

17. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:337-45.
18. Page ST, Herbst KL, Amory JK, Coviello AD, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl* 2005; 26: 85-92.
19. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, Mancuso P, Santoro N, Scherer PE, et al. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 629-636.
20. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneveu MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol* 1998; 274: C1645-C1652.
21. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
22. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 18073-18080.
23. Yasar L, Ekin M, Gedikbasi A, Erturk AD, Savan K, Ozdemir A, et al. Serum adiponectin levels in high school girls with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 90-93.
24. Riestra P, Garcia-Anguita A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 83-87.
25. Sathyapalan T, Atkin S. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 758656.
26. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95:1048-1058.
27. González F, Sreekumaran NK, Basal E, Bearson DM, Schimke JM, Blair HE. Induction of hyperandrogenism in lean reproductive-age women stimulates proatherogenic inflammation. *Horm Metab Res* 2015; 47:439-444.
28. Nehir A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2016 Mar; 7:1-5. [Epub ahead of print].
29. Lee da E, Park SY, Lee SR, Chung HW, Jeong K. Clinical and biochemical profiles according to Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance (HOMA-IR) in Korean women with polycystic ovary syndrome. *J Menopausal Med* 2014; 20:104-110.

CASOS CLÍNICOS

Hipocalcemia relacionada al embarazo y puerperio por enfermedad celíaca

Hypocalcemia related to celiac disease in pregnancy and puerperium

Laura Salvá¹, Cielo Frisone¹, Sofía Moldes¹, Julieta Calé J¹, Gabriel Faraj¹, Jimena Soutelo¹

¹ Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca Visca, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Laura Salvá

E-mail: cielito_f@hotmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP), CABA, Argentina

Recibido: 10/07/16. Aceptado: 10/08/16

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés

Resumen

La hipocalcemia se define como calcemia <8,5mg/dl. Se desconoce su prevalencia en el embarazo. Se presentaron tres casos de mujeres que durante el embarazo y/o puerperio fueron evaluadas por diarrea, anemia e hipocalcemia sintomática. Se solicitaron anticuerpos antigliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa que fueron positivos. Se realizó videoendoscopia alta y biopsia con confirmación de enfermedad celíaca (EC). Se inició dieta libre de gluten con mejoría gastrointestinal, estabilización del medio interno y ganancia ponderal.

Abstract

Hypocalcemia is defined as serum calcium level below 8.5 mg/dl. Its prevalence during pregnancy is unknown. We report three cases of women who, during pregnancy and/or puerperium, were examined for diarrhea, anemia and symptomatic hypocalcemia. Serological testing was performed to determine antigliadin, antiendomysial and antitransglutaminase antibodies with a positive result. Upper endoscopy with histological analysis of biopsies of the duodenum confirmed celiac disease. Gluten free diet improved gastrointestinal symptoms as well as laboratory abnormalities and weight gain.

Conclusión: durante el embarazo y la lactancia aumentan los requerimientos de calcio y vitamina D, y se produce un cambio en la reactividad inmunológica que probablemente cause una pérdida de la tolerancia al gluten. La hipocalcemia podría postularse como síntoma cardinal para sospechar esta patología que podría provocar complicaciones materno-fetales severas.

Palabras clave: hipocalcemia, embarazo, puerperio, enfermedad celíaca.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII Nº 2 Diciembre de 2016: 51-56

Conclusion: during pregnancy and breastfeeding calcium and vitamin D requirements increase and changes in the immunological system are probably responsible for the loss of tolerance to gluten. Hypocalcemia could be considered as a cardinal symptom leading to the diagnosis of this pathology which could result in maternal and fetal complications.

Key words: hypocalcemia, pregnancy, puerperium, celiac disease.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII Nº 2 Diciembre de 2016: 51-56

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten se presenta en personas genéticamente predispuestas, probablemente inducida por un mecanismo autoinmune.

Es una intolerancia intestinal a una secuencia definida de aminoácidos presentes en distintos cereales como el trigo, la avena, la cebada y el centeno. Según estudios publicados, la duración de la lactancia, la edad de introducción del gluten en la dieta y ciertas infecciones gastrointestinales como el rotavirus jugarían un importante rol en la fisiopatología de la enfermedad¹.

Para su diagnóstico no existe hasta el momento una única prueba que permita identificar o excluir esta patología². La biopsia de la segunda porción de duodeno distal mediante una endoscopia digestiva alta es el *gold standard*³ y debe realizarse en pacientes sintomáticos o con pruebas serológicas positivas⁴.

El gluten es digerido por enzimas lumenales y del borde en cepillo de los enterocitos. Los péptidos de gliadina inducen cambios en el epitelio que provocan un aumento de la expresión de interleukina 15. Se activan los linfocitos intraepiteliales que se transforman en citotóxicos y destruyen a los enterocitos que expresan MIC-A (proteína inducida por estrés). La gliadina es absorbida en la lámina propia, deaminada por la transglutaminasa tisular y presentada en conjunto con los complejos de histocompatibilidad HLA DQ2 o DQ8 de la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) sensibilizando al linfocito T (LT) mediante su receptor $\alpha\beta$. Esto genera una respuesta exagerada activando otros LT que producen citoquinas (INF γ , IL4 y TNF α). Como consecuencia se origina una enteritis por destrucción del enterocito que permite a las CPA presentar otros antígenos adicionales para continuar sensibilizando a los linfocitos T⁴⁻⁵.

La incidencia de EC en niños es de 1:250, de los cuales sólo 1 de 7 es sintomático y presenta un diagnóstico temprano⁶. En el resto permanece latente hasta la cuarta o quinta década de vida o puede ser desenmascarada en la segunda mitad del embarazo y puerperio.

Los pacientes adultos con EC pudieron haber sido niños no diagnosticados. La incidencia en adultos es de 1:100, la signo-sintomatología es muy variable o incluso está ausente, por lo que se encuentra subdiagnosticada. Los síntomas gastrointestinales pueden desaparecer luego de la infancia y manifestarse luego como síntomas extra intestinales autoinmunes o secundarios al síndrome malabsortivo. La prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes celíacos es cinco a 10 veces mayor que en la población general⁷, siendo la ataxia autoinmune (40%) y la tiroiditis de Hashimoto (26%) las más prevalentes^{8,9}.

Las manifestaciones clínicas clásicas son las gastrointestinales. Otros síntomas se asocian al déficit selectivo de nutrientes y vitaminas al afectarse la porción más proximal del intestino¹⁰. Los síntomas gastrointestinales típicos pueden estar ausentes hasta en el 50% de estos pacientes, evidenciándose un incremento de las formas atípicas y silentes.

Las manifestaciones endocrinológicas de la EC son: baja talla, trastornos gineco-endocrinos, menstruales, fracturas, osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, hipocalcemia, altos requerimientos de levotiroxina en pacientes hipotiroideos, déficit de vitamina D, diarrea persistente en pacientes con enfermedad de Graves Basedow eutiroideos e imposibilidad para aumentar de peso¹¹.

El embarazo y el puerperio han sido reportados como factores que pueden desenmascarar una EC latente. Se especula que se produce un cambio en la reactividad inmunológica que causa una pérdida

de la tolerancia al gluten hasta ese momento subclínica¹². Es por este motivo que puede manifestarse por primera vez en el embarazo y puerperio, habiéndose asociado a circunstancias tales como abortos espontáneos a repetición e infertilidad¹³.

En el embarazo y la lactancia se producen múltiples adaptaciones fisiológicas del metabolismo óseo para satisfacer las altas demandas de esta etapa de la vida. El feto necesita calcio para formar su esqueleto, presentando una demanda del 80% de su requerimiento en el tercer trimestre del embarazo. Con este fin, en su madre se duplica la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio y se ve aumentada la resorción ósea¹⁴. A continuación ejemplificaremos con tres casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

En 2005 es hospitalizada en el Servicio de Obstetricia una paciente de sexo femenino de 33 años cursando un embarazo de 25 semanas por gastroenterocolitis y anemia severa. Como antecedentes personales tenía cinco embarazos, dos partos, una cesárea y un aborto en el primer trimestre de causa desconocida. Presentó dos internaciones en clínica médica meses previos por gastroenteritis. Refería dolor abdominal postprandial, asociados de a ocho a 10 episodios de diarrea no disintérica al día. Refería parestesias principalmente en miembros superiores y peribucales. Al examen físico, se encontraba hemodinámicamente estable, adelgazada, con signos de deshidratación franca, abdomen doloroso a la palpación y signo de Trousseau positivo antes del minuto. En el laboratorio se constató anemia de tipo hipocrómica microcítica, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipoproteinemia (Tabla 1). Al examen obstétrico se constató un feto con retaso del crecimiento intrauterino (RCIU). Se inició reposición endovenosa de calcio, magnesio y potasio, además de suplementación vía oral de calcitriol. Se solicitaron anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa que resultaron positivos. Se inició dieta libre de gluten, con franca mejoría del cuadro. Se pospuso la realización de videoendoscopia para luego del parto.

Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 36 años que en 2015 cursó internación en el Servicio de Clínica Médica por hipocalcemia severa sintomática.

Como antecedentes personales presentaba anemia crónica; se encontraba en estudio en el Servicio de Gastroenterología por pérdida de peso de varios de meses de evolución; dos embarazos, un aborto en el primer trimestre de causa desconocida y un parto de ocho meses atrás de un recién nacido pretérmino y con bajo peso al nacer; actualmente se encontraba dando lactancia materna. Refería diarrea, con deposiciones líquidas, no disintéricas de tres meses de evolución, sin respuesta a dieta astringente e hidratación, con empeoramiento de los síntomas en la última semana, pérdida de 5 kg y episodios de hipotensión arterial. Al ingreso, se encontraba hemodinámicamente estable, deshidratada, adelgazada, con signos de Trousseau y Chevostek positivos espontáneos, el abdomen era blando e indoloro con ruidos hidroaéreos aumentados. Se realizó laboratorio, en cual se constató hipocalcemia severa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipokalemia, hipoproteinemia y anemia (Tabla 1). Se inició reposición endovenosa de calcio, magnesio y potasio, además de calcitriol y suplemento de hierro vía oral, con rápida mejoría sintomática. Debido a la hipofosfatemia severa, debió administrarse fósforo endovenoso bajo monitoreo cardiológico en UCI. Se solicitaron anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa, que fueron positivos. Se realizó videoendoscopia alta (VEDA) con toma de biopsia, con lo que se confirmó el diagnóstico de enfermedad celíaca. Se inició dieta libre de gluten con mejoría del cuadro gastrointestinal, estabilización del medio interno y ganancia ponderal.

Caso clínico 3

Paciente de 29 años con antecedentes de hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto y anemia crónica. Presentó G1 P1 C0 A0. Concurrió dos meses luego del parto por parestesias peribucales y en extremidades, asociado a diarrea de 20 días de evolución. Al examen físico se constató signo de Chvostek positivo y Trousseau espontáneo. Se realizó laboratorio evidenciando anemia, hipoalbuminemia, hipokalemia leve, hipomagnesemia e hipocalcemia severa, con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (Tabla 1). Se solicitaron anticuerpos de enfermedad celíaca que resultaron positivos. Se llevó a cabo VEDA que informó patrón en mosaico vinculable a enfermedad celíaca tipo 3c de MARSH.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Calcemia (mg/dL) Calcemia corregida(mg/dL)	6,5 8,34	6,8 8,96	5,7 7,00
Fosfatemia (mg/dL)	2,5	1,3	3,6
Magnesio (mg/dL)	1,2	1,2	1,4
Vitamina D (UI) PTHi (pg/ml)	NE NE	3,9 48	15 145
Albúmina (g%)	1,7	1,3	2,1
Ionograma (Na/K) (meq/L)	150/2,8	137/2,5	138/3,03
Hto (%) /Hb (g/%)	25/8,7	39/12	34/11

PTHi: hormona paratiroidea intacta; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; NE: no evaluable.

Tabla 1: Variables bioquímicas de las tres pacientes.

DISCUSIÓN

El calcio es un elemento indispensable; su intercambio a través de las membranas celulares es responsable de acciones fisiológicas como transmisión neuromuscular, comunicación interneuronal, contracción y relajación del músculo cardíaco y esquelético¹⁵. La homeostasis mineral es un proceso complejo, en el cual están involucrados iones como calcio, fósforo, magnesio y las hormonas calciotrópicas: hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y 1,25 dihidroxivitamina D₃. Consiste fundamentalmente en la relación entre un gran *pool* de calcio esquelético y una menor concentración en el líquido extracelular modificado por los ingresos a través del tracto gastrointestinal y los egresos fundamentalmente a través del riñón¹⁶.

Durante el curso del embarazo, el metabolismo mineral materno experimenta una serie de modificaciones para adaptarse a las demandas de crecimiento y desarrollo fetal y placentario. En el feto humano se depositan 30 g de calcio aproximadamente, el 80% del mismo durante el segundo trimestre¹⁴; esto representa un aumento de las demandas de los requerimientos minerales maternos.

La concentración de calcio total disminuye paralelamente a la albumina sérica pero no tendría implicancias clínicas. Por otro parte, el calcio iónico, la fracción de importancia fisiológica, se mantiene sin cambios. La absorción intestinal del calcio se duplica durante el embarazo a partir de la doceava semana de gestación. Este aumento conduce a un balance positivo del mineral y permite al esqueleto

materno almacenar calcio previo a la demanda del segundo y tercer trimestre¹⁴. Se desconoce aún si este aumento en la absorción intestinal de calcio se debe a los niveles de calcitriol. También a partir de la semana 12 se produce un aumento en la excreción urinaria de calcio, en concordancia con el aumento fisiológico del filtrado glomerular y el *clearance* de creatinina, así como también por el incremento de los niveles de calcitonina, lo que produce una hipercalciuria absorptiva fisiológica¹⁴.

En cuanto al fósforo sérico, el mismo se mantiene dentro de los rangos normales durante todo el embarazo, así como la reabsorción tubular de fosfato a nivel renal. Los niveles de PTH se encuentran en un rango normal o disminuido y detectan su nivel más bajo durante el primer trimestre de gestación. Esta disminución en su nivel se aprecia en mujeres con ingesta de calcio adecuada pudiendo deberse a la presencia del péptido relacionado con la PTH (PTHrp), que se encuentra aumentado durante la gestación. El mismo es secretado por la placenta, amnios, decidua, cordón umbilical, paratiroides fetal, glándula mamaria. A pesar de este aumento fisiológico, PTHrp es menos potente para estimular la 1 α hidroxilasa renal¹⁴⁻¹⁷. Con respecto a 1-25 VIT D₃, su nivel se duplica desde el primer trimestre y se mantiene en estos niveles hasta el fin de la gestación¹⁸ como resultado de la interacción de varios factores, a saber: PTH y su acción placentaria y sobre la decidua, prolactina y lactotropo placentario como estimulantes de la 1 α hidroxilasa renal, estrógenos, hormona de crecimiento, calcitonina.

A pesar del aumento de la absorción de calcio, existe evidencia de que durante el embarazo el esqueleto materno es sometido a un aumento de la resorción ósea desde el inicio, especialmente durante el tercer trimestre.

Teniendo en cuenta todos los procesos fisiológicos, la alteración en alguno de los mismos podría tener implicancias a nivel materno-fetal. La hipocalcemia se define como el valor de calcio sérico menor a 8,5 mg/dl. En general, sus síntomas se presentan cuando existe una alteración importante en la homeostasis. No hay datos epidemiológicos acerca de la hipocalcemia en embarazo, si bien se ha asociado con una amplia variedad de complicaciones tales como hipertensión y parto prematuro, en especial cuando se encuentra asociado a déficit de vitamina D¹⁵. Las causas más frecuentes incluyen: hipoparatiroidismo materno, cuyo tratamiento consiste en altas dosis de calcitriol, pseudohipoparatiroidismo, hipocalcemia secundaria a la terapia tocolítica con magnesio y trastornos relacionados con baja disponibilidad de calcio.

Entre estos últimos se destacan los trastornos malabsortivos, con la enfermedad celíaca como entidad principal. Existen datos que avalan que durante el embarazo se producen cambios en la reactividad inmunológica que pueden causar pérdida de la tolerancia al gluten¹². Estos mecanismos podrían desencadenarse también durante el puerperio mediante el mismo mecanismo. De la misma manera, el embarazo se considera como un factor que pueda desenmascarar una enfermedad celíaca latente¹².

Como se mencionó anteriormente, la EC es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten. Se presenta con una gran heterogeneidad clínica en todos los grupos etarios¹⁹. La prevalencia es de 1,7% en la población sintomática y 0,75-1,2% en asintomática. Puede ascender hasta 4,5% en la población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC²⁰. Actualmente las manifestaciones clínicas pueden agruparse en mayores (síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, descenso de peso, calambres, tetania, edema periférico debido a alteraciones electrolítica e hipoalbuminemia) y menores (molestias transitorias e inespecíficas como dispepsia, distensión abdominal, alteraciones leves del tránsito intestinal, anemia de causa no precisada, fatiga aislada, hipertransaminasemia de causa

no precisada, alteraciones neurológicas centrales y periféricas, osteoporosis, talla baja, defectos del esmalte dental, dermatitis herpetiforme)²¹. Las manifestaciones gineco-obstétricas de la EC son muy variadas. Fortunato et al.²² estudiaron los tipos y frecuencia de alteraciones del ciclo menstrual y hallaron con mayor frecuencia síndrome premenstrual (71,9%), dismenorrea (66,1%), hipomenorreas (39,3%), oligomenorrea (35,7%), amenorrea (26,8%), menometrorragias (23,2%), metrorragias (19,6%) y polimenorreas (14,35%). Asimismo cuando compararon los resultados obstétricos entre mujeres con enfermedad celíaca y sin ella descubrieron diferencias significativas ($p < 0,01$) en infertilidad, hemorragias en embarazos tempranos y déficit del crecimiento intrauterino. Los autores no hallaron diferencias significativas en abortos espontáneos ni en hipertensión relacionada con el embarazo. Datos similares fueron hallados en un estudio epidemiológico inglés²³. Resultados opuestos fueron detectados por Moleski et al.²⁴ quienes encontraron que entre 329 mujeres con EC el 50,6% tenía historia de aborto espontáneo sin causa aparente vs 40,6% de 641 mujeres sin historia de EC; además el grupo de mujeres con EC presentó 23,8% de embarazos pretérminos vs 15,9% de las mujeres sin EC. En un metaanálisis Tersigni et al.²⁵ encontraron mayor infertilidad OR:5.06 (IC95% 2.26-11.35) $p < 0,0001$, abortos recurrentes OR:5.82 (IC95% 2.30-14.74) $p < 0,0001$ y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) OR:8.73 (IC95% 3.23-23.58) $p < 0,0001$. La patogénesis de los desórdenes reproductivos en la EC aún permanece sin dilucidar. Existen dos hipótesis: una por déficit nutricional y otro por mecanismo inmune. En la EC activa, la malabsorción puede conducir al déficit de diferentes nutrientes como zinc, selenio, ácido fólico o hierro, entre otros. La deficiencia de zinc y selenio afecta la síntesis de gonodotrofinas, por lo que se puede alterar el eje gonadal, y la deficiencia de ácido fólico puede afectar el desarrollo del tubo neural en el feto²⁵. La severidad de la malnutrición correlaciona directamente con la frecuencia y severidad de los desórdenes gineco-obstétricos y la dieta libre de gluten ha demostrado en las mujeres con EC presentar similares resultados que la población general²⁶.

Las pacientes con EC presentan un incremento de los anticuerpos, en especial de los antitransglutaminasa (antiTG). Se ha demostrado²⁷ la presencia de transglutaminasa (TG) en las células endometriales, así como en el estroma y células trofoblásticas.

Se ha postulado que la unión de los TG y antiTG puede afectar la angiogénesis y decidualización endometrial, y de este modo afectar la implantación²⁸.

El retraso en el diagnóstico en los casos expuestos demuestra que la EC en ciertos casos es poco sospechada cuando los síntomas no son los representativos, y que tanto el embarazo como el puerperio son momentos de la vida reproductiva en los cuales dicha patología puede presentarse en forma más sintomática y con mayores complicaciones. Estos hallazgos sugieren que los médicos deberían considerar realizar el *screening* para EC en aquellas mujeres con desórdenes gineco-obstétricos sin causa aparente, recordando que el cumplimiento de una dieta libre de gluten podría mejorar dicha alteración.

REFERENCIAS

- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N England J Med* 2007; 357:1731-43.
- Bal J, Vazquez H, Smecul E, Bonorino Udaondo C. Enfermedad celíaca. *Med Clin Condes* 2008; 19 (4):371-380.
- Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2006; 3 (10); 546-51.
- Howell Md, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333-8.
- Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorosby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunology* 1994; 41:285-91.
- Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S1-S9.
- Berti I, Trevisol C, Tommasini A. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000; 45:403-6.
- Collin P, Salmi J, Hallstrom O. Autoimmune thyroid disease and celiac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:137-40.
- Farrell R, Kelly C. Celiac Sprue. *N England J Med* 17 2002; Vol. 346, 3.
- Shaker J, Magill S, Lalande B, Brickner R, Findling J. Endocrine manifestations of Celiac disease. *The Endocrinologist* 2002; 12: 110-116.
- Corrado F, Magazzu G, Sperlazza C. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstetrica et Ginecologica Scandinavica* 2002; 81: 180-181.
- Smecul E, Maurino E, Vazquez H, et al. Gynaecological and obstetric disorders in celiac disease: frequent clinical onset during pregnancy and puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:63-89.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40:795-826.
- Kumar A, Agarwal K, Salam G, Gupta R, Batra S. Hypocalcemia in pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2010; 136:8523-6.
- Pitkin R. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecology* 1985: 151.1.
- Gertner J, Coustan D. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986 Sep; 81(3):451-6.
- Whitehead M, Lane G, et al. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *British Medical Journal* 1981; Vol. 233.
- Moscoso FJ, Quera P. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016; 144: 211-221.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-94.
- Fortunato F, Martinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from ad hoc and routinely collected data among celiac women with infertility or pregnancy related disorders: Italy, 2001-2011. *The Scientific World Journal* 2014.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology* 2014; 147:1267-1274.
- Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenber D, DiMarino AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 236-240.
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update* 2014; 30 (4): 582-593.
- Kotze LM. Gynecologic and obstetric finding related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 567-574.
- Robinson NJ, Glaizier JD, Greenwood SI, Baker PN, Aplin JD. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. *Placenta* 2006; 27: 148-157.
- Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, Maulucci G, Papi M, Scambia G, Gasbarrini A. Potential new mechanisms of placenta damage in celiac disease: anti trasglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2013; 89: 88-98.