

Artículo de Revisión / Review Article

Sobrepeso y obesidad en la enfermedad celiaca activa: posibles mecanismos fisiopatológicos

Overweight and obesity in active celiac disease: possible pathophysiological mechanisms

RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía crónica del intestino delgado, mediado por una respuesta inmune, gatillada por la exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles. La presentación clínica de la EC es variada y conduce a mala absorción. El estado nutricional en el momento del diagnóstico de la EC depende del tiempo en que la enfermedad ha estado activa, la extensión de la inflamación intestinal, grado de mala absorción e ingesta alimentaria. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un cambio epidemiológico del estado nutricional en los pacientes celíacos al momento del diagnóstico. La presente revisión tuvo por objetivo realizar un análisis descriptivo de la presencia de obesidad en pacientes celíacos y de los posibles mecanismos fisiopatológicos que la explicarían. Palabras clave: Enfermedad celiaca; Estado nutricional; Malabsorción; Obesidad; Presentación clínica.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic enteropathy of the small intestinal, mediated by an immune response triggered by exposure to dietary gluten in genetically predisposed individuals. The clinical presentation of CD is varied and leads to malabsorption. Nutritional status at the time of diagnosis of CD depends on the time in which the disease has been active, the extent of intestinal inflammation, degree of malabsorption, and dietary intake. However, in recent years an epidemiological change of nutritional status has been observed in celiac patients at the time of diagnosis. The objective of this review was to perform a descriptive analysis of the presence of obesity in celiac patients and the possible physiopathological mechanisms that would explain it. Key words: Celiac disease; Clinical presentation; Malabsorption; Nutritional status; Obesity.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC), es un trastorno inmune intestinal crónico con un fuerte componente genético. Esta patología intestinal, existe desde el siglo II DC, pero ha sido solo a mediados del siglo XX, gracias a la observación

Alejandra Parada^{1,2*}, Constanza Mendez², Carolina Aguirre².

1. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
2. Departamento Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Alejandra Parada Daza.
Departamento Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Alameda 340. Santiago. Chile.
Tel. (56 2) 354 3862 – 354 1345. Cel (56 9) 94751585.
Fax (56 2) 633 8298
E-mail: acparada@uc.cl

Este trabajo fue recibido el 26 de marzo de 2018.
Aceptado con modificaciones: 23 de octubre de 2018.
Aceptado para ser publicado: 21 de enero de 2019.

clínica y cambios en técnicas de diagnóstico, que se pudo establecer la relación causa-efecto de las alteraciones histológicas del intestino con la ingesta de gluten, proteína encontrada en el trigo, cebada y centeno^{1,2,3}. En las últimas dos décadas gracias a la aparición de pruebas serológicas de alta eficiencia, simples y mínimamente invasivas, el conocimiento epidemiológico de la enfermedad ha crecido drásticamente. Hoy se reconoce que la prevalencia de la enfermedad es mayor de la que se estimaba, gracias a un diagnóstico oportuno y conocimiento de la enfermedad^{4,5,6,7,8}. A pesar de la mejora que ha experimentado el conocimiento de la etiopatogenia de esta condición, sigue siendo un desafío comprender el amplio abanico de manifestaciones clínicas. Hoy está claramente establecido que, si no se busca

activamente, existen ciertas formas de la enfermedad que pueden pasar desapercibida o bien confundida con otras entidades clínicas⁸.

La presentación clínica de la EC es variada, en general, independiente de la edad la clínica se ha manifestado gráficamente bajo el concepto de "iceberg". Se describe a la punta del iceberg como la representación de los casos en que se evidencian las manifestaciones clásicas o típicas de la enfermedad. En el sector bajo la línea de flotación del "iceberg", existe un conjunto de manifestaciones que no se evidencian claramente en la clínica presentando síntomas atípicos o en algunos casos es completamente asintomática⁵. En los últimos diez años se han hecho intentos por llegar a consensos sobre la terminología para clasificar las diferentes presentaciones clínicas⁷.

La EC clásica se caracteriza por síntomas gastrointestinales o extraintestinales atribuibles a la ingesta de gluten. Los pacientes presentan signos y síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, falla en el crecimiento y malnutrición o síndrome de mala absorción y también se pueden encontrar pacientes con anemia y pérdida de peso⁶. En pediatría la EC clásica es frecuentemente caracterizada por retraso en el desarrollo, diarrea y pérdida de tejido muscular⁸. El estado nutricional en estos pacientes es deficiente y su explicación puede estar dada por la presencia de malabsorción. La ausencia de síntomas clásicos asociados a enfermedad celiaca se le ha denominado EC asintomática o no clásica⁶, e incluye pacientes que cursan con dermatitis herpetiforme, hipoplasia dental, osteopenia/osteoporosis, disfunción hepática, entre otros^{8,9}.

La lesión histológica producida en el duodeno cuando la enfermedad celiaca está activa, genera una alteración en el proceso absorptivo y consecuente deterioro nutricional; sin embargo, la evidencia demuestra que, a pesar de presentar una enteropatía, existen pacientes con sobrepeso y obesidad. Es por esto que los pacientes celíacos con la enfermedad activa y malnutrición por exceso son especialmente llamativos. La causa del exceso de peso de pacientes celíacos sin dieta libre de gluten (DLG,) a pesar de la atrofia de las vellosidades intestinales que implican malabsorción, no está clara. La presente revisión tiene por objetivo realizar un análisis descriptivo de la presencia de obesidad en pacientes celíacos activos y de los posibles mecanismos fisiopatológicos que la explicarían.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección: búsqueda en Pubmed: "Celiac disease", "Body mass Index", "nutritional status", artículos en español e inglés, todas las edades y años de publicación.

Sobrepeso y obesidad en pacientes con enfermedad celiaca activa

La EC clásica impacta el estado nutricional generando bajo peso y desnutrición. Sin embargo, la evidencia muestra que también existe malnutrición por exceso en pacientes

con EC activa^{10,11}.

La literatura muestra que el estado nutricional que presentan los pacientes celíacos cambia una vez que se adhieren a la DLG, señalando como posible factor causal el elevado aporte nutricional de los alimentos libres de gluten y la mejoría de la enteropatía luego de la adherencia al tratamiento¹².

Sin embargo, la presencia de obesidad no solo se ha observado en pacientes celíacos que están en tratamiento con DLG, sino también en aquellos que están con reciente diagnóstico^{13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31}. La prevalencia de obesidad en distintas poblaciones celíacas al momento del diagnóstico y sin DLG varía de 0 a un 11,5% y cuando se evalúa malnutrición por exceso (sobrepeso y distintos grados de obesidad), este valor aumenta a un 44% (Tabla 1).

En adolescentes celíacos, la presencia de malnutrición por exceso, con sintomatología de diarrea y retardo en el crecimiento, fue de un 19% (12.6% sobrepeso y 6% obesidad), mientras que un 74.5% presentó un Índice de masa corporal (IMC) normal²⁶. Balamtekin y colegas publicaron la experiencia de dos adolescentes con enfermedad celiaca y obesidad. Uno de estos pacientes fue diagnosticado con EC y malnutrición por exceso, luego de comenzar la dieta libre de gluten su peso se normalizó y al detener la dieta comenzó con obesidad mientras que el segundo paciente presentaba obesidad y síntomas de dispepsia en el momento del diagnóstico de la enfermedad³². Esta presentación clínica no solo se ha visto en pediatría. Furse y colaboradores describieron 4 casos de pacientes adultos que al momento del diagnóstico de la EC presentaban obesidad, valores de IMC >38 Kg/m² y síntomas clásicos de EC como diarrea³³.

Potenciales mecanismos fisiopatológicos del sobrepeso y obesidad en la enfermedad celiaca activa.

Adaptación intestinal

Considerando la fisiología intestinal, la absorción de casi todos los nutrientes se produce en los primeros 100 cm del yeyuno, mientras que en los últimos 100 cm del íleon se absorben ácidos biliares y vitamina B12. En la EC la porción intestinal afectada es el duodeno, justamente donde se produce la absorción de algunos minerales como el hierro, calcio, zinc y magnesio^{34,35}. Para el caso de los pacientes celíacos obesos una hipótesis que explique su exceso de peso es que exista una enteropatía localizada solo en la porción proximal del duodeno, dejando los segmentos más distales del intestino aptos para la absorción de los nutrientes³⁶.

Sin embargo, no existe una explicación clara para argumentar porque pacientes con histología compatible de enfermedad celiaca y la subsecuente malabsorción que implica deterioro del estado nutricional, presenten sobrepeso u obesidad. En este sentido, se han propuesto diversas explicaciones a esta condición. Murray y cols plantearon la hipótesis de que las deficiencias de micronutrientes producto de la malabsorción asociada a la atrofia de las vellosidades, podría producir "antojos" por alimentos específicos, similar

Tabla 1. Estado nutricional de personas con Enfermedad celiaca al momento del diagnóstico.

Autor	n/grupo etario	Población	Estado nutricional			
			Bajo peso %	Normal %	Sobrepeso %	Obesidad %
Norsa L. 2013 ⁽¹²⁾	114 niños	Israel-Italia	9,6	76,3	8,8	5,3
Singh I. 2016 ⁽¹³⁾	210 Adultos y adolescentes	India	36,2	54,8	6,2	2,9
Capriati T, 2016 ⁽¹⁴⁾	445 niños	Italia	9	81	7	3
Churrua I, 2015 ⁽¹⁵⁾	54 Adultos Mujeres	España	11,1	81,5	7,4	
Kaltsa M. 2015 ⁽¹⁶⁾	104 Niños	Grecia		88,5		11,5
Nenna R, 2015 ⁽¹⁷⁾	17 niños con Sobrepeso u obesidad	Roma		47,06	52,94	
Tortora R 2015 ⁽¹⁸⁾	98 adultos	Italia	10,2	69,3	12,2	8,1
Gokce S. 2014 ⁽¹⁹⁾	191 niños	Turquía	22,5	69,6	3,2	2,6
Van der Pals M. 2014 ⁽²⁰⁾	239 niños	Suecia	4,2	82	13,8*	
Brambilla P. 2013 ⁽²¹⁾	150 niños	Italia	28,4	65,3	6,3*	
Nwosu BU. 2013 ⁽²²⁾	40 niños	EE.UU.		57,5	42,5	
Ukkola A. 2012 ⁽²³⁾	698 adultos	Findalia	4	57	28	11
Tucker E. 2012 ⁽²⁴⁾	187 adultos	Reino Unido	3	53	31	13
Kabbani TA. 2012 ⁽²⁵⁾	679 adultos	EE.UU.	6,8	61,3	20,5	11,5
Reilly NR. 2011 ⁽²⁶⁾	318 niños	EE.UU.	6,5	74,5	12,6	6
Valletta E. 2010 ⁽²⁷⁾	149 niños	Italia	23	63	11*	
Cheng J. 2010 ⁽²⁸⁾	369	EE.UU.	17,3	60,7	15,2	6,8
Dickey W. 2006 ⁽²⁹⁾	371 adultos	Irlanda del norte	5	57	25	13
West J. 2004 ⁽³⁰⁾	2649 adultos	Reino Unido	5,8	66	23	5,2
Dickey W. 1998 ⁽³¹⁾	50 adultos	Irlanda del norte	22	44	34	0

*Se incluye sobrepeso y obesidad.

a la pica reportada en niños celiacos con deficiencia de hierro^{34,35}, sin embargo, estos datos fueron reportados el año 1990 y no se han descrito más casos en esta condición. En consecuencia, el planteamiento sobre la compensación de la mala absorción de nutrientes que pueda generar el intestino distal por el segmento del intestino dañado parece cobrar importancia^{33,36,37}.

Diamanti y cols refuerzan esta idea y asocian esta adaptación intestinal con la presentación clínica de la enfermedad. Los niños al presentar sintomatología clásica tendrían menor capacidad de adaptación intestinal, mientras

que los adolescentes y adultos, los que se caracterizan por presentar sintomatología no clásica, tendrían más desarrollada la capacidad de adaptación³⁸. Se necesitan evidencia para evaluar la asociación entre la absorción intestinal y el grado de enteropatía, ya que hasta el momento no se dispone de esta información.

Cheng y cols.²⁸, asociaron el nivel de enteropatía según Marsh y el estado nutricional, y obtuvieron que los pacientes celiacos con mayor atrofia intestinal, representadas en un Marsh III b y c, tenían un IMC significativamente más bajo que los pacientes con Marsh IIIa, considerando el grado

de la lesión con el nivel de malabsorción. En contraste con esta investigación, Murray y colaboradores evaluaron la atrofia del intestino en pacientes celíacos sin la dieta libre de gluten y observaron que la extensión de la lesión afecta principalmente a la mucosa del intestino proximal y que el grado de extensión de la mucosa no se relacionaba con la sintomatología clásica, entre ellas la baja de peso. Los investigadores plantearon que la biopsia intestinal por sí sola, no muestra el estado general de la mucosa, omitiendo sectores que no se encuentran atrofiados, en especial en el intestino distal, por lo que la evaluación de la funcionalidad y de la absorción pudiese no correlacionarse con el grado de atrofia intestinal entregado por la biopsia³⁹.

Wierdsma y cols., evaluaron el estado nutricional y capacidad de absorción intestinal en pacientes con enfermedad celíaca refractaria tipo II (ECRII) y enteropatía asociada a linfoma de células T tipo II (EATL), y los comparó con pacientes celíacos recién diagnosticado. Los resultados de este estudio muestran que la mayor frecuencia de pacientes con IMC bajo 18 Kg/m² eran aquellos pacientes con ECRII. Los pacientes con mayor frecuencia de IMC mayor a 25 Kg/m² eran los EC recién diagnosticados. En el mismo estudio la mala absorción de energía (<85%) fue detectada en 44%, 33% y 21,6% de los pacientes con ECRII, EATL y EC recién diagnosticados, respectivamente⁴⁰.

En base a los antecedentes planteados, la evidencia muestra que entre un 6% y 38% de los pacientes con EC tiene mal nutrición por exceso a pesar de la lesión intestinal.

Función intestinal

Evaluar la función intestinal en pacientes con EC activa y malnutrición por exceso puede ayudar a entender la causa del exceso de peso de pacientes que están sin DLG. La biopsia intestinal evalúa la histología del intestino delgado, sin embargo, no evalúa la función intestinal, por lo tanto, tener marcadores de la masa celular podría ayudar a comprender la diferencia de la presentación clínica basada en la variación de peso.

La función intestinal se puede evaluar a través de la medición de metabolitos intestinales, en este sentido la determinación de citrulina en plasma se utiliza para este efecto. La citrulina es un aminoácido libre proveniente de la digestión de la glutamina y es metabolito intermediario del ciclo de la urea. Se encuentra casi en un 100% en las vellosidades intestinales. Actualmente la medición de su concentración se está planteando como forma de evaluar la masa funcional de enterocitos, con valores normales entre 20-60 umol/L, sin embargo, no evalúa la función digestiva o absorción por sí sola, por lo que debe ser complementaria a otras pruebas^{41,42,43}. Ioannou y cols., midieron los niveles de citrulina en pacientes celíacos en distintas etapas de la patología, demostrando que los celíacos sin DLG presentan niveles más bajos de citrulina (24,5 ± 4,9) mientras que los pacientes con DLG presentaban niveles más elevados (31,2 ± 6,7 mmol/l, P < 0,001). Para el caso de los pacientes con sintomatología pero con mucosa intestinal normal también

se encontraban niveles más altos de citrulina (30,3 ± 4,7 mmol/l, P < 0,01)⁴⁴.

En niños, un reciente estudio midió los niveles de citrulina en 62 niños celíacos y los comparó con controles según edad y sexo. En los resultados se observaron menores niveles de citrulina en plasma al comparar controles versus niños con EC (25 vs 58 μmol/l, p < 0.05)⁴⁵.

De forma similar Blasco y cols. midieron los niveles de citrulina en niños celíacos diferenciados en 3 grupos; Un grupo con DLG por más de 12 meses y con marcadores serológicos negativos; un segundo grupo con EC en tratamiento, con una clasificación de enteropatía leve según Marsh (Marsh 1, 2 ó 3a); y un tercer grupo con DLG pero EC clasificada como enteropatía grave (Marsh 3b y 3c). En los resultados se obtuvo que los niveles de citrulina eran significativamente mayores en los controles que en los pacientes con EC (28,9 umol/L y 17,7 umol/L respectivamente). Al evaluar los grupos se observó que el grupo con EC grave (13,8 umol/L) presentó valores de citrulina significativamente menores que en los celíacos con atrofia leve (19,7 umol/L). Con esto los autores reafirman la posibilidad del uso de citrulina como marcador de función intestinal, en especial en los casos en que se prescinde de biopsia⁴¹.

Otros estudios obtienen resultados similares, concluyendo que las concentraciones bajas de citrulina se correlacionan con menores niveles de masa enterocitaria, postulando a la citrulina como un marcador fiable para evaluar masa enterocitaria^{46,47}.

Otros marcadores de función intestinal son las proteínas de unión intestinal de ácidos grasos (I-FABP por sus siglas en inglés) que se encuentra presente en el intestino delgado y se sitúan en la parte superior de las vellosidades intestinales⁴³. Estudios en enfermos celíacos han mostrado niveles más bajos de I-FABP en celíacos con DLG, en comparación con pacientes celíacos no tratados y con atrofia de las vellosidades, esto demuestra que los niveles elevados de I-FABP en celíacos no tratados son un indicador de anomalías histológicas^{48,49}.

A pesar de que se están desarrollando nuevas investigaciones respecto a la evaluación de la función intestinal, no hay estudios que asocian la obesidad en el diagnóstico de la EC, con condiciones especiales de los enterocitos, por lo tanto, es un tema que requiere investigación.

Genética y Microbiota

La enfermedad celíaca presenta una susceptibilidad genética que está presente en la mayoría de los casos con los genotipos de HLA DQ2 y DQ8. Formas más severas de la enfermedad con sintomatología digestiva clásica y baja de peso se han asociado a la presencia de alelos de HLA-DQ2 y particularmente al alelo HLA-DQ2 0201⁵⁰, lo que podría explicar la presencia de ciertos alelos de susceptibilidad genética a la enfermedad que generen una mayor extensión de la lesión del epitelio intestinal con la consecuente baja de peso en estos pacientes.

La búsqueda de otros genes candidatos de la enfermedad

ha dejado de manifiesto que genes involucrados en la diferenciación, proliferación y supervivencia de células epiteliales podrían contribuir a la diferenciación de las presentaciones clínicas y en particular a un mayor deterioro de la mucosa intestinal^{51,52}. Se ha reportado que pacientes con EC presentan una mayor expresión del gen TM4SF4, que inhibiría la proliferación en las vellosidades a nivel intestinal en comparación a los controles⁵³. Magni y cols. evaluaron patrones de microRNA en biopsias de pacientes celíacos con distintos grados de lesión de la mucosa y encontraron que el gen miR-192-5p estaba significativamente reducido en pacientes recién diagnosticados en comparación con celíacos con DLG⁵⁴.

Estas investigaciones dejan de manifiesto que la genética cumple un rol importante en la inflamación de la mucosa y atrofia de las vellosidades. Sin embargo, no existen estudios que aborden la expresión de genes de la mucosa, particularmente, en pacientes obesos recién diagnosticados con enfermedad celiaca.

Por otra parte, estudios recientes han demostrado la presencia de disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con EC cuando se comparan con sujetos controles sanos⁵⁵. Junto con esto, se ha observado que pacientes con EC con síntomas GI presentan una diferencia en la composición y estructura de la microbiota intestinal en comparación a pacientes asintomáticos y controles sanos⁵⁶. Recientemente se ha descrito que el genotipo HLA-DQ se asocia con un aumento de la proporción de Firmicutes y proteobacterias y una reducción de acitenobactee, que se asocia con persistencia de síntomas gastrointestinales que contribuyen a un estado nutricional deteriorado⁵⁷.

En base a estos estudios, la alteración de la microbiota intestinal de los pacientes con EC podría contribuir a una disbiosis intestinal que podría promover una respuesta clínica diferente y así ser una de las explicaciones para la diferencia en el deterioro o no del estado nutricional.

CONCLUSIONES

Los pacientes con EC recién diagnóstica, sin DLG, presentan sobrepeso y obesidad hasta en un 44%. Las razones de esta presentación clínica no están claras y faltan estudios que expliquen la obesidad junto con la presencia de enteropatía y malabsorción a través de la evaluación de la capacidad de absorción, función intestinal y su relación con la microbiota en pacientes celíacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dowd B, Walter-Smith J, Samuel Gee, Arteus and The Coeliac Affectin. *British Medical Journal* 1974; 2(5909): 45-47.
2. Haas SV. *Celiac disease*. *New York State Journal of Medicine* 1963; 1: 1346-1350.
3. Paveley W. *From Arataeus to Crosby: a History of coeliac disease*. *British Medical Journal* 1988; 297: 24-31.
4. *Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease*. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico

- R, et al. *The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects*. *Acta Paediatr* 1996; 85: 29-35.
6. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P HR, et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. *Gut* 2013; 62(1): 43-52.
7. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. *Coeliac disease*. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115): 70-81.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.
9. Green P. *The many faces of coeliac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult*. *Gastroenterology* 2005; 128(4): S74-78.
10. Theethira TG, Dennis M. *Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement*. *Dig Dis* 2015; 33(2): 175-182.
11. Sonti R, Green PH. *Celiac disease: Obesity in celiac disease*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(5): b247-248
12. Norsa L, Shamir R, Zevit N, Verduci E, Hartman C, Ghisleni D, et al. *Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets*. *World J Gastroenterol* 2013; 19(34): 5658-5664.
13. Singh I, Agnihotri A, Sharma A, Verma AK, Das P, Thakur B, et al. *Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight*. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(1): 20-24.
14. Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. *The overweight: a rare presentation of celiac disease*. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(2): 282-284.
15. Churruarín I, Miranda J, Lasa A, Bustamante MÁ, Larretxi I, Simon E. *Analysis of Body Composition and Food Habits of Spanish Celiac Women*. *Nutrients* 2015; 7(7): 5515-5531.
16. Kaltsa M, Garoufi A, Tsitsika A, Tsirogianni A, Papasteriades C, Kossiva L. *Patients with eating disorders showed no signs of coeliac disease before and after nutritional intervention*. *Acta Paediatr* 2015; 104(7): e319-323.
17. Nenna R, Mosca A, Mennini M, Papa RE, Petrarca L, Mercurio R, et al. *Coeliac disease screening among a large cohort of overweight/obese children*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 405-407.
18. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. *Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet*. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(4): 352-359.
19. Gokce SI, Arslantas E. *Changing face and clinical features of celiac disease in children*. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 107-112.
20. Van der Pals M, Myléus A, Norström F, Hammarroth S, Högborg L, Rosén A, et al. *Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children*. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 165.
21. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, et al. *Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(3): 177-182.
22. Nwosu BU, Snook RI, Maranda L. *The relationship between adiposity and stature in prepubertal children with celiac disease*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(9-10): 819-824.
23. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, et al. *Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study*. *Eur J Intern Med*. 2012;

- 23(4): 384-388.
24. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21(1): 11-15.
 25. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(6): 723-729.
 26. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BC, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(5): 528-531.
 27. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(11): 1371-1372.
 28. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(4): 267-721.
 29. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10): 2356-2359.
 30. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(1): 73-79.
 31. Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index in patients with coeliac disease. *BMJ* 1998; 317(7168): 1290.
 32. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Yüce A. Obesity in adolescents with celiac disease: two adolescents and two different presentations. *The Turkish J Ped* 2011; 53: 314-316.
 33. Furse RM, Mee AS. Atypical presentation of coeliac disease. *BMJ* 2005; 330(7494): 773-774.
 34. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(4): 669-673.
 35. Korman SH. Pica as a presenting symptom in childhood celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(2): 139-141.
 36. Petrarca L, Nenna R. Coeliac disease and obesity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015. [Epub ahead of print]
 37. Semeraro LA, Barwick KW, Gryboski JD. Obesity in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(2): 177-180.
 38. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laura VM, Bellucci F, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients* 2014; 6(1): 207-220.
 39. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(2): 186-193.
 40. Wierdsma N, Nijeboer P, van der Schueren M, Berkenpas M, van Bodegraven A, Mulder C. Refractory celiac disease and EATL patients show severe malnutrition and malabsorption at diagnosis. *Clin Nutr* 2016; 35(3): 685-691.
 41. Blasco Alonso J, Serrano Nieto J, Navas López VM, Barco Gálvez A, Vicioso I, Carazo Gallego B, et al. Plasma citrulline as a marker of loss of enterocytary mass in coeliac disease in childhood. *Nutr Hosp* 2011; 26(4): 807-813.
 42. Siquezeira L, Bandeira Ferraz A, Marins Campos J, Machado Ferraz E, Galvao Neto M, Zundel N. Utilización de la citrulina plasmática como marcador de la función intestinal: Aplicaciones en trasplante de intestino y otras enfermedades digestivas. *Rev Colomb Cir* 2009; 24(4): 258-268.
 43. Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis* 2015; 33(2): 236-243.
 44. Ioannou HP, Fotoulaki M, Pavlitou A, Efstratiou I, Augoustides-Savvopoulou P. Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(3): 245-249.
 45. Sevinc E, Himmet Akar H, Sevinc N, Arslan D, Can Sezgin G, Kendirci M. Amino acid levels in children with celiac disease. *Nutr Hosp* 2015; 32(1): 139-143.
 46. Miceli E, Poggi N, Missanelli A, Bianchi P, Moratti R, Corazza GR. Is serum citrulline measurement clinically useful in coeliac disease?. *Intern Emerg Med* 2008; 3(3): 233-236
 47. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1210-1219.
 48. Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, van Bijnen AA, Damoiseaux JG, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(8): 727-733.
 49. Adriaanse MP, Tack CJ, Passos VL, Damoiseaux JG, Schreurs MW, van Wijck K, et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(4): 482-490.
 50. Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, et al. HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(1): 48-53.
 51. Bracken S, Byrne C, Kelly J, Jackson J, Feighery C. Altered gene expression in highly purified enterocytes from patients with active coeliac disease. *BMC Genomics* 2008; 9: 377.
 52. Juuti-Uusitalo K, Mäki M, Kainulainen H, Isola J, Kaukinen K. Gluten affects epithelial differentiation-associated genes in small intestinal mucosa of coeliac patients. *Clin Exp Immunol* 2007; 150(2): 294-305.
 53. Diosdado B, Wapenaar MC, Franke L, Duran KJ, Goerres MJ, Hadithi M, et al. A microarray screen for novel candidate genes in coeliac disease pathogenesis. *Gut* 2004; 53(7): 944-951.
 54. Magni S, Buoli Comani G, Elli L, Vanessi S, Ballarini E, Nicolini G, et al. miRNAs affect the expression of innate and adaptive immunity proteins in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10): 1662-1674.
 55. Golfetto L, Senna F.D, Hermes J, Beserra B.T, Franca Fda S, Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arquivos Gastroenterol* 2014; 51: 139-143.
 56. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5): 934-941.
 57. Olivares M, Neef A, Castillejo G, De Palma G, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015; 64: 406-417.