



Artículo original

Prevalencia de marcadores de enfermedad celíaca en niños Colombianos con diabetes mellitus tipo 1

Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1

Carlos Alberto Velasco-Benítez^{1,2}, Ángeles Ruíz-Extremera³, Audrey Mary Matallana-Rhoades^{1,4}, Sandra Carolina Giraldo-Lora¹, Claudia Jimena Ortiz-Rivera¹

¹Universidad del Valle, Escuela de Medicina, Departamento de Pediatría. Cali, Colombia

²Universidad de Granada, Estudiante de doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Granada, España

³Universidad de Granada. Granada, España

⁴Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", Endocrinología Pediátrica. Cali, Colombia

Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera A, Matallana-Rhoades AM, Giraldo-Lora SC, Ortiz-Rivera CJ. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49(4): 273-79. DOI: [10.25100/cm.v49i4.3650](https://doi.org/10.25100/cm.v49i4.3650)

© 2018 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

Historia:

Recibido: 19 Noviembre 2017
Revisado: 19 Noviembre 2018
Aceptado: 10 Diciembre 2018

Palabras clave:

Prevalencia, genotipo, enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, niños, antígeno HLA-DQ, Transglutaminasas, prolaminas, glutens

Keywords:

Prevalence, genotype, celiac disease, potential celiac disease, type 1 diabetes mellitus, children, HLA-DQ antigens, Transglutaminases, prolaminas, glutens

Resumen

Introducción: A pesar que la asociación entre diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y enfermedad celíaca (EC) está bien establecida; hay pocos estudios en niños suramericanos sobre haplotipos y sus posibles asociaciones.

Objetivo: Determinar la prevalencia de marcadores de EC en un grupo de niños con DMT1, analizando las manifestaciones clínicas, inmunológicas y genéticas.

Métodos: Estudio de prevalencia en niños con DMT1 a quienes se les tomaron variables sociodemográficas, antropométricas, de la enfermedad, paraclínicas y familiares metabólicas. A los niños con IgA anti-transglutaminasa (tTG2) positivos, se les realizó biopsia duodenal y genotipo. Se estimó la proporción de niños con DMT1 y EC y su IC 95%; medidas de tendencia central, análisis univariado y bivariado, siendo significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Trece (8.4%) de los 155 niños (53.6% niñas, de 11.0 \pm 3.6 años, 2-18 años) con DMT1 fueron tTG2 positivos, cuatro presentaron EC (2.6%), siete EC potencial (4.5%) y nueve HLA DQ2/DQ8 (5.8%). Los niños con DMT1 y EC presentaron más pronto su último episodio cetoacidótico (21.5 \pm 30.4 meses versus 69.5 \pm 38.8 meses, $p = 0.0260$) que los niños con DMT1 y EC potencial. No hubo diferencias con la antropometría ni con los paraclínicos del control glicémico.

Conclusiones: La prevalencia de EC en estos niños con DMT1 es superior a la de otros países suramericanos; estando asociada al tiempo de presentación de la DMT1 y su principal alelo el DQ2/DQ8, hallazgos diferentes a lo descrito a nivel mundial.

Abstract

Introduction: Although the association between diabetes mellitus type 1 (T1DM) and celiac disease (CD) is well established; there are only a few studies that focus on South American children, haplotypes and their possible associations.

Objective: To determine the prevalence of CD markers in a group of children with T1DM and to analyze the associated clinical, immunological and genetic manifestations.

Methods: A prevalence study focusing on children with T1DM who were assessed based on variables including sociodemographics, anthropometric information, disease characteristics, laboratory results and family medical history. In participants a positive tTG2 (Ig A anti-transglutaminase), a duodenal biopsy and genotype were performed. The proportion of children with T1DM and CD was estimated (CI 95%). Determinations of central tendency, univariate and bivariate analysis, were also performed; $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Thirteen (8.4%) of the 155 children (53.6% girls, 11.0 \pm 3.6 years, 2-18 years) with T1DM were tTG2 positive, four had CD (2.6%), seven had potential CD (4.5%) and nine were HLA DQ2/DQ8 positive (5.8%). Children with T1DM and CD had their last ketoacidotic episode (21.5 \pm 30.4 months versus 69.5 \pm 38.8 months, $p = 0.0260$) earlier than children with T1DM and potential CD. There were no differences with anthropometry or with the laboratory results regarding glycemic control.

Conclusions: The prevalence of CD in these children with T1DM is higher than that reported in other South American countries. The prevalence of CD was found to be associated with the time of presentation of T1DM and its main allele, the DQ2/DQ8. These findings are different from what has been described in other places around the world.

Autor de correspondencia:

Carlos Alberto Velasco-Benítez, Universidad el Valle, Cali, Colombia .
Calle 13 # 100-00. Teléfono +57 2 5587004 Telefax +57 2 5545226 E-mail:
carlos.velasco@correounivalle.edu.co

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico mediado por el sistema inmune, provocado por el gluten y las prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos para EC, haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía ¹.

La asociación entre la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y la EC está bien establecida; sin embargo, dentro de los últimos años, varios estudios han demostrado que la prevalencia de EC en pacientes diabéticos es aún mayor de lo considerado anteriormente ².

Las Guías para el diagnóstico de EC de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ESPGHAN sugieren realizar pruebas a los niños asintomáticos con riesgo genético para desarrollar EC, como Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) ¹.

La prevalencia más alta reportada a nivel mundial de EC es en El Sahara, África (5.6%); seguida en Oceanía (1.2%); Europa (1.0%); Estados Unidos (0.8%); Asia (0.3%-0.7%), y Brasil y Argentina (0.14%-0.60%) ³; siendo esta prevalencia mayor en pacientes con DMT1 (2.4%-16.4%) ⁴. En una revisión sistemática y de meta-regresión realizada en Colombia, se concluye que la EC parece ser una condición rara en los colombianos ⁵. A pesar que es bien conocido a nivel mundial, que hay mayor prevalencia de EC en niños con DMT1 en comparación con la población general ⁶, y que la mayoría de estos niños son asintomáticos al momento del diagnóstico ^{7,8}; aún nos falta en Colombia, entre otras, resolver varias preguntas de investigación, tales como si este riesgo es mayor en los menores de 5 años como lo han demostrado los europeos ⁹, o con predominio del género femenino como en la población general adulta ¹⁰ o sobre los datos controversiales de la coexistencia de EC y DMT1 y el control glucémico ¹¹⁻¹⁴ e incluso reportar nuestra prevalencia, características clínicas y paraclínicas de niños con EC y DMT1 coexistentes; por lo que se analizaron las bases de datos del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia de los niños con diagnóstico de DMT1 con el objetivo de determinar la prevalencia de marcadores de EC en un grupo de niños con DMT1, analizando las manifestaciones clínicas, inmunológicas y genéticas.

Materiales y Métodos

Se diagnosticó DMT1 por destrucción de las células beta en todos los niños mayores de 6 meses de edad sin importar si debuta o no en cetoacidosis, haya o no presencia de otras enfermedades autoinmunes; y en mayores de 10 años si están obesos, de igual manera, hasta que se demuestre ausencia de autoinmunidad ¹⁵. Se diagnosticó EC cuando la IgA anti-transglutaminasa (tTG2) fue positiva; el haplotipo HLA DQ2 y HLA DQ8 compatible; la histología del duodeno demostró anormalidad de la vellosidad intestinal con un Marsh grado II o más y se presentó una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten; y EC potencial cuando la tTG2 fue positiva, el HLA compatible y sin anomalías histológicas a la biopsia duodenal, con o sin signos y síntomas ¹.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de prevalencia en niños con diagnóstico de DMT1 que consultaron entre el 2 de agosto de 2013 y el 23 de febrero de 2017 a la Consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia, institución de tercer nivel de atención del suroccidente del país. Los criterios de inclusión fueron niños con diagnóstico de DMT1, de ambos sexos, mayores de 6 meses de edad que en su alimentación complementaria ya habían consumido gluten; y los criterios de exclusión fueron niños con diagnóstico de diabetes mellitus congénita, en coma cetoacidótico, con cromosopatías asociadas como Síndrome de Down, con otras enfermedades autoinmunes asociadas como hipotiroidismo, con diagnóstico previo de EC, y con enfermedad inflamatoria intestinal. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas como edad, sexo, raza y origen; antropométricas como peso y talla; de la enfermedad como duración de la DMT1, número de comas cetoacidóticos y fecha de último coma cetoacidótico; paraclínicas como hemoglobina glicosilada, hemoglobina y glicemia, y familiares metabólicas como hipertensión, diabetes, sobrepeso y obesidad. Las variables clínicas digestivas que se tuvieron en cuenta fueron el estreñimiento, el vómito, la distensión abdominal, la esteatorrea, la diarrea, el dolor abdominal, las flatulencias y la pérdida de peso. Se realizó tamizaje mediante una Ig A anti-transglutaminasa (tTG2) Biocard™ Celiac Test Ani Biotech, Vantaa, Finland (97.4% sensibilidad, 96.9% especificidad) ^{16,17}. A los niños tTG2 positivos, se les realizó toma de mínimo 4 biopsias del bulbo y segunda porción duodenal. La evaluación del material de biopsia fue realizado por el mismo patólogo luego de la tinción de hematoxilina-eosina. La inmunohistoquímica del antígeno leucocito común fue usada para la evaluación del conteo de leucocitos intraepiteliales, y la presencia de más de 30 linfocitos intraepiteliales versus 100 células epiteliales detectados por antígeno leucocito común fue considerado como linfocitosis intraepitelial ^{18,19}. Según Marsh-Oberhuber la histopatología fue clasificada como Marsh I cuando se demostró “lesión infiltrativa”, “lesión infiltrativa-hiperplásica” como Marsh II, y “atrofia vellosa” como Marsh III (parcial IIIa, subtotal IIIb y total IIIc) ²⁰. A estos niños se les realizó genotipificación del HLA DQ2 y HLA DQ8, por reacción en cadena de polimerasa ²¹.

La aceptación de participar en el estudio se logra mediante la firma del consentimiento informado de los padres o tutores y el asentimiento informado de los niños mayores de 7 años, siendo este trabajo aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle y del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia.

El tamaño de muestra fue por conveniencia, participando todos los niños con diagnóstico de DMT1 que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, aceptaron participar en el estudio y asistieron a la Consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” de Cali, Colombia. Se estimó de la proporción de niños con DMT1 y EC y su correspondiente intervalo de confianza al 95%; en el total de niños participantes se estimaron porcentajes, percentiles, promedios, medianas y las demás medidas descriptivas con sus correspondientes desviaciones estándar y rangos, y para evaluar las posibles asociaciones, se realizó inicialmente análisis univariado entre cada una de las variables de exposición de interés y la variable efecto. Además, se exploró la posible ocurrencia

Tabla 1. Características de los niños con Diabetes mellitus tipo 1 e Ig A anti-transglutaminasa(n= 155)

Variables	tTG2	
	Positiva (n= 13)	Negativa (n= 142)
Sociodemográficas	8.4% (IC 95% 6.2-10.6)	91.6% (IC 95% 89.3-93.8)
Edad (años) X (rango)	10 (5-16)	11 (2-18)
Sexo femenino:masculino	7:6	76:66
Origen urbano:rural	10:3	99:43
Raza blanca:otra	6:7	73:69
Antecedentes		
Familiares metabólicos presentes n, %	10 (76.9)	104 (73.2)
Evolución de la enfermedad		
Duración (meses) X (rango)	38.1 (0-140)	46.8 (0-180)
No. comas cetoacidóticas X (rango)	1 (0-3)	1 (0-7)
Último coma cetoacidótico (meses) X (rango)	36.4 (0-97)	19.4 (0-163)
Estado nutricional según OMS		
Normal:Malnutrición	8:5	102:40
Normal:Talla alterada	13:0	126:16
Paraclínicos		
Hemoglobina (gr/dl) X (rango)	13.2 (11.0-15.8)	12.9 (9.1-15.8)
Hemoglobina glicosilada (%) X (rango)	9.3 (5.6-12.0)	9.1 (5.2-9.0)
Glicemia (gr/dl) X (rango)	179.2 (57-560)	194.4 (36.1-600.0)

X=promedio; n=número

asociación entre las variables de exposición de mayor interés y otras covariables, y entre la variable resultado de interés (EC) y las demás covariables, con el objetivo de evaluar la posible existencia de confusión. Para ello, se construyeron gráficos y tablas de 2x2 y se estimaron los ORs con sus respectivos intervalos de confianza (95%). Para valorar la significancia estadística se utilizó la prueba exacta de Fisher y un valor de $p < 0.05$, a dos colas, se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

Fueron incluidos 155 niños, 83 del sexo masculino, con edad promedio de 11 años (2-18), con diagnóstico de DMT1, quienes tuvieron una duración promedio de la enfermedad de 46.1 meses (0-180 meses), con promedio de un episodio de coma cetoacidótico (0-7 episodios) y con presencia del último episodio cetoacidótico promedio de 20.5 meses (0-163 meses). La mayoría (73.6%; 114/155) presentaron algún antecedente familiar con problemas metabólicos. Los paraclínicos fueron: hemoglobina glicosilada de 9.1% (5.2-19.0%), glicemia de 193.1 g/dL (36.1-600.0 g/dL) y hemoglobina de 12.9 g/dL (9.1-15.0 g/dL). La mayoría de ellos provenían de ciudad urbana (n=109, 70.3%). La tTG2 fue positiva en el 8.4% (13/155). Los parámetros antropométricos se muestran en la Tabla 1.

De los 155 niños incluidos, 13 tuvieron tTG2 positiva (8.4%), y a once de ellos, se les realizó endoscopia de vías digestivas altas con toma de biopsias intestinales y haplotipos HLA DQ2 y HLA DQ8 (Figura 1). Los 4 niños con EC por inmunohistoquímica positiva, presentaron en los anticuerpos CD3, CD8 y CD45 comparados con testigos adecuados, un número y localización concordante con EC. En la Tabla 2, se describen las características generales de los 11 niños con DMT1, EC potencial (n= 7) y EC (n= 4).

La comparación entre los niños con DMT1 diagnosticados como EC y con DMT1 diagnosticados como EC potencial se muestran en la Tabla 3. El tiempo de presentación del último episodio cetoacidótico luego del diagnóstico de DMT1 y EC, fue significativamente mayor en los niños con EC potencial que en los niños con EC ($p < 0.0260$). Tuvieron mayor riesgo de presentar EC

(n= 4) los niños con DMT1 entre los 13 y 18 años edad, del género masculino y con síntomas digestivos (estreñimiento, vomito, distensión, esteatorrea, diarrea, dolor abdominal y flatulencias), pero sin significancia estadística ($p > 0.05$); y de presentar EC potencial (n= 7) los niños con DMT1 entre los 2 y 5 años, malnutridos, con hemoglobina glicosilada y glicemia alteradas, y con síntomas digestivos como diarrea, vomito, flatulencias y dolor abdominal, pero sin diferencias estadísticas ($p > 0.05$).

Discusión

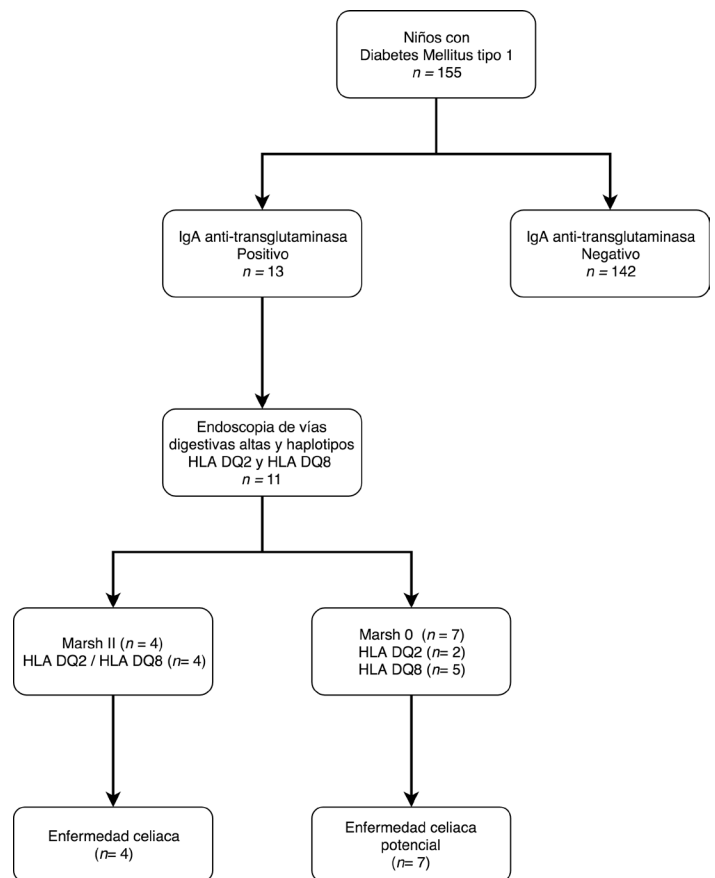


Figura 1. Flujograma para el estudio de niños con DMT1 con EC

Tabla 2. Características generales en niños con Diabetes mellitus tipo 1 y Enfermedad celíaca (n=11)

Edad (años)	Sexo	Raza	Origen	Síntomas Digestivos	Diagnóstico Nutricional	t DMT1 (meses)	HbA1c	Inmuno Histoquímica	Marsh	HLA	Dx
16	F	Mestiza	Urbano	Diarrea Flatos Distensión Vómito	Eutrófico	41	8.2	Positiva	II	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	EC
11	M	Afro	Rural	No	Eutrófico	35	11.0	Positiva	II	DQB1* 02:02 DQB1* 03:02*(08)	EC
9	F	Blanca	Urbano	No	Sobrepeso	61	12.0	Negativa	0	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	Ecp
9	M	Blanca	Urbano	Vómito	Sobrepeso	60	9.7	Negativa	0	DQB1* 02:01 DQB1* 02:02	Ecp
5	F	Blanca	Rural	Dolor abdominal	Eutrófico	18	8.3	Negativa	0	DQB1* 02:01	Ecp
10	M	Mestiza	Urbano	Dolor abdominal Vómito Estreñimiento	Eutrófico	<1	9.2	Positiva	II	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	EC
14	F	Blanca	Urbano	Diarrea Vómito Estreñimiento	Sobrepeso	140	11.0	Negativa	0	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	Ecp
7	F	Blanca	Urbano	No	Eutrófico	44	5.6	Negativa	0	DQB1* 02:02 DQB1* 03:02*(08)	Ecp
9	M	Afro	Rural	No	Eutrófico	17	9.2	Negativa	0	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	Ecp
6	F	Blanca	Urbano	Diarrea Flatos Dolor abdominal	Eutrófico	26	8.1	Negativa	0	DQB1* 02:01 DQB1* 03:02*(08)	Ecp
16	F	Afro	Urbano	Esteatorrea Distensión Dolor abdominal Pérdida de peso Estreñimiento	Eutrófico	44	9.0	Positiva	II	DQB1* 02:02 DQB1* 03:02*(08)	EC

Sx=síntomas, Dx=diagnóstico, HLA=antígeno de histocompatibilidad, F=femenino, M=masculino

EC=enfermedad celíaca (inmunohistoquímica positiva, Marsh II/III y/o HLA DQ2/DQ8 presente), Ecp=EC potencial (inmunohistoquímica negativa, Marsh 0/1 y/o HLA DQ2/DQ8 presente), t=duración

Prevalencia y seroprevalencia

Nuestra prevalencia basada en los hallazgos histopatológicos del 7,1% de EC, incluida la EC potencial, en niños con DMT1, es superior a la de otros países latinoamericanos como Brasil (2.6%-4.8%)²²⁻²⁴ y Venezuela (1.7%)²⁵; así como a la de Asia²⁶, Europa²⁷ y Norteamérica²⁷; pero muy similar a la de Oceanía⁽²⁷⁾, e inferior a la de África (3.0-11.0%)^{28,29}.

Con relación a la seroprevalencia para EC en este estudio, el tamizaje se llevó a cabo con la tTG2, cuya sensibilidad/especificidad reportada del 97.0%^{16,17}; permitió identificarla en un 8.4%; inferior a lo reportado en otros países asiáticos, europeos y suramericanos, que es del 11.3%^{26,30,31}.

Los resultados variables y diversos de estas prevalencias y seroprevalencias, se pueden deber, entre otras, a características genéticas y regionales; y principalmente a los diferentes anticuerpos utilizados para el tamizaje de EC; por lo que para unificar y estandarizar conceptos, se sugiere basarse en los actuales algoritmos propuestos por las Guías de la ESPGHAN para el diagnóstico de niños asintomáticos con riesgo elevado de EC, que recomiendan el uso de anticuerpos anti-transglutaminasa (tTG2) y/o anti-endomisio (EMA)¹.

Posibles asociaciones

Entre los diversos factores de riesgo en niños con DMT1 para presentar EC están el sexo³², la edad³²⁻³⁴, la presencia de enfermedad tiroidea^{32,34,35}; y de mayores síntomas^{33,36} (bajo peso y talla³⁴⁻³⁶, anemia^{35,37}, hipoalbuminemia³⁵, raquitismo³⁷, hipofosfatemia³⁷. Al igual que otros autores^{34,38}, nosotros encontramos diferencias significativas relacionadas con el

tiempo de la DMT1, específicamente en el tiempo (meses) de la presentación del último coma cetoacidótico entre los niños con EC potencial y sin EC (69.5 ±38.9 meses versus 19.1 ±30.7 meses, $p=0.0260$).

Esta diversidad de factores de riesgo, dependientes del tamaño de muestra, de la genética, del área geográfica, de los anticuerpos utilizados para el tamizaje de EC; deberán ir enfocados a futuro, a la búsqueda de otros posibles factores de riesgo como los ambientales relacionados con lactancia materna, cantidad de gluten ingerido y edad de introducción en la alimentación complementaria; los cuales, al día de hoy comienzan a mostrar resultados controversiales^{39,40}.

Genotipo

El alelo más frecuente de los 11 niños con DMT1 y EC de nuestro estudio, fue el DQ2/DQ8, datos diferentes a los reportados en África²⁸, Europa^{41,42} y Oceanía⁴³, donde predomina el DQ2 y a los descritos en Asia⁴⁴ y Estados Unidos⁴⁵, donde el DQ8 es el predominante. Los estudios Latinoamericanos consultados no informan los alelos²²⁻²⁵.

Sabiendo que el 40.0% de la población general porta HLA-DQ2 o DQ8, y el riesgo a presentar en los siguientes 10 años EC o autoinmunidad para EC⁴⁵, es necesario el control periódico en los niños con DMT1 con marcadores serológicos, corroboración endoscópica y medición de HLA. Este concepto es más que válido, teniendo en cuenta que los haplotipos HLA DQ2 y DQ8 se encuentran en casi todos los niños con EC, que son esenciales para el reconocimiento de epítopes de gliadina por las células presentadoras de antígenos; y que si un niño es negativo para

Tabla 3. Características de los niños con DMT1, Enfermedad celíaca y Enfermedad celíaca potencial. (n= 11)

Variables	tTG2	
	EC (n=4)	EC Potencial (n=7)
sociodemográficas		
Edad (años) X (rango)	13 (10-16)	8 (5-14)
Sexo femenino:masculino	2:2	5:2
Origen urbano:rural	3:1	5:2
Raza blanca:otra	0:4	6:1
Antecedentes		
Familiares metabólicos presentes n, %	4 (100.0)	5 (71.4)
Evolución de la enfermedad		
Duración (meses) X (rango)	30.0 (0.0-44.0)	53.6 (17.0-140.)
No. comas cetoacidóticos X (rango)	1.0 (0.0-2.0)	0.6 (0.0-3.0)
Último coma cetoacidótico (meses) X (rango)	21.5 (0.0-43.0)	69.5 (42.0-97.0)
Estado nutricional según OMS		
Normal:Malnutrición	4:0	4:3
Normal:Talla alterada	4:0	7:0
Paraclínicos		
Hemoglobina (g/dL) X (rango)	14.3 (12.9-15.8)	13.3 (12.1-14.5)
Hemoglobina glicosilada (%) X (rango)	9.4 (8.2-11.0)	9.1 (5.6-12.0)
Glicemia (g/dL) X (rango)	145.5 (57-246)	228.8 (64.0-560.0)

X=promedio; n=número

ambos tipos de HLA DQ, es muy poco probable que presente EC, ya que el valor predictivo negativo es más del 99% ⁴⁶.

Los niños con diagnóstico de EC, incluida la EC potencial, fueron remitidos a la nutricionista infantil, quien da inicio a las recomendaciones nutricionales sobre dieta libre en glúten, y a sus padres y hermanos (primera línea de consanguinidad) se les inicia el tamizaje para EC; y junto con los niños con tamizaje negativo, se les continúa monitorización semestral/anual para EC.

Las fortalezas del estudio incluyen que todos los participantes pertenecen a una misma cohorte de niños que son vistos por los mismos profesionales de la salud (endocrinólogo, gastroenterólogo y patólogo) durante varios años de seguimiento (cohorte intrahospitalaria). Entre las limitaciones del estudio; a pesar que se describe la población de un hospital de tercer nivel de atención donde asiste una gran cantidad de niños del suroccidente colombiano, el tamaño de la muestra puede considerarse limitado, y así, los resultados no puedan ser generalizados a toda Colombia, ni siquiera a toda la ciudad. De la misma manera, no se preguntaron otros posibles factores de riesgo como calidad de vida, psicológicos, sociales, nutricionales, y ambientales, entre otros, que puedan explicar el modelo multifactorial de esta entidad. Finalmente, nuestros datos fueron obtenidos en un ambiente intrahospitalario, lo que permite algún grado de sesgo.

Conclusión

La prevalencia de EC en estos niños con DMT1 es superior a la de otros países suramericanos; estando asociada al tiempo de presentación de la DMT1 y su principal alelo el DQ2/DQ8, hallazgos diferentes a lo descrito a nivel mundial.

Financiación:

La presente investigación no recibió ninguna financiación para su realización.

Conflicto de interés:

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses con la presente investigación.

Referencias

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
- Ortiz-Rivera CJ, Giraldo-Lora SC, Velasco-Benitez CA, Matallana Rhoades AM. Enfermedad celiaca en el niño diabetico. *Rev Gastrohnp.* 2013; 15 (2): 28-35.
- Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29 (3): 365-79. doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.004
- Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac disease and diabetes: when to test and treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (2): 175-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001388
- Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0124040. doi: 10.1371/journal.pone.0124040.
- Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig.* 2014; 26 (11): 485-98. DOI: 10.7416/ai.2014.2007
- Bianchi M, Cartabia M, Clavenna A, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, et al. Serological screening for celiac disease in a northern Italian child and adolescent population after the onset of type 1 diabetes: A retrospective longitudinal study of a 7-year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28 (6): 696-701. doi: 10.1097/MEG.0000000000000592

8. Liu E, Lee H-S, Aronsson CA, Hagopian WA, Kiletzko S, Rewers MJ. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med.* 2014; 371 (1):42-9. doi: 10.1056/NEJMoa1313977
9. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics.* 2015; 136 (1): e170-6. doi: 10.1542/peds.2014-2883
10. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
11. Simmons KM, McFann K, Taki I, Lui E, Klingensmith GJ, Rewers MJ. Reduce bone mineral density is associated with celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2016; 169: 44-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.024
12. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer KP, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, et al. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: A multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV database. *Diabetes Care.* 2015; 38 (5): 801-7. doi: 10.2337/dc14-0683
13. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, de Vries L, Shamir R, Shalitin S. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: A longitudinal observational case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2012; 13 (8): 597-606. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00878.x
14. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Hing S, Cusumano J, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med.* 2014; 31 (2): 208-12. doi: 10.1111/dme.12329
15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.
16. Brusca I, Carroccio A, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R, Barrale M, et al. The old and new tests for celiac disease: Which is the best test combination to diagnose celiac disease in pediatric patients? *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50 (1): 111-7. doi: 10.1515/CCLM.2011.714
17. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem.* 2015; 68: 1-55. doi: 10.1016/bs.acc.2014.12.006
18. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (4): 573-89. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.573
19. Mubarak A, Wolters VM, Houwen RHJ, ten Kate FJW. Immunohistochemical CD3 staining detects additional patients with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (24): 7553-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7553
20. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992; 102 (1): 330-54.
21. Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens.* 1993; 41: 119-34.
22. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 621-4. DOI: 10.1097/01.mpg.0000181400.57884.c3
23. Dias Goncalves CBC, Silva IN, Tanure MG, Bahia M. Estudo da prevalencia da doenca celiaca em crianças e adolescentes com diabetes em tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57 (5): 375-80.
24. Tanure MG, Silva IN, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 155-9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000181400.57884.c3
25. Landaeta N, Fernandez A, Rodriguez M, Pimentel Z, Medina M, Ross E, et al. Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 1. *Gen.* 2008; 62 (2):96-9.
26. Zamanfar D, Aarabi M, Sadeghian I. Prevalence of Celiac Disease in children with Type 1 Diabetes Mellitus: A review of literatures in the Islamic Republic of Iran. 2014; 2 (1): 10-6.
27. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care.* 2017; 40 (8): 1034-40. doi: 10.2337/dc16-2508
28. Ghawil M, Miotti V, Tonutti E, Tenore A, Hadeed I, Sindici C, et al. HLA-DQ types of celiac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24 (1): 59-63. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834d09d4
29. El Dayem SMA, Aly AA, El Gafar EA, Kamel H. Screening for coeliac disease among Egyptian children. *Arch Med Sci.* 2010; 2 (4): 226-35. doi: 10.5114/aoms.2010.
30. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: Associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40 (10): 1123-32. doi: 10.1111/apt.12973
31. Velasco-Benitez CA, Ruiz-Extremera A, Escandon-Moreno V. Prevalencia, seroprevalencia y genotipo de la enfermedad celiaca en niños con diabetes mellitus tipo 1. 2000-2017. *Rev Gastrohnp.* 2017; 19 (3): 4-8.
32. 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 (6): 1294-8. Doi:10.2337/diacare.27.6.1294
33. Srivastava A, Chaturvedi S, Dabadghano P, Mathias A, Shukla U, Singh U, et al. Prevalence of celiac disease in Indian children with type 1 diabetes. *Indian J Gastroenterol.* 2016; 35 (5): 372-8. Doi: 10.1007/s12664-016-0692-

34. Hansen D, Bennedbæk FN, Hansen LK, Høier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB, et al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2001; 90 (11): 1238-43. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb01568.x
35. Saadah OI, Al-agma AE, Nahdi HM Al, Bokhary RY. Prevalence of celiac disease in children with mellitus screened by anti-tissue transglutaminase antibody from Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2012; 33 (5): 541-6.
36. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease. *Diabetes Care.* 2006; 29 (11): 2452-6.
37. Andrabi SM, Bhat MH, Andrabi SR, Kamili MM, Imran A, Nisar I, et al. Prevalence of metabolic syndrome in 8 - 18 year old school going children of Srinagar city of Kashmir India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17 (1): 95-100. doi: 10.4103/2230-8210.107812 Andrabi SM, Bhat MH,
38. Honar N, Karamizadeh Z, Saki F. Prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus in the south of Iran. *Turk J Gastroenterol.* 2013; 24 (2): 122-6. DOI: 10.4318/tjg.2013.0541
39. Lebowitz B, Murray JA, Verdú EF, Crowe SE, Dennis M, Fasano A, et al. Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: back to the drawing board. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111 (1): 12-4. doi: 10.1038/ajg.2015.219
40. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellof M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (3): 507-13. doi: 10.1097/MPG.0000000000001105
41. Contreas G, Valletta E, Ulmi D, Cantoni S, Pinelli L. Screening of coeliac disease in north Italian children with type 1 diabetes: Limited usefulness of HLA-DQ typing. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (5): 628-32. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02987.x
42. Sumnik Z, Kolouskova S, Cinek O, Kotalova R, Vavrinc J, Snajderova M. HLA - DQA1 * 05-DQB1 * 0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1426-30. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb02770.x
43. Abraham G, Rohmer A, Tye-Din JA, Inouye M. Genomic prediction of celiac disease targeting HLA-positive individuals. *Genome Med.* 2015; 7 (1): 72. doi: 10.1186/s13073-015-0196-5.
44. Ergür AT, Öçal G, Berberoglu M, Adiyaman P, Siklar Z, Aycan Z, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: Clinical and HLA-genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2 (4): 151-4. doi: 10.4274/jcrpe.v2i4.151
45. Liu E, Dong F, Barón AE, Taki I, Norris JM, Frohnert BI, et al. High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. *Gastroenterology.* 2017; 152 (6): 1329-1336.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.002
46. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of celiac. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (5): 656-77. doi: 10.1038/ajg.2013.79