tutkimustietoa haettiin Manitoban provinssin kahdesta tietokannasta. Tietokannat sisälsivät tutkimustuloksia keliakian vasta-aine testeistä sekä DXA-menetelmällä tehdyistä luuntiheysmittauksista. Luuntiheyttä arvioitiin suhteessa tTG-/EMA- ja AGA-seropositiivisuuteen ja tuloksia verrattiin tutkimusryhmää vastaavaan kontrolliryhmään.

DXA-menetelmällä tehdyt tiheysmittaukset tehtiin lannerangasta, reisiluun yläpään luu-ulokkeesta, -kaulasta ja lonkasta. Tutkimustulosten mukaan tTG/EMA-positiivisilla keliakikoilla oli tilastollisesti merkitsevästi alhaisempi luuntiheys kaikissa DXA-mittaus arvoissa, kuin kontrolliryhmän seronegatiivisilla verrokeilla. Tässä samassa tTG/EMA-positiivisessa ryhmässä myös osteoporoosin esiintyvyys oli tilastollisesti merkittävästi yleisempää, kuin kontrolliryhmällä. AGA-positiivisessa tutkittavien ryhmässä, ainoa merkittävästi kontrolliryhmän tuloksista eroava arvo oli matalampi luuntiheys (Z-arvo) lonkassa ja reisiluun kaulassa.

5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää diagnosoidun keliakian sekä vähintään vuoden kestävästä gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutusta luuntiheyteen. Kirjallisuuskatsauksen aineistona käytetyt tutkimukset oli rajattu koskemaan pääosin aikuisväestöstä. Kirjallisuuskatsauksen tutkimusnäytön perusteella keliakian voidaan nähdä olevan yhteydessä heikentyneeseen luuntiheyteen (Duerksen ja Leslie 2010, Larussa ym. 2017). Gluteenittoman ruokavalion aikana useat tutkimukset osoittivat luuntiheyden paranevan hoitajakson seurauksena (Vilppula ym. 2011, M. B. Zanchetta ym. 2017, J. R. Zanchetta ym. 2018), mutta tutkimustulokset olivat vaihtelevia sen suhteen, miten merkittäviä muutoksia ruokavaliolla saatiin aikaan. Vaihtelevat tulokset gluteenittoman ruokavalion kyvystä normalisoida luuntiheys ovat pitkälti yhteydessä jo aiemmin tuotettuihin aikuisväestöstä koskeviin tutkimuksiin. Gluteenittomalla ruokavaliolla saadaan aikaan luuntiheyden parantuminen, mutta muutos ei ole ollut riittävä normalisoimaan luuntiheyttä täysin (Valdimarsson ym. 1996, McFarlane ym. 1996).

Kirjallisuuskatsauksen tutkimustulosten perusteella hoitamaton keliakia oli selkeästi yhteydessä heikentyneeseen luuntiheyteen. Kotze ym (2016) osoittivat tutkimuksessaan 85,3 %:lla hoitamattomasta keliakiaa sairastavista esiintyvän heikentynettä luuntiheyttä. Potilaista 56,1 %:lla oli osteopenia- ja 29,2 %:lla osteoporoosidiagnoosi. Pantaleoni ym. (2014) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa vähentynyttä luuntiheyttä esiintyi diagnoosihetkellä 58 %:lla tutkittavista. Osteopeniaa esiintyi näistä 37 %:lla ja osteoporoosia 21 %:lla. Tutkimustulokset ovat vastaavia aiemman tutkimusnäytön kanssa, joiden mukaan vähentynyttä luuntiheyttä esiintyy keskimäärin 2/3 diagnosoiduista keliakikoista (Kemppainen ym. 1999a, Meyer ym. 2001). Yleisesti heikentynettä luuntiheyttä esiintyy keskimäärin 40 %:lla väestöstä (Lucendo ja García-Manzanares 2013).

Riskitekijöitä matalaan luuntiheyteen diagnosoidun keliakian yhteydessä olivat korkeampi ikä ja keliakiadiagnoosin saaminen vanhuusiällä (Larussa ym. 2017). Matalan luuntiheyden nähtiin olevan yleisempää naisilla ja yli 30 -vuotiailla miehillä (Pantaleoni ym. 2014). Tutkimustulokset viittaavat luukudoksen uudismuodostuskyvyn heikentymiseen vanhuusiällä. Keliakiadiagnoosin saaneiden potilaiden korkeamman iän on nähty korreloivan heikentyneeseen luuntiheyteen myös esimerkiksi Vladimarssoni ym. (1996) aikaisemmin tuotetussa tutkimuksessa, eikä ilmiö sinänsä ole uusi. Naisten korkeampaa riskiä taas oletettavasti selittää estrogeenitason muutokset menopaussissa, sillä estrogeenitason laskun on todettu vaikuttavan naisten luun uudismuodostukseen merkitsevästi.

Useat kirjallisuuskatsauksen tutkimukset ovat osoittaneet gluteenittoman ruokavalion edesauttavan luun mineraalitiheyden parantumista (Vilppula ym. 2011, Pantaleoni ym. 2014, M. B. Zanchetta ym. 2017, J. R. Zanchetta ym. 2018). Luuntiheyden parantumisesta huolimatta gluteeniton ruokavalio ei kuitenkaan riittänyt normalisoimaan keliakikkojen luukudoksen häiriötä täysin vaan suurin osa luun mikroarkkitehtuuria (M. B. Zanchetta ym. 2017) ja luuntiheyttä kuvaavista parametreistä olivat kuitenkin edelleen tervettä verrokkiväestö alhaisempia ruokavalioidosta huolimatta (Kotze ym. 2016, Larussa ym. 2017, M. B. Zanchetta ym. 2017). Tutkimustulokset ovat linjassa useampien aikaisemmin tuotettujen yhdestä kolmeen vuoteen kestäneiden seurantatutkimusten kanssa, joissa gluteenittoman ruokavalion on osoitettu tehostavan luuntiheyden palautumista, mutta ei ole yksinään ollut riittävä normalisoimaan luuntiheyttä (González ym. 1995, Bai ym. 1997, Kempainen ym. 1999b).

Luuntiheyden täydellisestä palautumisesta aikuisilla on kuitenkin myös ristiriitaisia tuloksia. Kempainen ym.(1999b) ovat osoittaneet pitkittäistutkimuksessaan luuntiheyden normalisoituvan aikuisilla noin 5 vuoden aikana. Vastaavia tuloksia luuntiheyden palautumisesta on saatu pääsoin nuoria koskevissa tutkimuksissa (Mora ym. 1998). Luuntiheyden uudismuodostuksen on osoitettu olevan tehokkaampaa nuorilla, joilla luumassa ei ole vielä saavuttanut maksimia vaan kasvaa edelleen (Mora ym. 1993). On otettava huomioon, että tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimusten tutkimusväestöt koostuivat pääsoin keski-ikästään yli 30-vuotiaista tutkittavista, mikä oletettavasti vaikuttaa luuntiheyden palautumiskykyyn. Kirjallisuuskatsauksen seurantatutkimukset vaihtelivat kestoltaan yhdestä kuuteen vuoteen ja osoittivat kuitenkin toisiaan tukevasti matalan luuntiheyden olevan gluteenittomasta ruokavaliosta huolimatta yleisempää keliakikoilla, kuin terveellä verrokkiväestöllä (Kotze ym. 2016, Larussa ym. 2017, M. B. Zanchetta ym. 2017).

5.1 Tutkimusmenetelmät

Tutkimuksia keliakian ja gluteenittoman ruokavalion yhteyksistä luuntiheyteen aikuisväestöllä on tehty jonkin verran. Sen vuoksi tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimussisältö on rajattu koskemaan ainoastaan 10 vuoden sisällä julkaistuja tutkimuksia. Uusimpien tutkimustulosten lisäksi myös yli 10 vuotta vanhojen tutkimusten käyttäminen olisi voinut tuoda hyödyllistä lisäarvoa katsaukseen.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimukset olivat pääosin prospektiivisiä seurantatutkimuksia, joissa seurattiin samoja tutkittavia säännöllisin väliajoin. Kohorttitutkimus käy hyvin prospektiivisiin tutkimuksiin, joissa halutaan selvittää altisteen, tässä kirjallisuuskatsauksessa gluteenittoman ruokavaliohoidon aiheuttamia muutoksia luuntiheyteen. Seurantatutkimuksen avulla voidaan määritellä ilmaantuvuutta, korrelaatioita ja syy-seuraussuhteita. Tutkimusasetelman ja -menetelmien on tarkoituksenmukaista vastata asetettuun tutkimushypoteesiin mahdollisimman hyvin.

Useimmissa tutkimuksissa tutkimushenkilöt olivat vasta diagnosoituja keliakikkoja, jolloin gluteenittoman ruokavalion vaikutuksia pystyttiin seuraamaan hoitojakson alusta asti. Alkututkimuksen avulla saatiin tietoa hoitamattoman keliakian vaikutuksista luuntiheyteen. Tutkimukset painottuvat pääosin kohtuullisen lyhyisiin seurantatutkimuksiin, eivätkä siis vastaa gluteenittoman ruokavalion pitkän aikavälin vaikutuksista luuntiheyteen.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa tutkimushenkilöinä oli enimmäkseen naisia. Naisten suurempi määrä tutkimushenkilöinä saattaa johtua keliakian suuremmasta prevalenssista naisväestöllä. Kaksi kolmasosaa suolisto-oireisista keliakiatapauksista on naisia (Mustajoki 2019a). Tutkimustulokset eivät ole täten yleistettävissä koskemaan molempia sukupuolia, jos toinen näistä on selkeämmin edustettu tutkimuksissa.

5.2 Tutkimustulosten hyödyntäminen

Tutkimustulosten perusteella keliakian ja gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutuksista aikuisväestön luuntiheyteen tarvitaan monimuotoisempaa tutkimustietoa lyhyiden kohorttitutkimuksien lisäksi. Gluteenittoman ruokavalion yhteyttä luuntiheyden yhteyksiin olisi hyödyllistä tutkia tarkkojen luun uudismuodostuksen markkereiden kautta sekä systeemisten tulehdustekijöiden kautta. Useat kirjallisuuskatsauksen tutkimukset ovat osoittaneet ohutsuolen

limakalvon parantuvan gluteenittoman ruokavalion vaikutuksesta (Vilppula ym. 2011, Larussa ym. 2017). Minkä perusteella voi ajatella muilla vähentyntä luuntiheyttä selittävillä tekijöillä, kuin limakalvovauriosta johtuvilla, olevan merkitsevämpi rooli luukudoksen toimintahäiriössä.

Tutkimustulokset ovat kohdistuneet monissa tutkimuksissa melko pieniin homogeenisiin tutkimusotteisiin, mikä vaikuttaa tutkimusten yleistettävyyteen. Tämän kirjallisuuskatsauksen mukaan voidaan kuitenkin todeta iäkkäämpien ja vanhemmalla iällä diagnoosin saaneiden sekä naisväestön olevan korkeammassa riskissä heikentyneelle luuntiheydelle ja täten kohonneelle murtumariskille. Tutkimustulosten perusteella tähän riskiryhmään kuuluvien potilaiden kohdalla luuntiheyden mittaaminen, välittömästi keliakiadiagnoosin yhteydessä, voisi nopeuttaa poikkeuksellisten luuntiheysarvojen noteeraamisen ja täten asianmukaisen hoidon aloittamista.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Keliakian luuntiheyden häiriön taustalla tiedetään olevan monia systeemisiä ja paikallisia tekijöitä, jotka vaikuttavat luun uudismuodostukseen. Ohutsuolen tulehduksen ja villusatrofiasta johtuvan kroonisen ravintoaineiden imeytymishäiriön, sekä paikallisen ja systeemisen tulehduksen on esitetty vaikuttavan luuvaurion syntyyn. Mekanismi etiologian taustalla ei kuitenkaan ole vielä täysin ymmärretty.

Heikentynyt luuntiheys on yleinen löydös uusilla hoitamattomilla keliakiapotilailla. Sekundäärinen osteopenia ja osteoporoosi ovatkin keliakialle tyypillisiä murtumariskiä lisääviä liitännäissairauksia, joiden on osoitettu olevan yhteydessä potilaan ikään ja diagnoosin saantiin vanhemmalla iällä.

Gluteeniton ruokavaliohoito mahdollistaa ohutsuolen limakalvon paranemisen ja keliakia vastaa-aineiden laskun. Näillä muutoksilla on yhteys luun uudismuodostusta kuvaaviin markkereihin; D-vitamiini ja lisäkilpirauhashormoni, jotka normalisoituivat suurimalla osalla potilaista. Tutkimusten mukaan gluteenittoman ruokavalion avulla saadaan vahvistettua heikentyntä luuntiheyttä, mutta useat luun mikroarkkitehtuuria ja tiheyttä kuvaavat parametrit jäävät kuitenkin keliakikoilla terveitä kontrolleja alhaisemmiksi. Pelkän ruokavaliohoidon avulla ei siis yleensä saada luuntiheyttä täysin normalisoitua.

Tämän kirjallisuuskatsauksen mukaan vaikuttaa siltä, että keliakiapotilailla on kohonnut riski luuntiheyden häiriöihin. Osteopenian ja osteoporoosin esiintyvyys hoitamattomilla ja hoidetuilla

keliakikoilla pysyi tervettä verrokkiväestöä korkeampana. Gluteenittoman ruokavalion avulla saatiin aikaan luuntiheyden paraneminen, mutta ei täydellistä normalisoitumista. Aikuisväestöä koskevia pitkittäistutkimuksia tarvitaan lisää, jotta käsitys gluteenittoman ruokavalion pitkäaikaisista vaikutuksista luuntiheyteen tarkentuisi. Myös syvällisempiä selvityksiä gluteenittoman ruokavaliohoidon vaikutuksista, luuntiheyden häiriön taustalla oleviin mekanismeihin, tarvitaan lisää kokonaisuuden paremmaksi ymmärrettävyydeksi. Taustalla olevien mekanismien yksityiskohtaisemman ymmärtämisen avulla voitaisiin ennaltaehkäistä luuntiheyden poikkeuksellista heikentymistä ja murtumariskin kasvamista, sekä tehostaa luun mineraalitiheyden palautumista keliakiaa sairastavalla aikuisväestöllä.

LÄHTEET

LÄHTEET

Agarwal S, Kovilam O, Zach TL, Agrawal DK. Immunopathogenesis and therapeutic approaches in pediatric celiac disease. *Expert Review of Clinical Immunology* 2016;12:857-869.

Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints* 2018;6:122-127.

Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Duodecim 2012.

Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Boerr LA, Mauriño E. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:157-164.

Baynes JW, Dominiczak MH. Medical biochemistry. Saunders Elsevier 2014.

Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, Chioda C, Albarello L, Bartolini D, Donato F. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838-843.

De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Frontiers in medicine* 2017;4:137.

Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013;5:4786-4799.

Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol* 2010;24:103-107.

Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:948-958.

Florencio-Silva R, Sasso, Gisela Rodrigues da Silva, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int* 2015;2015:421746.

Freeman HJ. Role of biopsy in diagnosis and treatment of adult celiac disease. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* 2018;11:191.

Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *世界胃肠病学杂志: 英文版* 2016;22:8472-8479.

González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* 1995;16:231-234.

Kaukinen K, Lindfors K, Mäki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:36-44.

Keliakia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiayhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi08001#NaN.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi08001#NaN> (luettu Apr 15, 2019).

Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2015;148:1175-1186.

Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999a;24:249-255.

Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, Kosma V-, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999b;25:355-360.

Kettunen R, Leppäluoto J, Lätti S, Rintamäki H, Vakkuri O, Vierimaa H. Anatomia ja fysiologia : rakenteesta toimintaan. Helsinki: Sanoma Pro Oy 2015.

Kotze LMS, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:84-88.

Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014;30:16-24.

Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2012;22:639-660.

Larussa T, Suraci E, Imeneo M, Marasco R, Lizza F. Normal Bone Mineral Density Associates with Duodenal Mucosa Healing in Adult Patients with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2017;9:.

Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:154-162.

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KEA, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.

McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut* 1996;39:180-184.

Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:112-119.

Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67:477-481.

Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993;57:224-228.

Mustajoki P. Keliakia - Lääkärikirja Duodecim2019a. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00026 (luettu Apr 15, 2019).

Mustajoki P. Osteoporoosi (luukato) - Lääkärikirja Duodecim 2019b. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00053 (luettu Apr 9, 2019).

Ojaniemi M, Kokkonen J, Karttunen TJ. Ohutsuoliimmunologisena elimenä. *Läketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2002;118:2297-2304.

Ontiveros N, Hardy MY, Cabrera-Chavez F. Assessing of Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology Research and Practice* 2015;2015:.

Ortiz C, Valenzuela R, Lucero A Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Revista chilena de pediatria* 2017;88:417.

Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim2018. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi24065> (luettu Apr 15, 2019).

Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, Sapone N, Isaia GC, Di Stefano M, Astegiano M. Bone Mineral Density at Diagnosis of Celiac Disease and after 1 Year of Gluten-Free Diet. *TheScientificWorldJournal* 2014;2014:173082.

Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:2029-2049.

Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:38.

Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.

Rybicka I. The Handbook of Minerals on a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2018;10:1683.

Salmi T, Lindfors K, Kurppa K, Kaukinen K. Keliakia. *Duodecim* 2017;1681-1688.

Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, Di Stefano M, Isaia GC. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35-43.

Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut* 1996;38:322-327.

Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition* 2016;35:1236-1241.

Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, Luostarinen M, Laurila K, Mäki M, Collin P. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2011;11:136.

Willems H, van den Heuvel E, Schoemaker R, Klein-Nulend J, Bakker A. Diet and Exercise: a Match Made in Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:555-563.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. WHO technical report series 1994;.

Zanchetta JR, Zanchetta MB, Costa AF, Longobardi V, Mazure R, Silveira F, Temprano MP, Vázquez H, Bogado C, Niveloni SI, Smecuol E, Moreno ML, González A, Mauriño E, Bai JC. Improved Bone Microarchitecture in Patients With Celiac Disease After 3 Years on a Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:774-775.

Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Longarini G, Mazure RM, Moreno ML, Vázquez H, Silveira F, Niveloni S, Smecuol E, de la Paz Temprano, María, Massari F, Sugai E, González A, Mauriño EC, Bogado C, Zanchetta JR, Bai JC. Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017;32:135-142.