

Diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca: secretos de familia

MIREN VICUÑA ARREGUI^a, JUAN PABLO MARTÍNEZ DE ESTEBAN^b, LLUÍS FORGA LLENAS^b, Y JOSÉ MANUEL ZOZAYA URMENTA^c

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

La American Diabetes Association (ADA) clasifica la diabetes mellitus tipo 1 en dos subgrupos: diabetes mellitus tipo 1 A (a la que en lo sucesivo nos referiremos como DM1), causada por una destrucción autoinmunitaria de células beta de los islotes de Langerhans mediada por linfocitos T^{1,2}, y diabetes mellitus tipo 1B, cuya presentación clínica es similar, pero en cuya patogenia no hay evidencia de autoinmunidad ni relación con el HLA.

Los pacientes que contraen DM1 tienen mayor susceptibilidad a sufrir otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente enfermedad tiroidea autoinmunitaria y enfermedad celíaca (EC).

Es conocido que tanto la DM1 como la EC se producen como consecuencia de la interacción entre una predisposición genética y factores ambientales, todavía no totalmente conocidos. Utilizando análisis de ligamiento y estudios de asociación, se han identificado los genes que influyen en la susceptibilidad a padecer DM1 y EC. Se estima que en ambas enfermedades el HLA es causa de un 40-50% de la susceptibilidad genética³. Los *loci* candidatos para el desarrollo de DM1 se denominan IDDM (*insulin dependent diabetes mellitus*) y se les asigna un número determinado (IDDM 1, IDDM 2). Los genes *DQA*, *DQB* y *DRB* del HLA de clase II se corresponden con IDDM 1. En caucásicos, el mayor riesgo se asocia con los haplotipos DR3-DQ2 y DR4-DQ8 codificados como HLA-DR3 (HLA-DRB1*0301), HLA-DR4 (HLA-DRB1*04), HLA-DQB1*0201 y HLA-DQB1*0302^{4,9}. En el caso de la enfermedad celíaca, la mayor susceptibilidad se relaciona con el HLA-DQB1^{10,11}. Más del 90% de los pacientes celíacos expresan la molécula HLA-DQ2, codificada como HLA-DQA1*0501-DQB1*0201, y la mayoría de los restantes portan el DQ8, codificado como DQA1*0301-

DQB1*0302. Por lo tanto, ambas enfermedades comparten determinantes genéticos.

Más allá de esta relación, estudios de asociación del genoma humano han identificado, fuera de la región HLA, hasta 8 *loci* diferentes que se asocian a la enfermedad celíaca y 18 *loci* asociados con susceptibilidad a la DM1. Recientemente se ha descrito que hasta 7 de estos *loci* son compartidos por ambas enfermedades¹².

La asociación genética existente entre DM1 y EC ha llevado a hipotetizar un posible mecanismo de daño tisular autoinmunitario común, e incluso una posible intolerancia a antígenos presentes en la dieta como mecanismo etiológico de ambas enfermedades¹²⁻¹⁴.

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia tanto de la DM1 como de la EC¹⁵⁻¹⁸. En el caso de la DM1, este aumento se produce sobre todo en menores de 15 años, y con un desplazamiento hacia edades más tempranas. Por su parte, la prevalencia de la EC, que se estima en un 1% de la población general^{27,28}, puede ser aún mayor de lo que se piensa, puesto que un importante porcentaje de casos permanece sin detectar¹⁹. La prevalencia de EC en pacientes con DM1, claramente mayor que en la población general, oscila entre el 1 y el 8%²⁰⁻²⁶. En un estudio reciente, realizado por nuestro grupo, encontramos una prevalencia de EC en pacientes con DM1 del 3,2%²⁹.

Clásicamente, la EC se ha conocido como una enfermedad causada por intolerancia al gluten que cursa con un cuadro clínico florido de mala absorción. Sin embargo, conforme se ha ido conociendo más acerca de esta entidad, se ha ampliado su espectro clínico. Así, se han descrito formas silentes, que cursan con lesión histológica pero sin síntomas asociados, y formas oligosintomáticas, con manifestaciones diversas como anemia ferropénica, retraso en el crecimiento, infertilidad, síntomas digestivos similares al síndrome del intestino irritable o hipertransaminasemia aislada, entre otros^{28,30}. Estas formas son más difíciles de diagnosticar que la forma clásica. Dado que la EC no tratada puede conllevar que aparezcan complicaciones, algunas potencial-

Correspondencia: Dr. L. Forga Llenas.
Correo electrónico: lforvall@cfnavarra.es

Manuscrito recibido el 28-10-2009 y aceptado el 2-11-2009.

mente graves e irreversibles como el linfoma T asociado a enteropatía u otro tipo de tumores, osteoporosis y alteraciones neurológicas^{26,31-36}, es importante diagnosticar estas formas asintomáticas u oligosintomáticas precozmente y establecer un tratamiento adecuado. Por ello se recomienda hacer sistemáticamente el cribado de la EC, al menos en los grupos en riesgo, como son los pacientes con DM1²⁸. En el grupo concreto de los pacientes con DM1 y EC, además de estas complicaciones, se ha descrito un aumento del número de hipoglucemias en relación con una absorción de los nutrientes errática²⁶, lo que todavía hace más importante el diagnóstico precoz de EC en estos pacientes.

Para el diagnóstico de certeza de EC, se requiere el estudio histológico de varias muestras tomadas de forma salteada a nivel de duodeno distal³⁷, obtenidas generalmente durante una gastroscopia. Sin embargo, dado que la gastroscopia es una prueba molesta y no exenta de posibles complicaciones, se debe seleccionar a los diabéticos en mayor riesgo de padecer una EC, a fin de que sean ellos los estudiados mediante endoscopia. Para ello, habitualmente se ha utilizado la determinación de los tres anticuerpos (Ac) usualmente empleados para el cribado de EC: Ac antigliadina (AGA), Ac antitransglutaminasa tisular (ATG) y Ac antiendomiso (EMA), los tres de clase IgA. Los AGA y ATG se detectan mediante ELISA, mientras que los EMA se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta. Los AGA presentan sensibilidad y especificidad moderadas. ATG y EMA, sin embargo, muestran altas sensibilidad y especificidad y, como la técnica de ELISA es más sencilla de realizar, actualmente se recomienda únicamente la determinación de ATG de clase IgA como prueba de cribado de EC³⁸. No obstante, siempre se debe determinar la concentración de IgA total, ya que un 2,5% de los pacientes con EC tienen déficit de IgA, por lo que la prueba puede dar un resultado falsamente negativo. Si se diera tal caso, se debe determinar la ATG de clase IgG²⁷.

La EC cursa con un espectro amplio de lesiones histológicas que, según la clasificación de Marsh, se dividen en cuatro estadios: Marsh 1 (caracterizada por aumento del número de linfocitos intraepiteliales), Marsh 2 (hiperplasia de las criptas), Marsh 3 (atrofia de las vellosidades, que a su vez, según el grado, se subdivide en a, b y c) y Marsh 4 (atrofia completa de la mucosa)³⁹. La alta sensibilidad de ATG y EMA se ha demostrado en pacientes con formas histológicas que cursan con atrofia vellositaria, pero es claramente menor en las formas más precoces de EC. Así, en los estadios 1 y 2 de Marsh, estos Ac son positivos sólo en un 30% de los celíacos y en el estadio Marsh 3a, en un 60-70%⁴⁰⁻⁴². Por lo tanto, si únicamente se utiliza la determinación de ATG como cribado de EC en la DM1, se dejará sin diagnosticar a una parte importante de los pacientes, sobre todo los que presentan formas histológicas más larvadas.

El significado clínico de estas formas histológicas más precoces está siendo controvertido, ya que, según el criterio de la Sociedad Pediátrica Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN) para el diagnóstico de EC, es necesaria la existencia de atrofia vellositaria y sólo en los pacientes que la presenten se aconseja el tratamiento con una dieta sin gluten³⁷. No obstante, varios estudios han demostrado que los pacientes en estadio Marsh pueden presentar manifestaciones clínicas, incluso con una frecuencia similar a la que presentan los pacientes con atrofia vellositaria, y que responden igualmente a una dieta sin gluten⁴³⁻⁴⁶.

Por todo lo expuesto, parece necesario desarrollar otros métodos de cribado de EC más sensibles que puedan aplicarse a los pacientes que pertenezcan a un grupo de riesgo y tengan ATG negativos, con el fin de detectar el máximo número posible de pacientes celíacos que puedan beneficiarse de una dieta sin gluten. Al comienzo de este artículo se ha expuesto la relación de la EC con el HLA-DQ2 y DQ8. Tal es la asociación entre el HLA y la EC que la presencia de HLA-DQ2 o DQ8 se considera un factor necesario (aunque no suficiente) para el desarrollo de la EC. El HLA-DQ2, presente en un 20-30% de la población general, se halla en el 90% de los celíacos, mientras que casi todos los demás celíacos son DQ8^{27,28}. Varios grupos han estudiado la determinación de HLA como prueba de cribado de EC, ya que un HLA distinto de DQ2 o DQ8 prácticamente excluiría la probabilidad de EC. En esta línea de investigación, un estudio realizado en familiares de primer grado de pacientes celíacos demuestra que el cribado mediante la determinación del HLA permite un mayor número de diagnósticos de pacientes con EC asintomáticos u oligosintomáticos⁴³. Sin embargo, en el caso de los pacientes con DM1 no está tan claro su papel, ya que sólo por el hecho de ser diabéticos tienen alta probabilidad de ser DQ2.

Como ya hemos comentado anteriormente, en un trabajo realizado por nuestro grupo, utilizando como herramienta de cribado la determinación de Ac²⁹ encontramos una prevalencia de EC en pacientes con DM1 del 3,2%. Los resultados preliminares de un nuevo estudio actualmente en curso, en el que estamos realizando el cribado de EC en pacientes con DM1 mediante la determinación de HLA, muestran un claro aumento de la prevalencia (9%) con respecto a nuestro primer estudio (resultados no publicados). Sin embargo, el valor discriminatorio del HLA es bajo, ya que el 92% de los pacientes con DM1 presentan HLA DQ2 y/o DQ8, por lo que sólo evitamos la gastroscopia en un 8% de los diabéticos.

Por otra parte, en un estudio que compara el seguimiento de una dieta sin gluten entre un grupo de adolescentes diagnosticados de EC por cribado y otro grupo diagnosticado por presentar síntomas, se observa una clara diferencia en el seguimiento de una dieta sin gluten a favor de los que presentaban síntomas en el momento

del diagnóstico⁴⁷. Si la falta de cumplimiento de la dieta se produjera en la población de diabéticos, se perderían las ventajas potenciales de un programa de cribado.

En los últimos años se han hecho grandes progresos en el conocimiento de las bases genéticas de la EC y de la DM1, así como la asociación entre ambas, y se ha encontrado prevalencias mayores de EC según se aplican métodos de cribado más sensibles. Los programas de cribado en grupos de riesgo, basados en la determinación de anticuerpos, han mostrado baja sensibilidad, lo que ha llevado a investigar sobre otras formas de cribado, como mediante la determinación del HLA. No obstante, en el grupo concreto de los diabéticos, el cribado de EC mediante la determinación del HLA parece aportar poco, pues obliga a realizar gastroscopia a la mayoría de los pacientes, por lo que incluso podría plantearse la realización del cribado de EC mediante gastroscopia a todos los pacientes con DM1.

Queda por definir cuándo se debe realizar el cribado de EC en los grupos de riesgo y si se debe repetirlo a lo largo de la vida y con qué intervalo. La respuesta a estas preguntas depende de la evolución natural de la EC, de la que se conoce poco. Por lo tanto, se requiere de nuevos estudios para desvelar los secretos de familia que subyacen a la EC, entidad que los diabéticos tipo 1 sufren con una frecuencia mayor de lo que previamente se creía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Botero D, Wolfsdorf JI. Diabetes mellitus in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2005;36:281-90.
2. Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. *Immunol Rev*. 2005;204:232-49.
3. Raz I, Eldor R, Naparstek Y. Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus. *Trends Biotechnol*. 2005;23:128-34.
4. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust association of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39:857-64.
5. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszeko J, Field SF, Stevens HE, et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*. 2007;450:887-92.
6. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1134-48.
7. Sheehy MJ, Scharf SJ, Rowe JR, Neme de Gimenez MH, Meske LM, Erlich HA, et al. A diabetes-susceptible HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest*. 1989;83:830-5.
8. Thomson G, Valdes AM, Noble JA, Kockum I, Grote MN, Najman J, et al. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes and genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue Antigens*. 2007;70:110-27.
9. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concanon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57:1084-92.
10. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL and IL21. *Nat Genet*. 2007;39:827-9.
11. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008;40:395-402.
12. Smith DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2767-77.
13. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008;57:2555-62.
14. Frisk G, Hansson T, Dahlbom I, Tuvemo T. A unifying hypothesis on the development of type 1 diabetes and celiac disease: gluten consumption may be a shared causative factor. *Med Hypotheses*. 2008;70:1207-9.
15. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:1999-2000.
16. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes in worldwide 1990-1999. *Diabetic Med*. 2006;23:857-66.
17. Harjutsalo V, Sjöberg L, Toumilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: A cohort study. *Lancet*. 2008;371:1777-82.
18. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1217-25.
19. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut*. 2003;52:960-5.
20. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1210-7.
21. Agardh D, Nilsson A, Tuomi T, Lindberg B, Carlsson AK, Lernmark A, et al. Prediction of silent celiac disease at diagnosis of childhood type 1 diabetes by tissue transglutaminase autoantibodies and HLA. *Pediatr Diabetes*. 2001;2:58-65.
22. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1096-7.
23. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after the onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109:833-8.
24. Hanokoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, et al. Extraprostatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives. *Diabetes Care*. 2003;26:1235-40.
25. Goh K, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J*. 2007;83:132-6.
26. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. Two views of controversy. *Diabetes Care*. 2003;26:1932-9.
27. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731-43.

28. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:561-6.
29. Vicuña M, Zozaya JM, Martínez de Esteban JP, Carral D, Pineda J, Forga L, et al. Estudio de enfermedad celíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;doi:10.1016/j.gastrohep.2009.07.010.
30. Díaz de Entresotos L, De la Rubia L, López M, Ruiz C, Sánchez P, Fernández P. Estudio de la enfermedad celíaca en la población pediátrica de Cantabria y sus familiares de primer grado. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:53-8.
31. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. Two views of controversy. *Diabetes Care.* 2003;26:1932-9.
32. Collins P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and celiac disease. *Gut.* 1996;39:382-4.
33. Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2003;115:191-5.
34. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease. Effect of a gluten free diet. *Gut.* 1989;30:333-8.
35. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004;329:716-9.
36. Sedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbohm A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence for increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut.* 2005;54:54-9.
37. Waker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65:909-11.
38. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
39. 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;102:330-54.
40. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:181-3.
41. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1507-10.
42. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity on antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:888-94.
43. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006;55:1739-45.
44. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001;121:1329-38.
45. Kaukinen K, Maki M, Partanen J, Sievänen H, Collin P. Celiac disease without villous atrophy. Revision of criteria called for. *Dig Dis Sci.* 2009;46:879-87.
46. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:13-7.
47. Fabiani E, Taccari LM, Rättsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr.* 2000;136:841-3.