

## **Anticuerpos antitiroperoxidasa y antitransglutaminasa en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 y su relación con algunas características clínicas, bioquímicas e inmunológicas**

### **Antithyropoxidase and antitransglutaminase antibodies in first degree relatives of type 1 diabetes persons and its relation to some clinical, biochemical and immunological features**

**Levi González Rivero<sup>I</sup>; Eduardo Cabrera Rode<sup>II</sup>; Silvia Elena Turcios Tristá<sup>III</sup>; José Armando Galván Cabrera<sup>IV</sup>; Julio César Rodríguez González<sup>V</sup>; Tania Espinosa Reyes<sup>VI</sup>; Pedro González Fernández<sup>VII</sup>; Manuel Vera González<sup>VIII</sup>; Celeste Arranz Calzado<sup>IX</sup>; Oscar Díaz Horta<sup>X</sup>**

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instructor. Departamento de Inmunología de la Diabetes. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Ciencias en Enfermedades Infecciosas. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Bioquímica. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Licenciado en Bioquímica. Máster en Ciencias. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Investigadora Agregada. Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VII</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>VIII</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>IX</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Ciencias. Investigadora Auxiliar. Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>X</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Auxiliar. Instructor. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

---

**INTRODUCCIÓN:** los anticuerpos antitiroperoxidasa (AcTPO) y antitransglutaminasa (ATGt) son útiles marcadores de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca, respectivamente. Su presencia en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 no se ha descrito en Cuba.

**OBJETIVO:** determinar las frecuencias de los AcTPO y ATGt en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 y su relación con algunas características clínicas, bioquímicas e inmunológicas.

**MÉTODOS:** en un grupo de 285 sujetos se realizó la medición del AcTPO y en 262 individuos la de ATGt. Se incluyeron casos entre los 2 y 65 años de edad. Se registraron datos sobre edad, sexo, color de la piel, antecedentes personales, historia familiar de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca. Se interrogaron síntomas y exploraron signos clínicos de enfermedad celíaca y enfermedad tiroidea autoinmune. Se determinó glucemia, insulinemia, AcTPO, ATGt y autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1 (AGAD y AIA-2), así como la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR.

**RESULTADOS:** las frecuencias de AcTPO y ATGt positivos fueron 5,3 y 1,9 %, respectivamente. La historia familiar de enfermedad tiroidea, el temblor muscular fino y el exoftalmos se relacionaron con la presencia de AcTPO. Malabsorción intestinal, diarrea persistente, dolor abdominal recurrente y antecedente personal de hepatopatía se asociaron con la presencia de ATGt. Se encontró asociación entre los ATGt y el AIA-2. La resistencia a la insulina no se asoció con la presencia de AcTPO ni de ATGt.

**CONCLUSIONES:** en los familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 las frecuencias de AcTPO y ATGt son bajas. Algunos antecedentes, síntomas y signos vinculados con enfermedad celíaca y enfermedad tiroidea autoinmune pueden ser indicadores prácticos previos a la indicación de estos autoanticuerpos.

**Palabras clave:** familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad celíaca, autoanticuerpos antitiroperoxidasa y antitransglutaminasa.

---

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** the antithyropoxidase (TPOAb) and antitransglutaminase (tTGAb) antibodies are useful markers of autoimmune thyroid disease and celiac disease, respectively. Its presence in first-degree relatives of type 1 diabetes patients has not been described in Cuba.

**OBJECTIVE:** to determine the TPOAb and tTGAb frequencies in first-degree relatives of type 1 diabetes patients and its relation to some clinical, biochemical and immunological features.

**METHODS:** in a group of 285 subjects we measured TPOAb and in 262 subjects we measured tTGAb. The cases included aged between 2 and 65. Data were registered on age, sex, skin color, personal backgrounds, and a family history of obesity, type 2 diabetes, thyroid disease and celiac disease. Symptoms were look for and clinical signs of celiac disease and autoimmune thyroid disease were explored. Fasting glucose, fasting insulin, TPOAb, tTGAb and type 1 diabetes associated autoantibodies (AGAD and AIA-2) were determined as well as the insulin resistance according the HOMA-IR index.

**RESULTS:** the frequencies of positive TPOAb and tTGAb were of 5,3 and 1,9%, respectively. The family history of thyroid disease, slight muscular tremor and exophthalmos are related to presence of TPOAb. Intestinal malabsorption, persistent diarrhea, recurrent abdominal pain and personal background of liver disease were associated with presence of tTGAb. There was an association between tTGAb and AIA-2. Insulin resistance was not associated with the presence of both

antibodies.

**CONCLUSIONS:** in first-degree relatives of type 1 diabetes patients, frequencies of TPOAb and tTGAb are low. Some backgrounds, symptoms and signs linked to celiac disease and autoimmune thyroid disease may be practical indicators previous to perform these autoantibodies.

**Key words:** first-degree relatives of type 1 diabetes patients, autoimmune thyroid disease, celiac disease, antithyropoxidase and antitransglutaminase auto-antibodies.

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se asocia con frecuencia a enfermedades por autoinmunidad, endocrinas, como la enfermedad de Graves Basedow y la tiroiditis de Hashimoto, y no endocrinas como la enfermedad celíaca (EC).<sup>1-4</sup> También se han reportado frecuencias significativas de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y EC en familiares de primer grado de individuos con diabetes tipo 1 (FPG1).<sup>5-10</sup>

La triple asociación entre ETA, EC y DM1 se debe quizá al hecho de compartir genes comunes.<sup>1,3-5,11</sup> Esta base genética explica mayores prevalencias de autoinmunidad tiroidea en FPG1 (hasta 48 %) en comparación con prevalencias entre 3 y 10 % encontradas en la población general,<sup>3-5,12</sup> y las frecuencias reportadas de EC confirmada en FPG1 oscilan entre 3,8-6 %.<sup>5,6,10,13,14</sup>

La identificación temprana de los autoanticuerpos antitiroideos en individuos genéticamente predispuestos como los FPG1, permite detectar de modo precoz su potencial evolución hacia la disfunción tiroidea.<sup>1-4</sup>

Por otro lado, la enfermedad celíaca o enteropatía sensible al gluten, en el extremo silente de su espectro clínico puede evolucionar asintomática durante varios años, como se ha comprobado en familiares de primer grado de pacientes celíacos.<sup>1,3,4</sup> El diagnóstico temprano de EC permite prevenir con mayor éxito las comorbilidades asociadas a ella.<sup>15,16</sup>

Las infecciones por enterovirus son consideradas entre los desencadenantes principales para desarrollar DM1,<sup>17</sup> así como el gluten lo es para la EC.<sup>1</sup> El incremento mundial en el consumo de productos con gluten pudiera ser un detonante común, directo o indirecto, para ambas enfermedades, porque la duración de la exposición al gluten está relacionada con la prevalencia de DM1 y que desde el comienzo de su diabetes los pacientes exhiben una reacción inflamatoria en el intestino. Por tanto, un diagnóstico temprano de EC seguido por la eliminación del gluten de la dieta podría reducir la incidencia de DM1 y hasta la aparición de los autoanticuerpos antitiroideos, lo cual se conoce como hipótesis unificadora.<sup>18-20</sup>

Entre los autoanticuerpos vinculados a la ETA y la EC son fundamentales los antitiroperoxidasa (AcTPO) y antitransglutaminasa (ATGt), respectivamente, que son comúnmente utilizados como marcadores preclínicos de estas dos enfermedades.<sup>1,3,4,6,20-22</sup>

---

Existen pocos estudios de pesquisaje sobre la frecuencia de los ActTPO y ATGt en FPG1,<sup>5-10,12,13</sup> y en Cuba aún no se dispone de datos que describen estas frecuencias.

Asumiendo que la resistencia a la insulina (RI) desempeña una función en la progresión a la DM1,<sup>23,24</sup> se exploró también si la presencia de ActTPO y(o) de ATGt estuvo asociada con la RI.

El propósito del presente estudio consistió en determinar las frecuencias de los ActTPO y ATGt en FPG1 y su relación con algunas características clínicas, bioquímicas e inmunológicas.

## **MÉTODOS**

### *Sujetos*

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo de corte transversal que incluyó a 335 familiares de primer grado (no diabéticos) de personas con diabetes tipo 1 (FPG1) registrados en el Estudio Cubano de Predicción y Prevención de la DM1,<sup>25</sup> con edades comprendidas entre 2 y 65 años.

Se aplicó a cada sujeto un cuestionario que incluyó nombre completo, edad, sexo, peso, talla, color de la piel, antecedentes personales e historia familiar de primer grado de obesidad, DM2, enfermedad tiroidea y EC, así como signos y síntomas clásicamente descritos de EC y de disfunción tiroidea (entendida como un estado de hipofunción o hiperfunción de la glándula tiroidea descritos en los conocidos índices de hipotiroidismo y de tirotoxicosis).

Se determinaron los autoanticuerpos ActTPO y ATGt a 285 y 262 de estos sujetos, respectivamente. En el total de los FPG1 se determinaron los autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1 (AIA-2 y AGAD). La presencia de ActTPO, ATGt, AIA-2 y AGAD se confirmó mediante una segunda determinación, realizada 2 a 3 meses después del primer muestreo.

Se excluyeron todos los FPG1 con antecedentes patológicos personales de enfermedades crónicas tratadas con esteroides o inmunosupresores, en el momento de la pesquisa o por más de 10 d en los últimos 3 meses, o con inmunoglobulinas parenterales, así como con antecedente patológico personal de enfermedad tiroidea y(o) de EC, y las mujeres embarazadas.

Todos los sujetos o padres de los FPG1 dieron su consentimiento para participar en este estudio. Previamente el comité local de ética aprobó el protocolo de investigación.

### **Procedimientos**

Un mismo endocrinólogo realizó la entrevista y la evaluación clínica a todos los sujetos según procedimientos estándares. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como peso (kg)/[talla (m<sup>2</sup>)].

Los FPG1 positivos para ActTPO y ATGt fueron remitidos a consultas especializadas de endocrinología y(o) gastroenterología, para la confirmación hormonal de disfunción tiroidea y(o) el diagnóstico histopatológico de enfermedad celíaca, respectivamente, y su seguimiento.

#### *Métodos de laboratorio*

A todos los sujetos se les determinó glucemia e insulina en ayunas en dos ocasiones separadas, basal y a los 5 min. Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina se promediaron los dos valores de glucemia e insulina.

*Determinación de glucosa en sangre:* la concentración de glucosa (plasma) en ayunas se determinó por el método de glucosa oxidasa.<sup>26</sup> Se expresó en mmol/L.

*Determinación de insulina en ayunas:* la concentración de insulina en muestra de sangre venosa (plasma) se determinó por radioinmunoensayo (RIA).<sup>27</sup> Se expresó en  $\mu\text{U/mL}$ .

*Índice de resistencia a la insulina:* el índice de resistencia a la insulina se determinó por el modelo homeostático (HOMA) de Mathews.  $\text{HOMA-IR} = (\text{insulina en ayunas } \mu\text{U/mL} \times \text{glucosa en ayunas mmol/L}) / 22,5$ .<sup>28</sup>

Al existir imprecisiones en los puntos de corte de insulinemia y HOMA-IR en los diferentes estudios sobre síndrome metabólico y RI en niños y adolescentes, y teniendo en cuenta que la mayoría de los autores utiliza puntos de corte obtenidos de cohortes propias (valores de  $\text{HOMA-IR} \geq 75$  percentil), se utilizaron valores de corte establecidos de 400 niños y adolescentes FPG1 según los grupos de edad que forman parte del Estudio Cubano de Predicción y Prevención de la DM1. Se consideró RI tomando los valores de índice HOMA-IR iguales o mayores que el percentil 75 para cada grupo de edad. De acuerdo con este criterio se asumió RI a partir de valores de HOMA-IR iguales o superiores que 1,14, 1,67, 2,53 y 2,52 para los grupos de edades (años) de 2-5, 5,1-10, 10,1-15, 15,1-19, respectivamente;<sup>29</sup> mientras que para los adultos se consideró todo valor de HOMA-IR iguales o superiores que 2,64.<sup>30</sup>

#### *Autoanticuerpos*

*Autoanticuerpos anti-peroxidasa del tiroides (ActTPO):* los anticuerpos contra la peroxidasa del tiroides humano presente en las células del folículo tiroideo (ActTPO) se realizaron por un radioinmunoensayo,<sup>31</sup> utilizando peroxidasa marcada con  $\text{I}^{125}$ . Se definieron como positivas las concentraciones de autoanticuerpos contra la peroxidasa del tiroides igual o superior que 100 UI/mL.

*Autoanticuerpos anti-transglutaminasa (ATGt):* los ATGt fueron detectados utilizando un ensayo inmunocromatográfico rápido y de un solo paso.<sup>32</sup> Es un método altamente preciso en la detección de EC en personas no tratadas y revela tanto anticuerpos IgA como IgG (sensibilidad y especificidad de 100 %).

Los sueros donde se observaron dos bandas colorimétricas se consideraron positivos para este anticuerpo. Esta variable solo se consideró positiva cuando en el sujeto persistió el anticuerpo ATGt en las dos determinaciones consecutivas.

*Autoanticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (AGAD)*: los anticuerpos contra la isoforma 65 KD de la proteína descarboxilasa del ácido glutámico se detectaron por la técnica de radioinmunoprecipitación, utilizando GAD65 humana recombinante marcada con I<sup>125</sup> y proteína A-sepharosa para separar la GAD65 libre de la unida a los anticuerpos (anticuerpo-GAD65 marcada), con el empleo de un juego de reactivos comercial de la SHERING S.A. CIS bio internacional de Francia.<sup>33</sup>

En 200 sujetos normales sin historia familiar de diabetes se observó que 99,5 % presentaba una concentración de AGAD < 1 U/mL, por lo que valores superiores a 1 U/mL de autoanticuerpos anti-GAD65 se consideraron como positivos.

*Autoanticuerpos anti-tirosina fosfatasa (AIA-2)*: las determinaciones de los AIA-2 se realizaron por la técnica de radioinmunoprecipitación en fase fluida, utilizando IA-2 humana recombinante marcada con I<sup>125</sup> y proteína A-sepharosa para separar la IA2 libre de la unida a los anticuerpos (anticuerpo-IA-2 marcada), mediante juegos de reactivos comercializados por SHERING S.A. CIS bio internacional de Francia.<sup>34</sup>

En 200 sujetos normales sin historia familiar de diabetes, se observó que 100 % presentaba una concentración menor que 1 U/mL, por lo que valores superiores a 1 U/mL de anticuerpos AIA-2 se consideraron como positivos.

#### *Análisis estadístico*

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 12.0. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra de sujetos, expresado con la media y la desviación estándar. En el análisis bivariado, para la comparación de subgrupos en cuanto a variables continuas, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. En cuanto a las variables cualitativas o categóricas, se usó la prueba exacta de Fisher. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas si  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La frecuencia de positividad para los AcTPO entre los FPG1 analizados fue de 5,3 % (15/285) (tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los FPG1 de acuerdo con la presencia o no del anticuerpo antitiroperoxidasa

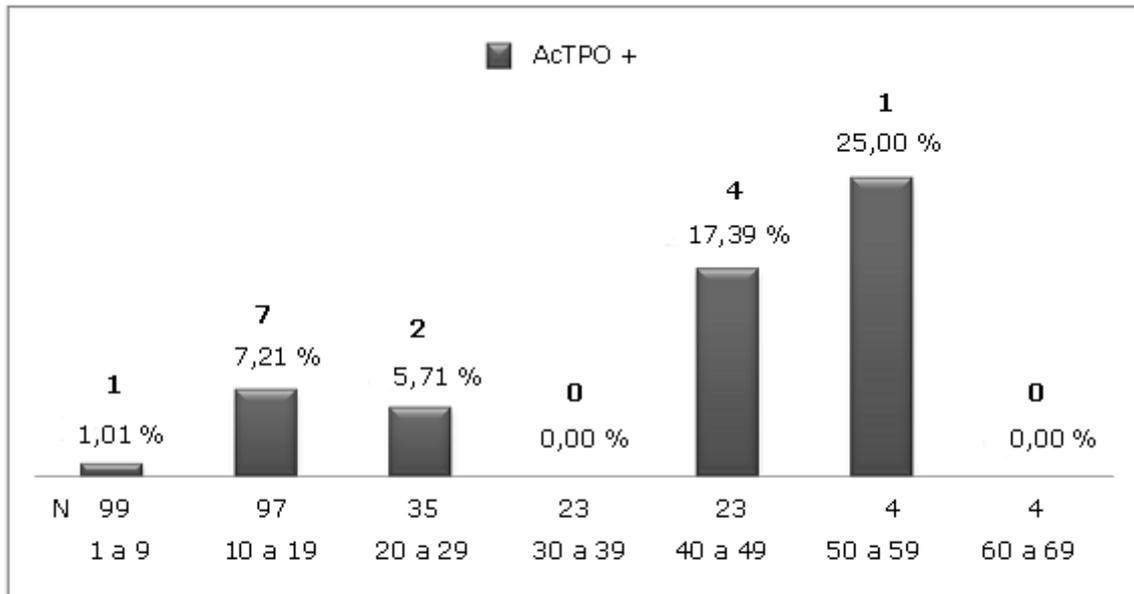
Característica	AcTPO (-) (N=270)	AcTPO (+) (N=15)	p
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	17,4 ±13,6	24,8 ±15,2	0,040*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,4 ± 4,6	23,6 ± 8,1	0,160*
	n (%)	n (%)	
Sexo			

Femenino	150 (55,6)	9 (60,0)	0,476**
Masculino	120 (44,4)	6 (40,0)	
Color de piel			
Blanca	211 (78,2)	13 (86,6)	0,561**
Negra	13 (4,8)	1 (6,7)	
Mestiza	46 ( 17,0 )	1 (6,7)	
Autoanticuerpos			
AGAD positivo	45 (16,7)	3 (20,0)	0,725**
AIA-2 positivo	29 (10,7)	1 (6,7)	1,000**
	(N= 201)	(N= 11)	
ATGt positivo	5 (2,5)	0 (0,0)	1,000**

N: total de sujetos explorados; n: número de casos; IMC: índice de masa corporal;  $p < 0,05$  estadísticamente significativa; \*: prueba U de Mann-Whitney, \*\*: prueba exacta de Fisher.

La edad (en años) de los sujetos positivos para los ActPO fue mayor que en los negativos ( $24,8 \pm 15,2$  vs.  $17,4 \pm 13,6$ ,  $p = 0,040$ ); sin embargo, la presencia de los ActPO no estuvo asociada a las variables sexo ni color de la piel (tabla 1).

En la figura, los FPG1 se distribuyeron por grupos de edades. Se encontraron mayores frecuencias de ActPO positivo en aquellos entre 10 y 59 años, aunque no se detectó ningún caso entre las edades de 30 a 39 años y fue rara su presencia en menores de 10 años (1,01 %; 1/99).



N: total de casos por grupo de edades. AcTPO: anticuerpos antitiroperoxidasa. El número de sujetos AcTPO + se refleja en la parte superior de cada columna.

**Fig.** Distribución por grupos de edades de las frecuencias de sujetos anticuerpos antitiroperoxidasa positivos.

De los 15 FPG1 positivos al AcTPO, 3 de ellos fueron AGAD positivos y solo un caso fue positivo para AIA-2, pero en ninguno se encontró positividad para el ATGt (tabla 1).

La historia familiar de enfermedad tiroidea fue más frecuente en los FPG1 positivos para AcTPO en comparación con los negativos (40 %, 6/15 vs. 12,6 %, 34/270; p= 0,010) (tabla 2).

**Tabla 2.** Historia familiar de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca, y hallazgos clínicos en los FPG1 de acuerdo con la presencia o no del AcTPO

Antecedentes y hallazgos clínicos		AcTPO (-) N=270 n (%)	AcTPO (+) N=15 n (%)	p
Historia familiar de primer grado	Obesidad	67 (24,8)	6 (40,0)	0,223
	Diabetes tipo 2	16 (5,9)	3 (20,0)	0,069
	Enfermedad tiroidea	34 (12,6)	6 (40,0)	0,010
	Enfermedad celíaca	3 (1,1)	0 (0,0)	0,850
Signos y síntomas de disfunción tiroidea	Astenia	57 (21,1)	4 (26,6)	0,405
	Aumento de peso	48 (17,8)	4 (26,6)	0,284
	Trastornos de memoria	24 (8,9)	1 (6,7)	0,614

	Somnolencia	20 (7,4)	2 (13,3)	0,325
	Depresión	39 (14,4)	2 (13,3)	0,631
	Cambios en la voz	25 (9,3)	2 (13,3)	0,426
	Intolerancia al frío	10 (3,7)	3 (20,0)	0,025
	Bradicardia	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Piel seca y fría	3 (1,1)	0 (0,0)	0,850
	Edemas	12 (4,4)	1 (6,7)	0,513
	Bocio	25 (9,3)	3 (20)	0,173
	Diaforesis	37 (13,7)	2 (13,3)	0,663
	Palpitaciones	34 (12,6)	3 (20,0)	0,306
	Pérdida de peso	41 (15,2)	3 (20,0)	0,416
	Intranquilidad	120 (44,4)	7 (46,7)	0,535
	Insomnio	48 (17,8)	5 (33,3)	0,124
	Intolerancia al calor	15 (5,6)	2 (13,3)	0,222
	Taquicardia	23 (8,5)	2 (13,3)	0,386
	Temblor	79 (29,3)	9 (60,0)	0,020
	Exoftalmos	2 (0,7)	2 (13,3)	0,015
	Piel caliente y húmeda	35 (13,0)	4 (26,6)	0,133
	Diarreas	21 (7,8)	0 (0,0)	0,308
Otros	Hipoglucemia	25 (9,3)	1 (6,7)	0,594

N: Total de sujetos explorados; n: número de casos;  $p < 0,05$  estadísticamente significativa; prueba exacta de Fisher.

Al comparar la frecuencia de los síntomas y signos de disfunción tiroidea entre los FPG1 positivos para los ActPO respecto a los negativos, se observó que la intolerancia al frío (20 %, 3/15 vs. 3,7 %, 10/270;  $p = 0,025$ ), el temblor fino de la mano (60 %, 9/15 vs. 29,3 %, 79/270;  $p = 0,020$ ) y el exoftalmos (13,3 %, 2/15 vs. 0,7 %, 2/270;  $p = 0,015$ ) resultaron más frecuentes en los sujetos ActPO positivos (tabla 2).

El ATGt fue detectado en 1,9 % (5/262) de los FPG1. No se encontró asociación de las características edad, sexo, color de la piel e índice de masa corporal con la presencia de los ATGt en los FPG1 (tabla 3).

**Tabla 3.** Características de los FPG1 de acuerdo con la presencia o no del anticuerpo antitransglutaminasa

Característica	ATGt (-) (N= 257)	ATGt (+) (N= 5)	p
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	18,1 ± 14,0	17,9 ± 14,7	0,984*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,7 ± 4,8	19,0 ± 4,6	0,434*
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Femenino	147 (57,2)	3 (60,0)	0,635**
Masculino	110 (42,8)	2 (40,0)	
Color de piel			
Blanca	204 (79,4)	4 (80,0)	0,826**
Negra	15 (5,8)	0 (0,0)	
Mestiza	38 (14,8)	1 (20,0)	
Autoanticuerpos			
AGAD positivo	44 (17,1)	1 (20,0)	1,000**
AIA-2 positivo	17 (6,6)	2 (40,0)	0,044**
	(N= 201)	(N= 5)	
AcTPO positivo	11 (5,5)	0 (0,0)	1,000**

N: total de sujetos explorados; n: número de casos; IMC: Índice de masa corporal; p < 0,05 estadísticamente significativa; \*prueba de U de Mann-Whitney; \*\* prueba exacta de Fisher

De los FPG1 positivos para ATGt, solo 1 de los 5 sujetos fue AGAD positivo; 2 de los 5 FPG1 con ATGt positivo también fueron AIA-2 positivo, que se presentó en mayor frecuencia que en los ATGt negativos (17/257, p= 0,044) (tabla 3).

La frecuencia de los antecedentes personales de malabsorción intestinal y hepatopatía fue mayor en los FPG1 positivos para ATGt en comparación con los negativos para este autoanticuerpo (tabla 4).

**Tabla 4.** Historia familiar de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca, y algunos hallazgos clínicos en FPG1 de acuerdo con la presencia o no del anticuerpo antitransglutaminasa

Antecedentes y características clínicas		ATGt (-) N=257 n (%)	ATGt (+) N=5 n (%)	p
Historia personal	Malabsorción intestinal	10 (3,9)	2 (40,0)	0,018
	Anemia	20 (7,8)	2 (40,0)	0,058
	Hepatopatía	16 (6,2)	2 (40,0)	0,039
Historia familiar de primer grado	Obesidad	64 (24,9)	2 (40,0)	0,602
	Diabetes tipo 2	16 (6,2)	0 (0,0)	0,728
	Enfermedad Celíaca	5 (1,9)	0 (0,0)	0,907
	Enfermedad tiroidea	36 (14,0)	2 (40,0)	0,154
Signos y síntomas de enfermedad celíaca	Diarrea persistente	18 (7,0)	2 (40,0)	0,048
	Dolor abdominal	41 (16,0)	3 (60,0)	0,035
	Pérdida de Peso	37 (14,4)	2 (40,0)	0,161
	Edemas	11 (4,3)	0 (0,0)	0,806
Otros	Hipoglucemia	25 (9,7)	0 (0,0)	0,603

N: total de sujetos explorados; n: número de casos; p < 0,05 estadísticamente significativa; prueba exacta de Fisher.

La historia familiar en primer grado de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad tiroidea y celíaca no se asoció con la presencia de ATGt en los FPG1 (tabla 4).

Desde el punto de vista clínico, en los FPG1 positivos para ATGt, la referencia del dolor abdominal recurrente y la diarrea persistente fue más frecuente en relación con los negativos (tabla 4).

Al analizar la frecuencia de resistencia a la insulina de acuerdo con la presencia o no de los ActPO y ATGt, se encontró que los FPG1 con resistencia a la insulina se distribuían de manera similar en los grupos estudiados (tabla 5).

**Tabla 5.** Frecuencias de sujetos ActPO positivos y ATGt positivos de acuerdo con la presencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR positivo)

HOMA-IR	ActPO N=285		p	ATGt N=262		p
	(+) n (%)	(-) n (%)		(+) n (%)	(-) n (%)	
Positivo	2 (13,3)	66 (24,4)	0,534 NS	1 (20,0)	59 (23,0)	1,000 NS
Negativo	13 (86,7)	204 (75,6)		4 (80,0)	198 (77,0)	
Total	15 (100,0)	270 (100,0)		5 (100,0)	257 (100,0)	

N: Total de sujetos estudiados; n: número de casos; NS: diferencia no significativa; prueba exacta de Fisher.

## DISCUSIÓN

Los diseños metodológicos utilizados internacionalmente para pesquisar autoinmunidad tiroidea y celíaca en FPG1, no han sido precisamente homogéneos y los estudios publicados son escasos. Por otro lado, las diferencias geográficas, étnicas y de hábitos nutricionales, limitan las comparaciones referenciales que necesariamente deben hacerse, lo que apoya la necesidad de validar métodos y obtener resultados autóctonos.

En cualquier caso de estos estudios se desprende que las frecuencias de ActTPO y ATGt en los grupos de FPG1 son pequeñas pero no despreciables. En lo que respecta a los ATGt lo común ha sido demostrar su positividad con una sola muestra sin comprobar su persistencia en el tiempo; esto puede generar frecuencias ligeramente más elevadas en algunos de los resultados que se citan. Según reportes de investigaciones previas los ATPO y ATGt están presentes entre 4,5 y 19,0 %<sup>5-7,9</sup> y de 3,2 a 6 %, <sup>5,6,14,35</sup> respectivamente, de los FPG1. La frecuencia hallada en el presente estudio para los ATPO es semejante a las encontradas por otros autores (5,3 %; 15/285).<sup>5-7,9,14,35</sup> Sin embargo, la frecuencia para los ATGt encontrada en esta investigación (1,9 %; 5/262) fue inferior a la de otros estudios.<sup>5,6,14,35</sup>

*De Block* y otros<sup>9</sup> encontraron que la presencia de los ActTPO estaba relacionada con la edad del sujeto, pero no encontraron asociación del ActTPO con los autoanticuerpos contra las células b (AGAD y AIA2), que coincide con nuestros resultados. En esa investigación, la probabilidad de tener anticuerpos positivos para TPO fue mayor en los casos donde el familiar diabético también tenía este antecedente y los FPG1 que fueron ActTPO positivos eran de mayor edad que los negativos (32 ± 10 vs. 22 ± 9 años; p < 0,0001). Este dato de la edad apoya el presente resultado de investigación, de que los ActTPO positivos no son frecuentes en la primera década de vida en los FPG1.

Nuestro estudio solo incluyó la determinación del ActTPO. Las publicaciones citadas sugieren que para futuras investigaciones, el muestreo combinado de varios tipos de autoanticuerpos antitiroideos pudiera incrementar la frecuencia detectada de autoinmunidad tiroidea dentro de los FPG1.<sup>5-7</sup>

En la reciente publicación de *Dagdelen* y otros<sup>35</sup> sobre un estudio de caso-control que también persiguió establecer un perfil de autoanticuerpos órgano-específicos para tiroideopatía autoinmune y EC, los ActTPO se presentaron en 8,9 % de los FPG1 y 4,8 % de ellos exhibieron ATGt. Todos los FPG1 que luego fueron confirmados como celíacos ya habían sido identificados con la pesquisa, lo que reafirma la utilidad diagnóstica de esos autoanticuerpos. Además encontró en su grupo de FPG1 (edad 48,9 ± 22,1 años) que los ubicados dentro del cuartil de mayor edad mostraban una frecuencia 2 veces más alta de positividad para los ActTPO.<sup>35</sup> En nuestra serie casi la mitad de los sujetos positivos para ActTPO estaban en edades entre 10 y 19 años, grupo de edad al que pertenecían un tercio de los sujetos. Un resultado no esperado fue la ausencia de ActTPO positivo entre 30 y 39 años, etapa de la vida donde habitualmente la autoinmunidad tiene más expresión.

En el estudio de *Dagdelen*,<sup>35</sup> dentro del grupo con autoanticuerpos antitiroideos apenas 36 % tenía una ETA clínicamente manifiesta. En cambio 66 % de los que fueron ATGt positivos, sufrían manifestaciones de EC por lo que se sugirió que al parecer en los sujetos FPG1 la EC suele ser más sintomática o menos silente que la ETA y ello coincide con la observación descrita por nuestro grupo.

Al analizar los datos del presente trabajo se constató que los ATGt positivos tienen mayor expresividad clínica que los ActPO. Los primeros pueden manifestarse mediante síntomas más tangibles como la diarrea persistente y el dolor abdominal recurrente, en sujetos con antecedentes de malabsorción intestinal, hepatopatía y posiblemente anemia —autoinmune o malabsortiva— que se aproximan más al cuadro de la EC; en tanto los segundos apenas están insinuados detrás de síntomas menos específicos como la intolerancia al frío y, en el otro extremo, el temblor y el exoftalmos (no encontrado en niños y adolescentes), que parecen traducir tardíamente un proceso de disfunción tiroidea ya iniciado, por lo general en mayores de 10 años de edad y con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Está bien establecido que la historia familiar de enfermedad tiroidea es un factor de riesgo para que un individuo desarrolle enfermedad tiroidea en sus diversas variantes<sup>36</sup> y fue precisamente este el antecedente significativamente asociado con el ActPO positivo.

El temblor no es tampoco un rasgo patognomónico de hiperfunción tiroidea y debe diferenciarse de otras condiciones.

Es interesante la presencia de manifestaciones clínicas típicas de EC, asociadas al ATGt, dentro de una subpoblación que no tiene historia personal ni familiar de EC, aunque sí comparte genes de susceptibilidad para DM1 y EC. Por tanto, los antecedentes personales, síntomas y signos descritos en asociación con los ATGt en este estudio, podrían servir como indicadores para la pesquisa de EC en los FPG1 y presumiblemente en las personas con DM1.

La frecuencia de los ATGt en un grupo de cubanos saludables (rango de edad entre 17 a 70 años) fue de 0,5 % (1/200).<sup>37</sup> En los FPG1 examinados en nuestro estudio (con similar rango de edad) esta frecuencia fue de 1,77 % (2/113). No se puede interpretar que, por no existir diferencia en relación a la presencia de los ATGt entre los FPG1 y los sujetos supuestamente sanos, este autoanticuerpo no deba ser recomendado para la pesquisa de EC en los FPG1. Por el contrario, esta investigación lo que sugiere es delimitar la pesquisa para aquellos FPG1 que muestren algunas de las características clínicas antes mencionadas. Esta alusión es apoyada por la observación de que el único sujeto positivo para ATGt del grupo control como supuestamente sano presentó síntomas gastrointestinales.<sup>37</sup>

En la EC la hipertransaminasemia criptogénica manifiesta una disfunción hepática ligera con características histológicas de hepatitis reactiva inespecífica (hepatitis celíaca), que revierte después de 6 a 12 meses de dieta exenta de gluten. En pocos casos pueden presentarse trastornos más severos manifestados como hepatitis crónica criptogénica o cirrosis hepática.<sup>38</sup>

La hipertransaminasemia se ha observado en hasta 40 % de pacientes celíacos no tratados y el tipo más frecuente de hepatopatía asociada a la EC es la hepatitis reactiva inespecífica.<sup>39</sup> Se recomienda buscar disfunción hepática en pacientes con EC y realizar pruebas diagnósticas de pesquisa para EC en pacientes con hipertransaminasemia o colestasis de origen desconocido.<sup>40</sup>

En los FPG1 analizados sospechamos que algunos casos ATGt positivos con antecedente de hepatopatía, en realidad pudieron estar asociados con un proceso de autoinmunidad en relación con EC.<sup>41</sup> En Cuba la frecuencia de ATGt reportada en sujetos con hipertransaminasemia fue de 0,87 % (1/115).<sup>42</sup>

Referente a la asociación encontrada entre los ATGt y los AIA-2 no se conoce que haya sido reportada con anterioridad en los FPG1. Varios estudios no encuentran asociación entre los ATGt y los AIA-2.<sup>5,8,14</sup>

Un estudio sueco, el cual buscó identificar factores de riesgo nutricionales que influyeran en la aparición de los anticuerpos asociados con DM1 en una población de niños pequeños no seleccionados, demostró que el antecedente materno de EC implica genéticamente el riesgo de que el hijo produzca AIA-2, y que también la corta duración de la lactancia materna, con temprana alimentación mediante leche de vaca y una tardía introducción del gluten (en cantidades mayores, rompiendo con la tolerancia oral de muchos niños), se combinan para favorecer el desarrollo de los AGAD y/o AIA-2.<sup>43</sup>

Una posible explicación de la asociación entre ATGt y los AIA-2 en el presente estudio pudiera ser, que la combinación de una temprana introducción de leche de vaca y posterior incorporación de gluten despierten una respuesta inmune combinada para la aparición de AIA-2 y también de ATGt como lo planteado por *Wahlberg* y otros.<sup>43</sup> Es decir, la estimulación del sistema inmune intestinal por proteínas extrañas se asocia a autoinmunidad contra las células b.

Las infecciones por enterovirus son consideradas entre los desencadenantes principales para desarrollar tanto autoinmunidad pancreática (ICA, AGAD y AIA-2) como DM1,<sup>17</sup> de igual modo que el gluten lo es para la EC.<sup>1,3</sup> Sin embargo, recientemente se han encontrado evidencias que relacionan ciertas infecciones (adenovirus 12, hepatitis C, *Giardia lamblia* y enterovirus) con el desarrollo de EC. La interacción de estos agentes infecciosos en los sujetos con susceptibilidad genética (HLA-DQ2/DQ8) tiene un gran impacto en la producción de autoinmunidad celíaca y en el desarrollo de la EC.<sup>41</sup> Una confirmación sobre la relación de la *Giardia lamblia* con los ATGt son los resultados encontrados en Cuba, donde la frecuencia de los ATGt en sujetos con giardiasis fue de 5 % (2/40).<sup>42</sup>

*Ferrara* y otros en 2009, revelaron la presencia de ATGt en 4 % (9/222) de sujetos no celíacos con enfermedades infecciosas.<sup>44</sup> Los autores sugieren que los ATGt pueden ser producidos temporalmente durante el transcurso de enfermedades infecciosas independientemente de la ingestión de gluten.<sup>44</sup> La concurrencia de los factores ambientales antes mencionados pudiera dar una explicación sobre la asociación entre los ATGt y los AIA-2.<sup>41,43,44</sup>

Los ActPO y ATGt en los sujetos con DM1 y FPG1 son utilizados como marcadores preclínicos de ETA y EC.<sup>1,4-6,42</sup> Sin ser un objetivo de este trabajo, luego de haber remitido a los FPG1 positivos para cada uno de los autoanticuerpos estudiados a las consultas de endocrinología y gastroenterología, se pudo corroborar en los asistentes, que 71,4 % (5/7) de los FPG1 positivos para ActPO mostró disfunción tiroidea y en el caso de los positivos para los ATGt, 100 % (2/2) de los que se realizaron la biopsia de yeyuno se comprobó la EC.

Se ha demostrado la aparición de RI antes del comienzo de los síntomas de diabetes, fundamentalmente en aquellos FPG1 positivos para autoanticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos, los cuales mostraron una progresión más rápida a la DM1.<sup>45</sup> En un estudio previo realizado en Cuba en FPG1 se demostró una asociación entre los AGAD con la RI, donde se sugirió que la RI, es un suceso relacionado con el desarrollo de autoanticuerpos pancreáticos asociados a DM1.<sup>29</sup>

A pesar que la ETA y la EC son las más asociadas a DM1, sus marcadores respectivos -ActPO y ATGt- no muestran asociación con la RI. Nuestro estudio no

---

pudo demostrar esta relación. No hay mucha plausibilidad biológica para que la RI tenga alguna asociación con la presencia de autoinmunidad tiroidea o celíaca.

Este estudio proporciona el primer estimado de las frecuencias de los ActPO y ATGt en los FPG1 en Cuba. Nuestro grupo sugiere realizar la pesquisa de ETA con autoanticuerpos antitiroideos en aquellos FPG1 con historia familiar de enfermedad tiroidea, intolerancia al frío, temblor muscular fino y exoftalmos. Se recomienda la exploración con ATGt para identificar la EC, en los FPG1 que presenten antecedentes personales de malabsorción intestinal, diarrea persistente, dolor abdominal recurrente, hepatopatía y en aquellos con AIA-2 positivo.

A estos sujetos se les indicaría la implementación de una dieta sin gluten o escasa de gluten, la cual disminuye la aparición de los anticuerpos asociados a DM1, a EC y los antitiroideos.<sup>18-20</sup>

En conclusión, las frecuencias de ActPO y ATGt en los FPG1 son bajas. No obstante, en aquellos FPG1 donde se presenten los antecedentes, síntomas y signos asociados con los marcadores ActPO y ATGt, estas características también pudieran desempeñar un papel predictivo de la EC y ETA. De esa manera, estas manifestaciones pueden servir como indicadores clínicos previos y discernir en qué individuos estaría justificado, según costo-beneficio, el pesquiasaje con anticuerpos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Por la asistencia brindada en la ejecución de esta investigación a Gisela Molina, Miriam Ojeda, Marisol Hernández, Aydeé Valverde y Darwin Reyes.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. Arch Dis Child. 2002;87:495-99.
2. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Bio Medica. 2003;74:9-33.
3. Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1210-7.
4. Frohlich-Reiterer E, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz H-P, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus data from a German/Austrian multicentre survey. Pediatric Diabetes. 2008;9:546-53.
5. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. Diabetes Care. 2001;24:27-32.

6. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, et al. Extrapancreatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives. A multicenter study. *Diabetes Care*. 2003;26:1235-40.
7. Karagüzel G, Simþek S, Deđer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:238-43.
8. Williams A, Norcross A, Lock R, Unsworth D, Gale E, Bingley P. The high prevalence of autoantibodies to tissue transglutaminase in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes is not associated with islet autoimmunity. *Diabetes Care*. 2001;24:504-9.
9. De Block C, De Leeuw IH, Decochez K, Winnock F, Van Autreve J, Van Campenhout CM, et al. The presence of thyrogastric antibodies in first degree relatives of type 1 diabetic patients is associated with age and proband antibody status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4358-63.
10. Sumnick Z, Kolouskova S, Malcova H, Vavrinee J, Venhacova J, Lebl J, et al. High prevalence of celiac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2005;164:9-12.
11. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jonsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008;9(Part II):354-9.
12. Sougioultzoglou F, Falorni A, Kassi G, Brozzetti A, Karamitsos D, Koliakos G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titles in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113:85-9.
13. Matteucci E, Cinapri V, Quilici S, Lucchetti A, Mugnaini P, Giampietro O. Screening for coeliac disease in families of adults with Type 1 diabetes based on serological markers. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14(1):37-42.
14. Hummel S, Hummel M, Banholzer J, Hanak D, Mollenhauer U, Bonifacio E, et al. Development of autoimmunity to transglutaminase C in children of patients with type 1 diabetes: relationship to islet autoantibodies and infant feeding. *Diabetología*. 2007;50:390-4.
15. Watson P. Diagnosis of celiac disease. *BMJ*. 2005;330:739-40.
16. Alaedini A, Green P. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmunity disorders. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-98.
17. Sarmiento-Pérez L, Cabrera Rode E. Human Enterovirus Infections. In: *Enterovirus Infections and Type 1 Diabetes Mellitus*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2007 (29 Ago 2009). Disponible en: [http://www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=4650](http://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=4650)
18. Frisk G, Hansson T, Dahlbom I, Tuvemo T. A unifying hypothesis on the development of type 1 diabetes and celiac disease: Gluten consumption may be a shared causative factor. *Med Hypotheses*. 2008;70:1207-9

19. Toscano V, Conti F, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1742-8.
20. Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
21. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody «subspecificity» in type 1 diabetes. Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28:850-5.
22. Kardonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration and puberty. *Arch Dis Child*. 2005;90:411-4.
23. Wilkin T. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:914-22.
24. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis. The relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2865-70.
25. Cabrera-Rode E, Molina G, Arranz C, Vera M, González P, Suárez R, et al. Effect of standard nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes in first degree relatives of persons with type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2006;39:333-40.
26. Trinder P. Determination of glucose oxidase with one alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-7.
27. Arranz C, González-Suárez RM. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. *Rev Cubana Invest Biomed*. 1988;7:150-6.
28. Mathews D, Hosker J, Rudenki A, Nailor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and Beta Cell Function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
29. Cabrera-Rode E, Marichal S, Parlá J, Arranz C, González R, Pérez C, et al. Frecuencia y características del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1. *Endocrinol Nutr*. (en prensa 2010).
30. Arranz Calzado C, Rodríguez Pendás B, Álvarez Álvarez A, Reyes Duran A, de Dios Despeine R, González Suárez. Valores de referencia para el índice de resistencia a la insulina del modelo homeostático (RIHOMA) estimado a partir de los resultados de una muestra mixta hospitalaria. *Rev Asociación Latinoam Diabetes*. 2007;15:121.
31. Anti-hTPO [125I] RIA KIT. IZOTOP, Institute of Isotopes. Ltd 1535, Budapest Pf: 851 (citado 11 Feb 2010). Disponible en: [http://www.izotop.hu/pdf/immuno/rk36ct\\_a.pdf](http://www.izotop.hu/pdf/immuno/rk36ct_a.pdf)

32. Sorell L, Garrote J, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet*. 2002;359:945-6.
33. Ongagna J, Sapin R, Pinget M, Grucker D. Sensibilité diagnostique des troussees CIS bio internationale pour la detection des anticorps anti-GAD65 et anti-IA2 marqueurs de prédiction du diabète de type 1 chez le sujet à risque. *Immuno Biol Spec*. 1999;14:264-8.
34. Bonifacio E, Lampasona V, Genovese S, Ferrari M, Bosi E. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (islet cell antigen 512) as the insulin-dependent diabetes-related 37/40k autoantigen and a target of islet-cell antibodies. *J Immunol*. 1995;155:5419-26.
35. Dagdelen S, Hascelik G, Bayraktar M. Simultaneous triple organ specific autoantibody profiling in adult patients with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *Int J Clin Pract*. 2009; 63:449-56.
36. Reed Larsen P, Davies T. Tiroides. En: Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams Tratado de Endocrinología*. 10<sup>ma</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 363-531.
37. Galván JA, Lemos G, Fernández de Cossio ME, Ruenes C, Martínez Y, Tejeda Y, et al. Silent celiac disease in a cohort of healthy adults. *Autoimmunity*. 2009;42:705-8.
38. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36:62-70.
39. Casswall TH, Papadogiannakis N, Ghazi S, Németh A. Severe liver damage associated with celiac disease: findings in six toddler-aged girls. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:452-9.
40. Barbero A, Moreno J, Moreno R. Hepatic involvement in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:25-8.
41. Plot L, Amital H. Infectious associations of celiac disease. *Autoimmunity Reviews*. 2009;8:316-9.
42. Galván JA, Acevedo B, Novoa LI, Palenzuela DO, Rubi JA, Torres E, et al. Desarrollo, validación y registro del sistema HeberFast Line® antitransglutaminasa. Contribución al diagnóstico de la enfermedad celíaca en Cuba. *Biotecnología Aplicada*. 2008;25:62-5.
43. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J. The ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 1/2-year-old Swedish children. *British J Nutr*. 2006;95:603-8.
44. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:217-23.
45. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care*. 2008;31:146-50.

Recibido: 2 de abril de 2010.  
Aprobado: 17 de mayo de 2010.

Dr. *Levi González*. Departamento de Inmunología de la Diabetes. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, CP 10 400. Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [levisg@infomed.sld.cu](mailto:levisg@infomed.sld.cu); [diabetes@infomed.sld.cu](mailto:diabetes@infomed.sld.cu)