



# Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes tipo I

## A propósito de un caso de diabetes y celiarquía

M. GARCÍA ADARO<sup>1</sup>, J. I. PÉREZ CANDÁS<sup>2</sup> Y J. I. SUÁREZ TOMÁS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro de Salud de Pravia (Asturias)

<sup>2</sup> Centro de Salud de la Magdalena-Carriona. Avilés (Asturias)

<sup>3</sup> Hospital San Agustín. Avilés (Asturias)

### PUNTOS CLAVE

- La frecuencia de diabéticos celíacos se estima entre 3-6% de la población.
- En todos los diabéticos tipo I debe realizarse serología para descartar enfermedad celíaca. Si la serología de celiarquía es negativa, deberá repetirse, al menos bianualmente, durante 10 años después del diagnóstico de la diabetes, salvo que la situación clínica indique lo contrario.
- En los parientes de primer grado del enfermo es muy útil el estudio genético del sistema HLA, además del estudio serológico.

### HISTORIA CLÍNICA

- Niña de 11 años que consulta por vómitos de 4 días de evolución. Cuatro miembros de la familia padecen un cuadro diarreico.
- Antecedentes familiares: un tío materno presentó a los 25 años una diabetes tipo II. El padre, un hermano y la hermana de la paciente padecen una talasemia menor.
- Antecedentes personales: es la primera de tres hermanos. El embarazo y el parto fueron normales. Recibió lactancia materna durante 4 meses. Ingresó a los 7 meses en el hospital de referencia por infección del tracto urinario; los estudios de imagen de este episodio fueron normales.
- Exploración: consciente, orientada, colaboradora. Presentaba afectación del estado general, tenía las mucosas secas y un olor intenso a acetona. El resto de la exploración por aparatos y sistemas estaba dentro de la normalidad.

- En la consulta del centro de salud se realizó una glucemia capilar que reveló un valor de 460 mg/dl de glucosa.
- A la vista de la hiperglucemia y del cuadro clínico se remitió al Servicio de Urgencias del hospital de referencia.
- Analítica al ingreso: hemograma, normalidad en las tres series. Gasometría arterial: acidosis metabólica con compensación respiratoria parcial. Bioquímica: Glucosa: 533 mg/dl. Urea: 33 mg/dl. Creatinina: 1,11 mg/dl. Ión sodio: 130 µmol/l. Ión potasio: 4,56 µmol/l. Proteína C reactiva: 1,83 mg/dl. TSH: 1,62 UI/ml. GlicoHb: 8,10%.
- Evolución: se confirmó el diagnóstico de diabetes mellitus tipo I con cetoacidosis que fue tratada con expansores de volumen e insulina regular. Tras normalizarse la glucemia y la hidratación se inició alimentación oral y tratamiento con insulina.
- Analítica al alta: metabolismo del hierro, perfil lipídico, hepático y PCR normales. FSH-LH en cifras puberales. Anticuerpos antiperoxidasa (TPO) negativos. Anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GADA): 557,16 (positivo >10). Autoanticuerpos contra la tirosinofosfatasa IA-2: 2,05 (positivo >15).

El control de la diabetes durante el seguimiento ambulatorio estuvo marcado en un principio por hipoglucemias nocturnas de difícil control, provocando gran ansiedad familiar. Desde el hospital comunicaron a la madre que los anticuerpos antitransglutaminasa pendientes eran positivos: 297,4 U/ml. Fue citada para estudio genético de enfermedad celíaca y se programó para biopsia duodenal.

### INTRODUCCIÓN

La celiarquía es una enfermedad mediada por complejos autoinmunes multifactoriales en la que la exposición al gluten de la dieta es el desencadenante del daño de la mucosa

del intestino delgado y en la que sólo un pequeño número de pacientes con sensibilidad al gluten tienen síntomas. La forma sintomática de la enfermedad tiene una frecuencia de 1 por cada 3.345 personas a nivel mundial; considerando las formas asintomáticas, detectadas por serología, la enfermedad celiaca afecta a una persona por cada 120-300<sup>1-3</sup>. Para ser celiaco se necesita la presencia de una serie de marcadores genéticos ligados al sistema HLA, pero no todos los portadores van a presentar la enfermedad, aunque consuman gluten; en cambio, sin ellos, es excepcional que un individuo sea celiaco. El gluten y el riesgo genético no bastan para ser celiaco, hay otros factores genéticos (seguramente fuera del sistema HLA) y ambientales que actuarían como factores desencadenantes, entre ellos, los siguientes:

- Infecciones por adenovirus.
- Ausencia de lactancia materna.
- Ingesta muy precoz de gluten.
- Estrés digestivo. También es muy frecuente que en el climaterio o con motivo de una resección gástrica, una enfermedad celiaca potencial o latente se exprese clínicamente. Es importante conocer estos antecedentes para el diagnóstico de la enfermedad<sup>4-6</sup>.

La diabetes tipo I es una enfermedad mediada por complejos autoinmunes multifactoriales caracterizada por la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que produce un déficit absoluto de insulina, hiperglucemia y la consiguiente cetoacidosis. Representa de un 5 a un 10% de todas las formas de presentación, y está aumentando su prevalencia<sup>3</sup>.

La frecuencia de diabetes y celiaquía asociadas se estima en un 3-6%<sup>7</sup>. El riesgo de tener ambas enfermedades asociadas es más elevado en niñas que en niños, es mayor en aque-

llos pacientes diagnosticados antes de los 4 años de edad y menor en los diagnosticados a partir de los 9 años<sup>8</sup>.

## ETIOPATOGENIA

### Enfermedad celiaca

La base etiopatogénica de la enfermedad celiaca es la activación del sistema inmune por el gluten. El gluten es transformado por las enzimas gastrointestinales, pero como la gliadina es muy rica en prolina que se degrada con dificultad, quedan fragmentos relativamente grandes en la luz intestinal. Se han identificado varios péptidos de más de 20 aminoácidos con capacidad antigénica en el trigo, cebada y centeno, entre ellos un péptido de 33 aminoácidos (33-mero) es especialmente inmunogénico. Los «33-mero» son absorbidos a través del epitelio del intestino delgado hacia la capa subepitelial en la lámina propia, en situaciones de especial permeabilidad de la barrera epitelial intestinal, probablemente coincidiendo con infecciones. La transglutaminasa tisular deamina el péptido «33-mero», que es procesado por las APC (células presentadoras de antígenos) en tres epítomos que se unen a las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Los receptores de células T en las células CD4+ de la lámina propia reconocen como extraños los tres epítomos unidos a HLA-DQ2 o DQ8 desencadenando la respuesta autoinmune, con activación de las células B, Th1 CD4+ y NK (*natural killer*). Los agentes resultantes proinflamatorios dan lugar a una activación inmune, y a la migración de los linfocitos en el epitelio intestinal que a su vez da lugar a los hallazgos patológicos característicos de aumento de linfocitos intraepiteliales, atrofia de vellosidades y producción de anticuerpos anti-transglutaminasa<sup>9,10</sup> (figuras 1 y 2).

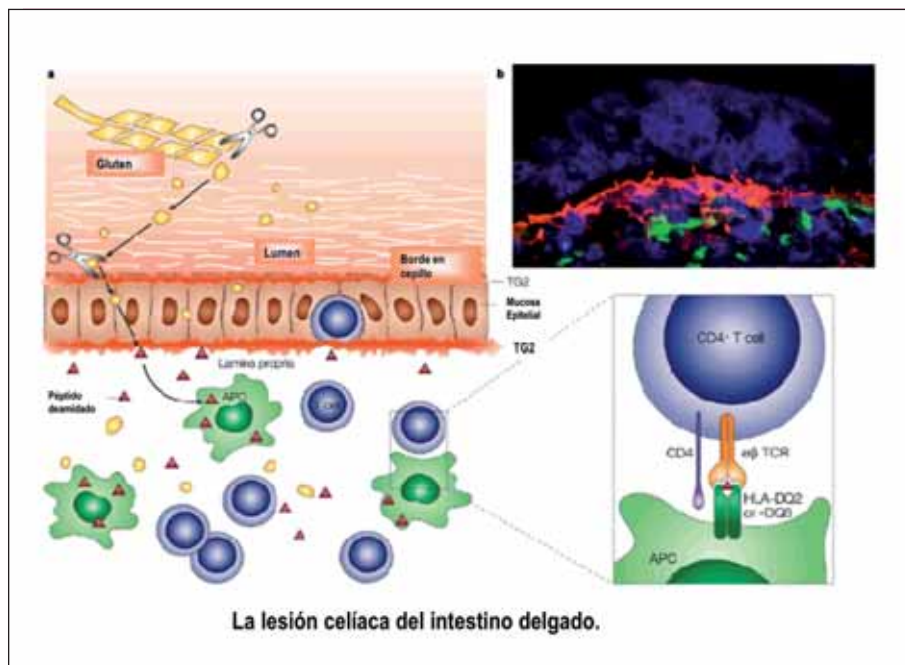


FIGURA 1. Implicaciones del sistema HLA en la patogenia de la enfermedad celiaca.

Fuente: Ribes Koninckx C.<sup>9</sup>

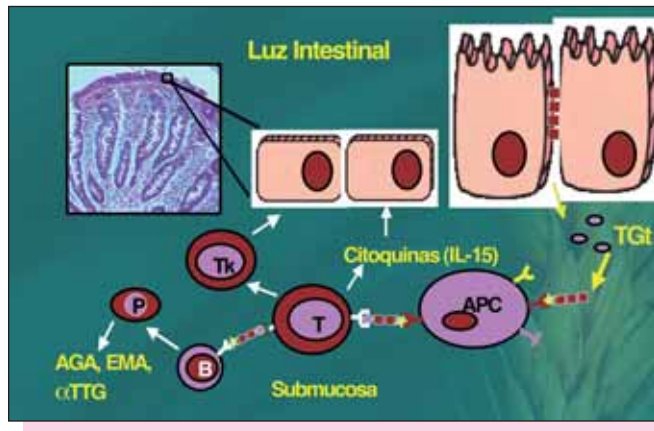


FIGURA 2. Mecanismos inmunopatogénicos de la lesión intestinal en la enfermedad celíaca.

Fuente: Ribes Koninckx C.<sup>9</sup>

## ¿Y de la diabetes?

De la diabetes se ha sugerido recientemente que la insulina debe ser el autoantígeno primario, pero hay dificultad para identificar los agentes ambientales precipitantes. Estos autoantígenos deben unirse a las células APC donde son procesados en tres epítomos que se unen a las moléculas HLA-DQ2/DQ8. La reacción cruzada ocurre entre células T CD-4+ y las APC, iniciándose la reacción autoinmune dirigida contra las células beta de los islotes pancreáticos y como consecuencia se produce el déficit de insulina. Los primeros síntomas de diabetes no ocurren hasta que se destruye aproximadamente un 80% de células beta, de ahí la dificultad de identificar los agentes ambientales precipitantes<sup>3</sup> (figura 3).

En resumen, ambas enfermedades comparten en su desarrollo una inmunopatogénesis similar, requiriendo la auto-

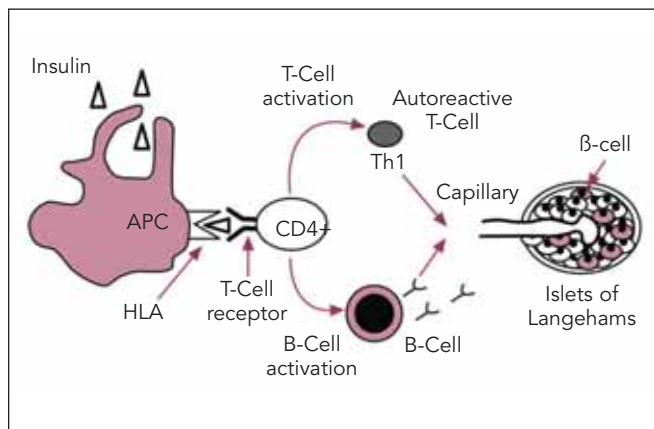


FIGURA 3. Inmunopatogénesis de la diabetes tipo 1.

Fuente: Waldron-Lynch F, O'Loughlin A, Dunne F. Review: Gluten and glucose management in type 1 diabetes. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2008;8:67. DOI: 10.1177/14746514080080020301.

activación de células T en individuos genéticamente susceptibles. Sin embargo, la enfermedad celíaca difiere de la diabetes tipo I en que, en aquella el agente medioambiental desencadenante es conocido, la gliadina, y su retirada de la dieta lleva a la remisión de la enfermedad.

## FORMAS CLÍNICAS

### Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca se puede presentar desde la lactancia, poco tiempo después de la introducción del gluten en la dieta, en la edad adulta, e incluso en ancianos, pudiendo cursar con una gran variedad de síntomas tanto intestinales como extraintestinales, o formas asintomáticas de la enfermedad.

- Formas clásicas, con los síntomas típicos, esteatorrea y síndrome malabsortivo. Hoy día de presentación excepcional.
- Enfermedad pauci o monosintomática. Actualmente la forma más frecuente. Puede cursar con síntomas intestinales y/o extraintestinales.
- Enfermedad celíaca silente: no hay manifestaciones clínicas, pero sí lesiones histológicas.
- Enfermedad celíaca latente: asintomáticos, con mucosa duodenal normal, que en algún momento han presentado o presentaran características propias de la celiaquía.
- Enfermedad celíaca potencial: sin alteraciones histológicas, pero que por sus características genéticas o inmunológicas presentan riesgo potencial.
- Enfermedad celíaca refractaria: pacientes con lesión histológica bien documentada cuyos síntomas no desaparecen después de haber excluido el gluten<sup>1,5</sup>.

## ¿En la diabetes?

- Diabetes tipo 1, típica de la infancia, de origen autoinmune y en la que la intensa destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans, hacen necesario el tratamiento insulínico desde el principio; se detectan autoanticuerpos circulantes en cerca del 90% de los niños. Suelen estar acompañadas de cetoacidosis al diagnóstico. *Este es el caso de nuestra paciente.*
- Diabetes tipo 2, caracterizada por la insulinoresistencia, tradicionalmente rara en la infancia, pero aumentando su prevalencia en las sociedades desarrolladas. Es secundaria y se benefician del control de peso.
- Diabetes tipo MODY (*Mature Onset in The Young*) o diabetes del adulto de comienzo infantil. Siempre se presenta en edades inferiores a los 25 años, sin obesidad y con patrón de herencia autosómico dominante<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### De la enfermedad celiaca

En Atención Primaria la historia clínica y el examen físico son la piedra angular para orientar el diagnóstico, que debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad, incluyendo las formas atípicas paucisintomáticas o monosintomáticas, así como la pertinencia a grupos de riesgo que debe alertar al médico de Atención Primaria.

### Síntomas

- Niños: deposiciones blandas, anorexia, vómitos, dolores abdominales, irritabilidad, apatía, introversión, tristeza.
- Adolescentes: frecuentemente están asintomáticos, o tienen dolor abdominal, cefaleas, artralgias, retraso menstrual o irregularidades del ciclo, estreñimiento, deposiciones blandas.

### Signos

- Niños: distensión abdominal, malnutrición, hipotrofia muscular, retraso pondo-estatural, dislexia, autismo, hiperactividad, irritabilidad, mal carácter, dificultades de relación, raquitismo, hematomas, palidez.
- Adolescentes: aftas orales frecuentes, hipoplasia del esmalte, distensión abdominal, debilidad muscular, talla baja, artritis, osteopenia, queratosis folicular, palidez.

### Pruebas complementarias

- Hemograma: anemia ferropénica.
- Bioquímica general, incluyendo pruebas hepáticas, donde una hipertransaminasemia puede ser la pista para el diagnóstico.

Ante la sospecha clínica debe solicitarse una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase Ig A (AAtTG), que tienen la mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de pacientes candidatos a la biopsia intestinal, la monitorización del cumplimiento de la dieta, y para el despistaje de la enfermedad en grupos de alto riesgo. Es imprescindible determinar los niveles de Ig A sérica total ya que en la población de celíacos no es excepcional encontrar déficit de esta inmunoglobulina, lo que podría producir un «falso negativo» en la serología<sup>12-15</sup>.

La prueba diagnóstica aceptada internacionalmente como «estándar de oro» es la demostración de la atrofia de las vellosidades en una biopsia duodenal. El diagnóstico histológico del tejido así obtenido se clasifica siguiendo los criterios de Marsh modificados (tabla 1), los cuales reflejan la progresión histopatológica hacia la enfermedad celiaca<sup>12</sup>.

En la actualidad, el diagnóstico de celiaquía no está exento de polémica, máxime cuando los propios miembros de la

Grados de Marsh	Hallazgos histopatológicos
0	Mucosa duodenal normal
1	Aumento de linfocitos intraepiteliales
2	Mayor cantidad de linfocitos e hiperplasia de las criptas
3	Atrofia de vellosidades
3a	Atrofia vellosa parcial
3b	Atrofia vellosa subtotal
3c	Atrofia vellosa total

Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica creen que los criterios diagnósticos de la enfermedad celiaca necesitan una actualización<sup>17</sup>.

El informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía del año 2006 y el reciente documento para el diagnóstico precoz de la celiaquía impulsado por el Ministerio de Sanidad de España en el año 2008 consideran la biopsia preceptiva para confirmar el diagnóstico, si bien el primero considera que en el futuro la realización de pruebas genéticas podría ayudar a descartar la enfermedad por su alto valor predictivo negativo y cifras de sensibilidad superiores al 90%<sup>1,12</sup>.

*En el caso de nuestra paciente, los anticuerpos y el estudio genético HLA-DQ2 (DQA1-DQB1) resultaron positivos, la biopsia fue informada como atrofia vellosa subtotal de mucosa de la tercera porción del duodeno y del bulbo duodenal, compatible con lesión destructiva tipo 3b. Todo ello compatible con una enfermedad celiaca.*

Ante una atrofia vellosa deberá realizarse el diagnóstico diferencial con:

- Fibrosis quística de páncreas.
- Pancreatitis crónica.
- Intolerancia a la lactosa.
- Enfermedad de Whipple.
- Síndrome de Shwachman-Diamond.
- Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca.
- Intolerancia a la proteína de la leche de soja.
- Acrodermatitis enteropática.
- Atresia biliar.
- Abetalipoproteinemia.
- Malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> debida a:
  - Infestación por *Diphyllobothrium latum*.
  - Anemia juvenil pernicioso.
- Parásitos:
  - *Giardia lamblia*.
  - *Strongyloides stercoralis*.
  - *Necator americanus* (anquilostoma).

## De la diabetes

Los síntomas clásicos son: astenia, polidipsia, poliuria, polifagia con pérdida de peso, enuresis nocturna. En ocasiones, el curso clínico se precipita de forma rápida y da lugar a un estado más grave con náuseas, vómitos, dolor abdominal y dificultad respiratoria.

Los signos dependen del nivel de hiperglucemia, y la presencia o no de cetoacidosis: disminución del estado de consciencia, dificultad respiratoria, aliento con olor a acetona, estupor mental, hipotensión, taquicardia, sequedad de piel y mucosas y aumento del tiempo de relleno capilar.

La confirmación diagnóstica en Atención Primaria se realiza mediante una tira reactiva de orina y una glucemia capilar, como realizamos en el caso que nos ocupa (tabla 2)<sup>10</sup>.

A nivel hospitalario se completarán estudios de genética, inmunológicos, tanto de la diabetes como de posibles enfermedades asociadas.

**Tabla 2**  
**NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**  
**DE DIABETES MELLITUS**

Diabetes <sup>(b)</sup>	Normal	IFG
Glucemia plasmática en ayunas <sup>(c)</sup>		
mg/dl	<110	≥110 y <126 ≥126
μmol/l	<6,1	≥6,1 y <7 ≥7
Diabetes <sup>(b)</sup>	Normal	IGT
Glucemia plasmática tras 2 horas de OGTT <sup>(c)</sup>		
mg/dl	<140	≥140 y <200 ≥200
μmol/l	<7,8	≥7,8 y <11,1 ≥11,1

(a) Referencias 1 y 2 del texto.

(b) El diagnóstico de diabetes se establece a partir de cualquiera de los siguientes criterios: 1) Síntomas clásicos de diabetes más glucemia en cualquier momento superior a 200 mg/dl, o si no hay síntomas clínicos. 2) Glucemias en criterios de diabetes (basal o tras OGTT medidos en 2 días diferentes).

(c) Se define ayunas como la no ingesta calórica de al menos 8 horas.

(d) La prueba de OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) se hace con 1,75 g/kg de peso (máx. 75 gr), en ayunas y después de varios días con dieta normal de hidratos de carbono.

IFG: Impaired Fasting Glucose; IGT: Impaired Glucose Tolerance.

Tomado de Castaño L. Hiperglucemia en la infancia<sup>11</sup>.

La enfermedad celiaca en la diabetes tipo I es posible que debute con un mal control de la hiperglucemia, hipoglucemias y fallo del medro por malabsorción (*como fue el caso en nuestra paciente*); pero en muchas ocasiones el inicio es asintomático y los pacientes tienen más riesgo de complicaciones graves intestinales y extraintestinales, que no pueden ser detectadas precozmente sólo con medios clínicos, historia o examen físico. Como la retirada del gluten de la dieta los previene y/o evita, estos enfermos deben ser estudiados mediante la determinación del título de anticuerpos antitransglutaminasa y de Ig A al inicio de la diabetes, y en todo caso, bianualmente mientras que sean negativos, durante los 10 años posteriores al diagnóstico y en cualquier momento siempre que haya sínto-

mas sugestivos de enfermedad celiaca o mal control de la diabetes<sup>3,8,19,20</sup>.

## OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES A DESCARTAR

De forma general se puede decir que las endocrinopatías se asocian más con la diabetes mellitus expresada como HLA-DR3, en los que hay un largo periodo de latencia antes del desarrollo de la enfermedad, presumiblemente porque hay destrucción más lenta de las células beta pancreáticas y son más proclives a tener anticuerpos contra las células de los islotes, que la diabetes expresada como HLA-DR4, que padecen individuos más jóvenes al diagnóstico, con anticuerpos antiinsulina positivos y más tendencia a desarrollar otras endocrinopatías autoinmunes<sup>18</sup>.

**Tiroiditis:** más de un 20% de los pacientes con diabetes tipo I tienen anticuerpos antitiroideos positivos. Entre un 2-5% de pacientes desarrollan un hipotiroidismo autoinmune. La prevalencia de la enfermedad es más alta en niñas que en niños: 19,9 frente a 11,6%. El hipotiroidismo subclínico puede asociarse con mayor riesgo de hipoglucemia sintomática y disminución del crecimiento<sup>19</sup>.

Se debe realizar un *screening* de enfermedad tiroidea en todos los diabéticos tipo I después de estabilizarlos, midiendo TSH y T4 libre. Si las pruebas de función tiroidea resultan normales, deberán repetirse cada 1-2 años y en cualquier momento si hay clínica sugestiva de alteración tiroidea. En estos casos deberán medirse los títulos de anticuerpos antitiroideos, antitiroglobulina y antiperoxidasa<sup>19</sup>.

**Enfermedad de Addison:** afecta a menos de un 1% de los niños diabéticos tipo I, aunque cerca de un 2% de ellos tienen anticuerpos contra la 21-hidroxilasa. Esta situación se asocia con disminución de las necesidades de insulina y un incremento de la frecuencia de hipoglucemia<sup>19</sup>.

La insuficiencia adrenal autoinmune puede presentarse con otros desórdenes endocrinos, concretamente los síndromes poliglandulares tipo 1 y con mayor frecuencia con el tipo 2<sup>19</sup>. *En nuestra paciente fue descartada otro tipo de patología autoinmune.*

## TRATAMIENTO

**De la diabetes tipo I:** insulino terapia y dieta.

**De la enfermedad celiaca:** es preciso excluir el gluten de la dieta. La ingestión de cantidades incluso pequeñas puede impedir la remisión o inducir una recaída. El gluten se utiliza con tal amplitud (sopas comerciales, salsas, helados y bocadillos calientes) que los pacientes necesitan listas detalladas de los alimentos a evitar y el consejo experto de un dietista familiarizado con la enfermedad celiaca. Vivir sin gluten no es tan grave, porque no es un nutriente esencial, pero es difícil, porque los productos alternativos son caros y no hay métodos fidedignos para detectar el gluten en los alimentos. La sociedad tiene el deber de favorecer el cumplimiento del único tratamiento definitivo del celíaco, que es la dieta estricta sin gluten<sup>5</sup>.

## EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

### De la diabetes

A corto plazo: pasada la etapa inicial, y aunque en ella tenga la diabetes carácter grave, el tratamiento aplicado correctamente produce, casi siempre, un mejoramiento progresivo, con desaparición de los signos clínicos, aglucosuria y recuperación del peso normal. En estos casos las dosis de insulina deben ser reducidas en la medida de la remisión de la diabetes, pudiendo llegarse a la interrupción del tratamiento. El período de remisión no es, generalmente, de larga duración y se prolonga sólo unos meses. El proceso de fondo se acentúa en forma progresiva o rápida y obliga a reiniciar la aplicación de la insulina. La diabetes sigue después una evolución irreversible con requerimientos insulínicos cada vez mayores, hasta que se estabiliza definitivamente. Se llega, entonces, a la llamada diabetes total, momento en el cual la producción endógena de insulina es prácticamente nula. Es, entonces, cuando sobrevienen con mayor facilidad y frecuencia las crisis de cetoacidosis.

Las complicaciones de emergencia abarcan:

- Coma diabético hiperosmolar hiperglucémico.
- Cetoacidosis diabética.
- Crisis hipoglucémicas.

A largo plazo, si los controles de glucemia no son adecuados:

- Aterosclerosis.
- Arteriopatía coronaria.
- Nefropatía diabética.
- Neuropatía diabética.
- Retinopatía diabética.
- Problemas de erección.
- Hiperlipidemia
- Hipertensión.
- Infecciones de la piel, vías urinarias femeninas y tracto urinario.
- Enfermedad vascular periférica.
- Accidente cerebrovascular.

### En la enfermedad celiaca sin tratar

Las alteraciones neurológicas y mucocutáneas, las hepatopatías y el cáncer de lengua, faringe, esófago e intestino delgado son veinte veces más frecuentes que en la población general. En un trabajo europeo reciente se demostró que la relación entre la enfermedad celiaca y el linfoma no Hodgkin no es tan importante como se creía, pero sí lo es la asociación con el linfoma de células T<sup>5</sup>.

## ACTITUD RESPECTO A LOS PARIENTES DE PRIMER GRADO

Una vez establecido el diagnóstico se debe realizar a los demás miembros de la familia con parentesco de primer grado un estudio genético para la determinación de genes HLA, concretamente el DQ2 y el DQ8, que son los que manifiestan la predisposición genética para ser celíaco, ya que este estudio tiene un alto valor predictivo negativo permitiendo descartar la enfermedad con un 99% de certeza<sup>1,21</sup>. En parientes de primer grado asintomáticos HLA-DQ2/DQ8 positivos, menores de 20 años, está indicado un control serológico cada 5-10 años<sup>21</sup>.

*Una hermana de la paciente presentó títulos elevados de anticuerpos antitransglutaminasa, con estudio genético compatible con la enfermedad celiaca y le fue retirado el gluten de la dieta.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/DiagnosticoCeliaca.htm>. Consultado el 20-03-09.
2. Arranz E, Garrote JA, León A, Calvo C, Blanco Quirós A. Mesa redonda: Avances en patología nutricional. Significado y valor de los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca. *Bol Pediatr* 2003;43:396-400.
3. Waldrom-Lynch F, O'Loughlin A, Dunne F. Gluten and Glucose Management in Type 1 Diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008; 8:67-71.
4. Holmes GKT. Review. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8; doi:10.1136/adc.87.6.495.
5. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celiaca. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/gastroentero/5.pdf](http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/5.pdf). Consultado el día 20-02-09.
6. Polanco I. Presentación clínica de enfermedad celíaca. *Medwave*, año V, n.º 6, julio 2005. Disponible en: <http://www.medwave.cl/congresos/gastro2004/2/1.act>. Consultado el 10-01-09.
7. Dubé C, Rostom A, Richmond SY, Cranney A, Navaaz S, Garrity C, et al. The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: a Systematic Review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.
8. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger Age at Onset and Sex Predict Celiac Disease in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. An Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1294-8.
9. Ribes Koninckx C. Factores dietéticos: el gluten. Secuencias de Aminoácidos de A-gliadin. Disponible en: [www.svpd.org/cur-sos/2006/celiaca\\_1.pdf](http://www.svpd.org/cur-sos/2006/celiaca_1.pdf). Consultado el día 24-04-09.
10. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007;357: 1731-43.
11. Castaño L. Hiperglucemia en la infancia. Aproximación etiopatogénica y actitud terapéutica. Disponible en: [www.svpd.es/Documentos/hiperglucemia.pdf](http://www.svpd.es/Documentos/hiperglucemia.pdf). Consultado el 10-01-09.
12. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Informe 7/2006 sobre el diagnóstico no invasivo de la enfermedad celiaca.
13. Aliaga E, Ribes-Koninckx C, Polanco Allué P. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon, 2004; pp. 87-98.

14. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children. Recommendations of North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Paediatric Gastroenterology Nutr* 2005;40:1-19.
15. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C. The Temporal Relationship Between the Onset of Type 1 Diabetes and Celiac Disease: a Study Based on Immunoglobulin a Antitransglutaminase Screening. *Pediatrics* 2004;113:e418-e422.
16. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
17. Ribes Konincks C, Donat Aliaga E, López Montes A, Perada Pérez A. ¿Queremos cambiar los criterios ESPGHAN para diagnosticar la enfermedad celiaca? Comunicación al XV Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología y Hepatología Pediátricas 15-17 de mayo de 2008.
18. Silvertstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186.
19. Levitsky LL, Misra M, MPH. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 mellitus. UpToDate for patients. Disponible en: [www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topickey=V\\_vx7DxZs5xSGF](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topickey=V_vx7DxZs5xSGF). Última actualización 28-07-08.
20. Freemark M, Levitsky L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26:1932-9.
21. Wolters VM, Wjmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:190-5.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Hiperglucemia en la infancia. Aproximación etiopatogénica y actitud terapéutica. Luis Castaño. Profesor titular. Departamento de Pediatría. UPV. Médico Adjunto-Unidad de Investigación-Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Disponible en: [www.svnp.es/Documentos/hiperglucemia.pdf](http://www.svnp.es/Documentos/hiperglucemia.pdf). Consultado el 10-01-09. Muy didáctico.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Informe 7/2006 sobre el diagnóstico no invasivo de la enfermedad la celiacía. Un documento de un organismo oficial.
- Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca. Ministerio de Sanidad de España 2008. <http://www.msc.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/DiagnosticoCeliaca.htm>.
- Care of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Revisión. De gran interés.