

Diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca en niños y adolescentes

Type 1 diabetes mellitus and celiac disease in children and adolescents

Ana Laura Véliz Jorna^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8885-315X>

Orlando Araujo Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0001-8972-4512>

Ivonne Ávila Ochoa¹ <http://orcid.org/0000-0002-8319-9814>

¹Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: anauravj11@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La asociación entre enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1 se ha publicado con mayor frecuencia que la enfermedad celíaca aislada, cuya historia natural puede variar considerablemente, con evidencia de síntomas gastrointestinales en la minoría de los pacientes

Objetivo: Caracterizar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal en 63 niños atendidos en el Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana” entre los años 2016-2017 con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Las variables estudiadas se expresaron en valores absolutos y relativa, medida de tendencia central y de dispersión.

Resultados: El sexo masculino representó 58,73 % de los pacientes, la mayoría entre 10 y 14 años de edad. El anticuerpo antitransglutaminasa fue positivo en menos de 10 % de los niños, generalmente sin síntomas, signos o hallazgos relacionados con la enfermedad celíaca. La frecuencia de ambas enfermedades en los pacientes estudiados fue de 3,17 %.

Conclusiones: La diabetes mellitus tipo 1 predomina en el sexo masculino a diferencia de la enfermedad celíaca que se diagnostica en pacientes femeninas. Los resultados de anticuerpos antitransglutaminasa son negativos en la mayoría de los pacientes mientras que los positivos tienen

más de un año de evolución de la diabetes, se encuentran eutróficos o sobrepeso, asintomáticos y con valores ligeramente superiores de hemoglobina glucosilada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; enfermedad celíaca; niños y adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: The association between celiac disease and type 1 diabetes mellitus has been published more frequently than isolated celiac disease, whose natural history can vary considerably, with evidence of gastrointestinal symptoms in the minority of patients

Objective: To characterize patients with type 1 diabetes mellitus and celiac disease.

Method: Observational, descriptive and cross-sectional study in 63 children treated at "Centro Habana" Pediatric Teaching Hospital between the years 2016-2017 with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus. The variables studied were expressed in absolute and relative values, a measure of central tendency and dispersion.

Results: Males accounted for 58.73% of the patients, most of them between 10 and 14 years old. The anti-transglutaminase antibody was positive in less than 10% of the children, usually without symptoms, signs, or findings related to celiac disease. The frequency of both diseases in the patients studied was 3.17%.

Conclusions: Type 1 diabetes mellitus predominates in males unlike celiac disease which is diagnosed in female patients. The results of anti-transglutaminase antibodies are negative in most patients while the positive ones have more than a year of evolution of diabetes, are eutrophic or overweight, asymptomatic and with slightly higher values of glycosylated hemoglobin.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; celiac disease; children and adolescents.

Recibido: 05/03/2022

Aceptado: 28/03/2022

Introducción

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción o en la acción de la insulina.⁽¹⁾

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas (secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que aparece en sujetos genéticamente predispuestos y cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos específicos, haplotipo HLA-DQ2/DQ8 y enteropatía.⁽²⁾

La asociación entre la EC y la DM-1 se describe por primera vez a finales de 1960 y emerge cada vez con mayor frecuencia. La presentación clínica y la historia natural de la EC en pacientes con DM-1 puede variar considerablemente, en la que menos de 10 % de los pacientes con ambas enfermedades muestran síntomas gastrointestinales, por lo tanto, los expertos respaldan la detección de EC en pacientes diabéticos, aunque no hay consenso en cuanto a la frecuencia recomendada de cribado.⁽³⁾

Los consensos actuales coinciden en evaluar la EC en el momento del diagnóstico de DM-1, y existen diferentes opiniones al respecto; la Asociación Americana de Diabetes refiere continuar la pesquisa de acuerdo a la clínica de cada paciente,⁽⁴⁾ sin embargo la Sociedad Internacional de Diabetes en el Niño y Adolescente recomienda el pesquijaje anual durante los primeros 5 años y una vez cada 2 años durante los siguientes 6 años.⁽⁵⁾ Las pruebas serológicas más sensibles y específicas incluyen IgA de transglutaminasa tisular, IgA de endomisio y anticuerpos IgA e IgG de péptido de gliadina desaminada.

El antígeno de leucocitos humano (HLA) DR4 y DR3 está fuertemente asociado con la DM-1 y aproximadamente entre 30-50 % de los pacientes son heterocigotos DR3/DR4. Este genotipo DR3/DR4 confiere un riesgo de diabetes más alto con un modo sinérgico de acción seguido de la homocigosis DR4 y DR3, respectivamente. El HLA-locus DQ (particularmente DQ2 y DQ8) es el determinante más importante de la susceptibilidad a la diabetes.^(6,7)

Aproximadamente 90 % de los individuos con DM-1 tiene ya sea DQ2 o DQ8, en comparación con 40 % de la población general. Así, el HLA de más alto riesgo para la DM-1 es DR3-DQ2, DR4-DQ8.^(7,8)

El DR3-DQ2 muestra una fuerte asociación con la EC; la homocigosis para DR3-DQ2 en una población con DM-1 conlleva un riesgo de 33 % para la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa (tTG),⁽⁵⁾ sin embargo, aunque la predisposición genética es esencial, no es suficiente para el desarrollo de la EC, que como su patogénesis muestra, necesita un disparador externo, el gluten.⁽³⁾

Debido a un fondo genético común y la interacción con factores ambientales e inmunológicos, los pacientes con DM-1 tienen alto riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes. La EC es uno de los trastornos autoinmunes más comunes que ocurren en pacientes diabéticos, con estimaciones que varían entre 3 y 16 %, con una prevalencia media de 8 %.⁽⁹⁾ La prevalencia de EC en pacientes con DM-1 parece ser 20 veces mayor y es frecuentemente subdiagnosticada ya que el apego a los lineamientos diagnósticos en la práctica actual varía ampliamente.⁽¹⁰⁾ Por todo lo anterior, el objetivo de este trabajo fue caracterizar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca.

Métodos

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo realizado en el Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana”, en el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2017. El universo del estudio estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de 1 a 18 años de edad atendidos en la institución durante el período de estudio, elementos que constituyeron los criterios de inclusión. Se excluyeron los pacientes cuyos tutores no estuvieron de acuerdo en participar en la investigación. La muestra quedó conformada por 63 niños.

En consulta programada, a cada sujeto se le realizó un interrogatorio y examen físico para evaluar aspectos clínicos de la enfermedad de base y manifestaciones sugestivas de EC, así como la indicación de exámenes complementarios para su posterior valoración. De ambas acciones se derivaron los siguientes datos:

- Sexo.
- Edad en años cumplidos.

- Tiempo de evolución de la DM-1 antes del diagnóstico de EC en años.
- Valoración antropométrica: clasificados de acuerdo a las tablas de percentiles de IMC de niños y adolescentes cubanos 1982.⁽¹¹⁾
- Síntomas, signos o hallazgos relacionados con la EC asociados a malabsorción: diarreas, esteatorrea, pérdida o estancamiento en la curva de peso, retraso del crecimiento o baja talla; otros síntomas digestivos: náuseas o vómitos, dolor o distensión abdominal; síntomas o hallazgos extradigestivos: hipoglucemia sintomática, retraso puberal, anemia por déficit de hierro.⁽²⁾
- Determinación de anticuerpos antitransglutaminasa: se utilizó el sistema HeberFast Line® antitransglutaminas producido en Cuba por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología para la detección de anticuerpos IgG e IgA en suero, plasma o sangre humana cuyos resultados se interpretan como positivos (presencia del anticuerpo anti tTG circulante en sangre) o negativo (ausencia del anticuerpo anti-tTG), con previa cuantificación normal de títulos de IgA e IgG.
- Biopsia yeyunal: se realiza a cada paciente con positividad de los anticuerpos antitransglutaminasa. El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer su tipo según la clasificación de *Marsh* modificada por *Oberhuber*.⁽¹²⁾ Solo las lesiones Marsh 2 y Marsh 3 se consideran compatibles con el diagnóstico de EC.⁽¹³⁾
- Glucemia en ayunas.
- Hemoglobina glucosilada.

Los resultados se expresaron en valores absolutos y porcentajes, en medidas de tendencia central y de dispersión. La información recogida se procesó con ayuda del paquete estadístico SPSS, versión 15.0.

Se explicó a los padres y adolescentes la metodología y el propósito de la investigación, que la información se utilizaría solamente con fines científicos para observar su confidencialidad y la concreción de su aceptación mediante la firma voluntaria del modelo de consentimiento informado.

Resultados

Se evaluaron 63 niños y adolescentes con diagnóstico de DM-1, predominio del sexo masculino (58,73 %) y la mayoría de los pacientes se encontraba entre 10 y 14 años de edad (39,68 %).

En el momento del estudio, el mayor porcentaje (55,56 %) de los pacientes tenían entre uno y cinco años de evolución de la diabetes. El anticuerpo antitransglutaminasa fue positivo en 6 niños, lo que representó 9,52 %, todos con más de un año de evolución de esta enfermedad (4 de ellos entre 1 y 5 años de evolución y 2 niños con más de 5 años desde el diagnóstico de DM-1).

Los pacientes estudiados en su mayoría no presentaban síntomas, signos o hallazgos relacionados con la enfermedad celíaca, tampoco el grupo de pacientes con anticuerpo antitransglutaminasa positivo.

Los hallazgos más frecuentes fueron el dolor abdominal y los eventos de hipoglucemia sintomática. Algunos pacientes tuvieron más de un síntoma, signo o hallazgo relacionados con la enfermedad celíaca. No se detectó retraso en el crecimiento o baja talla, ni retraso puberal en los pacientes estudiados.

Se realizaron un total de cinco biopsias a nivel del yeyuno, dos pacientes con resultados positivos del anticuerpo antitransglutaminasa se negaron a la realización de esta prueba. Un paciente con anti tTG negativo (previo valor normal de inmunoglobulina A), presentaba síntomas y signos de malabsorción intestinal por lo que se decidió realizar este estudio anatomopatológico, resultado que fue compatible con enfermedad celíaca con linfocitosis intestinal de más de 40 linfocitos por cada 100 células epiteliales y atrofia vellositaria parcial. (Tabla 1)

Tabla 1 - Distribución de pacientes según resultado de biopsia yeyunal realizada, síntomas clínicos y resultado del estudio del anticuerpo antitransglutaminasa

Biopsia ⁽¹³⁾	Anti tTG negativo	Anti tTG positivo	
	Sintomático	Asintomático	Sintomático
No compatible con EC	0	1	2
Compatible con EC	1	1	0

Del total de biopsias, se confirmó en dos casos que coexistían ambas enfermedades (diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca), lo cual representó una frecuencia de 3,17 % casos de EC en niños con DM-1.

Los dos casos con ambas enfermedades son del sexo femenino y adolescentes, con más de 1 año de evolución de la DM-1. Una de ellas, sin síntomas sugestivos de EC pero con anti tTG positivo; y en el otro caso, desnutrida, con síntomas y signos de malabsorción intestinal, y anti tTG negativo (Tabla 2).

Tabla 2 - Caracterización de las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo evolución (años)	Valoración nutricional	Síntomas sugestivos de EC	Anti tTG	Biopsia yeyunal
HAG	Femenino	18	6	Eutrófica	No	Positivo	Compatible con EC
LTC	Femenino	13	2	Desnutrida	Sí	Negativo	Compatible con EC

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y anti tTG positivo tenían mayor tiempo promedio de debut de la enfermedad (4,8 años).

La media de los valores de la glucemia en ayunas de los pacientes con anti tTG negativos (12,8 mmol/L) y anti tTG positivos (12,5 mmol/L), no tuvieron grandes diferencias. Sin embargo, los valores promedio de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada fueron más elevados en los casos con biopsia confirmatoria de enfermedad celíaca (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes según la media calculada para tiempo de debut de la DM-1, glucemia en ayunas y HbA1c

Indicadores evaluados	Anti tTG negativo (n= 57)	Anti tTG positivo (n= 6)	Biopsia positiva (n= 2)
Tiempo de debut (años)	3,62	4,8	4,0
Glucemia ayunas (mmol/L)	12,8 ± 2,6	12,5 ± 2,2	19,7 ± 3,5
HbA1c	6,88 ± 1,5	8,6 ± 1,7	15,25 ± 3,8

Los resultados de este trabajo para la frecuencia de enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1 se comportó de forma similar a lo documentado en la literatura a nivel internacional.

Discusión

La DM-1 es una enfermedad frecuentemente asociada a otras enfermedades autoinmunes, entre ellas la EC, que cuando están presentes en el mismo individuo provocan un mal control metabólico, si no son adecuadamente detectadas de forma precoz, y tratadas. La búsqueda de las formas clínicas poco evidentes de EC es muy importante, porque con el tratamiento mejora el pronóstico de la enfermedad y se previenen complicaciones graves.

La historia natural de la EC en pacientes con DM-1 puede variar considerablemente, ya que la definición de EC en ocasiones precede al diagnóstico de la DM-1 o bien se establece en el inicio y transcurso de la DM-1, durante las pruebas de detección de rutina en el seguimiento. En consecuencia, la presentación varía enormemente, desde síntomas leves o asintomáticos hasta un pobre crecimiento, y una considerable morbilidad.⁽¹⁴⁾

En la presente investigación predominó el sexo masculino discretamente, lo que coincide con otro estudio, en el que hubo mayor número de casos de DM-1 en el sexo masculino,⁽¹⁵⁾ sin embargo, otros autores no plantean diferencias con respecto al sexo en sus estudios.^(16,17)

En Cuba hasta los 14 años las cifras son similares en ambos sexos, con un ligero incremento del sexo femenino posterior a esta edad.⁽¹⁸⁾

Casi la totalidad de los pacientes estudiados eran mayores de 5 años de edad y predominio del grupo etario de 10 a 14 años, similar a un estudio colombiano⁽¹⁵⁾ y en acuerdo con la información del anuario estadístico cubano, en el que aparece aumento en estas edades, más marcado entre los 15 a 18 años.⁽¹⁸⁾

Por lo general, la DM-1 se desarrolla antes del diagnóstico de EC y las personas que presentan ambas enfermedades, tienden a empezar con DM-1 en edades más precoces y tempranas que aquellos con DM-1 que nunca llegan a desarrollar la EC.⁽¹⁹⁾

En un estudio en Australia con 4379 personas menores de 18 años de edad, la media al inicio de DM-1 fue de $6,6 \pm 4,0$ años en aquellos con DM-1 y EC, en comparación con $8,4 \pm 4,1$ años en aquellos sin EC.⁽²⁰⁾

La utilización de pruebas serológicas en los estudios de monitoreo de población pediátrica, con seguimiento de los positivos y realización de biopsia intestinal en los niños que aun estando asintomáticos tienen factores de riesgo o alto índice de sospecha, cambia radicalmente el concepto

de la EC tanto en lo que se refiere a la prevalencia como al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.⁽⁵⁾

De los 63 pacientes estudiados, 9,52 % tuvo anticuerpo antitransglutaminasa positivo, lo cual es similar a resultados obtenidos por otros investigadores,^(15,21) en los que predominan los casos con DM-1 aislada. Estos 6 pacientes tenían desde 1 hasta 7 años de evolución de la DM-1. La mayoría se encontraban en percentiles normales para su peso y talla y evaluados como eutróficos; ello coincide con estudio realizado en Paraguay donde prevalece una valoración nutricional dentro de límites normales, tanto en pacientes con anti tTG negativos como positivos.⁽²¹⁾

En la mayoría de las revisiones se plantea que la malnutrición por defecto es uno de los signos que se refleja tanto en la DM-1 como en la EC, y que predomina aún más cuando el mismo individuo presenta ambas afecciones,^(1,10) no fue un hallazgo sobresaliente en la presente investigación, incluso aquellos con anti tTG positivo eran eutróficos o sobrepeso, lo cual pudiera estar relacionado con mejor control y estadios precoces de enfermedad.

En los pacientes con estas dos enfermedades, la diabetes generalmente se diagnostica primero y la EC precede a la aparición de la diabetes solo en 10-25 %, mientras que generalmente ocurre el diagnóstico de EC en pacientes con DM1, a través del cribado de anticuerpos en el 70-80 % de los casos con una media de edad > 8 años.⁽⁶⁾

Menos de 10 % de los pacientes con DM-1 y EC muestran síntomas gastrointestinales. *Ramírez y otros,*⁽²²⁾ plantean que la mayoría de los pacientes diabéticos con EC refieren pocos o ningún síntoma de mala absorción, y cuando están presentes son leves y los pacientes y familiares no lo asocian con el comienzo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que los síntomas clínicos no tienen correlación con la biopsia positiva, según el grado de acuerdo a la clasificación utilizada, el diagnóstico de EC en pacientes con DM-1, no puede estar basado en la aparición de síntomas solamente, debe ser buscado por medio de la cuantificación de anticuerpos y confirmado por la anatomopatología del duodeno.

En el tamizaje se pueden detectar formas atípicas, silentes o asintomáticas de la EC.⁽²²⁾ Ello coincide con lo encontrado en el presente estudio en el que la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos, incluso aquellos con anti tTG positivo.

Los síntomas más graves congruentes con la EC generalmente están relacionados con la malabsorción gastrointestinal e incluyen desnutrición, retraso del crecimiento, diarrea, anorexia,

estreñimiento, vómitos, distensión abdominal y dolor. Estas características son más comunes en niños menores de tres años. Los síntomas no gastrointestinales incluyen baja estatura, retraso puberal, fatiga, deficiencias vitamínicas y anemia por deficiencia de hierro, y se observan con mayor frecuencia en niños mayores. El amplio espectro de la EC incluye también sujetos con anticuerpos positivos relacionados con la celiacía sin atrofia de las vellosidades mucosas del intestino delgado, es decir, con estudio de biopsia negativo. Esta condición se define como enfermedad celíaca potencial.⁽²³⁾

La mayoría de los expertos sostienen que en los pacientes con anticuerpos positivos, es obligatorio realizar esofagoduodenoscopia con múltiples biopsias intestinales para confirmar el diagnóstico.⁽²⁴⁾

Dentro de los síntomas presentados con mayor frecuencia se encontraba el dolor abdominal y los eventos de hipoglucemia sintomáticos, sin ser estos representativos de un cuadro de malabsorción, lo cual demuestra que el cribado mediante la dosificación de anticuerpos específicos, es una herramienta necesaria para el diagnóstico, ya que la espera por la aparición de un cuadro clínico que oriente hacia una EC puede retrasarse e incluso presentarse como complicaciones de la enfermedad.

Otros investigadores también detectan un aumento del riesgo de hipoglucemia sintomática que se informa en los 6 meses antes y después del diagnóstico de EC, lo cual se relaciona con cambios en la mucosa intestinal que interfiere con la absorción de carbohidratos, sin embargo, en el mismo estudio, durante largo plazo de seguimiento y bajo dieta sin gluten, no se encontraron diferencias en el número de episodios hipoglucémicos graves.⁽¹⁹⁾

Ambas enfermedades tienen incidencia variable y prevalencia en todo el mundo, aunque su incidencia global está aumentando de forma individual.⁽²⁵⁾ Los estudios publicados en los últimos años demuestran tasas de prevalencia elevadas de EC entre los individuos con DM-1: 4,4 % en el Reino Unido, 3,7 % en Israel, 4,8 % en Grecia, 6,4 % en Alemania, Suecia de 4,6 a 8,7 %, ⁽²⁶⁾ 10,5 % en Brasil y 11,1 % en la India.⁽²⁷⁾

La frecuencia encontrada en el presente estudio de EC en niños con DM-1, fue de 3,17 %, lo cual se encuentra en el rango documentado a nivel mundial, que presenta una prevalencia que generalmente varía entre 1 a 8 %.⁽⁶⁾ Los dos casos positivos correspondieron al sexo femenino, en edad puberal, lo cual se describe que es más frecuente debido a la mayor predisposición de las

mujeres a padecer de enfermedades autoinmunes, entre ellas, la EC.⁽¹⁾ En las dos adolescentes con diagnóstico dual, los valores medio de glucemia y de HbA1c fueron mayores, es decir, tienen peor control metabólico con respecto al resto de los pacientes.

En un estudio de niños con edad media de cinco años, las concentraciones de HbA1c al diagnóstico no difieren significativamente entre los pacientes con DM-1 y EC y entre los que tienen solo diabetes,⁽²⁵⁾ pero, en los pacientes adultos diabéticos recientemente diagnosticados con EC, el control de la glucemia es significativamente peor que para los que tienen solo DM-1.⁽²⁸⁾ La diferencia entre estos estudios puede reflejar el impacto del retraso en el diagnóstico de la EC.

El número relativamente bajo de artículos cubanos similares es considerado una limitación para este estudio.

Se concluye que la diabetes mellitus tipo 1 predomina en el sexo masculino a diferencia de la enfermedad celíaca que se diagnostica en pacientes femeninas. Los resultados de anticuerpos antitransglutaminasa son negativos en la mayoría de los pacientes mientras que los positivos tienen más de un año de evolución de la diabetes, se encuentran eutróficos o sobrepeso, asintomáticos y con valores ligeramente superiores de hemoglobina glucosilada.

Se recomienda sistematizar cribado de EC en pacientes con DM-1, evaluar su presencia al diagnóstico y continuar su búsqueda individualizada, basado en los consensos más recientes y en consecuencia, mejor calidad de vida para los niños y adolescentes.

Referencias bibliográficas

1. Mesa J, Falcón de Legal E, Velasco García E, Salud Jiménez J, González Chávez A, Brahim Estrada C, *et al.* Guías Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revista ALAD. México: ALAD; 2019 [acceso 21/06/2020]:11. Disponible en: https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
2. Román Riechmanna E, Castillejo de Villasanteb G, Cilleruelo Pascuala ML, DonatAliagac E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, *et al.* Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Pediatr (Barc). 2020 [acceso

18/02/2021];92(2):110.e1-110.e9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-aplicacion-racional-nuevos-criterios-european-articulo-S1695403319304175>

3. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat .J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2017 [acceso 20/05/2019];64(2):175-9. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/FullText/2017/02000/Celiac_Disease_and_Diabetes_When_to_Test_and.5.aspx

4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: summary of revisions. Diabet Care 2016 [acceso 21/06/2020];39(suppl 1):S4–S5 DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>

5. Mahmud F, Elbarbary N, Fröhlich-Reiterer E, Holl R, Kordonouri O, Knip M, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Others complications and associated conditions in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19:275-86. DOI: [10.1111/pedi.12740](https://doi.org/10.1111/pedi.12740)

6. Shahramian I, Bazi A, Sargazi A. An Overview of Celiac Disease in Childhood Type 1 Diabetes. Int J Endocrinol Metab. 2018 [acceso: 20/05/2019];16(3): e66801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119207/>

7. Parkkola A, Laine AP, Karhunen M, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, *et al.* HLA and non-HLA genes and familial predisposition to autoimmune diseases in families with a child affected by type 1 diabetes. PLoS ONE. 2017 [acceso 22/06/2020];12(11):e0188402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705143/>

8. Redondo M, Steck A, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018 [acceso 20/06/2020];19(3):346-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918237/>

9. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, *et al.* Fine mapping in the MHC region accounts for 18 % additional genetic risk for celiac disease. Nat Genet. 2015 [acceso 21/06/2020];(47):577-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449296/>

10. Gutierrez-Achury J, Romanos J, Bakker S, Kumar V, de Haas E, Trynka G, *et al.* Contrasting the Genetic Background of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. Diabet Care. 2015 [acceso 20/05/2019];(38):S37-S44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582914/>

11. Gálvez Soler JL, Vázquez Sánchez V. Cambios en el estado nutricional en escolares de La Habana con sobrepeso y obesos en dos años de seguimiento. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2019 [acceso 20/05/2019];39(4):162-167. Disponible en: <https://revista.nutricion.org/PDF/GALVEZ.pdf>
12. 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):1185-1194. DOI: [10.1097/00042737-199910000-00019](https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019)
13. Polanco Allué I. Actualización en enfermedad celíaca: diagnóstico y actuación clínica y dietética. *Nutr Clin Med*. 2015;IX(2):145-56. DOI: [10.7400/NCM.2015.09.2.5027](https://doi.org/10.7400/NCM.2015.09.2.5027)
14. Vyas V; Jain V. Celiac disease & tpe 1 diabetes mellitus: Connections & implications. *Indian J Med Res*. 2017 [acceso 18/02/2021];145(1):4-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460572/>
15. Velasco Benitez C, Ruiz Extremera A, MatallanaRhoades A, Giraldo Lora S, Ortiz Rivera C, Prevalencia de marcadores de enfermedad celíaca en niños colombianos con diabetes mellitus tipo 1. *Colomb Med*. 2018 [acceso 19/02/2021];49(4):273-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v49n4/es_1657-9534-cm-49-04-00273.pdf
16. Díaz-Cárdenas C, Wong C, Vargas Catalán N. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Chilena Pediatr*. 2016 [acceso 16/02/2017];87(1):43-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037041061500217X>
17. Levy-Shraga Y. Morbidity in pre-school children with Type 1 diabetes. *Diabet. Med*. 2012;29:1291-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-5491.2012.03682.x>
18. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2017 [acceso 28/03/2017]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%c3%b1ol-2017-ed-2018.pdf>
19. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl R, Aanstoot HJ, Menon P, *et al*. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):270-8.
20. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration.

Diabet Med. 2012 [acceso 16/02/2017];29:e286-e289. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x>

21. Real Delor R, Ortiz Gaona N, Escurra Amarilla L. Enfermedad celiaca silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Rev Cubana Med, 2016 [acceso 16/02/2017];55(3):202-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232016000300003&script=sci_arttext&tlng=en

22. Ramírez Benítez A, Miranda Ojeda M, Lorena Ferreira. Enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1. Rev Virtual Soc Parag Med Int. 2014 [acceso 16/02/2017];1(1):8-17. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/140/150>

23. Werkstetter K, Korponay-Szabó I, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, *et al.* Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. Gastroenterology. 2017 [acceso 22/06/2020];153(4):924-35. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35736-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35736-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

24. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. Medical J Australia. 2017 [acceso 21/06/2020];207(4):173-8. DOI: [10.5694/mja16.00788](https://doi.org/10.5694/mja16.00788).

25. Craig M, Prinz N, Boyle C, Campbell F, Jones T, Hofer S, *et al.* Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. Diabet Care. 2017 [acceso 20/05/2019];40(8):1034-1040. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463736/>

26. Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. Scand J Gastroenterol. 2014;49(1):52-8.

27. Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. Indian J Med Res. 2017 [acceso: 22/05/2019];145(1):28-32. Disponible en: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2017;volume=145;issue=1;spage=28;epage=32;aulast=Singh>

28. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. Diabet Care. 2011 [acceso 22/05/2019];34(4):2158-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177718/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ana Laura Véliz Jorna, Ivonne Ávila Ochoa.

Curación de datos: Orlando Araujo Herrera.

Análisis formal: Ana Laura Véliz Jorna.

Investigación: Ana Laura Véliz Jorna.

Metodología: Ana Laura Véliz Jorna, Ivonne Ávila Ochoa.

Recursos: Ana Laura Véliz Jorna, Orlando Araujo Herrera

Supervisión: Orlando Araujo Herrera, Ivonne Ávila Ochoa.

Validación: Ana Laura Véliz Jorna.

Visualización: Ana Laura Véliz Jorna.

Redacción-borrador original: Ana Laura Véliz Jorna.

.