

# ENFERMEDAD CELÍACA EN EL NIÑO DIABÉTICO

CLAUDIA JIMENA ORTÍZ-RIVERA, M.D.<sup>1</sup> SANDRA CAROLINA GIRALDO-LORA, M.D.<sup>1</sup>,  
CARLOS ALBERTO VELASCO-BENÍTEZ, M.D.<sup>2</sup>, AUDREY MARY MATALLANA-RHOADES, M.D.<sup>3</sup>

## RESUMEN

La asociación entre la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y enfermedad celíaca (EC) está bien establecida; sin embargo, dentro de los últimos años, varios estudios han demostrado que la prevalencia de EC en pacientes diabéticos es aún mayor de lo considerado anteriormente. Los estudios tradicionales, tanto en niños como en adultos, muestran que la EC se produce en los pacientes con DMT1 con una prevalencia que varía desde 4,4 hasta 11,1% en comparación con el 0,5% de la población en general. En particular, las medidas de anticuerpos antiendomiosio (EMA) han demostrado una especificidad y sensibilidad elevada para el diagnóstico de EC del 97 y 98%, respectivamente, y la medición de anticuerpos dirigidos contra transglutaminasa tisular se ha introducido como una prueba de detección de la EC. La EC es una enfermedad heterogénea en su clínica y patología. La dieta es una parte fundamental del tratamiento tanto en DMT1 como en EC.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, Enfermedad celíaca, Epidemiología, Dieta libre de gluten, Niños

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC), es un desorden intestinal causado por hipersensibilidad a prolaminas, el gluten y las proteínas del gluten ricas en prolamina contenidas en el trigo, el centeno y la cebada. Los sujetos predispuestos genéticamente quienes comen cereal desarrollan una enteropatía inflamatoria caracterizada por proliferación de los linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia parcial o completa de las vellosidades del intestino delgado<sup>1</sup>.

La diabetes mellitus (DM) insulino dependiente es un trastorno crónico autoinmune que resulta de la

<sup>1</sup>Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Pediatra. Gastroenterólogo y nutriólogo. Especialista en docencia universitaria. Magister en epidemiología. Profesor titular. Director Grupo de Investigación GASTROHNUP. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>3</sup>Pediatra. Endocrinóloga. Profesora. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2013  
Aceptado para publicación: marzo 30, 2013

## SUMMARY

The association between type 1 diabetes mellitus (T1DM) and celiac disease (CD) is well established, however, in recent years, several studies have shown that the prevalence of CD in diabetic patients is even greater than previously considered. Traditional studies in both children and adults, showing that CD occurs in patients with DMT1 prevalence ranging from 4.4 to 11.1% compared to 0.5% of the general population. In particular, measurements of endomysial (EMA) have shown high sensitivity and specificity for the diagnosis of CD 97 and 98%, respectively, and the measurement of antibodies directed against tissue transglutaminase has been introduced as a screening test for the CD. The DC is a heterogeneous disease in its clinical and pathology. Diet is an essential part of treatment in both T1DM and in DC.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, Celiac disease, Epidemiology, Gluten free diet, Children

destrucción de las células beta del páncreas productoras de insulina. La incidencia en Suecia es 30:100000 niños, en comparación con 13:100000 en los Estados Unidos<sup>2</sup>.

La asociación entre la DM tipo 1 (DMT1) y EC está bien establecida; sin embargo, dentro de los últimos años, varios estudios han demostrado que la prevalencia de EC en pacientes diabéticos es aún mayor de lo considerado anteriormente<sup>3</sup>.

Es bien conocido que diferentes trastornos autoinmunes se producen en asociación uno con el otro. El ejemplo más común de esta coexistencia es la DM, que ocurre en conjunto con la tiroiditis autoinmune<sup>2</sup>.

La DMT1 se asocia con frecuencia a otras condiciones autoinmunes. Estas condiciones pueden afectar gravemente la historia clínica de la enfermedad, especialmente en la edad pediátrica. Las más frecuentes son la enfermedad tiroidea autoinmune, EC, la enfermedad de Addison y el vitiligo. Estas enfermedades están asociadas con autoanticuerpos específicos: tiroiditis autoinmune con anticuerpos

antiperoxidasa tiroidea (TPO) y autoanticuerpos tiroglobulina (TG), EC anticuerpos anti endomisial y anticuerpos transglutaminasa, y la enfermedad de Addison con autoanticuerpos suprarrenales. El uso de estos autoanticuerpos, puede ser detectado a menudo antes del desarrollo de la enfermedad clínica, con el fin de prevenir la morbilidad significativa relacionada con la no reconocida enfermedad. Estas enfermedades son muy a menudo agrupadas en el mismo individuo y con un fondo genético común que probablemente explica esta asociación.

## FISIOPATOLOGÍA

La EC es un desorden intestinal causado por hipersensibilidad a prolaminas, el gluten y las proteínas del gluten ricas en prolamina contenidas en el trigo, el centeno y la cebada. La respuesta inflamatoria es inducida por unión y transaminación de péptidos de gluten por transglutaminasas del tejido, enzimas localizadas en el tejido conectivo (lámina propia o endomisium) sobre las células epiteliales del intestino delgado. Las modificaciones postranslacionales del glúten garantizan que éste sea tomado por las células dendríticas y se una a HLA-DQ2 y HLA-DQ8, lo cual induce la activación de Linfocitos T y liberación de citocinas. Ésta inflamación está acompañada por el desarrollo de anticuerpos anti-transglutaminasa circulantes y anticuerpos anti-endomisium. La denudación inflamatoria de la superficie de los vellosidades produce mala absorción de productos alimenticios, folato, vitaminas liposolubles y hierro<sup>1</sup>.

## GENÉTICA

La mayoría de las enfermedades endocrinas autoinmunes, incluyendo la DMT1, se heredan como rasgos genéticos complejos. Son múltiples los factores genéticos y ambientales que interactúan con cada uno de los otros para conferir susceptibilidad a estos trastornos. Ciertos factores de riesgo genéticos asociados con la DMT1, como tiroiditis autoinmune, EC y la enfermedad de Addison incluyen genes HLA y los genes no HLA. Los HLA-DR4 y HLA-DR3, están fuertemente asociados con la DMT1 y aproximadamente el 30-50% de los pacientes tienen DR3/DR4 heterocigotos. El genotipo DR3/DR4 confiere el más alto riesgo de DM con un modo sinérgico de acción, seguido por DR4 y DR3 homocigotos, respectivamente. En el HLA-DQ (particularmente DQ2 y DQ8), el locus se ha encontrado por ser el determinante más importante de la susceptibilidad a la DM. Aproximadamente el 90% de

las personas con DMT1 tienen DQ2 o DQ8, en comparación con el 40% de la población general. Por lo tanto, el antígeno de más alto riesgo de leucocitos humanos (HLA) genotipo de DMT1 es DR3-DQ2, DR4-DQ8. El DR3-DQ2 muestra una fuerte asociación con EC; los homocigotos para DR3-DQ2 en una población con DMT1 conlleva un riesgo del 33% para la presencia de autoanticuerpos TTG. Los genes no HLA también están implicados en la predisposición a las enfermedades autoinmunes y otros, como MIC-A, PRTN22 y CTLA-4.

## EPIDEMIOLOGÍA

La EC es una enteropatía autoinmune crónica con una prevalencia mundial de la población en general de hasta un 0,5-1%. En las últimas dos décadas, el aumento de la prevalencia de EC (2.6 a 10.4%) en pacientes con DM tipo1 (DMT1), ha sido bien documentada en numerosos estudios de tamizaje realizados en todo el mundo<sup>4</sup>.

Los estudios tradicionales, tanto en niños como en adultos, muestran que la EC se produce en los pacientes con DMT1 con una prevalencia que varía desde 4,4 hasta 11,1% en comparación con el 0,5% de la población en general. La edad media al diagnóstico de EC es comúnmente alrededor de 2-3 años, mientras que la edad media al diagnóstico de DMT1 es de 7-8 años. La edad de inicio de la DMT1 es más temprana en pacientes con las 2 enfermedades que en aquellos con sólo DMT1. El riesgo de EC es de forma independiente y está asociado con la edad de inicio de los síntomas de la diabetes con un mayor riesgo: se observó en niños de <4 años que en los >9 años de edad. En pacientes con DMT1, la diabetes generalmente se diagnostica primero; la EC precede a la aparición de diabetes sólo en el 10-25%.

Algunos autores manejan la hipótesis que genéticamente los pacientes con una enfermedad, pueden tener susceptibilidad para predisponer a la otra.

La prevalencia de la EC en pacientes con DMT1 es aproximadamente 20 veces más alta que en la población general. El 60% de los casos ya están presentes al inicio de la diabetes, en su mayoría sin ser detectados, pero un 40% adicional de los pacientes desarrollan EC en unos pocos años después de la aparición de la diabetes<sup>5</sup>.

En un estudio realizado en Suecia entre 1976 y 1998, al momento del diagnóstico de la DMT1 y antes del inicio del tratamiento con insulina, en donde obtuvieron los sueros de 115 pacientes (51 niñas y 64 niños), todos los menores de 15 años, se confirmó que los niños y adolescentes con diagnóstico de DMT1 se caracterizan por una alta prevalencia de la EMA (6%) y AGA (9%), en comparación con la población general<sup>1</sup>.

Al igual que otros investigadores, se encontró que el comienzo de la DMT1 generalmente se produce a una edad más temprana en el subgrupo con EC asociado a la presencia de anticuerpos, lo que puede reflejar la presencia de una forma más agresiva de la enfermedad autoinmune. Se desconoce si la asociación entre EC y DMT1 está determinada genéticamente o si una enfermedad predispone a los pacientes a la otra patología<sup>1</sup>.

En particular, se ha sugerido que sin tratar la EC latente o en silencio, podría ser un desencadenante inmunológico e inducir trastornos de la diabetes y/o de la tiroides debido al gluten como un antígeno de conducción. De acuerdo con esto, la prevalencia de trastornos autoinmunes en EC, está estrechamente relacionado con la edad de diagnóstico o, en otras palabras, a la duración de exposición al gluten y los anticuerpos relacionados con la tiroides tienden a desaparecer durante doce meses con dieta sin gluten, como los anticuerpos relacionados con EC. Sin embargo, en la actualidad, se desconoce si el tratamiento de la EC reduce la probabilidad de desarrollar trastornos autoinmunes, o cambios en su historia natural; así mismo, no se ha encontrado correlación entre la duración de la exposición al gluten en adultos con EC y el riesgo de trastornos autoinmunes<sup>17</sup>.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

En los niños con DMT1, la prevalencia de EC ha sido estimada entre el 1,1 y el 16,4%, en comparación con la población general entre (0,2 y 0,8%); éste aumento de la detección de la EC en pacientes con DMT1, se ha observado desde la introducción de pruebas de detección de anticuerpos serológicos<sup>2,6</sup>.

En particular, las medidas de anticuerpos antiendomiso (EMA) han demostrado una especificidad y sensibilidad elevada para el diagnóstico de EC del 97 y 98%, respectivamente<sup>5</sup>, y la medición de anticuerpos dirigidos contra transglutaminasa tisular se ha introducido como una prueba de detección de la EC. Sin embargo, el

diagnóstico de la EC es todavía Principio del formulario sobre la base de una biopsia intestinal que demuestre los cambios histológicos característicos<sup>2</sup>. En un estudio realizado en Dinamarca, en donde tomaron 106 niños daneses (2-18 años) con DMT1, en comparación con los 106 pares sanos, a quienes por laboratorio se les tomaron IgA-IgG antigliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso, los sujetos con anticuerpos EMO positivos se les realizó endoscopia no biopsia duodenal, en donde se encontró que 19 pacientes tenían IgG AGA, y 10 tenían anticuerpo EMA y TTGA positivos. Estos datos dan una prevalencia de la EC del 10.4% (11/106) en la población diabética<sup>3</sup>.

En un estudio que tenía como objetivo estimar la sensibilidad diagnóstica de autoanticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (IgA e IgG-tTG), gliadina (AGA) y endomiso (EMA) en relación con alelos de antígeno humano leucocitario HLA-DQB1, para identificar la EC silenciosa en el momento del diagnóstico de la DMT1, se encontró que los pacientes diabéticos tipo I están en un alto riesgo de EC silente. Estos pacientes suelen ser más jóvenes al momento del diagnóstico de la DMT1 y con frecuencia tienen el alelo DQB1\*02. Debido al alto riesgo de EC silente, se recomienda tamizaje de EC en pacientes con DMT1 de diagnóstico reciente. Los anticuerpos IgA tTG podrían ser utilizados en dicha prueba, pero se debe combinar con IgG tTG, para identificar autoanticuerpos en los pacientes con trastorno de la deficiencias electiva de IgA. Son necesarios más estudios, basados en poblaciones mayores, con el fin de averiguar si la IgA tTG o IgG tTG, o ambos, podrían ser utilizados solos, o si tienen que ser combinados con AGA, para mejorar el valor predictivo positivo requerido para detectar EC en todos los pacientes, incluidos los menores de 2 años de edad<sup>7</sup>.

En Brasil se realizó un estudio en 236 niños y adolescentes con DMT1 en donde se midieron anticuerpos IgA e IgG antigliadin: a los pacientes con anticuerpos antigliadina positivos luego se les realizó biopsia yeyunal y se determinó anticuerpos antiendomiso por inmunofluorescencia indirecta. La prevalencia de la EC fue del 2,6%, la cual es mayor en los diabéticos que en la población general, y sugieren que exámenes periódicos en los niños y adolescentes diabéticos están indicados para asegurar el diagnóstico y tratamiento temprano. El método y la periodicidad de dichos exámenes aún no se ha definido<sup>8</sup>.

## SÍNTOMAS CLÍNICOS DE LA EC

La EC es una enfermedad heterogénea en su clínica y patología<sup>2</sup>. Los síntomas de la EC más graves están relacionados generalmente con la mala absorción gastrointestinal e incluyen malnutrición, retraso del crecimiento, diarrea, anorexia, estreñimiento, vómito, distensión abdominal, y dolor abdominal. Estas características son más comunes en los niños menores de tres años de edad. Los síntomas no gastrointestinales de EC incluyen talla baja, retraso puberal, la fatiga, las deficiencias de vitaminas y la anemia por deficiencia de hierro y se observan con mayor frecuencia en niños mayores.

Los niños pequeños con síntomas clásicos de EC, pueden presentar diarrea y falla para crecer, cansancio, hipotonía, palidez, edema, anemia y en algunos casos, raquitismo. Los niños más grandes y adultos con EC clásica pueden tener diarrea episódica, esteatorrea, pérdida de peso y osteoporosis y el riesgo de malignidad gastrointestinal va en incremento. Sin embargo, muchos niños y adultos con EC tienen la forma no clásica de la enfermedad, también llamada EC silente, en la cual hay atrofia parcial o completa de las vellosidades en pacientes seropositivos, los cuales no tienen complicaciones gastrointestinales o extra-intestinales.

Los síntomas extra-intestinales asociados con EC pueden incluir anovulación, infertilidad y aborto involuntario, desórdenes neurológicos, epilepsia, y disfunción hepatoceular<sup>1</sup>.

La presentación gastrointestinal de la EC raras veces se produce en pacientes DMT1 (<10%), pero muchos pacientes con EC y DMT1 son asintomáticos (EC silente) o presentar síntomas leves. Por otra parte, el amplio espectro de EC incluye también sujetos con anticuerpos celíacos positivos sin diagnóstico de atrofia de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado. Esta condición se define como EC potencial (pot-EC). Los datos de la mayoría de los centros de atención de la diabetes infantil en Italia demuestran que la prevalencia de pacientes pot-EC en esta población es del 12,2%, mientras que la prevalencia de pot-EC en la población de control para EC es del 8,4% y sólo unos pocos de ellos presentan síntomas EC relacionados.

La detección de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG) se ha demostrado, ser un método altamente sensible y específico para la prueba de EC en pacientes con DMT1. La gran mayoría de los pacientes con EC y DMT1 disponen de un EC asintomática o subclínica con

algunos de los síntomas gastrointestinales imprecisos, que significa que la EC puede permanecer sin ser detectada<sup>4,9</sup>.

Muchos niños con EC tienen formas silentes o subclínicas de la enfermedad, y solo la minoría (48 de 400 en reciente meta-análisis) han sido identificados por síntomas clínicos. Muchos pacientes no tienen síntomas gastrointestinales completos o historia de intolerancia a las comidas; algunos presentan leve dolor abdominal, pero éste es atribuido a la inestabilidad glicémica, gastropatía diabética o reflujo gastroesofágico. Entonces el diagnóstico puede no ser evidente para el paciente o el médico tratante.

El tamizaje para la EC puede ser justificado: 1) en el paciente asintomático porque puede desarrollar complicaciones serias gastrointestinales o extra-intestinales, 2) tempranamente en su curso, pues estas complicaciones pueden ser no identificadas rápidamente por historia o examen físico, y 3) porque el tratamiento resuelve o previene éstas complicaciones.

Una revisión de la evidencia disponible sugiere que estos criterios están completos en niños con DMT1, por lo que la EC debe ser tamizada en dichos pacientes.

La hipoglicemia severa o recurrente puede comprometer las funciones neurológicas en niños con diabetes. La errática absorción de nutrientes en EC sintomática pueden incrementar el riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos; los efectos en el control glicémico y HbA1c son más variables<sup>9</sup>.

## TAMIZAJE PARA EC

Estudios en Europa Occidental, América del Norte, y Australia indican que la prevalencia de EC entre niños y adultos con DMT1 (promedio 4.1%, rango 0- 10.4) excede grandemente la prevalencia de ésta condición en la población general (0.3- 0.5%). Este hecho ha permitido un número de investigaciones que propone que todos los niños con DMT1 deben ser tamizados para EC y que al encontrar dicha enfermedad debe ser tratada. Sin embargo, los beneficios potenciales y los riesgos de tamizar en niños con DM y EC no se ha evaluado de forma sistemática y crítica<sup>1,12,13</sup>. El diagnóstico de la EC se hace con base a protocolos de tamizaje que regularmente son ampliamente recomendados y realizados.

Los anticuerpos IgA antigliadina (AGA) ayudan a identificar EC; pero con una sensibilidad y especificidad de sólo del 80%, una prueba de AGA es insuficiente a efectos del tamizaje. También se sabe que la prevalencia de AGA puede ser alta en los pacientes con DMT1 sin revelar EC en la mucosa<sup>2</sup>. En muchos estudios, los anticuerpos IgA antiendomisiun (EMA) han demostrado ser un marcador más fiable que la AGA para el diagnóstico de la EC, porque la sensibilidad y especificidad de la prueba son mucho más altos, excepto en los niños menores de 2 años de edad<sup>2,15</sup>.

En un estudio realizado en Italia, para determinar el grado de gluten asociado a autoinmunidad en la DMT1, se midieron autoanticuerpos a la transglutaminasa tisular C, un autoantígeno principal en la EC, en pacientes con diagnóstico de primera vez para DMT1<sup>11</sup>. Se tomaron 287 pacientes a quienes se les midieron Acs C tipo IgG e IgA antitransglutaminasa tisular; y se encontraron Acs antitransglutaminasa tisular IgA e IgG en 24 (8%) de los pacientes con DMT1; en donde 97 (33%) pacientes tenían anticuerpos IgG<sup>3</sup> (confirmado por EMA) o IgG tTGsi cuando se presentaba deficiencia de IgA. Se sugiere entonces, que el tamizaje debe realizarse en varias oportunidades: 1) en el momento del inicio de la diabetes; 2) cada año en los primeros 4 años de seguimiento, y 3) cada 2 años, en los 6 años de seguimiento.

Ante la presencia de EC relacionada con anticuerpos positivos, es obligatorio realizar biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico de EC. También hay que tener en cuenta que pacientes con EC y DMT1, tienen mayor riesgo de desarrollar o manifestar la enfermedad en edades más tempranas, esto se puede explicar indicando que estos pacientes tienen una respuesta de la enfermedad autoinmune más agresivo. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que en el estudio en Dinamarca se encontró que el 36% de los pacientes con EC también tenían autoanticuerpos tiroideos, mientras que el grupo control solo el 13 % tenía hipotiroidismo<sup>3,15</sup>.

En el norte de Italia, se realizó un estudio con 274 pacientes pediátricos con DMT1, el 5,5 % tenían anticuerpos positivos antiendomisiun, y a estos pacientes se les realizó un seguimiento durante 6 años en donde se observó, un aumento en la presencia de anticuerpos, dando un porcentaje total al final del estudio del 6,2%<sup>3</sup>.

En los pacientes con EC y manifestaciones, la identificación y el tratamiento con una dieta libre de gluten (DLG) seguramente conferirá beneficio en la reducción, resolución de malabsorción, la infertilidad, la osteoporosis, la malnutrición, los problemas de crecimiento a largo plazo, los riesgos de malignidad y la mortalidad. Del mismo modo, los niños con DMT1 y EC, el beneficio sintomático de DLG, así como el control metabólico de la diabetes podrían mejorar. Por el contrario, el aumento de peso en los pacientes libres de síntomas y cambios en la densidad mineral ósea (DMO) han sido descrito como no beneficioso. Los diferentes puntos de vista muestran la importancia y la necesidad de un seguimiento prolongado en pacientes afectados por DMT1 más EC y si están asintomáticos, se debe aclarar el papel de la DLG. Algunos autores afirman que el argumento de DLG en pacientes con EC mas DMT1 asintomáticos, debe ser una propuesta oportuna, pero no la más importante. Por último, no existe un consenso definitivo entre los expertos a tratar por los pacientes pot-CD con DLG, en quien recientemente se ha sugerido que DLG podría ser un beneficio. En cuanto a la historia natural de los pacientes pot-CD, un estudio reciente muestra que el 30% de estos pacientes desarrolla EC clínicamente sintomática en un período de tres años de seguimiento, y subraya la necesidad de volver a las pruebas. Llama la atención que la inflamación intestinal se ha descrito también en pacientes DMT1 sin anticuerpos de EC relacionados y con la mucosa intestinal estructuralmente normal. Según esto, se ha observado una inflamación relacionada con el gluten, ya sea en el recto o bien en la mucosa del intestino delgado de los niños con DMT1. Se puede especular que el gluten podría ser un candidato óptimo para estimular una reacción inmune innata anormal en la mucosa intestinal debido a sus características proinflamatorias. Sigue siendo una cuestión crucial para establecer si la inflamación intestinal prolongada en niños con DMT1 es dependiente de gluten y si precede a la ocurrencia de la enfermedad<sup>16</sup>.

## COMPROMISO ÓSEO

En pacientes con DMT1 es necesario su estudio óseo, para demostrar el deterioro del metabolismo de los huesos y la estructura, especialmente en relación con la duración y/o mal control de la diabetes. Además, la EC se ha destacado como causa del deterioro del hueso. La observación clínica indica que la agrupación de tres enfermedades autoinmunes (DM tipo 1, EC y generalmente tiroiditis), aumenta significativamente la

aparición de osteopenia (37,5%). Es posible que el deterioro del hueso deba ser considerado no sólo como una complicación secundaria a trastornos endocrinológicos, sino también a mecanismos nutricionales y a un desequilibrio inmunorregulador. Los implicados son los osteoclastos, pues son considerados como las células del sistema inmune innato en el hueso, capaces de producir y responder a las citocinas y quimiocinas. La remodelación ósea implica interacciones complejas entre los osteoclastos y otras células en el microambiente óseo (células estromales de la médula, osteoblastos, macrófagos, linfocitos T y células de la médula). Varias citocinas, como el NFkB ligando (RANKL) y el factor estimulante de colonias macrófagos (M-CSF), pueden promover la formación y la actividad de los osteoclastos.

La osteoprotegerina (OPG), una glicoproteína secretora circulante, podría tener un papel en la remodelación ósea de los niños con DMT1, ya que podría promover la diferenciación, fusión, la supervivencia, la activación y apoptosis de los osteoblastos. Las alteraciones o anomalías del RANKL y el sistema de OPG han sido implicados en diferentes enfermedades metabólicas óseas caracterizadas por un aumento de la diferenciación y activación de los osteoclastos por un aumento de la resorción ósea. En los pacientes afectados tanto por DMT1 y EC, el riesgo de osteopenia también se ve influido por el cumplimiento de la DLG; de hecho, la osteopenia se produce con más frecuencia en los pacientes con diabetes y EC con mal cumplimiento a la DLG. Las observaciones recientes indican un desequilibrio de las citocinas relevantes para el metabolismo óseo en los sueros de los pacientes celíacos no tratados y el efecto directo de en estos sueros en la actividad celular ósea *in vitro*. En particular, la relación RANKL/osteoprotegerina (OPG) se incrementa en los pacientes que no están con DLG. En conclusión, la osteopenia parece ser un nuevo problema en los pacientes con EC, en pacientes con DMT1 y en pacientes con dos o tres enfermedades inmunológicas, dependiendo del seguimiento de la DLG<sup>17</sup>.

## COMPOSICIÓN DE LA DLG

La dieta es una parte fundamental del tratamiento tanto en DMT1 como en EC. Sin embargo, la composición de la DLG podría presentar algunos problemas para las personas con diabetes<sup>13</sup>.

La restricción de glúten podría ser considerado solamente para los casos con evidencia histológica de

EC. Los pacientes seropositivos, asintomáticos con biopsia normal o con cambios histológicos mínimos (linfocitos intraepiteliales dispersos sin atrofia de las vellosidades), pueden requerir que repitan endoscopia considerando detectar atrofia de vellosidades.

La intervención dietaria está recomendada fuertemente para niños con enfermedad sintomática clásica, así como en pacientes con enfermedad subclínica con osteopenia, falla para crecer, disfunción hepática, irregularidad menstrual, epilepsia inexplicable o ataxia. En los casos de EC con complicación no aparente, el médico debe discutir abiertamente las incertidumbres sobre la evolución y el pronóstico de la enfermedad, y la familia debe tomar la decisión final con respecto al tratamiento. Si los estudios futuros de enfermedad silenciosa o subclínica revelan un aumento del riesgo de malignidad, a continuación, la restricción de gluten debe ser recomendado para todos los pacientes con EC<sup>14</sup>.

En un estudio que evaluó el efecto de conciencia dietética y la adhesión a una DLG en el crecimiento y control de la diabetes en niños con DMT1 de primera vez y EC por biopsia, durante un período de 10 años, se encontró un aumento significativo en las puntuaciones *z* de peso para la edad a los 12 meses después del diagnóstico y en el índice de masa corporal. Las dosis de insulina al momento del diagnóstico fueron mayores en los pacientes con EC que en los controles, pero fue similar a los controles una vez que una DLG se había instaurado. La identificación y el tratamiento dietético de la EC en niños con diabetes, mejoran el crecimiento y el control de la diabetes. La evaluación de los resultados del tratamiento de la EC en los diabéticos debe incluir la evaluación de la ingesta de gluten<sup>9,14</sup>.

El tratamiento actual de la EC requiere cambios de por vida en la dieta. Esta es una responsabilidad que el niño o adolescente y su encargado deben conocer. Pero el futuro es muy prometedor. Estudios recientes han identificado un péptido de gluten de 33 aminoácidos, lo que provoca la respuesta inmunológica que conduce a la atrofia de las vellosidades en pacientes predispuestos a la EC. Este péptido es resistente al ácido del estómago, las proteasas pancreáticas, y pequeñas enzimas de la membrana del borde en cepillo intestinal, pero se escinde por una prolil endopeptidasa bacteriana, lo que destruye su antigenicidad y unión a HLA-DQ2. Estos resultados plantean la posibilidad de que los suplementos dietéticos con la proteasa bacteriana podría permitir la ingesta de gluten en niños y adultos con EC. La identificación de la EC mediante

el tamizaje de los niños diabéticos puede prevenir las complicaciones irreversibles antes de usar tales proteasa u otros agentes terapéuticos con los que actualmente se dispone<sup>9</sup>.

El índice glucémico (IG) proporciona una medida indirecta de la capacidad de un alimento para elevar la glucosa. El IG en sangre refiere un índice directo de la absorción de hidratos de carbono, se compara con un valor de referencia, por ejemplo, el pan tiene un IG de 100. En los sujetos normales la ingestión de alimentos con altos IG genera un rápido aumento de la glucosa en la sangre causando una marcada respuesta de insulina.

En la diabetes una dieta que contenga alimentos con IG alto es considerado inoportuno porque en la condición de insuficiencia de la insulina (DM tipo 1) o ineficacia de insulina (diabetes tipo 2), la respuesta normal a la insulina no se puede obtener, tradicionalmente la dieta común de la gente con diabetes consiste principalmente en los alimentos con un IG bajo.

En 2002 la *Society American for Clinical Nutrition*, publicó un cuadro internacional, lo que demuestra el IG de la mayoría alimentos comunes, con productos sin gluten, y encuentran que los productos sin gluten tienen mayores IG que los alimentos similares que contengan gluten. En el estudio de Paker, se comparan seis tipos de alimentos sin gluten con pan blanco que contiene gluten. Estos alimentos los consumían 11 pacientes adultos con diabetes tipo 2 a quienes se les midió la glucosa en sangre luego de comer. Los resultados no mostraron diferencias sobre el IG entre los alimentos sin gluten y los que contenían gluten. Por el contrario, Berti et al., demostraron una mayor curva de glucosa en sangre para los alimentos sin gluten. Estudios específicos, tanto en pacientes sanos como en pacientes con DMT1 y los pacientes con diabetes tipo 2, son requeridos, en particular en la edad pediátrica. Además los alimentos sin gluten se preparan con harina de maíz, el arroz y el trigo, donde el porcentaje de fibra, hidratos de carbono, grasas y micronutrientes no se conoce por completo. Hay todavía deficiencia en estudios de los alimentos libres de gluten, en donde también se menciona la escases o deficiencias de nutrientes múltiples, especialmente de vitamina B, vitamina D, calcio, magnesio, hierro, zinc, pero no hay fuentes de información bien documentadas<sup>17</sup>.

## ADHERENCIA A LA DLG

La adhesión a la DLG en pacientes DMT1-EC, en general es bueno; ya que presentan disminución de los

síntomas, pero es escasa entre los pacientes con pocos síntomas o asintomáticos. En un estudio realizado en Dinamarca en 2001, de los 11 pacientes con diagnóstico de EC, siete de ellos realizaron una DLG, quienes posteriormente mejoraron de sus síntomas y luego mostraron una caída en los niveles de anticuerpos<sup>3</sup>. Probablemente para un paciente con DMT1, ya comprometido en el día a día para hacer frente a la enfermedad crónica compleja, requiere de una segunda condición que es "limitar" su alimentación, pero cuyo beneficio es una mejoría notable de sus molestias. Por consiguiente, en el caso de doble diagnóstico (DM tipo 1 y EC), es muy difícil de manejar los pacientes que no experimentaron síntomas de EC. Los estudios sobre el cumplimiento y adherencia a la DLG en las personas no diabéticas muestran que, en relación a la vida social, los niños suelen tener un mejor cumplimiento a la DLG que los adultos. En un seguimiento de 10 años en los Países Bajos llevado a cabo en niños de 2 a 4 años con diagnóstico de EC por tamizaje, los autores describen en general, mejoría de la salud y sin deterioro de la calidad de vida<sup>4,17</sup>. En concordancia, Kolsteren demostró que la calidad de vida de los niños celíacos es muy similar a la de otros niños.

Por lo general, la dificultad con la dieta se produce cuando el paciente se convierte en adolescente, ya que él/ella necesita sentirse igual a los compañeros, especialmente cuando él/ella decide salir a comer y se siente con los límites impuestos por la DLG. Conforme el estudio de Wagner et al., en EC en adolescentes demostraron que no cumplen con la DLG y reportan una baja calidad de vida en general, con mayores problemas. También es una observación importante que el equilibrio entre la adhesión a la DLG y la vida cotidiana es difícil de lograr para el niño/adolescente que también se ve afectado por otra enfermedad crónica como la DMT1. La necesidad de coordinar la terapia con insulina con una nutrición adecuada y un estilo de vida saludable, con el fin de mantener el control metabólico adecuado, es ya un esfuerzo considerable de los jóvenes con DMT1 y las familias.

Las rebeliones son frecuentes sobre todo en los adolescentes, que ya están sintiendo la diabetes como un verdadero "problema" en todos los aspectos de la vida diaria y que además deben realizar mayores "restricciones" por la DLG.

Por consiguiente, esto puede considerarse un riesgo no solo pensando en la descompensación de la EC, sino también en el manejo de su diabetes, provocando un

fuerte deterioro de cumplimiento general y aumentando el riesgo de graves complicaciones agudas (cetoacidosis e hipoglicemias).

Además, es posible pensar que esta limitante en las comidas podría ser un desencadenante también de los trastornos alimentarios en pacientes adolescentes.

En cuanto a la calidad de vida, Sud et al., en los niños con DMT1-EC demostraron que el doble diagnóstico parece tener un impacto mínimo en la calidad de vida, incluso si los padres de los pacientes informaban de dificultades en el manejo. Es interesante que no se observaron diferencias significativas en la calidad de vida con respecto a la edad del diagnóstico de la EC y la duración, o sobre la base de la adhesión con DLG. Además los padres de niños DMT1-EC, expresaron una mayor preocupación en el funcionamiento social de sus hijos<sup>17</sup>.

## REFERENCIAS

1. Freemark M, Levitsky L. Screening for Celiac Disease in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1932-193
2. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA. Prevalence of IgA-Antiendomysium and IgA-Antigliadin Autoantibodies at Diagnosis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Swedish Children and Adolescents. *Pediatrics* 1999; 103: 1248-1255
3. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hojer M, Hegedu L. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1233-1243
4. Djuric Z, Stamenkovic H, Stankovic T, Milicevic R, Brankovic L, Iric C, et al. Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia. *Pediatr Internat* 2010; 52: 579-580
5. Brere G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Caroli G. Occurrence of Celiac Disease After Onset of Type 1 Diabetes: A 6-Year Prospective Longitudinal Study. *Pediatrics* 2002; 109: 833-839
6. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Venerando A, Chiumello G. *Diabetologia* 1999; 42: 1190-1198
7. Agardh D, Nilsson A, Tuomi T, Lindberg B, Carlsson AK, Lernmark A, et al. Prediction of silent celiac disease at diagnosis of childhood type 1 diabetes by tissue transglutaminase autoantibodies and HLA. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 58-65
8. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 155-159
9. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-478
10. Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004; 89: 871-876
11. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewar L. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 297-302
12. Batista M, Ling Y, Mitsunori R, Ossamu S. Prevalence of Celiac Disease in Brazilian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. 2005; 41: 621-624
13. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldho T, Battelino T. Screening Detected Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Effect on the Clinical Course (A Case Control Study). 2005; 41: 317-321
14. Hansen D, Jacobsen B, Lung E, Bjorn C, Hansen L. Clinical Benefit of a Gluten-Free Diet in Type 1 Diabetic Children With Screening-Detected Celiac Disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2452-2457
15. Salardi S, Volta H, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G. Prevalence of Celiac Disease in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Increased in the Mid-1990s: An 18-year Longitudinal Study Based on Anti-endomysial Antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 612-614
16. Uibo O, Heilman K, Rago T, Shor R, Paal M. Symptomless celiac disease in type 1 diabetes: 12-year experience in Estonia. *Pediatr Internat* 2010; 52: 230-233
17. Camarca M, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian J Pediatr* 2012; 38: 10-17