

Deficiencia de micronutrientes y enfermedad celíaca en pediatría

Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics

Dra. Gladys Guevara Pacheco^{a,b}, Dr. Eduardo Chávez Cortés^{a,b} y Prof. Dr. Carlos Castillo-Durán^a

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) parece estar cambiando en su clínica, desde formas diarreicas con desnutrición hasta aquellas con clínica más silente y más tardía. La enteropatía de la EC ocurre con malabsorción de macro- y micronutrientes, que incluyen Fe, Zn, Cu, folato, Ca, vitaminas E, D, B12 y B6, con mecanismos de transporte alterados. La anemia ferropriva se ha descrito en EC como única manifestación o como la manifestación extraintestinal más frecuente. La deficiencia de Zn es frecuente en EC, asociada a un retraso de crecimiento y alteraciones inmunitarias. La malabsorción intestinal puede comprometer la absorción de vitamina D, aunque su aporte dietario es responsable solo del 20% de las concentraciones séricas, por lo que lo importante es la exposición dérmica al sol. La causa de deficiencia de vitamina B12 en EC es desconocida; debe considerarse ante alteraciones neurológicas y hematológicas. La deficiencia de Cu se ha descrito de preferencia en celíacos adultos. Se concluye que, en el seguimiento de la EC, debiera estudiarse periódicamente la deficiencia de micronutrientes por sus consecuencias a largo plazo; debe sospecharse una EC ante signos clínicos no explicados de deficiencia de micronutrientes.

Palabras clave: enfermedad celíaca, micronutrientes, deficiencias, niños.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is apparently changing in its clinical presentation, from chronic diarrhea and malnutrition to a silent clinic at older ages. The basal enteropathy of CD induces macro- and micronutrient malabsorption. Described micronutrient deficiencies in CD include: Fe, Zn, Cu, folate, Ca, vitamin E, D, B12 and B6, with complex transporter mechanisms altered. Ferroperenic anemia has been described in CD as the exclusive sign and the most common extraintestinal sign. Zn deficiency is frequent in CD, associated with growth delay and immune alterations. Even though the main basis for vitamin D metabolic status is the activation of subdermal vitamin precursors by sun-UVB rays, the small bowel compromise may affect activity and vitamin D absorption. Pathophysiology of vitamin B12 deficiency in CD is unknown; it must be suspected in CD patients presenting neurological and haematological alterations. Copper deficiency has been described mainly in adult CD patients. Micronutrient deficiencies should be periodically studied through the CD follow-up; celiac disease must be studied if

clinical signs of micronutrient deficiencies are diagnosed.

Key words: celiac disease, micronutrients, deficiencies, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.457>

INTRODUCCIÓN

Las formas clínicas de enfermedad celíaca (EC) tienen en común una enteropatía con malabsorción de macro y micronutrientes. Experiencias clínicas en países desarrollados y en Latinoamérica muestran un cambio en décadas recientes en su forma de presentación, desde formas con diarrea grave y compromiso nutricional hasta formas atípicas con compromiso absortivo más sutil de macro- y micronutrientes, incluso en las edades adultas.¹ La mejoría en las tasas de lactancia materna, la disminución de la desnutrición calórico-proteica y de la enteropatía ambiental en las comunidades latinoamericanas, junto con mejores instrumentos de tamizaje y cambios en la edad al momento del diagnóstico, podrían explicar parte de estos cambios en la EC.²

Está demostrado el componente genético en la expresión de la EC; sin embargo, sus diferentes formas clínicas nos deben hacer pensar en la participación de otros componentes asociados (factores epigenéticos); por ejemplo, el aparente mayor riesgo de aparición más precoz de la enfermedad si el nacimiento fue por cesárea versus el parto vaginal.³

Las deficiencias nutricionales en EC se pueden deber a dos causas: como resultado de la malabsorción intestinal o de la dieta sin gluten. Varios factores influyen en este riesgo

a. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

b. Unidad de Gastroenterología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Correspondencia:
Prof. Dr. Carlos Castillo-Durán:
ccastd@med.uchile.cl

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-7-2014
Aceptado: 11-7-2014

de deficiencias: localización y grado de daño del intestino delgado, grado de malabsorción, tiempo de evolución previo al diagnóstico, mala adherencia a la dieta sin gluten.⁴

Debido al daño intestinal proximal, se han descrito deficiencias de micronutrientes Fe, Zn y Ca. Si se afecta el intestino más difusamente, se puede producir malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y también de vitaminas B12 y B6, Se y Cu.⁵

La presentación clásica de EC consiste principalmente en la presencia de síntomas digestivos. En las formas con presentación atípica, los síntomas digestivos son mínimos o no aparentes; en algunos casos, la anemia o talla baja sugieren una malabsorción prolongada.^{2,5}

Un estudio reciente analizó el estado nutricional de Fe, Cu y Zn en niños con diferentes formas de EC y si las concentraciones séricas de estos minerales diferenciaban las formas típicas y atípicas de EC. Se observó deficiencia de estado nutricional de estos micronutrientes, pero sin diferencias entre ambas formas.^{5,6}

En las formas silentes de EC, se ha llegado al diagnóstico en hasta un 50% de ellos por el hallazgo de deficiencia de uno o más micronutrientes. No hay hasta ahora claridad respecto a la fisiopatología que explique por qué en algunos casos se puede afectar la nutrición de un solo micronutriente y en otros de varios micronutrientes. Algunas hipótesis sugieren que puede estar dado por el efecto deletéreo del gluten más allá de la mucosa intestinal.

A continuación, se analizan las principales deficiencias de micronutrientes comunicadas.

Deficiencia de hierro

La absorción de hierro está asociada a las formas químicas que van en la alimentación: hierro HEM (ej., en carnes), ferritina no HEM (ej., en legumbres) y hierro como sales en suplementos (ej., sulfato, EDTA). Cada forma química requiere de transportadores de membrana específicos en el enterocito (*Tabla 1*); a ellas, se agrega la ferroportina, proteína responsable de la salida de Fe hacia la sangre, y la hepcidina, hormona

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca según diferentes estudios y asociación con deficiencia de micronutrientes

Micronutriente	Mecanismo de absorción	% absorbido del aporte
Hierro	Transportadores: MT1 PCFT/HCP-1 CDER Ferroportina-hepcidina	Sales de Fe ≤ 10% Fe HEM 30% Fe ferritina no HEM < 5% Salida de Fe del enterocito
Zinc	ZnT; SLC-ZIP	20-30%
Cobre	Ctr1; DMT1	40-60%
Vitamina D	Sales biliares Difusión pasiva	40-60%
Vitamina E	Sales biliares, difusión pasiva SR-BI	10-79%
Ácido fólico	hRFC y PCFT, transporte activo (como mono o poliglutamato), yeyuno	60% o más
Vitamina B12	Proteína R (haptocorrina) y factor intrínseco gástrico Transcobalamina II en íleon distal	≥ 60%

PCFT: proton-coupled folate transporter-HEM carrier proteína [transportador de folato acoplado a proton-proteína transportadora de HEM]; DMT1: metalotioneína; CDER: receptor de endocitosis dependiente de clatrina; ZnT: transportador de Zn; SLC39-ZIP: solute carrier 39 [transportador de soluto 39]; SLC31-Ctr1: solute carrier 31 [transportador de soluto 31], transportador de Cu 1; SR-BI: Scavenger Receptor class B type I [receptor basurero clase B tipo I]; hRFC: transportador de folatos reducido.

encargada de la regulación de la ferroportina. Cada uno de estos transportadores, a su vez, tiene varias proteínas intracelulares que participan de su regulación y recién se están estudiando los mecanismos y la velocidad que desembocarán en una anemia ferropriva.^{7,8}

La deficiencia nutricional de Fe sigue siendo prevalente en muchas comunidades del mundo, en especial en aquellas más pobres. Los países con buen desarrollo socioeconómico tienen baja prevalencia de anemia por deficiencia de Fe, mínima desnutrición proteico-energética, baja prevalencia de bajo peso al nacer, alimentaciones con buen contenido de Fe (carnes y pescados) y uso generalizado de fórmulas fortificadas u otros alimentos fortificados. La prevalencia de deficiencia de Fe para lactantes fluctúa entre 5 y 10% en esos países y hasta 30-40% en comunidades con menor desarrollo.^{9,10} Las consecuencias de la deficiencia de Fe están principalmente en la esfera neurológica, con alteraciones de integración sensorial y velocidad de procesamiento de la información, del afecto, de la capacidad de aprendizaje, de la memoria y del ciclo sueño-vigilia.¹¹

En la EC, se ha encontrado el síndrome anémico como la única manifestación clínica o como la manifestación clínica más frecuente de EC extraintestinal. La anemia nutricional es más común en celíacos; se manifiesta como anemia microcítica, hipocrómica, con concentraciones bajas de Fe sérico, elevación de la capacidad total de ligar Fe y bajas concentraciones de ferritina sérica.¹⁰

Diversos estudios han reportado una incidencia de anemia por déficit de Fe en pacientes con EC subclínica de 46-50%; su prevalencia es mayor en adultos. A su vez, en pacientes con anemia por déficit de Fe refractaria al tratamiento, se encontró una incidencia de EC de entre 8 y 20% y, en adultos noruegos donantes de sangre, de 5,2%.^{7,12} La frecuencia de EC en mujeres con anemia por déficit de Fe se ha comunicado como más alta que en otros grupos de riesgo, y se encontró una relación de mujeres:varones de 2:1. En un tamizaje principalmente en adultos jóvenes con EC, un 50% presentaba anemia. En otro estudio, la prevalencia de EC en pacientes referidos a endoscopia para estudio de anemia fue de 3-12%.^{10,13}

El Fe se absorbe en el intestino proximal, dependiente de factores, tales como una superficie de absorción intacta y acidificación en el lumen. La anemia por déficit de Fe en la EC resulta

principalmente por absorción disminuida ante la atrofia vellositaria intestinal; este mecanismo se apoya en la mala respuesta a la suplementación de Fe en EC no tratada con dieta sin gluten.¹³

En EC, también se ha descrito la presencia de la anemia de las enfermedades crónicas. Se sabe que las citoquinas proinflamatorias juegan un rol importante en la patogenia de la EC; de estas, el interferon gamma y la interleucina 6 son mediadores de hipoferrremia en la inflamación, que induce la síntesis de la hormona hepcidina reguladora de la exportación de Fe. Un aumento en la síntesis de hepcidina produce un incremento en la degradación de ferroportina y la inhibición de la liberación de Fe por parte del enterocito, lo que lleva a la alteración en la homeostasis del Fe asociado con la anemia en la EC.^{7,14}

Se debe considerar la EC como una causa probable de anemia en pacientes con anemia por déficit de Fe de etiología desconocida. Las Guías recientes de la Sociedad Británica de Gastroenterología recomiendan realizar endoscopia y biopsia duodenal a todo paciente con anemia por déficit de Fe de etiología desconocida.¹⁵

El tratamiento de la anemia por déficit de Fe asociado a EC es principalmente la dieta sin gluten, con suplementación de Fe hasta que los depósitos de Fe hayan sido restablecidos, aproximadamente 6 meses después de comenzar la dieta sin gluten.^{7,12}

Deficiencia de zinc

El compromiso de la absorción de micronutrientes está íntimamente asociado a los mecanismos de absorción de ellos. En el enterocito, los transportadores de Zn se agrupan en 2 familias: ZnT con 10 componentes y ZIP con 14 componentes (*Tabla 1*). La familia de los ZnT disminuye las concentraciones de Zn celular, mientras que las proteínas de la familia ZIP aumentan el Zn celular. Cada uno de estos transportadores, a su vez, puede tener varios polimorfismos. En la acrodermatitis enteropática, enfermedad con alteración congénita en la absorción de Zn, se ha observado que la variación en los polimorfismos de alguna de estas proteínas puede afectar su afinidad por el Zn y afectar la biodisponibilidad del metal.¹⁶ No hay estudios que hayan analizado la asociación entre variantes de estos transportadores y la biodisponibilidad de Zn que expliquen un riesgo diferencial de deficiencia de Zn en la EC, comparado con otros micronutrientes. La absorción para fuentes

alimentarias de origen animal está en torno al 30% de lo ingerido.

Una dificultad para diagnosticar esta deficiencia sigue siendo el no contar con un indicador sensible de estado nutricional de Zn. Las concentraciones en pelo han mostrado utilidad para deficiencias de Zn prolongadas, con dificultades para establecer un punto de corte para deficiencia (son sugerentes concentraciones < 80-90 ug/g de pelo). Las concentraciones plasmáticas siguen siendo las más utilizadas y más asociadas con deficiencia de Zn, pero deben considerarse condiciones que pueden alterar la confiabilidad de las mediciones; un estrés metabólico dentro de cuadros infecciosos o de daño tisular puede disminuir un 10-20% las concentraciones séricas de Zn. Hay consenso de que concentraciones < 70-80 ug/dL son sugerentes de deficiencia de Zn.¹⁷

Los signos de deficiencia más importantes comunicados son retraso del crecimiento, mayor riesgo de infecciones (principalmente, digestivas, respiratorias y dérmicas), alteraciones de piel y mucosas y del apetito (Tabla 2).¹⁸ En las formas graves o prolongadas de deficiencia, también se pueden observar alteraciones neurológicas, como letargia o alteraciones en la percepción de sabores.¹⁹

La malabsorción intestinal juega un rol en la patogénesis de esta deficiencia, en especial en pacientes recientemente diagnosticados con EC o con baja adherencia a la dieta. En un estudio con isótopos estables de Zn en niños con EC y controles, se mostró que la absorción fraccional de Zn no era diferente entre ambos grupos, pero que el compartimiento corporal de intercambio rápido de Zn era menor en EC; no está claro cómo se puede dar esta asociación y sus implicancias.²⁰

Se ha comunicado que otros aspectos también pueden jugar un rol. El nivel socioeconómico bajo y las prácticas alimentarias en una comunidad pueden ser un factor de riesgo de deficiencia nutricional de Zn, por ejemplo, dietas con bajo consumo de alimentos cárneos, pescados y mariscos, y alto en vegetales con gran contenido de fitatos (semillas, soya, frejoles). Las recomendaciones de Zn incluyen un aumento para poblaciones con esas alimentaciones, en especial ante dietas con una relación molar fitatos/Zn > 15:1. Así, en niños y adolescentes, sus requerimientos pueden aumentar hasta 12-15 mg diarios, algo difícil de lograr en esas comunidades;²¹ un niño con EC en ellas tiene, por lo tanto, más riesgo de presentar deficiencia de Zn y de mayor gravedad.

Tabla 2. Diagnóstico de deficiencia y signología clínica asociada a deficiencia de los principales micronutrientes en enfermedad celíaca

Micronutriente	Diagnóstico de deficiencia	Signología clínica principal
Zinc	Zn plasmático < 70-80 ug/dL	Retraso de crecimiento Mayor riesgo de infecciones digestivas, respiratorias y dérmicas
Hierro	Disminución de hemoglobina Ferritina < 20 µg/L	Anemia ferropénica Alteraciones neurosensoriales
Cobre	Cu plasmático < 80 ug/dL Ceruloplasmina < 20 mg/dL	Compromiso de crecimiento Mayor riesgo de infecciones Mieloneuropatías
Vitamina D	25 OH vitamina D < 20 ng/mL	Osteopenia, riesgo de fracturas Mayor riesgo de infecciones (respiratorias)
Vitamina E	α tocoferol sérico < 15 µmol/L	Anemia hemolítica Edema de extremidades Neuropatía periférica, ataxia
Vitamina B12	Cobalamina sérica <150 o 200 pmol/dL	Anemia megaloblástica Neuropatía periférica-mielopatía
Folato	< 180 nmol/L	Anemia macrocítica

Con esta base, la deficiencia de Zn ha sido comunicada desde hace décadas en grupos significativos de celíacos, tanto niños como adultos, incluso en las formas silentes.^{7-10,12,22}

Deficiencia de cobre

El Cu es absorbido en su forma cuprosa, unido a Ctr1 (transportador de cobre 1), pero también tiene un rol el transportador de Fe en forma de sales (DMT1). Al interior del enterocito, el Cu es entregado a una proteína chaperona Atox1; la exportación de Cu es manejada por ATP7A.²³ La absorción habitual está entre un 40 y un 60% de lo ingerido.

En la década de los 60, se describió la deficiencia nutricional de Cu por actividad enzimática disminuida de cuproenzimas, como superoxidodismutasa, lisil oxidasa y catalasas. Se encontró en la desnutrición energético-proteínica la enfermedad de Menkes, en las alimentaciones parenterales prolongadas sin Cu y, en las últimas décadas, en estados de malabsorción intestinal.²⁴

La clínica de su deficiencia está constituida por neutropenia, leucopenia, anemia ferropriva que no responde a Fe y sí a la terapia con Cu, infecciones respiratorias agudas bajas, retraso de crecimiento, fracturas patológicas (Tabla 2).²⁵⁻²⁷ En la última década, se ha descrito compromiso neuronal periférico ante deficiencias prolongadas de Cu, especialmente en adultos.²⁸ Todas estas condiciones clínicas dependen en su aparición de la intensidad de la deficiencia, su duración y su asociación con otras condiciones, como la prevalencia de cuadros digestivos agudos o crónicos (que aumentan sus pérdidas biliodigestivas) o una alimentación con dietas preferentemente vegetarianas.

El diagnóstico de deficiencia se comprueba con Cu plasmático < 70-80 ug/dL y de ceruloplasmina < 20 mg/dL. Las concentraciones en pelo pueden contribuir también al diagnóstico.

En la última década, se han descrito adultos diagnosticados con EC por presentar signos de mieloneuropatía periférica, y se ha observado en ellos hipocupremia e hipoceruloplasminemia; la suplementación con Cu de 1-2 mg/día permitió detener el daño neurológico o disminuirlo.²⁹⁻³²

Hay escasos estudios en niños y mínima evidencia respecto de la aparición de la signología clínica neurológica. Un estudio de nuestro grupo algunas décadas atrás²² mostró que niños preescolares con EC tenían concentraciones de Cu en pelo y no en plasma significativamente menores que niños sin EC.

Deficiencia de vitamina D

La vitamina D es absorbida en yeyuno y utiliza los mismos mecanismos digestivos y absorptivos de otras sustancias liposolubles, pero su aporte dietario es responsable de solamente el 20% de las concentraciones séricas de vitamina D; el porcentaje más importante se debe a la exposición dérmica al sol y los rayos ultravioleta B. Un 30-40% del Ca puede absorberse ante concentraciones normales de 25-hidroxivitamina D, mientras que, en estados de deficiencia de la vitamina, esta absorción puede disminuir hasta un 10-15%.³³

Las poblaciones que viven en latitudes extremas (> 40-45° latitud norte o sur) son un grupo de riesgo de deficiencia de vitamina D, en parte, por menor radiación solar de rayos ultravioleta B y, en parte, por menor exposición al aire libre ante temperaturas ambientales muy bajas.³⁴

El diagnóstico de deficiencia de vitamina D se basa en las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D. Actualmente, hay consenso en que la deficiencia se define por concentraciones < 20 ng/mL e insuficiencia, por concentraciones entre 20 y 30 ng/mL.³⁵

Los desórdenes óseos son comunes en la EC; algunos estudios reportan densidad mineral ósea reducida hasta en un 70% de los pacientes.^{36,37} En un estudio, al comparar pacientes celíacos pediátricos en adecuada adherencia al régimen sin gluten con un grupo control, se observó que tanto los prepúberes como los púberes tenían una densidad mineral ósea menor que los controles.³⁸

Deficiencia de vitamina E

La vitamina E está conformada por diversas variantes de tocoferoles, con participación en el proceso de regulación de la lipoperoxidación. Está ampliamente distribuida entre los alimentos de consumo regular. Su absorción normal tiene una amplia variabilidad (10-79% de lo ingerido), ligada a proteínas específicas del enterocito, en especial el receptor de detritus ("basurero" o "carroñero") clase B tipo I (*scavenger receptor class B type I*; SR-BI, por sus siglas en inglés), y asociada a componentes de la dieta (matriz dietaria, cantidad total de grasa, micronutrientes liposolubles) (Tabla 1).³⁹

Se conoce que la deficiencia de vitamina E puede asociarse con anemia hemolítica y edema de extremidades en prematuros. Comunicaciones recientes muestran que la deficiencia prolongada de vitamina E puede acompañarse también de

neuropatías periféricas y ataxia, especialmente en adultos con EC.^{28,30,39-41}

Deficiencia de vitamina B12

La vitamina B12 es un cofactor esencial en múltiples vías bioquímicas, que incluyen la vía del ADN y síntesis de metionina; es esencial en la formación de componentes sanguíneos y en funciones neurológicas durante los períodos de crecimiento. La vitamina B12 se absorbe principalmente en el íleon distal y una pequeña proporción también se absorbe de modo pasivo a lo largo del intestino delgado (Tabla 1).

En el adulto mayor, la deficiencia de vitamina B12 es frecuente y causada principalmente por malabsorción de vitamina B12 (déficit de factor intrínseco), que ocurre en un 60-70% de ellos, mientras que la anemia perniciosa ocurre en un 15-20%. Otras causas incluyen deficiencias dietarias (< 5%), malabsorción (< 5%) y enfermedades hereditarias del metabolismo de vitamina B12 (< 1%).⁴²

La deficiencia de vitamina B12 es frecuente en la EC, con anemia y mieloneuropatía periférica si se prolonga; la causa de deficiencia de vitamina B12 en la EC es desconocida, pero podría deberse a disminución de la acidez gástrica, sobrecrecimiento bacteriano, gastritis autoinmune, disminución de la eficiencia del factor intrínseco o quizás disfunción del intestino delgado distal. Estudios recientes sugieren que el 8-41% de los celíacos no tratados tenían deficiencia de vitamina B12.⁸

La deficiencia de vitamina B12 se debería considerar en toda EC con alteraciones hematológicas y/o neurológicas.

Deficiencia de folato

La estructura química de los folatos es semejante a la de la vitamina B12.

Al igual que algunos de los otros micronutrientes analizados, hay diversas comunicaciones en celíacos adultos que demuestran un riesgo aumentado de deficiencia de folato, que puede llegar hasta un 20-30% de los recién diagnosticados.^{8,43,44} Hay mínima información en pacientes pediátricos, por lo que no conocemos si esta deficiencia se debe a condiciones de los adultos o bien requiere un tiempo prolongado para que aparezcan las manifestaciones bioquímicas y clínicas.

En resumen, la EC parece estar teniendo un cambio en su expresión clínica, desde las formas

diarreicas con compromiso nutricional hasta diagnósticos actuales en edades posteriores, con clínica menos evidente, que incluye aquella asociada a deficiencia de micronutrientes. Las deficiencias más comunicadas son las de Fe y Zn, pero han sido poco investigadas en niños o adolescentes con diagnóstico más tardío de la enfermedad o con mala adhesión a la terapia dietaria. Se justifica estudiar periódicamente estas deficiencias en el seguimiento de pacientes celíacos; a su vez, debe sospecharse EC ante signos clínicos de deficiencia de micronutrientes no explicada. Se requiere la suplementación para tratar estas deficiencias y prevenir especialmente consecuencias irreversibles, como el potencial daño neurológico periférico de algunas deficiencias. ■

REFERENCIAS

- Tommasini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: from changing environment to improved diagnostics. *World J Gastroenterol* 2011;17(32):3665-71.
- Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M. Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Paediatr* 2010;99(7):1026-30.
- Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433-40.
- Kirby M, Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1085-103.
- Botero-López JE, Araya M, Parada A, Méndez MA, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(3):265-70.
- Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(4):349-58.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109(2):412-21.
- García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26(2):163-73.
- Hershko C, Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica* 2008;93(12):1761-5.
- Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4638-43.
- Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr* 2011;2(2):112-21.
- Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L, Fluge G, et al. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(2):185-7.
- Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4611-52.
- Högberg L, Danielsson L, Jarleman S, Sundqvist T, et al. Serum zinc in small children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2009;98(2):343-5.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63(8):1210-28.

16. Cousins RJ. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010;80(4-5):243-8.
17. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1062-71.
18. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, et al. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 2007;22(1):101-7.
19. DiGirolamo AM, Ramirez-Zea M. Role of zinc in maternal and child mental health. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):940S-945S.
20. Tran CD, Katsikeros R, Manton N, Krebs NF, et al. Zinc homeostasis and gut function in children with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1026-32.
21. Gibson RS. A historical review of progress in the assessment of dietary zinc intake as an indicator of population zinc status. *Adv Nutr* 2012;3(6):772-82.
22. Rodríguez A, Soto G, Torres S, Venegas G, et al. Zinc and copper in hair and plasma of children with chronic diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(5):770-4.
23. Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):846S-50S.
24. Uauy R, Castillo-Durán C, Fisberg M, Fernández N, et al. Red cell superoxide dismutase activity as an index of human copper nutrition. *J Nutr* 1985;115(12):1650-5.
25. Castillo-Durán C, Fisberg M, Valenzuela A, Egaña JI, et al. Controlled trial of copper supplementation during the recovery from marasmus. *Am J Clin Nutr* 1983;37(6):898-903.
26. Heresi G, Castillo-Durán C, Muñoz C, Arévalo M, et al. Phagocytosis and immunoglobulins levels in hypocupremic infants. *Nutr Res* 1985;5:1327-34.
27. Castillo-Durán C, Uauy R. Copper deficiency impairs growth of infants recovering from malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;47(4):710-4.
28. Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004;63(1):33-9.
29. Ince AT, Kayadibi H, Soyulu A, Ovuñç O, et al. Serum copper, ceruloplasmin and 24-h urine copper evaluations in celiac patients. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1564-72.
30. Henri-Bhargava A, Melmed C, Glikstein R, Schipper HM. Neurologic impairment due to vitamin E and copper deficiencies in celiac disease. *Neurology* 2008;71(11):860-1.
31. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22(11):909-11.
32. Goodman BP, Mistry DH, Pasha SF, Bosch PE. Copper deficiency myeloneuropathy due to occult celiac disease. *Neurologist* 2009;15(6):355-6.
33. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
34. Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, et al. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chil* 2013;141(4):435-41.
35. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
36. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, et al. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):112-9.
37. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(3):154-62.
38. Burrows R, Leiva L, Burgueño M, Lillo R, et al. Bone mineral density (BMD) in children with celiac disease (CD): its relation to puberty and calcium intake. *Nutr Res* 1999;19(4):493-9.
39. Borel P, Preveraud D, Desmarchelier C. Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutr Rev* 2013;71(6):319-31.
40. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, et al. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol* 2006;63(10):1440-6.
41. Kleopa KA, Kyriacou K, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T. Reversible inflammatory and vacuolar myopathy with vitamin E deficiency in celiac disease. *Muscle Nerve* 2005;31(2):260-5.
42. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *New Engl J Med* 2013;368(2):149-60.
43. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5(10):3975-92.
44. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82(11):996-1000.