



## Revisión

### Enfermedad celiaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Revisión

*Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. A review*

Irene de la Calle, Gaspar Ros, Rocío Peñalver y Gema Nieto

Departamento de Tecnología de Alimentos, Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Campus Regional de Excelencia Internacional "Campus Mare Nostrum". Campus Universitario de Espinardo. Universidad de Murcia. Espinardo, Murcia

### Resumen

**Introducción:** los pacientes celíacos sufren deficiencias antes y durante el mantenimiento de la dieta sin gluten; esto se debe a la malabsorción asociada a la enfermedad y a los alimentos no enriquecidos, en su mayoría procesados, altos en grasas saturadas y deficientes en los minerales típicamente presentes en el trigo.

**Objetivos:** el principal objetivo de la presente revisión bibliográfica es recopilar aquellos trabajos que centren su atención en determinar las bases moleculares de la enfermedad celiaca y que pudieran explicar las deficiencias nutricionales que conlleva dicha dieta, y efectuar una valoración de la dieta sin gluten y sus deficiencias nutricionales una vez restauradas las microvellosidades intestinales.

**Material y métodos:** se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de bases de datos electrónicas. El contenido de la revisión se ha centrado en la patogénesis de la enfermedad celiaca y la valoración de la dieta sin gluten que se instaura como tratamiento.

**Resultados:** numerosos estudios encuentran una deficiencia nutricional de micronutrientes en los pacientes celíacos sin tratar, principalmente en términos de calcio, hierro, fibra, ácido fólico, omega-3, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D. Se ha observado que la calidad de vida de los pacientes celíacos, una vez iniciado el tratamiento, se ve reducida y que ello conlleva una baja adherencia a la dieta sin gluten. Además, estas dietas sin gluten, en el caso de que se sigan sin la supervisión de un especialista en nutrición, conllevan un aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sobrepeso y obesidad.

**Conclusión:** la dieta sin gluten que siguen los pacientes celíacos suele conllevar ciertas deficiencias nutricionales como, por ejemplo, déficits de vitaminas del grupo B, vitamina D, calcio, hierro, ácido fólico y fibra, lo que se debe principalmente a la deficiente calidad nutricional de los productos sin gluten con respecto a sus equivalentes con gluten y a un bajo seguimiento por parte de los profesionales sanitarios.

#### Palabras clave:

Gluten. Enfermedad celiaca. Enfermedad autoinmune. Nutrición. Micronutrientes.

### Abstract

**Introduction:** celiac patients suffer deficiencies before and during their maintenance of a gluten-free diet. This is due to malabsorption, associated with the disease, and to non-enriched, mostly processed foods high in saturated fats and deficient in the minerals typically present in wheat.

**Objectives:** the main objective of this review was to determine the molecular basis of celiac disease and the nutritional deficiencies that gluten-free diet entails, as well as an assessment of gluten-free diet and its nutritional deficiencies once the intestinal microvilli have been restored.

**Material and methods:** a bibliographic search was carried out through electronic databases. The content of the review focuses on the pathogenesis of celiac disease and the assessment of gluten-free diet when established for treatment.

**Results:** the main deficiencies that occur in untreated celiac patients are (calcium, iron, fiber, folic acid, omega-3, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin D). It has been observed that the quality of life of celiac patients, after starting treatment, is reduced, and this leads to low adherence to gluten-free diet. In addition, these gluten-free diets without proper follow-up by a nutritionist entail other deficits such as: an increase in the risk of cardiovascular, metabolic, overweight and obesity diseases.

**Conclusion:** gluten-free diet, as followed by celiac patients, usually entails certain deficiencies such as group-B vitamins, vitamin D, calcium, iron, folic acid, and fiber, which is mainly due to the poor nutritional quality of gluten-free products as compared to their equivalents with gluten, and a scarce monitoring by health professionals.

#### Keywords:

Gluten. Celiac disease. Autoimmune disease. Nutrition. Micronutrients.

Recibido: 22/10/2019 • Aceptado: 03/03/2020

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.*

De la Calle I, Ros G, Peñalver R, Nieto G. Enfermedad celiaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Revisión. Nutr Hosp 2020;37(5):1043-1051

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02913>

#### Correspondencia:

Gema Nieto. Departamento de Tecnología de Alimentos, Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Campus Regional de Excelencia Internacional "Campus Mare Nostrum". Campus Universitario de Espinardo. Universidad de Murcia. 30071 Espinardo, Murcia  
e-mail: [gnieto@um.es](mailto:gnieto@um.es)

## INTRODUCCIÓN

---

La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos de los pacientes reaccionan contra el gluten que ingieren en la dieta. Esta reacción provoca sobre todo problemas intestinales de malabsorción que afectan a otras áreas de su salud debido a déficits nutricionales. Es una enfermedad altamente influenciada tanto por factores genéticos como ambientales, además de un amplio abanico de presentaciones clínicas. En las personas afectadas se ve aumentada la morbimortalidad. La prevalencia es de aproximadamente un 1 %, pero cada año se diagnostican más casos de celiaquía (1,2). Una dieta estrictamente libre de gluten mejora la morbimortalidad además de reducir el riesgo de complicaciones, como el cáncer gastrointestinal (3).

El gluten se encuentra principalmente en el trigo, el centeno y la cebada. El trigo es el cereal más cultivado y la base de muchas dietas, entre ellas la dieta mediterránea. El consumo medio de gluten es de 5 a 20 g al día, y forma parte de muchos de los alimentos fundamentales de la dieta, como el pan y la pasta (4). El único tratamiento actual para esta enfermedad es el seguimiento de una dieta sin gluten durante toda la vida. De acuerdo con la revisión realizada por Gobbetti y cols. (5), los productos sin gluten muestran un menor contenido de proteínas y un mayor porcentaje de grasas, y una ingesta disminuida de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D, calcio, hierro y otros minerales. Además, el trabajo de Miranda-Villa (6) encuentra que los alimentos procesados sin gluten se elaboran con aditivos como hidrocoloides, proteínas y emulsionantes con el objetivo de mantener las características tecnológicas del producto (como, por ejemplo, la textura, el volumen y el alveolado de la miga). Para elaborar estos productos, la industria emplea almidones y harinas refinadas que proveen un bajo valor nutricional y una elevada densidad energética. Por ello, en general, los alimentos procesados sin gluten suelen ser ricos en azúcares y grasas, y tienen un índice glucémico alto, lo que puede influir en una mayor incidencia de la obesidad y el sobrepeso en los niños celíacos con este tipo de dieta. De acuerdo con el trabajo realizado por Salazar-Quero (7), la calidad de la grasa de las dietas celiacas suele ser mala, con concentraciones bajas de ácidos grasos poliinsaturados y altas de ácidos grasos tanto mono insaturados como saturados.

Todo esto conlleva un mayor riesgo de síndrome metabólico y mayor riesgo de sobrepeso y obesidad. Una forma de mejorar los desequilibrios nutricionales es el enriquecimiento de los alimentos sin gluten y adición de alimentos más ricos en nutrientes como harinas de legumbres, pseudocereales y semillas.

Un problema de la falta de gluten en los productos de panificación es la dificultad de panificar los cereales sin gluten, ya que el gluten aumenta la retención de gas durante la fermentación y aumenta el volumen del pan. Por lo tanto, los alimentos sin gluten requieren la adición de otros ingredientes para lograr una textura similar. Todo esto, sumado a su elevado precio y a las contaminaciones cruzadas que se producen, contribuye a que los pacientes celíacos presenten una baja adherencia a la dieta sin gluten.

Otro de los problemas de los alimentos sin gluten es su baja calidad organoléptica, ya que tienen un sabor un tanto insípido para el consumidor, que suele estar habituado al sabor habitual del pan común. Además, el precio es muy superior al de los alimentos con gluten.

## OBJETIVOS

---

El principal objetivo de la presente revisión es presentar las bases moleculares de la enfermedad celiaca y las deficiencias nutricionales que conlleva. Como objetivos complementarios se describieron los tipos de deficiencias que se dan en los pacientes tratados y los no tratados, y se valoró nutricionalmente la dieta sin gluten.

## DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA (EC)

---

La celiaquía es una enteropatía autoinmune crónica que se desencadena por la ingestión de gluten en los individuos predispuestos genéticamente, es decir, con el genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (6). Tiene un amplio espectro de presentación de síntomas (intestinales y extraintestinales) y un amplio rango de edades en su debut. Se ha visto una alta influencia genética, pero también ambiental (7).

En los individuos que presentan la enfermedad celiaca (EC) se crean autoanticuerpos de tipo IgA frente a una enzima humana normal, la TG2. En esta enfermedad, el autoantígeno es esta enzima. La TG2 potencia la inmunogenicidad de los péptidos del gluten mediante la desaminación de los mismos en el intestino delgado; algunos péptidos no se degradan y pasan a través del epitelio de la mucosa intestinal; estos péptidos son presentados por las células presentadoras de antígenos en las personas con el genotipo de HLA-DQ2 (90 % de los celíacos) o HLA-DQ8 (10 %) y estimulan la acción de células T específicas que provocan una reacción inflamatoria. Esta reacción autoinmune daña gravemente las vellosidades intestinales, lo que suele producir el cuadro clínico típico de la EC, como alteraciones gastrointestinales y malabsorción. La activación de los linfocitos T en la lámina propia y en el epitelio provoca efectos citotóxicos, lo que provoca la apoptosis de los enterocitos y una remodelación atrófica de la mucosa, lo cual conlleva malabsorción (8).

El 100 % de los pacientes con enfermedad celiaca poseen variantes génicas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II en HLA-DQA1 y HLA-DQB1, que codifican las dos cadenas de los heterodímeros DQ2 y DQ8, expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Más del 90 % de los pacientes son DQ2-positivos y el resto son DQ8-positivos (7). Este genotipo está presente en un 30-40 % de la población, dependiendo de las zonas; sin embargo, la prevalencia de la EC es de un 1 %. Tener este genotipo no significa que se vaya a desarrollar esta respuesta autoinmune: tienen que darse otros factores ambientales tales como la exposición al gluten (también necesaria

**Tabla I. Nuevos tratamientos para la enfermedad celiaca (16)**

Tratamiento	Mecanismo de acción	Tipo de tratamiento
Larazotida	Impide el paso de los péptidos de gliadina a la mucosa	Primario
Bloqueo de CPA	Impide la activación de las CPA HLA-DQ2 o HLA-DQ8	Secundario
Inhibidores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhiben la acción de desamidación de la enzima transglutaminasa tisular.</li> <li>• Inhiben la adhesión y migración leucocitaria.</li> <li>• Inhiben la rho-quinasa, que reduce la permeabilidad intestinal.</li> </ul>	Secundario Terciario Primario
Anticuerpos anticitoquinas	Anti-IL15, citoquina proinflamatoria	Terciario
Latiglutenasa	Proteasa del gluten	Primario
Polímeros	Se unen al gluten y lo eliminan, evitando su absorción	Primario
Nexvax2	Vacuna que induce tolerancia al gluten	Inmunización

para el desarrollo de la enfermedad) y otros factores de riesgo, como las infecciones intestinales, el consumo de fármacos, etc. El riesgo asociado al genotipo es de un 40 % (8).

## DEFINICIÓN DE GLUTEN

El gluten es la principal proteína de almacenamiento del trigo (4) y está formado principalmente por gliadinas y gluteninas, que son epítomos inmunogénicos. Algunos de los epítomos encontrados en las gliadinas  $\alpha$  y  $\omega$  gliadinas (trigo), las hordeínas (cebada) y las secalinas (centeno) son más inmunodominantes que otros, es decir, es más probable que desencadenen una respuesta inmune de células T. Estos epítomos son ricos en prolina, lo que genera resistencia a la degradación enzimática. Contienen una secuencia aminoacídica en la que la glutamina puede ser transformada en ácido glutámico por la enzima transglutaminasa tisular (TG2), lo que provoca una carga negativa que favorece la alta afinidad de la unión a algunos antígenos leucocitarios humanos como el HLA-DQ2 o el HLA-DQ8 y el reconocimiento por las células T CD4+ (8).

## ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA

### IMPORTANCIA DE LA ENZIMA TRANSGLUTAMINASA TISULAR (TG2) EN LA ENFERMEDAD CELIACA

La enzima transglutaminasa tisular es una proteína cuya expresión es ubicua, tanto extracelular como intracelular, en todos los tejidos. Su principal función extracelular es la transamidación y desamidación de moléculas. La actividad de esta enzima depende del potencial redox del medio, activándose específicamente por una reducción mediada por la tiorredoxina. En la patogénesis de la enfermedad celiaca no se sabe cuándo y dónde ocurre la desamidación mediada por la TG2. Una hipótesis que se plantea es que la TG2 se activa por la inflamación intestinal (debido a una infección) y esto crea péptidos desamidados de gluten que se

unen a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y son presentados a las células T CD4+. Una vez iniciada la enfermedad, la actividad de la enzima se mantiene por el estado de inflamación crónica (9).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La prevalencia de la celiaquía es aproximadamente del 1 %. En los grupos de riesgo, como en los niños con síndrome de Down y en las enfermedades autoinmunes, es mayor (6,10).

Por ejemplo, la prevalencia de la EC en las personas con diabetes mellitus de tipo 1 es del 1-11 %. Esto se debe a que, según se ha visto, el mismo patrón de moléculas HLA (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) predispone a ambas enfermedades. Esto supone un problema ya que la mayoría de los productos sin gluten provocan un pico de glucosa importante en la sangre, debido al alto procesamiento de estos alimentos (2). La prevalencia en la población ha aumentado mucho, como se ha visto en un estudio de cohortes retrospectivo en el que se observa un incremento de la incidencia de hasta 6,4 veces entre 1990 y 2009 (11). La proporción de hombres y mujeres afectados es de 1 hombre por cada 4 mujeres (12). La demora del diagnóstico llega a alcanzar los 9 años y se estima que por cada caso diagnosticado hay 7 sin diagnosticar (13).

## PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CELIACA

El gluten es una proteína rica en glutaminas y prolinas, lo que provoca que su digestión gástrica, pancreática e intestinal sea incompleta y deje péptidos de 33 aminoácidos sin digerir. Estos péptidos sin digerir se introducen en la lámina propia del intestino y, en los individuos celíacos, provocan una reacción inmune adaptativa dependiente de la desaminación de las moléculas de gliadina por la TG2. La desaminación aumenta la inmunogenicidad de la gliadina, lo que facilita su unión a las moléculas HLA-DQ2.2, HLA-DQ2.5 y HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígenos (9). Los anticuerpos resultantes pueden contribuir a las manifesta-

ciones extraintestinales de la enfermedad, como son la dermatitis herpetiforme y la ataxia (1).

También se produce una reacción inmunitaria innata en el compartimento epitelial, que se manifiesta con linfocitosis. Estos linfocitos expresan receptores de las células *natural killer* (NK), como NKG2D y CD9/NKG2A, que reconocen glucoproteínas de superficie inducidas por estrés, como las cadenas A y B de las moléculas MHC de clase I (MICA y MICB) y la proteína HLA-E, en la superficie de las células epiteliales. Ambas respuestas, la adaptativa y la innata, participan en la presentación clínica y la patogénesis de la EC (1).

Los inhibidores de la tripsina-amilasa pueden intervenir en el daño epitelial producido por la respuesta inmune innata (7). Constituyen entre un 2 % y un 4 % de las proteínas del trigo. Se ha visto que algunas fracciones de estas proteínas activan receptores de tipo Toll, como el TLR-4, lo que conlleva la liberación de citoquinas proinflamatorias por monocitos, macrófagos y células dendríticas en los pacientes celiacos y no celiacos (4). Una vez que se han creado células T específicas en la lámina propia, se producen cambios importantes en la composición, el tamaño y el estado de activación de los linfocitos intraepiteliales (LIE). Normalmente se encuentran repartidos por todo el epitelio intestinal, localizados en el lado basolateral de las células epiteliales. La mayoría son CD8+  $\alpha\beta$ TCR+, pero en las personas celiacas se encuentra un mayor número de CD8+  $\alpha\beta$ TCR+ y  $\gamma\delta$ TCR+, un fenotipo celular NK (respuesta innata) que podría estar involucrado en la muerte de las células epiteliales y la remodelación intestinal que se observa en la EC. También se produce una redistribución de los LIE, siendo estos más abundantes en la punta de las vellosidades. La IL-15 se sobreexpresa en las células epiteliales de los pacientes con EC. Esto puede afectar a los LIE adyacentes. El aumento de las citoquinas mediadas por las células T de la lámina propia (IL-2, IL-21) puede contribuir también a la activación de los LIE.

Los cambios en el compartimento epitelial pueden ser secundarios a la activación de las células T CD4+. Además de los LIE, hay otros 4 tipos de linfocitos innatos que son especialmente abundantes en los niños pequeños. Uno de estos tipos tiene similitud con los ILC1, que son secretores de IFN- $\gamma$  (equivalente a los TH1 en otros tejidos), mientras que el otro es un LIE con fenotipo respondedor a IL-15: este es el precursor de las células monoclonalmente expandidas en los pacientes con EC refractaria de tipo 2 (afección premaligna no respondedora a la dieta sin gluten) (14).

## SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Los síntomas clásicos son los relacionados con problemas intestinales, como la diarrea y la malabsorción, que provocan pérdida de peso y déficits nutricionales. A pesar de esto, la mitad de los casos diagnosticados son asintomáticos o clínicamente atípicos, asociados a anemia (debido a la malabsorción de hierro), osteoporosis u osteopenia (malabsorción de calcio y vitamina D), alteraciones musculoesqueléticas y neurológicas, endocrinopatías y enfermedades epidérmicas. Otras formas de manifestación son las extraintestinales, como hepatopatía, dermatitis herpetiforme,

neuropatía por IgA, nefropatía, epilepsia del lóbulo temporal, ataxia cerebral, neuropatía periférica y hemosiderosis pulmonar (8).

Hay otros síntomas menos específicos, como talla baja y retraso del crecimiento sin causa conocida, retraso de la pubertad, amenorrea, anorexia, dispepsia (indigestión), meteorismo, estreñimiento, diarrea, fatiga, llagas, problemas de concentración, depresión, cambios de humor, aumento de los valores de las transaminasas, dolor de cabeza crónico, dolor articular, defectos dentales, etc. (7,8).

La presentación clínica también varía en función de la edad. En los niños menores de 3 años son más comunes los síntomas del tipo de la diarrea crónica, el retraso del crecimiento y la distensión abdominal. En los adolescentes y los niños se dan síntomas gastrointestinales más suaves. También son frecuentes la artritis, los síntomas neurológicos y la anemia. Además, hasta un 43 % de los niños son asintomáticos (15). La anemia es secundaria al déficit de hierro, que puede deberse a malabsorción del mismo o a pérdidas ocultas de sangre en el sistema gastrointestinal; también puede deberse a deficiencia de folato, vitamina B<sub>12</sub> y otros micronutrientes. La prevalencia de la enfermedad celiaca entre los pacientes con anemia es muy variable, mostrando un rango entre el 1,8 % y el 13,7 %. Dicha prevalencia aumenta al tratarse de sujetos con anemia ferropénica que no presentan respuesta a la suplementación con hierro oral. Hasta un 5 % de los pacientes con EC muestran síntomas neurológicos tales como ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, convulsiones y mielopatías (10). Pueden mostrar epilepsia, infertilidad, abortos recurrentes, síndromes psiquiátricos, convulsiones, migrañas, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y bajo rendimiento académico (16).

Entre las principales complicaciones de la enfermedad celiaca que se pueden manifestar destacan la infertilidad, el parto prematuro, el bajo peso o las alteraciones del recién nacido, el cáncer (enteropatía asociada a linfoma de células T, EALT), el aumento de la mortalidad (8), el adenocarcinoma de intestino delgado y otros cánceres del tracto gastrointestinal (10).

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

En base a los estudios realizados por Taylor y cols. (16) y por Vriezinga y cols. (14), se requiere una combinación de serología y biopsia intestinal para el diagnóstico de los adultos. Se miden los anticuerpos IgA-TG2, que tienen un alto valor pronóstico negativo. Es importante tener en cuenta el número total de anticuerpos IgA del paciente, especialmente debido a la mayor prevalencia de la deficiencia selectiva de IgA en los pacientes con EC (2 %). Si se obtiene un valor bajo de IgA, puede haber falsos negativos y se debe proceder a medir otros anticuerpos de tipo no IgA, como las IgG-TG2, las IgG anti-endomisio (EMA) o las IgG anti-péptidos de gliadina desaminados (DGPA). Los autoanticuerpos específicos (anti-TG2, EMA, DGPA) tienen una alta sensibilidad y especificidad en caso de severas alteraciones histológicas del intestino delgado, incluso en niños muy pequeños.

Las biopsias duodenales positivas muestran linfocitos intraepiteliales (signo de respuesta inflamatoria), hiperplasia de las criptas

duodenales y atrofia vellosa. La biopsia se toma mediante una gastroscopia (7). Las características histológicas del intestino delgado varían desde la atrofia parcial a la total, con hiperplasia de las criptas e infiltración de LIE. Las lesiones se clasifican según Marsh-Oberhuber y varían de 0 (normal) a 4 (lesiones hipoplásicas). Una lesión de tipo 2 o 3 junto con anticuerpos específicos de la EC en la serología confirma el diagnóstico de la enfermedad. Es importante destacar que la severidad de los síntomas no se correlaciona con la severidad de las alteraciones histológicas (11).

La diferencia diagnóstica con otras intolerancias al gluten es que, en todos los casos, los pacientes mejoran ante una dieta sin gluten pero, si no son celíacos, muestran una serología negativa y no tienen atrofia de las vellosidades del duodeno (17).

En el caso de los niños no es necesaria la biopsia, considerada el *gold standard*, para confirmar el diagnóstico. En la guía de 2012 de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica se introduce una excepción a este *gold standard*. En el caso de los niños con sintomatología típica (gastrointestinal), título de IgA-antiTG2 10 veces superior al límite superior normal (estos valores permiten predecir la atrofia vellosa), serología positiva a EMA y genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8, se puede omitir esta prueba y diagnosticar la celiaquía. Se confirma cuando hay una remisión serológica y clínica al seguir una dieta sin gluten (8,11).

Se recomienda el *screening* de la celiaquía en caso de observar síntomas compatibles no explicables por otras patologías, alteraciones autoinmunes, síndrome del intestino irritable y familiares de primer grado con celiaquía (7). Todas las pruebas diagnósticas deben realizarse mientras el paciente continúa una dieta con gluten ya que, en ausencia de gluten, puede haber una negativización de la serología y una reversión del daño intestinal (11). Celiac UK (el organismo nacional de pacientes del Reino Unido) informa de un retraso promedio de 13 años en el diagnóstico de los pacientes. Como resultado, en 2015, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) actualizó sus pautas para la enfermedad celíaca y creó una lista de síntomas y factores de riesgo que deberían desencadenar las pruebas de la enfermedad celíaca (7).

## FACTORES AMBIENTALES DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Para el desarrollo de la enfermedad celíaca tienen que darse los alelos HLA DQ2 o DQ8 (40 % de la población), así como la exposición al gluten. Sin embargo, esta enfermedad solo aparece en un 1 % de la población, por lo que se requieren otros factores ambientales. Algunos factores de riesgo son la época de nacimiento, el nacimiento por cesárea, ser mujer, las infecciones gastrointestinales, los rotavirus en los niños y *Campylobacter* en los adultos, un alto número de infecciones (incluidas las respiratorias), el uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, la colonización por *Helicobacter pylori* e incluso la exposición durante el embarazo a suplementos de hierro. Los homocigotos de HLA-DQ2 tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que los heterocigotos, pero la dosis génica de HLA-DQ2 no se relaciona con los síntomas, ni con la severidad de las lesiones vellosas (15).

## MICROBIOTA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Estudios transversales han mostrado que los pacientes con enfermedad celíaca tienen alteraciones de la microbiota intestinal que no se llegan a normalizar a pesar de hacer una dieta sin gluten. La concentración fecal de *Bifidobacterium bifidum* es significativamente mayor en los pacientes celíacos sin tratar que en los adultos sanos. Se ha observado una mayor incidencia de bacterias gramnegativas proinflamatorias en el duodeno de los niños con EC que en los niños sanos de control. Un estudio realizado en 2015 mostró alteraciones específicas en las bacterias fecales de los lactantes con riesgo de EC, asociándose este hallazgo con la presencia de HLA-DQ2, lo que indica que este tipo de HLA selecciona la microbiota intestinal (1).

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SÍNDROMES TÍPICAMENTE ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CELIACA

La celiaquía se presenta comúnmente asociada a otras enfermedades como la diabetes mellitus de tipo 1, la tiroiditis autoinmune, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Addison, el síndrome de Sjorgen, la dermatitis herpetiforme, la alopecia autoinmune, el síndrome de Down, el síndrome de Turner, el síndrome de Williams y la deficiencia selectiva de IgA (2,10,16).

Respecto a la reacción inmunológica, es importante destacar la avena, ya que contiene también una prolamina llamada avenina que, a pesar de que no contiene gluten, en caso de ser certificada podría causar cierta sensibilidad en un pequeño porcentaje de personas celíacas. La avenina podría desencadenar una respuesta inmunológica similar a la producida por el trigo, la cebada o el centeno; sin embargo, este cereal supondría un gran valor añadido a la dieta de estas personas. Según el Codex Alimentarius International Food Standards, varios estudios han demostrado que su inmunogenicidad depende de las variedades empleadas.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

### PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Actualmente no se puede prevenir de manera primaria la enfermedad celíaca. Se sugirió una forma de prevención primaria mediante la introducción del gluten en la dieta entre los 4 y 6 meses de edad (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), preferentemente mientras se continúa con el periodo de lactancia, pero los resultados de estudios prospectivos y revisiones demostraron que la edad de introducción del gluten y la duración de la lactancia no influyen en el riesgo de desarrollar la enfermedad celíaca. Los únicos factores de riesgo identificados son: género femenino, genotipo HLA y ser de Suecia. La prevención secundaria es posible a través

del diagnóstico temprano, lo que permite el comienzo del tratamiento (dieta sin gluten). La adherencia a la dieta sin gluten se puede considerar la prevención terciaria, ya que reduce las complicaciones a largo plazo, como la anemia crónica, la infertilidad, las alteraciones autoinmunes, los procesos de malignización y la osteoporosis (14).

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Una vez detectada y confirmada la EC, hay que seguir una dieta sin gluten de por vida, ya que ese es el único tratamiento actual. Se debe evitar incluso la ingestión de pequeñas cantidades de trigo, centeno, cebada y otros cereales con gluten y sus derivados. Tras la incorporación de una dieta sin gluten, los pacientes con síntomas clásicos presentan remisión de los mismos en un tiempo reducido, a pesar de que la serología tarda más tiempo en normalizarse. Las vellosidades intestinales requieren meses, incluso años, para recuperarse, especialmente en los adultos.

El estricto seguimiento de una dieta sin gluten reduce enormemente la mortalidad y los problemas relacionados con la enfermedad, como osteoporosis, osteopenia, anemia e incluso riesgo de cáncer del tracto intestinal (18). La cantidad diaria mínima de gluten que causa daño a la mucosa intestinal es de 10 mg al día (5). Los efectos positivos de la dieta sin gluten en los pacientes celíacos se ven tras unas semanas de seguimiento: aumenta la velocidad de crecimiento, se alcanza el normopeso tras 6 a 12 meses, y la altura se normaliza al cabo de 2 o 3 años (19).

El seguimiento de una dieta sin gluten y sin posible contaminación cruzada es extremadamente difícil, lo que provoca que haya una baja adherencia a dicha dieta (5). Las incompatibilidades con el estilo de vida y las relaciones sociales y culturales, las otras intolerancias a alimentos, la mala etiquetación, la falta de seguimiento habitual de la serología, la desinformación (10) y, especialmente, la posible ausencia de síntomas tras la reintroducción del gluten y la ingesta accidental de productos que contienen trazas del mismo, unido todo ello a la menor palatabilidad de los alimentos y su elevado coste, son las principales causas de la mala adherencia terapéutica (13). Los adolescentes son los que menos se adhieren a la dieta sin gluten. En estos casos es importante la suplementación, ya que siguen en periodo de crecimiento y las deficiencias nutricionales pueden ser graves. Es importante la evaluación por un nutricionista, para ayudar a los pacientes a adaptarse a la nueva dieta y lograr que esta sea equilibrada, intentando evitar los déficits nutricionales. Mientras no se recupere el trofismo intestinal se deben tomar suplementos de vitaminas y minerales (hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, calcio, vitamina D) (13).

## NOVEDADES EN LA INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA EC

Se están investigando otras formas de tratar a los pacientes con EC. Se contempla la posibilidad de que el uso de enzimas

de bacterias o cereales, capaces de digerir el gluten, pueda ayudar a los pacientes con EC (16).

## DIETA SIN GLUTEN

La dieta sin gluten es aquella en la que no se incluyen alimentos que contengan gluten como el trigo, la cebada o el centeno. Además, se debe evitar la contaminación cruzada, ya que un pequeño consumo de gluten puede provocar problemas de salud en los pacientes con EC. Esto es difícil ya que el trigo es una gran parte de la alimentación diaria y se añade a muchos productos manufacturados por sus propiedades físicas, pues confiere viscosidad, volumen y espesor. Más de la mitad de los productos comercializados contienen gluten como espesante o aglutinante, contaminación cruzada o adulteración (17).

La contaminación cruzada es el proceso por el cual alimentos con gluten entran en contacto con alimentos sin gluten que, por tanto, ya no son seguros para el consumo de los celíacos. Puede producirse en la cadena de producción, en el cocinado, mientras se consume cerca de productos con gluten, etc. Para considerarse libres de gluten, se determina que los alimentos tienen que tener menos de 20 ppm, de acuerdo a la Comisión del Codex Alimentarius (4, 17, 20).

La adherencia a una dieta sin gluten se estima entre el 17 % y el 45 % de los adultos. Esta intervención alimentaria provoca el deterioro de la calidad de vida de los pacientes en comparación con el grupo de control sano en el estudio realizado por Nunes-Silva y cols. (12). A pesar del aumento de la disponibilidad de alimentos sin gluten, estos siguen teniendo un coste económico muy superior al de los productos equivalentes con gluten y, por tanto, solo se lo pueden permitir familias con cierto nivel económico (12).

Los productos sin gluten contienen un mayor porcentaje de carbohidratos y lípidos saturados para tratar de compensar los problemas tecnológicos asociados a la ausencia de gluten. Por ende, la mayoría de estos alimentos son productos altos en calorías y grasas saturadas que alteran el perfil lipídico de los pacientes que siguen una dieta sin gluten. Los celíacos en tratamiento tienen un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad asociado al alto índice glucémico de los productos sin gluten, debido en parte a que la ausencia de gluten aumenta la respuesta glucémica posprandial. También se debe a la eliminación de los síntomas gastrointestinales, al aumento de la absorción intestinal y, en muchas ocasiones, a que los pacientes seguían dietas altas en calorías debido a su malabsorción y llevan el mal hábito a la dieta sin gluten. Debido a estos factores, los pacientes celíacos tienen un mayor riesgo de síndrome metabólico tras 1 año de dieta sin gluten. Gobbeti y cols. (5) evaluaron el índice de masa corporal de 679 pacientes celíacos antes y después de la dieta sin gluten. Antes de comenzar, el índice de masa corporal era menor del normal pero, tras 40 meses del inicio de la dieta sin gluten, el 20,5 % de los pacientes tenían sobrepeso y el 11,5 % eran obesos. En contraposición, un estudio español realizado por Bascuñán y cols. (20) recogió información de pacientes

tras un año de dieta sin gluten y encontró un descenso del consumo de grasas saturadas y un aumento del consumo de grasas monoinsaturadas y fósforo. A pesar de eso, antes y después de comenzar la dieta se vio déficit de vitamina D.

Los productos sin gluten son deficientes en minerales y con menos fortificaciones que los equivalentes con gluten. También se ha visto un déficit de fibra debido al consumo de estos alimentos sin gluten, que están altamente procesados y tienen muy baja calidad nutricional. Esto se relaciona con un aumento del riesgo de sufrir trastorno depresivo debido a los déficits de ciertos micronutrientes (5). Muchos estudios sugieren una asociación clínica con el riesgo de ciertas deficiencias nutricionales en el seguimiento de una dieta sin gluten, ya que se ha visto que muchos pacientes no alcanzan los valores recomendados de calcio, vitamina D, hierro, vitaminas del grupo B y fibra, y consumen un mayor porcentaje de grasas (17).

Se ha visto una mayor tendencia de los pacientes con EC a presentar complicaciones metabólicas, debido a una mayor cantidad de grasa visceral (12), y una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares por el deterioro vascular que ocasiona la inflamación crónica (21). Al estudiar la dieta de los pacientes con EC se observó un consumo mayor de grasa total y grasa saturada, y significativamente mayor de kilocalorías en la visita de control tras 1 año de dieta sin gluten (22).

Cuando la enfermedad celiaca está activa, hay un gran déficit de ácido fólico y de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> debido a las alteraciones intestinales; sin embargo, a pesar de instaurar una dieta sin gluten (6-12 años), más de la mitad de los individuos siguen mostrando deficiencia de ácido fólico. Esto puede deberse a que hay escasos productos sin gluten fortificados con folatos, al contrario de lo que sucede con los productos con gluten (12).

Los pacientes con EC presentan malabsorción intestinal de vitamina D y calcio, que se asocia a un aumento de los niveles de PTH y a una densidad ósea reducida. El riesgo de osteoporosis en las mujeres con EC es mayor que en la población general. La EC afecta al metabolismo del calcio de manera directa, por la malabsorción de micronutrientes esenciales para el correcto metabolismo óseo (calcio, vitamina D, vitamina K, zinc, vitamina A, etc.), e indirecta, debido a la aparición temprana de la menopausia y de amenorrea (factores de riesgo de osteoporosis), y a alteraciones de las hormonas esteroideas en el hombre (23). En el artículo escrito por Paul y cols. (11) se hace particular énfasis en que la dieta sin gluten que recomiende el nutricionista cumpla con la cantidad recomendada de calcio.

A pesar de que hay mucha variedad de alimentos libres de gluten de manera natural, que podrían reemplazar al gluten en los productos fabricados (amaranto, quinoa, maíz, sorgo, legumbres, semillas, frutos secos, etc.), aumentando la calidad nutricional de los mismos, su disponibilidad es escasa y tienen un precio elevado. Por estos motivos, entre otros, los productos sin gluten suelen componerse de pocos ingredientes, lo que les confiere poca diversidad de nutrientes. Se ha visto que el enriquecimiento de los panes sin gluten con quinoa y semillas de lino mejora el balance de grasas poliinsaturadas respecto a las grasas saturadas, ya que aumenta el nivel de omega-3 de los productos (24).

## PREVALENCIA DE DEFICIENCIAS NUTRICIONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA

El análisis de micronutrientes en la población europea adulta y anciana con celiaquía mostró una prevalencia media de la insuficiencia nutricional de entre el 11 % y el 20 % para el cobre en los adultos y ancianos, y para la vitamina C en los ancianos, y de un 10 % para el zinc, el hierro y la vitamina B<sub>12</sub> (solo ancianos). Respecto a la insuficiencia nutricional de micronutrientes que se observa tanto en adultos como en ancianos, destacan por encima del 21 % el yodo, el selenio, el calcio, el ácido fólico y la vitamina D, y únicamente en la población adulta la vitamina C (25). Además, la prevalencia de la enfermedad celiaca entre los pacientes con anemia es muy variable, mostrando un rango entre el 1,8 % y el 13,7 %. Dicha prevalencia aumenta al tratarse de sujetos con anemia ferropénica que no presentan respuesta a la suplementación con hierro oral.

## EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE LA DIETA CON GLUTEN Y SIN ÉL

En general, tras consultar los trabajos respecto a la evaluación nutricional de una dieta sin gluten, los indicios indican que la adherencia a una dieta sin gluten podría derivar en una deficiencia nutricional e implicar un riesgo para la salud debido a que dicha dieta tiene una distribución predominante de hidratos de carbono simples y lípidos y, sin embargo, presenta un porcentaje bajo de proteínas.

Si realizamos una evaluación comparando la dieta con gluten con la dieta sin él, en la revisión llevada a cabo por Garden Tabacchi y cols. (26) se puede encontrar que, en la población general europea, existe una ingesta insuficiente de yodo que afecta al 57 % de la población general y al 60 % de los niños en edad escolar. En cambio, en la población con enfermedad celiaca se aprecia una prevalencia del 21 %. Mientras que la prevalencia global de la deficiencia de folato en la población general es aún incierta, los datos sugieren que existe una escasez evidente de folato entre los adolescentes europeos, que en la población con enfermedad celiaca es superior al 21 %. El 31 % de las personas mayores del Reino Unido y el 15 % de las mujeres en edad reproductiva de Alemania tienen déficits de vitamina B<sub>12</sub> y, en el caso de los ancianos con enfermedad celiaca, la deficiencia alcanza el 10%. Alrededor del 20 % de la población mundial está en riesgo de deficiencia de Zn y su ingesta entre los ancianos europeos es generalmente baja, lo que ocurre en igual medida en los pacientes con enfermedad celiaca.

## PROBLEMAS TECNOLÓGICOS DE LA DIETA SIN GLUTEN

La harina de trigo es la más comúnmente usada para realizar pan y ello se debe a sus grandes características panificables.

La harina de trigo tiene un alto contenido de gluten, que le aporta elasticidad a la masa de pan y ayuda al establecimiento de enlaces disulfuro intramoleculares, que aportan pegajosidad y extensibilidad. El gluten representa entre el 80 % y el 90 % del total de proteínas que se encuentran en el trigo (4). Además, la capacidad viscoelástica del gluten permite la retención de las burbujas de aire y el mantenimiento de la estructura, lo que da la textura característica del pan (27).

La matriz formada por el gluten es esencial para determinar la calidad de la masa en los productos horneados. El gluten es resistente al calor, por lo que resiste el horneado. El gluten es tan importante que, en ocasiones, se añade gluten aislado del trigo para aumentar la integridad estructural de algunos productos. Las propiedades reológicas y funcionales también dependen de la proporción de gluteninas y gliadinas que tenga la harina. La gliadina contribuye más a la viscosidad y extensibilidad de la masa, mientras que la glutenina contribuye a la cohesividad, a la fuerza de la masa y a la elasticidad (4). Por eso ambas proteínas se dividen en solubles en alcohol, que son las gliadinas por su escasa formación de enlaces intermoleculares, e insolubles en solución alcohólica, como las gluteninas, al formar numerosos enlaces disulfuros intercatenarios. Ambas fracciones son responsables de las propiedades reológicas de la masa. Otras uniones que se dan en el proceso de producción de la masa son los enlaces tirosina-tirosina y tiol-tirosina, además de otros enlaces no covalentes como enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, enlaces hidrofóbicos, etc. (27). Los productos sin gluten contienen aproximadamente un 20 % de amilosa y un 80 % de amilopeptina con el fin de replicar la textura de los productos con gluten. La amilopeptina provoca un aumento del índice glucémico de los productos por su degradación por la alfa-amilasa, lo que conlleva un mayor riesgo de síndrome metabólico, patología cardiovascular, obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 (27).

## PROBLEMAS NO TECNOLÓGICOS DE LA DIETA SIN GLUTEN

El trigo es una gran fuente de minerales, como zinc (Zn) y hierro (Fe); el consumo de trigo a nivel mundial aporta un 44 % de la recomendación diaria de Fe y un 25 % de la recomendación diaria de Zn. Además, es una fuente de selenio. Otros componentes más minoritarios son los lignanos, que tienen actividad fitoestrogénica; los ácidos fenólicos, relacionados con una alta capacidad antioxidante que tiene beneficios para la salud; folatos, y fibra soluble e insoluble, que puede aumentar la capacidad antioxidante de los fenoles y ayudar a la prevención del cáncer colorrectal (27).

## LEGISLACIÓN DE LOS PRODUCTOS SIN GLUTEN

Con base en la ley de la UE número 228 (28), para denominar un producto como "sin gluten", este no puede contener más de 20 ppm. Si está entre 20 y 100 ppm se puede usar la declaración "muy bajo en gluten". La avena tiene que haber sido espe-

cíficamente elaborada, preparada y/o procesada para evitar la contaminación por el trigo, el centeno, la cebada y sus variedades híbridas, y su contenido de gluten no podrá sobrepasar los 20 mg/kg para poder considerarla sin gluten. De acuerdo con la Norma del Codex Alimentarius número 118 (29), un alimento realizado con ingredientes cereales a los que se les ha quitado el gluten se define como exento de gluten cuando el contenido de nitrógeno en los cereales es menor de 0,05 g por 100 g de materia seca, lo que equivale a un contenido máximo de 200 ppm de gluten. Si el alimento está constituido por ingredientes que no contienen prolaminas, el límite es de 20 ppm.

En el etiquetado se deben especificar, en la lista de ingredientes y con tipografía que resalte, los cereales que contengan gluten independientemente de su cantidad, de acuerdo a la ley de la UE número 304 (28); sin embargo, esto no se aplica a los residuos accidentales, como el contacto y la contaminación cruzada, lo que provoca muchos problemas en las personas con enfermedad celíaca.

La Norma del Codex Alimentarius nº 118 (29) contempla también factores de calidad como el aporte de la misma cantidad de vitaminas y minerales que contienen los alimentos con gluten a los que sustituyen y la preparación de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, evitando la contaminación con gluten.

Los métodos de análisis y muestreo oficiales se basan en métodos inmunológicos o de otro tipo que ofrezca la misma sensibilidad y especificidad. El anticuerpo utilizado debería reaccionar con las fracciones de las proteínas de los cereales que son tóxicas para las personas intolerantes al gluten, y no deberían reaccionar con otras proteínas de los cereales ni con otros constituyentes de los alimentos o ingredientes. Debe hacerse una valoración y calibración con el material de referencia certificado. El límite de detección debe ser igual o inferior a 10 mg/kg. El método recomendado es el ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas (ELISA) R5 Méndez (30).

## CONCLUSIÓN

Los pacientes celíacos sufren importantes deficiencias de micronutrientes tanto antes de comenzar el tratamiento como después, tras la restauración de las microvellosidades. Antes de comenzar el tratamiento, las principales deficiencias son las de hierro, vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y D, omega-3, ácido fólico y calcio, que se dan por la malabsorción producida por la enfermedad activa. Una vez instaurada la dieta sin gluten y recuperada la absorción intestinal se siguen observando deficiencias en cuanto a vitaminas del grupo B, vitamina D, calcio, hierro, ácido fólico y fibra, que se dan por la menor calidad de los productos sin gluten al compararlos con sus versiones equivalentes con gluten, la baja adherencia a la dieta sin gluten y el bajo nivel de seguimiento nutricional. También se ha reflejado el mayor riesgo que presentan los pacientes celíacos de sufrir enfermedades cardiovasculares, metabólicas, diabetes, sobrepeso y obesidad.

Teniendo en cuenta todos los aspectos expuestos previamente, se debería realizar un seguimiento más exhaustivo de los pacien-

tes celiacos, así como un asesoramiento nutricional correcto para realizar el progresivo cambio de una dieta con gluten a una sin gluten garantizando que no haya carencias. En el caso de que existan deficiencias graves de micronutrientes, se debería considerar el empleo de suplementos de vitaminas o minerales que suplan estas carencias, con el fin de evitar las distintas complicaciones que pueden darse por los déficits nutricionales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet* [Internet] 2018;391(10115):70-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8). DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- Marchese A, Lovati E, Biagi F, Corazza GR. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet. *Endocrine* [Internet] 2013 [cited 2019 Feb 13];43(1):1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820894>. DOI: 10.1007/s12020-012-9758-0
- Kurien M, Trott N, Sanders DS. Long-term care for patients with coeliac disease in the UK: a review of the literature and future directions. *J Hum Nutr Diet* [Internet] 2016 [cited 2019 Feb 13];29(5):617-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196331>. DOI: 10.1111/jhn.12379
- Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2017 [cited 2019 Feb 20];32:78-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244676>. DOI: 10.1111/jgh.13703
- Gobbetti M, Pontonio E, Filannino P, Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R. How to improve the gluten-free diet: The state of the art from a food science perspective. *Food Res Int* 2017;110(4):22-32.
- Salazar-Quero JC, Espín Jaime B, Rodríguez Martínez A, Argüelles Martín F, García Jiménez R, Rubio Murillo M, et al. Nutritional assessment of gluten-free diet. Is gluten-free diet deficient in some nutrient? *An Pediatr (Barc)* 2015;83(1):33-9.
- Miranda-Villa PP, Mufari JR, Bergesse AE, Planchuelo AM, Calandri EL. Calidad nutricional y propiedades físicas de panes libres de gluten. *Nutr clín diet hosp* 2018;38(3):46-55.
- Leonard MM, Cureton PA, Fasano A. Managing coeliac disease in patients with diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];17(1):3-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814173>. DOI: 10.1111/dom.12310
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet* [Internet] 2018 [cited 2019 Feb 13];391(10115):70-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760445>. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- Schuppan D, Zimmer K-P. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Dtsch Aertzblatt Online* [Internet] 2013 [cited 2019 Feb 13];110(49):835-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355936>
- Lundin KEA, Qiao S-W, Snir O, Sollid LM. Coeliac disease - from genetic and immunological studies to clinical applications. *Scand J Gastroenterol* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];50(6):708-17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846940>. DOI: 10.3109/00365521.2015.1030766
- Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, Urban S. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med* 2015;127(3):259-65. DOI: 10.1080/00325481.2015.1015926
- Paul SP, Kirkham EN, Pidgeon S, Sandmann S. Coeliac disease in children. *Nurs Stand* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];29(49):36-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243121>. DOI: 10.7748/ns.29.49.36.e10022
- Nunes-Silva JG, Nunes VS, Schwartz RP, MLSS Trecco S, Evazian D, Correa-Giannella ML, et al. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutr Diabetes* [Internet] 2017 [cited 2019 Feb 13];7(1):e239. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067892>. DOI: 10.1038/nutd.2016.43
- Peteiro-González D, Martínez-Olmos MA, Peinó R, Prieto-Tenreiro A, Villar-Tai-bo R, Andújar-Plata P, et al. Enfermedad celiaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales ADULT CELIAC DISEASE: ENDOCRINOLOGICAL AND NUTRITIONAL ISSUES. *Nutr Hosp* [Internet] 2010;25(5):860-3. Available from: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/4755.pdf>
- Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2015;12(9):527-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.98>. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.98
- Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];12(9):527-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100369>. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.98
- Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL, Green PH. Celiac Disease [Internet] *GeneReviews*® 1993 [cited 2019 Feb 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301720>
- See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];12(10):580-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392070>. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.156
- Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, Urban S. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 13];127(3):259-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702766>. DOI: 10.1080/00325481.2015.1015926
- Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Zivanović D, Brdar R, Radlović V, et al. Effect of gluten-free diet on the growth and nutritional status of children with coeliac disease. *Srp Arh Celok Lek* [Internet] 2009 [cited 2019 Feb 9];137(11-12):632-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20069920>. DOI: 10.2298/SARH0912632R
- Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr* 2017;56(2):449-59. DOI: 10.1007/s00394-016-1238-5
- De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet] 2013 [cited 2019 Apr 6];38(2):162-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730933>. DOI: 10.1111/apt.12360
- Burden S, Langley-Evans S, Talley N. Coeliac disease: pathogenesis, prognosis and management. *J Hum Nutr Diet* [Internet] 2014 [cited 2019 Feb 13];27(3):203-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24826997>. DOI: 10.1111/jhn.12233
- Stazi AV, Trinti B. Reproduction, endocrine disorders and celiac disease: risk factors of osteoporosis. *Minerva Med* [Internet] 2006 [cited 2019 Feb 9];97(2):191-203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760857>
- Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr* [Internet] 2017 [cited 2019 Feb 20];56(2):449-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334430>. DOI: 10.1007/s00394-016-1238-5
- Lamacchia C, Camarca A, Picascia S, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: How to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients* 2014;6(2):575-90. DOI: 10.3390/nu6020575
- Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000;72:937-9. DOI: 10.1093/ajcn/72.4.937
- Tabacchi G, Wijnhoven TMA, Branca F, Román-Viñas B, Ribas-Barba L, Ngo J, et al. How is the adequacy of micronutrient intake assessed across Europe? A systematic literature review. *Br J Nutr* 2009;2:S29-36. DOI: 10.1017/S0007114509990560
- Reglamento de Ejecución (UE) n° 828/2014 de la Comisión, relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos. <DOUE> número 228, de 30 de junio de 2014.
- Norma Codex Alimentarius, n° 118, 1979. Norma relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten; 1979.
- Reglamento (UE) n° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n° 1924/2006 y (CE) n° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) n° 608/2004 de la Comisión. <DOUE> número 304, de 25 de octubre de 2011.