



FACULTAD DE FARMACIA

ENFERMEDAD CELÍACA Y SU RELACIÓN ETIOPATOGÉNICA CON LA DIABETES TIPO 1

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2020-2021



CANDELA SALINAS ROSSIÑOL

Sevilla, julio 2021



FACULTAD DE FARMACIA

ENFERMEDAD CELÍACA Y SU RELACIÓN ETIOPATOGÉNICA CON LA DIABETES TIPO 1

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2020 – 2021

- Tipología del proyecto realizado: **Revisión bibliográfica**
 - Nombre del título de grado: **Grado en Farmacia**
- Departamento o área donde se ha realizado el TFG: **Departamento de Fisiología**
 - Nombre del tutor del trabajo: **Mercedes Cano Rodríguez**
 - Nombre del alumno: **Candela Salinas Rossiñol**

Sevilla, julio 2021

RESUMEN

La **EC** es una enfermedad autoinmune producida por la ingestión de gluten en personas genéticamente predispuestas siendo la dieta sin Gluten (DSG) su tratamiento. Por otro lado, la exposición de factores ambientales como las infecciones en los primeros años de vida y la microbiota intestinal contribuyen en gran medida a su patogenia. Su diagnóstico se confirma fundamentalmente con una biopsia duodenal y serología positivas (anti-TG2, anti-EMA y anti-DGP). La celiaquía está infradiagnosticada debido a sus formas de presentación clínica: intestinal, extraintestinal, potencial, refractaria y subclínica. Además de la EC existen otras intolerancias al gluten llamadas sensibilidad al gluten no celíaca e intolerancia al trigo.

La **Diabetes tipo 1** es una enfermedad autoinmune en la que se produce la destrucción progresiva de las células β productoras de insulina y con ello una hipoglucemia. Está determinada genéticamente pero factores ambientales como los citados anteriormente también se encuentran implicados. El diagnóstico se basa en biomarcadores de glucosa y serología (GADA, IA-2A, ZnT8A y IAA) positivos además de la genética. La sintomatología clásica consiste en polidipsia, polifagia y poliuria.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la relación entre estas dos patologías. Se ha observado que en la mayoría de los casos padecer una enfermedad autoinmune está ligado a desarrollar otras (Síndrome Poliautoinmune Endocrino). El subtipo **APS-4** consiste en padecer al mismo tiempo diabetes y EC. Son muchos los factores etiopatogénicos comunes: la genética (genes HLA y no HLA), la exposición a desencadenantes ambientales (gliadina, microbiota, virus, dieta) así como un aumento de permeabilidad intestinal.

La zonulina se encarga de modular las uniones estrechas intercelulares regulando así el paso de antígenos por el intestino y en última instancia la respuesta inmune de la mucosa intestinal. Su aumento en suero conduce a un descontrol del tráfico de antígenos en la mucosa (**aumento de permeabilidad**) y a una pérdida de tolerancia frente a los autoantígenos en personas genéticamente predispuestas que lleva a la autoinmunidad.

Palabras clave: enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, autoinmunidad, zonulina, gluten.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. ENFERMEDAD CELÍACA (CELIAC DISEASE O CD)	8
1.1.1. Epidemiología	10
1.1.2. Patogenia	10
1.1.3. Presentación clínica	12
1.1.4. Diagnóstico	13
1.1.5. Tratamiento	16
1.2. DIABETES TIPO 1	17
1.2.1. Epidemiología	17
1.2.2. Patogenia	17
1.2.3. Presentación clínica	19
1.2.4. Diagnóstico	19
1.2.5. Tratamiento	20
1.3. RELACIÓN ENTRE CELIAQUÍA Y LA DIABETES TIPO I	20
2. OBJETIVOS	22
3. METODOLOGÍA	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
4.1. Comorbilidad entre DT1 y EC	24
4.2. Epidemiología APS-4	24
4.3. Diagnóstico y presentación clínica	24
4.4. Etiopatogenia	25
4.4.1. Genética.....	25
4.4.2. Factores ambientales.....	28
5. CONCLUSIONES	37
6. BIBLIOGRAFÍA	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD CELÍACA (CELIAC DISEASE O CD)

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune provocada por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Esto da lugar a cambios histológicos a nivel del intestino delgado causando en última instancia episodios de malabsorción y síntomas gastrointestinales y extraintestinales (Itzlinger et al., 2018).

El gluten se encuentra formado por una serie de proteínas solubles en etanol y, a su vez, se encuentran formando parte de granos como el **trigo** (gliadinas y gluteninas), el **centeno** (secalinas y secalininas), la **avena** (aveninas y avenalinas) y, por último, en la **cebada** (hordeínas y hordeninas). No obstante, se ha demostrado recientemente que la avena es segura para los celíacos. Las proteínas anteriormente citadas, además de ser ricas en residuos de prolamina y prolina, son difíciles de digerir en el organismo humano debido a que poseen cierta resistencia a las enzimas intestinales implicadas en el proceso de la digestión (Caio et al., 2020).

Químicamente, el gluten es una prolamina y contiene como proteínas a las gliadinas (clasificadas en α -, γ - y ω -gliadinas) y gluteninas (de alto y bajo peso molecular). Debido a que el gluten está constituido por aminoácidos hidrófobos es resistente a la degradación completa por las enzimas gástricas, pancreáticas y de borde en cepillo. La proteína que contiene los péptidos más tóxicos del gluten es la **α -gliadina**, concretamente el péptido 33-mer formado por tres epítomos de células T superpuestos (Haupt-Jorgensen et al., 2018).

En las últimas décadas se ha confirmado que la Enfermedad Celíaca es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes en niños y en adultos. Esto es así debido a la ayuda proporcionada por los test serológicos de anticuerpos transglutaminasa 2 (TG2). Sin embargo, la EC se encuentra bastante infradiagnosticada debido a la forma de presentación que adquiere la patología en cada individuo. Son muchas las manifestaciones extraintestinales que presentan los afectados y no sólo los típicos síntomas gastrointestinales como diarrea y distensión abdominal (Laurikka et al., 2018).

La Intolerancia al gluten es un término general que incluye a 3 tipos de trastornos que tienen en común síntomas gastrointestinales, pero que difieren en ciertos aspectos como en la etiopatogenia. Estos tres trastornos son (Balakireva and Zamyatnin, 2016):

- **Enfermedad Celíaca autoinmune (EC)**: Es una enfermedad sistémica autoinmune causada por la ingestión de gluten y las prolaminas asociadas. Los péptidos resultantes de la

digestión parcial del gluten son los responsables de activar el sistema inmune innato del organismo seguido de procesos proinflamatorios en personas genéticamente susceptibles y expuestas a ciertos factores medioambientales (Ortiz et al., 2017).

- **Alergia al trigo**: Es una alergia alimentaria inmunomediada por IgE hacia las proteínas del trigo (principalmente hacia la ω 5-gliadina). Es una reacción de hipersensibilidad que no produce daño permanente gastrointestinal y se caracteriza por algunos síntomas digestivos, respiratorios y cutáneos (Ortiz et al., 2017).
- **Sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS)**: No existe alteración en la permeabilidad intestinal y suele predominar una respuesta inmune innata. Clínicamente, es muy difícil diferenciarla de la EC puesto que ambas patologías poseen los mismos autoanticuerpos pero los desencadenantes pueden ser, además del gluten, inhibidores de la alfa-amilasa / tripsina, algunos carbohidratos (FODMAP) e incluso la levadura (Ortiz et al., 2017).

En la (Tabla I) se pueden apreciar las características de cada uno de estos trastornos para poder diferenciarlas y tratarlas cada una de manera individual.

Tabla I. Comparación de las características epidemiológicas, patogénicas y diagnósticas entre la enfermedad celíaca, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo (Ortiz et al., 2017).

	Celiac disease	Non celiac gluten sensitivity	Wheat allergy
Prevalence	0,5-1% of population; it has been duplicated in the last 20 years	There are no population studies. 20-40% of patients with irritable bowel syndrome	0,5-9% in children
Pathogenia	Autoimmune. Acquired immunity. Gastrointestinal and systemic inflammatory reaction.	Innate immune response	Type I and IV hypersensitivity (type I reactions are better characterized)
Most frequent gastrointestinal symptoms	Abdominal pain Constipation or chronic diarrhea. Abdominal distension Vomits	Abdominal pain Chronic diarrhea Abdominal distension	Vomits, diarrhea immediately after wheat ingestion
Extra-digestive symptoms	Ferropenic anemia refractory to supplementation Tiredness Herpetiform dermatitis Weight lost Aftoid ulcers Short stature Delayed puberty Infertility Repetitive spontaneous abortion Increased transaminases Headaches Cerebelar ataxia Idiopathic Epilepsia Periferic neuropathy Depresion, anxiety	Tiredness Eczema Headaches Blurred vision Depression Anemia Paresthesias Arthralgias	Exercise induced anaphylaxis. Atopic dermatitis. Urticaria. Chronic asthma and rinitis.
Serological markers	anti-tTG IgA anti- Endomisium IgA IgG anti-DGP	anti-gliadin IgA/IgG (AGA)	Wheat specific IgE or prick test

1.1.1. Epidemiología

Aproximadamente un 1% de la población padece de celiaquía. En los últimos años ha crecido la incidencia y la prevalencia a nivel mundial, aunque se presentan diferencias significativas entre países debido a los hábitos alimenticios, a la disposición genética, así como en los recursos disponibles que poseen para poder realizar cribados serológicos. Además, hay que tener en cuenta que existe un porcentaje elevado de personas asintomáticas y que, por lo tanto, el número real de personas diagnosticadas de EC no se sabe con certeza (Ciccocioppo et al., 2015).

1.1.2. Patogenia

La Enfermedad Celíaca Autoinmune, como hemos mencionado anteriormente, se desarrolla en individuos *genéticamente susceptibles*. Los haplotipos que se encuentran con mayor prevalencia en los pacientes celíacos son *HLA-DQ2* o *HLA-DQ8* pertenecientes al locus complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Las moléculas generadas por estos genes desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad ya que generan un heterodímero que se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno y muestran una afinidad muy alta por los péptidos de la gliadina (proteína del gluten), desencadenando una respuesta inmunitaria adaptativa anormal (Ciccocioppo et al., 2015). Sin embargo, aunque un 25-50% de la población presenta el haplotipo HLA-DQ2, sólo una minoría acaba desarrollando la EC y por tanto, **la presencia de estos genes no implica desarrollar la enfermedad** (Kahaly et al., 2018a).

Algunos de los factores ambientales que contribuyen adicionalmente a la patogenia de la Celiaquía son los *patrones dietéticos* (edad de introducción al gluten, cantidad de ingesta, etc.), ciertas *infecciones en las primeras etapas de la vida* y la *microbiota intestinal* (Ortiz et al., 2017). El que predomina de manera inequívoca es el gluten debido a que después de su ingestión interacciona con la mucosa del intestino delgado y desencadena una **respuesta inmune innata** con la liberación de ciertas interleucinas IL-8 y IL-15 por parte de las células epiteliales y la lámina propia. Adicionalmente, se activa la **respuesta inmune adaptativa** por los linfocitos T colaboradores Th1/Th7 que se caracteriza por la producción de citocinas proinflamatorias como el IFN- γ (interferón gamma), factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-17 (IL-17) (Serena et al., 2015).

Por otro lado, la **proteína zonulina** se encarga de modular las uniones estrechas intestinales y desempeña un papel importante en la regulación de la permeabilidad intestinal. En la **Figura 1** puede observarse que, como consecuencia de una exposición al gluten, se altera la integridad entre las uniones de las células epiteliales del intestino delgado y se produce un aumento del movimiento

paracelular de aquellos fragmentos de gluten que son resistentes a la proteasa. Los fragmentos no digeridos atraviesan la barrera epitelial y entran en la lámina propia donde son desaminados por la enzima transglutaminasa tisular que convierte la glutamina en glutamato. Estos péptidos (cargados negativamente) se unen a los aminoácidos cargados positivamente en las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y producen una *respuesta inmune adaptativa e innata* en pacientes celíacos. ‘El proceso de la desaminación de los péptidos del gluten por la enzima TG2 es el evento patogénico clave que produce el aumento de inmunogenicidad de la gliadina en la Enfermedad Celíaca’ (Sharma et al., 2020).

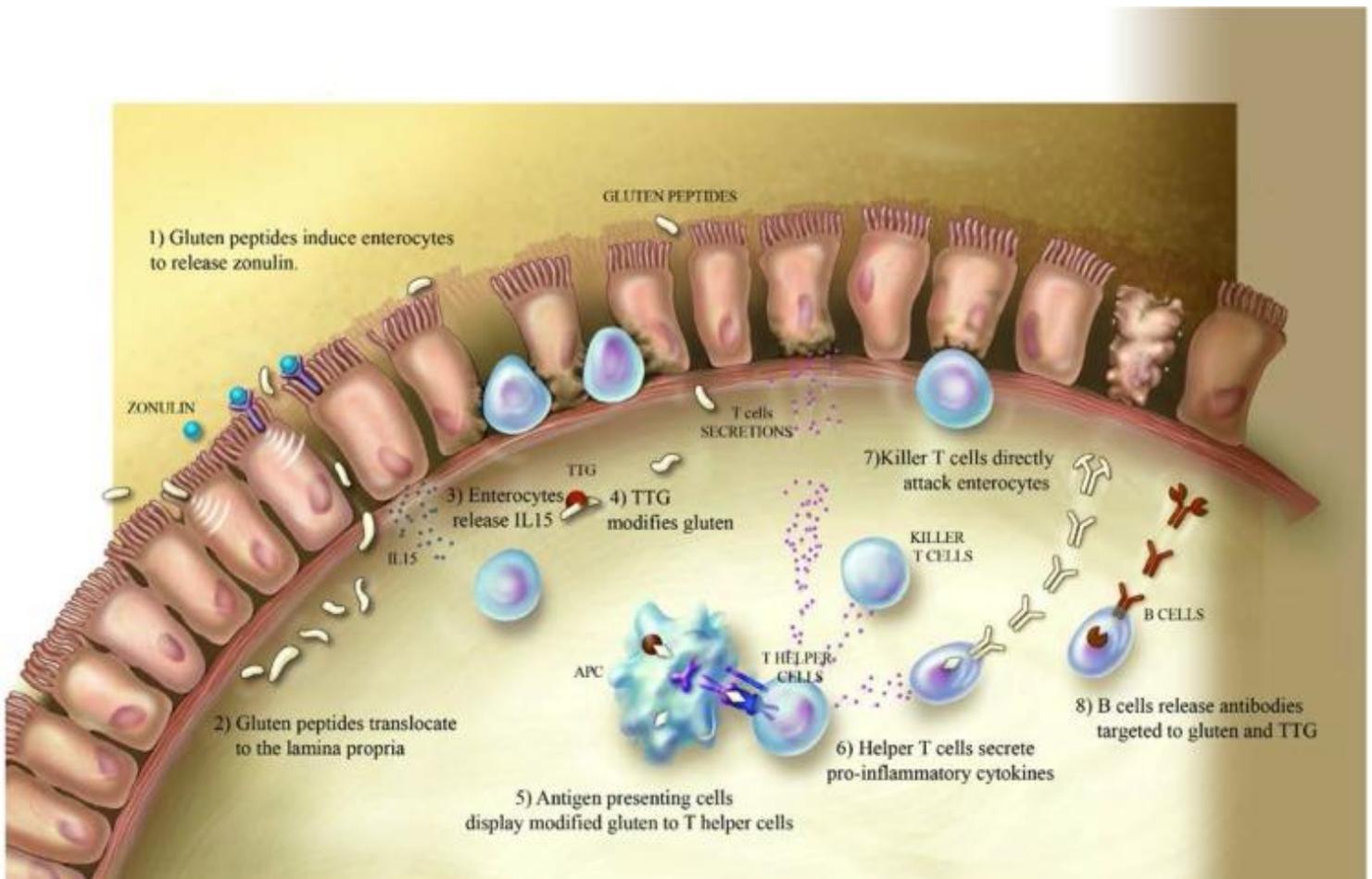


Figura 1: Mecanismos por los cuales el gluten conlleva al desarrollo de la EC (Serena et al., 2015).

Como puede observarse en la **Figura 2**, las células presentadoras de antígeno (DC: células dendríticas) presentan estos péptidos no digeridos a los linfocitos T CD4+ causando un estado

inflamatorio de la mucosa intestinal que puede conducir en última instancia a un aplanamiento de las microvellosidades intestinales y a una malabsorción (Ortiz et al., 2017).

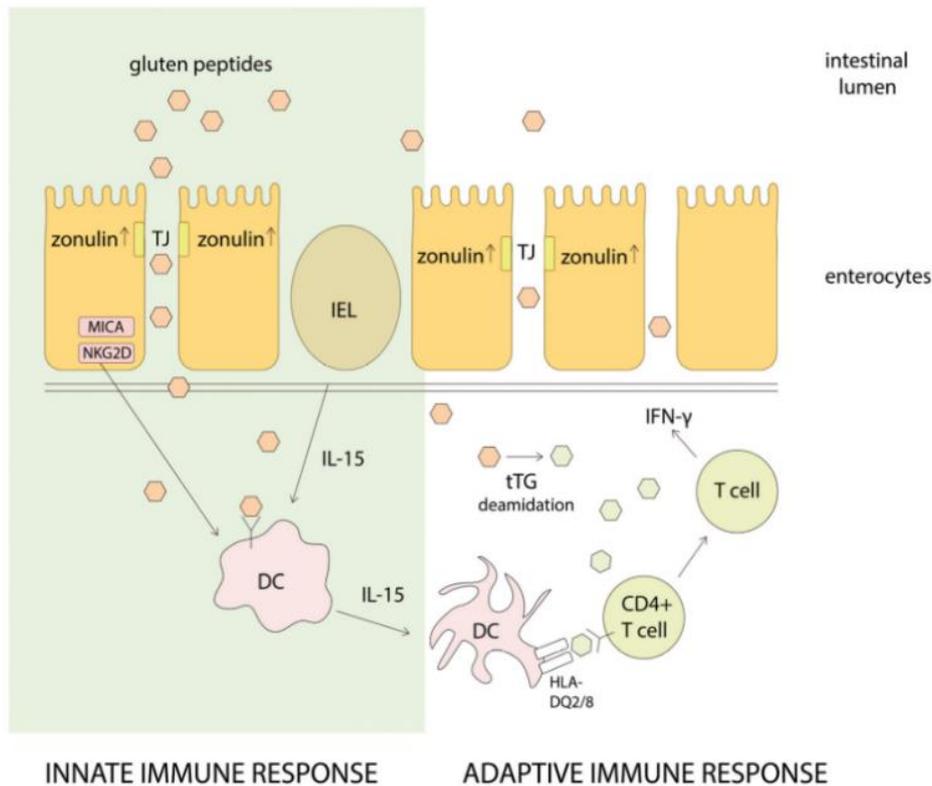


Figura 2. Representación esquemática de las principales vías de la patogenicidad de la EC (Balakireva and Zamyatnin, 2016).

1.1.3. Presentación clínica

En 2011 se elaboró la clasificación de Oslo de la EC en base a las diversas presentaciones clínicas: clásica, no clásica, subclínica, potencial y refractaria. (Figura 3) (Caio et al., 2019):

1. La **forma intestinal** suele darse con mayor prevalencia en la población pediátrica y en niños menores de 3 años. Los síntomas más característicos son la diarrea, pérdida de apetito, distensión abdominal y un crecimiento retardado.
2. La **forma extraintestinal** suele ser común tanto en adultos como en niños. Cabe destacar la anemia microcítica debido a una deficiencia en hierro y también, aunque en mucha menor prevalencia, la anemia macrocítica debida a una deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12. También puede darse osteopenia y osteoporosis por una alteración en la absorción de

calcio y vitamina D. Un retraso en el crecimiento o baja estatura pueden estar relacionados con una EC no diagnosticada.

3. La **forma subclínica** incluye a pacientes asintomáticos.
4. La **forma potencial** se refiere a una serología positiva y a la presencia de marcadores genéticos, pero sin una mucosa intestinal dañada y con una inflamación mínima. Estas personas pueden ser sintomáticas o asintomáticas.
5. La **forma refractaria** se caracteriza por síntomas persistentes y una atrofia intestinal muy pronunciada. Esta forma puede llevar a complicaciones como úlceras e incluso a linfoma intestinal.

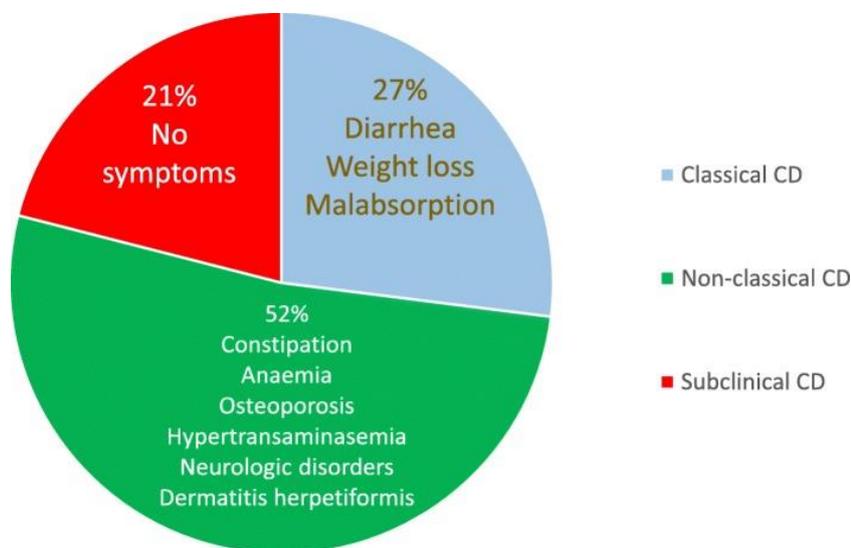


Figura 3. Prevalencia de los distintos fenotipos del adulto celíaco (Caio et al., 2019).

1.1.4. Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico de EC se tienen que cumplir 4 de los 5 criterios que se citan a continuación:

1. **Signos y síntomas típicos:** Las manifestaciones típicas son características de un episodio de malabsorción como diarrea, esteatorrea y pérdida de peso o retraso del crecimiento (Chowdhury and Chakraborty, 2017).

Dentro de los síntomas cabe destacar el crecimiento pobre en niños con una prevalencia de hasta un 70%, seguido de una estatura baja con un 4-33% y de anemia que puede llegar hasta un 40% (Tabla II)

Un retraso del crecimiento es uno de los síntomas extraintestinales más típicos en la edad pediátrica de estos pacientes. La patogenia consiste en una malabsorción de nutrientes, anomalías en el factor de crecimiento similar a la insulina y en la función tiroidea (Laurikka et al., 2018).

Tabla II. Prevalencia de las diversas manifestaciones extraintestinales de los pacientes celíacos no tratados en la edad infantil y adulta (Laurikka et al., 2018).

	Children	Adults
	%	%
Poor growth ¹	11-70	-
Short stature ¹	4-33	3
Anemia	12-40	23-48
Neurological symptoms	4-52	24
Enamel defects	0-15	1-83
Liver abnormalities	1-57	2-5
Joint manifestations	1-10	2-9
Dermatitis herpetiformis	2-3	10-20
Osteoporosis	0	4-23
Infertility	-	5

2. **Una serología positiva** de anticuerpos (SESC, 2018).

- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2 (anti-TG2) isotipo inmunoglobulina A (IgA): son los que más se utilizan, tienen una sensibilidad del 95% y especificidad del 90% ya que se pueden encontrar presentes a títulos bajos en algunas enfermedades autoinmunes e infecciones. Los anti-TG2 isotipo IgG tienen valor diagnóstico para aquellas personas con déficit de IgA (IgA<0,07mg/dl).
- Anticuerpos anti-endomisio (anti-EmA) isotipo IgA: La sensibilidad es del 80-90% pero su especificidad es próxima al 100%. Se suele utilizar para confirmar la celiaquía en aquellas personas con anti-TG2 positivo con títulos bajos.
- Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (anti-DGP) isotipos IgG e IgA: son anticuerpos frente a péptidos inmunogénicos producidos por la digestión de la gliadina y desamidados por TG2. Tienen sensibilidad del 80-95% y especificidad del 80-90%.

3. **Genética: HLA-DQ2 y / o HLA-DQ8 heterodímeros positivo:** Los tipos de HLA de clase II DQ2 y/o DQ8 se encuentran en la mayoría de los pacientes celíacos, pero también está presente en un 30-40% de la población Occidental. Sólo alrededor del 3% de las personas que presentan esta genética desarrolla la EC (Kelly et al., 2015).
4. **Daño intestinal:** caracterizado por una atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un aumento de los linfocitos intraepiteliales (IELS). Todo esto se aprecia con una *biopsia duodenal o yeyunal* que es un complemento clave para poder establecer el diagnóstico de la celiaquía (Caio et al., 2019).

Por otro lado, se generó **la clasificación de Marsh** que catalogaba los distintos grados de atrofia de las vellosidades intestinales a partir de portaobjetos con muestras de tejido duodenal. Este esquema de clasificación histológica muestra 6 tipos de lesiones que van desde la clase 0 (sin cambios visibles en la estructura de las vellosidades) hasta la clase 3C (no hay vellosidades). De las clases 0 a la 2 no es posible apreciar el daño de la mucosa con una imagen; por lo tanto, la clasificación se centra más en los subtipos de clase 3 como se pueden ver en la **figura 4** (Vécsei et al., 2011).

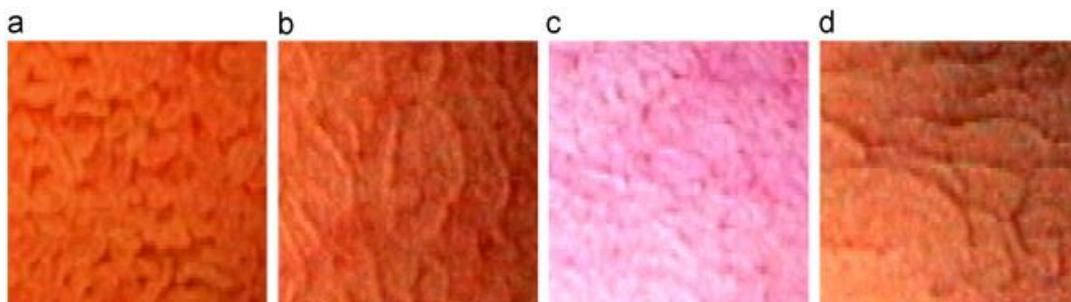


Figura 4. Imágenes de tejidos duodenales de pacientes celíacos según la clasificación de Marsh: Marsh. (a) Marsh 0. (b) Marsh 3A: atrofia leve. (c) Marsh 3B: atrofia marcada (d) Marsh 3C: ausencia de microvellosidades (Vécsei et al., 2011).

5. **Respuesta clínica a una dieta libre de gluten:** En la actualidad, el único tratamiento eficaz disponible para la EC es una DSG estricta de por vida, ya que conduce a la resolución de los síntomas intestinales y extraintestinales, la negatividad de los autoanticuerpos y el recrecimiento de las vellosidades intestinales. Además, la dieta ofrece un efecto protector parcial frente a varias complicaciones (Caio et al., 2019).

En la **figura 5** se observan diferentes parámetros para poder realizar el diagnóstico de los tres trastornos coloreados en azul. Los **pacientes celíacos** se confirman con pruebas serológicas, genética y biopsia duodenal positiva con lesión 3-4 de la clasificación de Marsh. La **alergia al trigo** se confirma con la presencia de IgE en el suero del paciente, además de una prueba de punción cutánea llamada *Prick test*. La **NCGS** se caracteriza por presentar una serología negativa, síntomas gastrointestinales y lesión del intestino tipo 0-1 de la clasificación de Marsh, confirmándose aún más con una mejoría clínica tras la eliminación del gluten en la dieta (Sharma et al., 2020).

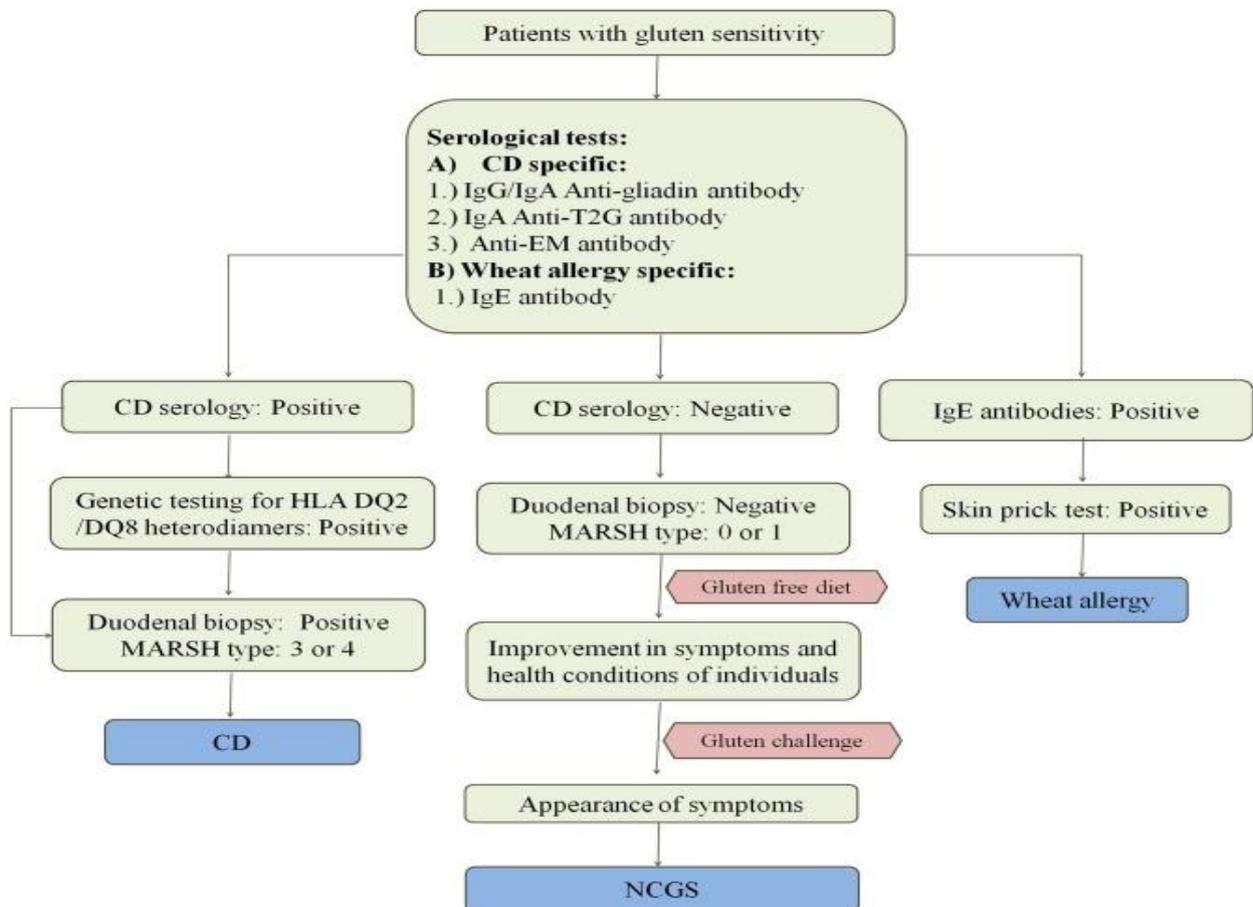


Figura 5: Diagnóstico de trastornos relacionados con el trigo en pacientes (Sharma et al., 2020).

1.1.5. Tratamiento

La Dieta sin gluten (DSG), a día de hoy, sigue siendo el único tratamiento para las personas celíacas

a pesar de las investigaciones realizadas para desarrollar técnicas alternativas. Sin embargo, sólo se prescribe para aquellas personas con serología e histología duodenal positivas debido a la *alta carga psicológica, social y económica* que supone esta dieta para los pacientes celíacos (Itzlinger et al., 2018).

Sin embargo, después de realizar varios estudios, se ha verificado que la adherencia al tratamiento (sobre todo en la adolescencia) no es muy buena debido fundamentalmente a factores sociales. Por ello, una **buena educación** de los pacientes celíacos así como de sus familiares y **una supervisión reiterada de la alimentación** por parte de especialistas son factores clave que contribuyen a un mejor cumplimiento (Chowdhury and Chakraborty, 2017).

1.2. DIABETES TIPO 1

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica en la que predominan niveles elevados de glucosa en sangre como consecuencia de una acción y/o secreción insuficiente de la hormona insulina debido a la destrucción de las células β pancreáticas. Existen dos formas: la más común que resulta de un ataque autoinmune mediado por contra las células β y la segunda más atípica que la presentan fundamentalmente personas de ascendencia asiática o africana que poseen algunas deficiencias de la hormona insulina (Daneman, 2006).

Otros tipos de diabetes a destacar son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuya prevalencia ha ido aumentando en los últimos años, al igual que la diabetes mellitus gestacional (DMG). Esta última representa una de las complicaciones de las mujeres embarazadas más comunes (Zhu et al., 2016). No obstante, existen otros subtipos de diabetes como la inducida por fármacos o sustancias químicas, por enfermedades pancreáticas exocrinas, otras enfermedades endocrinas e infecciones (Haak et al., 2019).

1.2.1. Epidemiología

La **DT1** representa aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes mientras que la **DT2** el 90%. La diabetes se da con mayor frecuencia en personas que poseen ascendencia europea. En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de esta patología que lleva a pensar que los *factores medioambientales* también juegan un papel clave en su desarrollo, además de la *susceptibilidad genética* que presentan estos individuos (Gillespie, 2006).

1.2.2. Patogenia

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune en la que se produce la destrucción de las

células encargadas de producir insulina de manera progresiva, siendo el paciente **asintomático** al inicio de la enfermedad, pero positivo en los marcadores serológicos. Aproximadamente, el paciente diabético se encuentra bastantes años en la fase asintomática (**Figura 6**) para, posteriormente, desarrollar la **fase clínica** (donde se produce la sintomatología) que se caracteriza por la ausencia de células β debido a la insulitis producida por la infiltración de células T CD4+ y CD8+ de los islotes pancreáticos. Los síntomas aparecen cuando queda aproximadamente entre el 10-30% de la masa de los islotes. En la **siguiente fase** se produce el control de los niveles de glucemia y las complicaciones asociadas (Kaur et al., 2018).

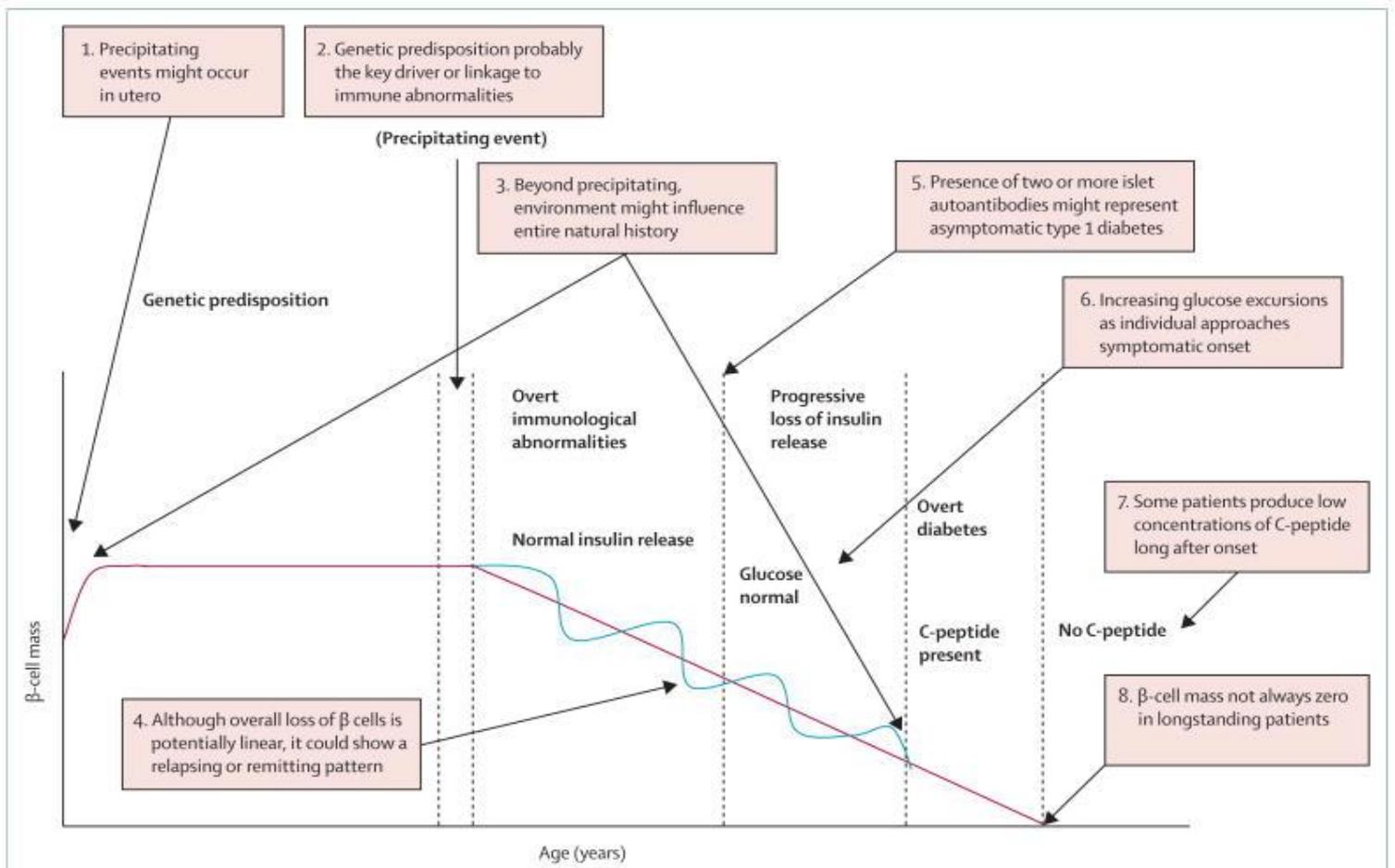


Figura 6: Historia natural de la Diabetes tipo 1 (Atkinson et al., 2014).

Cabe destacar que la patología no sólo es el resultado del ataque a las células β pancreáticas por parte de las células T sino que también se encuentran implicados otros factores como la **genética**, el **medioambiente**, el **microbioma**, el **metabolismo** y el **sistema inmunológico** (Linda A DiMeglio , Carmella Evans-Molina, 2018).

En cuanto a la **genética**, dentro de los genes implicados en la susceptibilidad a la DT1 los más importantes son el complejo HLA de clase II (antígeno leucocitario humano), concretamente dos haplotipos, HLA-DR y HLA-DQ (al igual que ocurría en la celiacía), responsables de la presentación de antígenos por las células B, dendríticas y macrófagos a las células T CD4+ (Warshauer et al., 2020). Además, fuera de esta región HLA también se encuentran otros como los insulina (INS), proteína tirosina fosfatasa N 22 (PTPN22), proteína 4 asociada a linfocitos (CTLA4) y receptor de IL-2 (IL2RA) (Rapini et al., 2020). Aunque la mayoría de los casos de DT1 se dan en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad, el papel genético tiene bastante importancia en el desarrollo de la Diabetes (Maahs et al., 2010).

1.2.3. Presentación clínica

La sintomatología clásica consiste en polidipsia, poliuria y polifagia, debido a los altos niveles de glucosa en sangre y en la orina. Cabe destacar la presencia de varias complicaciones a corto y largo plazo y, en particular, la cetoacidosis diabética, complicación grave aguda de la diabetes debido a falta de utilización de glucosa por las células (Maahs et al., 2010).

Existen fundamentalmente dos tipos de complicaciones: las **macrovasculares** como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina y, por otro lado, se encuentran las **microvasculares** como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica (Gallen, 2014).

Otra de las emergencias o complicaciones que se puede dar en estas personas, sobre todo en los pacientes dependientes de insulina, es el riesgo de hipoglucemia (por exceso de insulina) o hiperglucemia (deficiencia de insulina) y ambas pueden poner en peligro la vida del paciente diabético (Haak et al., 2019).

1.2.4. Diagnóstico

1) Biomarcadores de glucosa

El diagnóstico de la DT1 se puede realizar por 4 medidas diferentes de glucosa en sangre: **glucemia en ayunas** superior a 126mg/dL, **glucemia aleatoria superior** a 200mg/dL con síntomas, una anomalía en el resultado de una **prueba de tolerancia a la glucosa oral** y concentración de Hemoglobina glicosilada (**HbA1c**) superior a 6,5% (Linda A DiMeglio, Carmella Evans-Molina, 2019).

2) Biomarcadores basados en anticuerpos

Los anticuerpos más frecuentes en las personas con DT1 son la descarboxilasa 65 del ácido glutámico (**GADA**), el antígeno asociado a insulinoma (**IA-2A**), el transportador de zinc 8 (**ZnT8A**) y el dirigido a la insulina (**IAA**). Si solo está presente uno el riesgo de desarrollar DT1 es muy bajo; sin embargo, si dos o más están presentes, la probabilidad de desarrollar la diabetes es muy elevada (Rapini et al., 2020).

3) Péptido C:

La insulina se sintetiza a partir de la proinsulina que procede a su vez de la preproinsulina. La proinsulina se empaqueta en una serie de vesículas y luego se escinde en la hormona insulina y en el péptido C y ambos se liberan en cantidades equimolares. La insulina tiene una vida media corta en comparación con este péptido y por ello se ha considerado la medición de este último como una medida consistente y sensible de la funcionalidad de las células β pancreáticas (Yi et al., 2018).

1.2.5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en bajar los niveles de glucosa en sangre para que no se llegue a la hiperglucemia ni se den las complicaciones citadas anteriormente. Para ello, una revisión reiterada de los niveles de glucosa, un control estricto de la ingesta de hidratos de carbono, realizar ejercicio físico regularmente y recurrir a la terapia farmacológica cuando sea necesario son puntos clave que contribuyen a la mejoría de la enfermedad. En la **diabetes tipo 1** el tratamiento por excelencia es la administración de diferentes tipos de insulina por vía subcutánea mientras que en la **diabetes tipo 2** se empieza primero con antidiabéticos orales (ADO) como la metformina (fármaco clásico) para luego comenzar con la insulino terapia (Federación Española de Diabetes).

1.3. RELACIÓN ENTRE CELIAQUÍA Y LA DIABETES TIPO I

Los pacientes con Enfermedad celíaca tienen mayor riesgo de desarrollar otras patologías autoinmunes que la población normal, sobre todo la **Diabetes tipo 1** y la *tiroiditis*, aunque también se encuentra la hepatitis autoinmune, la Artritis reumatoide (Itzlinger et al., 2018), la enfermedad de Addison y la gastritis autoinmune (Maahs et al., 2010). Además, uno de los primeros síntomas extraintestinales de la celiaquía que se vio fue la Dermatitis herpetiforme (Laurikka et al., 2018).

Ambas patologías son inmunomediadas, la diabetes suele desarrollarse primero y ambas poseen en común ciertos factores de susceptibilidad, en particular la genética del antígeno leucocitario humano (HLA). Debido a que la incidencia de estas enfermedades aumenta cada año se ha llegado

a la conclusión de que no sólo los factores genéticos se encuentran implicados en la etiopatogenia, dándole visibilidad e importancia a los medioambientales (Cohn et al., 2014).

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica de la relación etiopatogénica entre la Enfermedad Celíaca y la Diabetes tipo 1.

Para ello, los objetivos específicos que se han utilizado han sido:

1. Estudiar y comprender la Enfermedad Celíaca.
2. Conocer las generalidades de la Diabetes tipo 1.
3. Investigar acerca de la relación existente entre las dos enfermedades autoinmunes anteriormente citadas para ver la influencia de una sobre la otra.

3. METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas bibliográficas en diferentes bases de datos, fundamentalmente en “Pubmed”, “Google Scholar” y “ScienceDirect”. Para ello, fueron empleadas palabras clave generales tales como ‘autoimmune disease’ y ‘gluten’, y palabras clave específicas, siendo algunos ejemplos de éstas, ‘celiac disease’, ‘type 1 diabetes’, entre otras.

Se utilizaron otros filtros para la búsqueda como el año o el tipo de publicación para obtener información más precisa. Las publicaciones del 2018, 2019 y 2020 han sido las de mayor interés con el fin de obtener datos relativamente actuales, pero también se han incluido referencias de años anteriores hasta el 2004 consideradas necesarias para obtener información básica.

De toda la información obtenida se les dio prioridad a aquellos artículos que procedían o estaban incluidos en fuentes de reconocida solvencia y, de éstos, aquellos que eran en un mayor número de veces citados por otros investigadores. Además de aquellos que, al realizar la búsqueda, fueran un resultado singular.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Comorbilidad entre DT1 y EC

Alrededor de un 10-30% de aquellas personas que poseen alguna enfermedad autoinmune tienen una probabilidad mayor de desarrollar otra. Padecer varias de ellas al mismo tiempo se denomina **Síndrome poliendocrino autoinmune (SAF)**, aunque este término no es correcto debido a que no todas estas enfermedades tienen origen endocrino. Dentro del SAF se pueden distinguir varios subtipos y entre ellos encontramos al APS-4 (EC y DT1). La gran mayoría de los individuos que padecen este subtipo desarrollan la diabetes en primer lugar predisponiendo así el desarrollo de la celiaquía (Kaur et al., 2018).

4.2. Epidemiología APS-4

La incidencia de celiaquía en la diabetes tipo 1 ronda el 0,6-16,4% y la prevalencia de EC en diabéticos es mucho mayor que en la población general. En las personas diabéticas, el género femenino y un diagnóstico temprano de la DT1 son algunos de los factores que predisponen a la celiaquía (Krzewska and Ben-Skowronek, 2016). Además, algunos autores han ido planteando que **en personas genéticamente susceptibles realmente una enfermedad predispone a la otra** (Camarca et al., 2012).

4.3. Diagnóstico y presentación clínica

Los síntomas gastrointestinales producidos por la Enfermedad Celíaca rara vez se manifiestan en los diabéticos (<10%) y por ello es tan importante realizar un cribado. La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD) recomienda una vez diagnosticada la diabetes la determinación de autoanticuerpos como **EMA o TTG de la clase IgA**, así como la determinación anual de ellos durante los primeros 5 años de la enfermedad seguida de pruebas bienales. El cribado se realiza en niños con síntomas típicos o atípicos de EC y/o con antecedentes familiares de esta patología (Krzewska and Ben-Skowronek, 2016).

Por otro lado, siguiendo las directrices modificadas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) se recomienda la prueba de EC en niños y adolescentes con síntomas inexplicables que puedan sugerir la celiaquía. En un estudio se reveló que aproximadamente la mitad de los diabéticos diagnosticados con celiaquía en la edad adulta ya se habían estado quejando de síntomas asociados a ella por un período alrededor de 5 años. Además, estos resultados demuestran una distribución bimodal de la edad de diagnóstico de EC en

pacientes con diabetes tipo 1, que sugieren que a los 10 y 45 años son las edades con incidencia máximas de esta coexistencia de patologías (Hagopian et al., 2017).

En cuanto a la sintomatología en la (Figura 7) se encuentra los resultados de un estudio en cuanto a la comparación de los síntomas entre los diabéticos con y sin EC (Moheb-Alian et al., 2019).

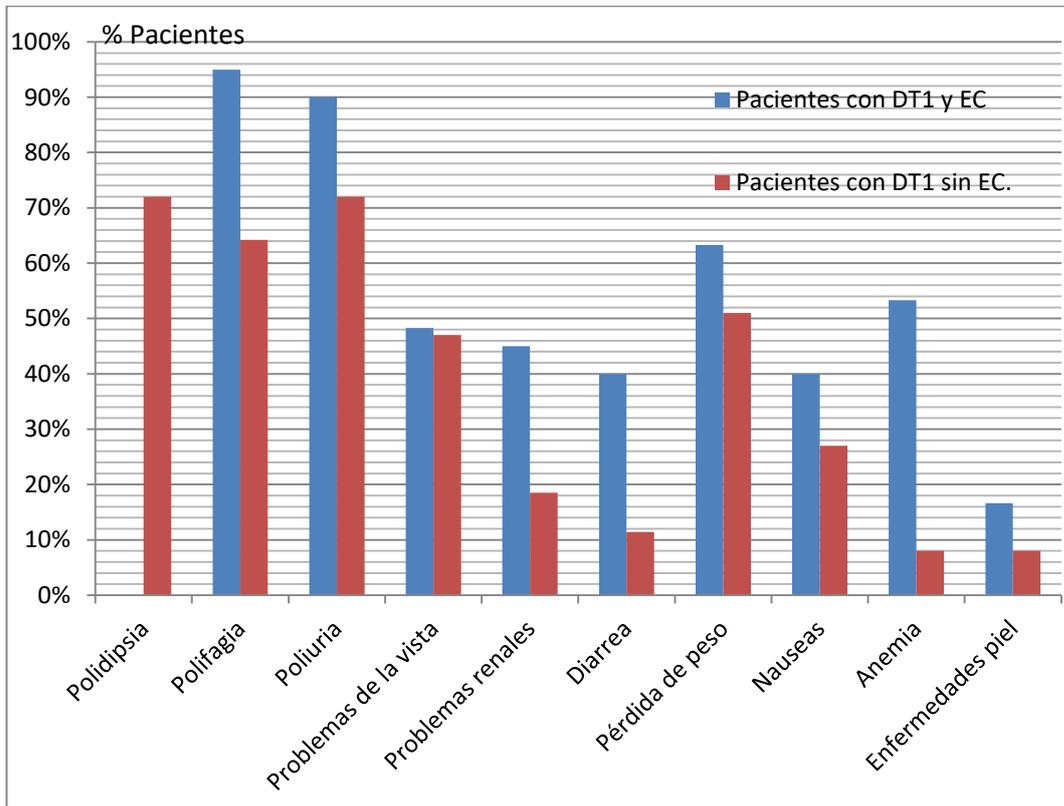


Figura 7: Comparación de síntomas en DT1 con y sin EC (Elaboración propia) (Moheb-Alian et al., 2019).

4.4. Etiopatogenia

4.4.1. Genética

La enfermedad celíaca y la DT1 son trastornos complejos que poseen factores genéticos en común ya que los péptidos MHC de clase II pueden estar asociados con ambas patologías. Concretamente, es el **sistema de antígeno leucocitario humano (HLA)** el que posee genes de clase I y II que codifican proteínas que actúan como receptoras de glicoproteína de células presentadoras de antígeno (APC) a las células T en la mucosa intestinal (Visser et al., 2009).

El **haplotipo HLA-DQ2** se da en aproximadamente el 90% o más de los pacientes con EC y en más del 50% de los diabéticos tipo 1 mientras que el haplotipo **HLA-DQ8** ocurre en el 10% de los celíacos y alrededor del 70% en los diabéticos (Freeman, 2016).

Se realizó un estudio de 280 personas con DT1 con y sin EC para posteriormente realizar una tipificación de su HLA. Se confirmó que el 51% de los pacientes diabéticos sin EC eran portadores del haplotipo HLA-DQ2, el 23% eran portadores del HLA-DQ8, el 21% eran portadores de ambos y el 5% eran negativos para ambos (Figura 8). Los resultados confirmaron que el haplotipo *HLA-DQ2* es bastante frecuente en personas con ambas patologías respecto al grupo control (Moheb-Alian et al., 2019).

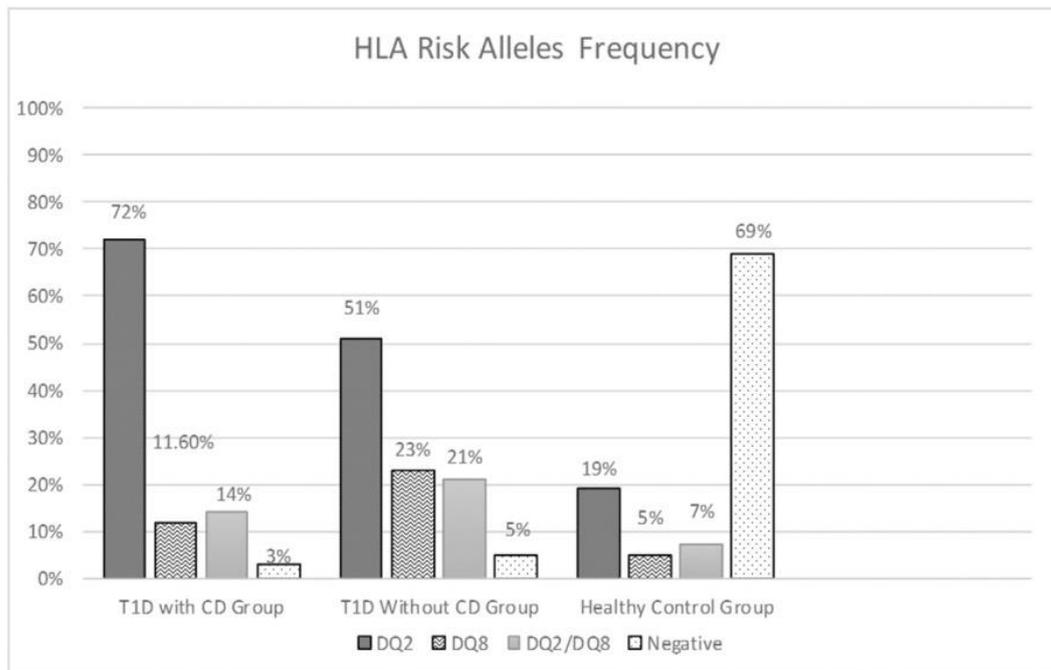


Figura 8: Comparación de la frecuencia de alelos de riesgo de HLA (DQ2, DQ8, DQ2 / DQ8) en pacientes con diabetes Tipo 1 con EC, DT1 sin EC y control sano (Moheb-Alian et al., 2019).

Además, existen genes **no HLA** que se encuentran en ambas enfermedades como el no receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22 (*PTPN22*), el antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (*CTLA4*) (Serena et al., 2015), el *T60* (rs3087243) y *A/G49* (rs231775) entre otros. Estos dos últimos son polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). El gen *PTPN22* codifica la tirosina fosfatasa linfoide que es uno de los inhibidores más potentes de la activación de células T y se expresa en linfocitos B y T ya sean maduros o inmaduros. Por otro lado, el gen *CTLA4* codifica un receptor que se expresa en las células T y su función consiste en regular de forma negativa la activación de estas mismas células. El *T60* y el *A/G49* disminuyen la función de *CTLA-4* y promueven así el desarrollo de

autoinmunidad resultando en una sustitución de aa (treonina por alanina) en el péptido señal de la proteína CTLA-4. Debido a ello, se afecta la función y/o expresión de este gen que induce a una mayor activación de células T y la posterior autoinmunidad (Kahaly et al., 2018b).

Otros genes no HLA codifican proteínas que se encuentran desempeñando una función de regulación de la **permeabilidad intestinal**, evento patogénico clave en ambas patologías. Un ejemplo de estos genes puede ser el MYO9B asociado a la enteropatía sensible al gluten y otros genes como PARD3 y MAGI2 se encuentran vinculados genéticamente con la Enfermedad Celíaca (Visser et al., 2009).

Estas moléculas de HLA crean una hendidura molecular que es específica para antígenos y se expresan en la superficie de las APC ya que los presentan a células T cuyos receptores también son específicos del mismo antígeno (**Figura 9**). En el caso de la Enfermedad Celíaca el antígeno es el gluten (péptidos antigénicos) que una vez atraviesa el epitelio del intestino delgado hacia la lámina propia se activa por la enzima transglutaminasa tisular mientras que en la Diabetes el posible antígeno es la insulina o proinsulina. Para que se desencadene una reacción autoinmune se tienen que activar una serie de factores además de la presencia de citocinas inflamatorias. Una reacción autoinmune a los propios autoantígenos se conoce como “Pérdida de tolerancia” (Goodwin, 2020).

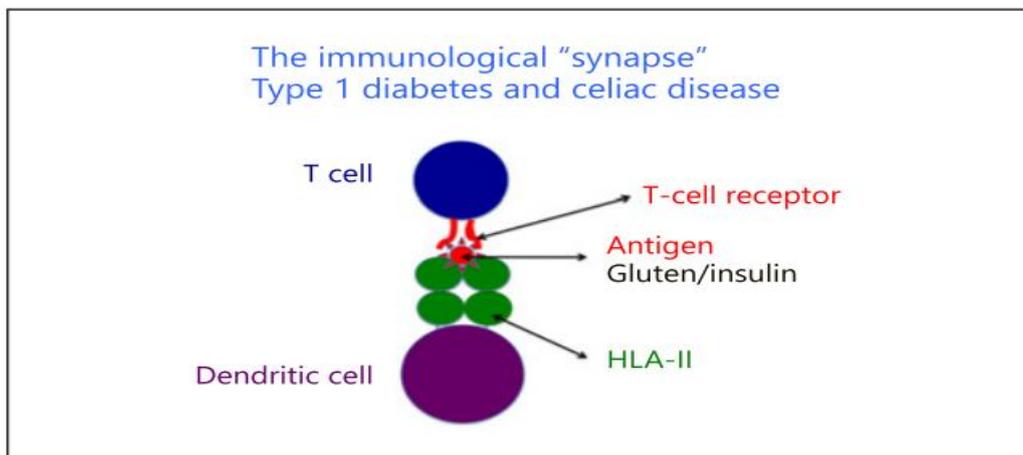


Figura 9: Esquema que demuestra la relación entre el HLA y la especificidad por los antígenos (gluten/insulina) (Goodwin, 2020).

En la EC la reacción autoinmune se genera en la mucosa subendotelial del intestino delgado y en la diabetes da comienzo en los ganglios linfáticos pancreáticos. Los autoantígenos del páncreas reaccionan en estos ganglios al igual que otros antígenos extraños del tracto gastrointestinal. Por

ello existe una unión entre estos dos órganos y las alteraciones de la mucosa intestinal pueden influir en la aparición de diabetes tipo 1 (Goodwin, 2020).

4.4.2. Factores ambientales

4.4.2.1. *Microbioma intestinal*

El microbioma intestinal está formado aproximadamente de 500-1000 especies bacterianas diferentes y alrededor de 100 billones de bacterias que se encuentran habitando en nuestro tracto gastrointestinal. Se compone mayoritariamente de 4 filos bacterianos basados en una secuenciación del ARNr que incluyen ***Firmicutes, Bacteroides, ProteoBacteria y Actinobacteria*** (Zheng et al., 2018). En nuestro organismo pueden habitar desde protozoos hasta bacterias y virus. Sin duda el mayor reservorio de bacterias en todo nuestro organismo es el tracto gastrointestinal que se encuentra influenciado por diversos factores, aunque de manera destacada por la dieta. Los cambios en la alimentación derivan en modificaciones sobre la composición y la función de la comunidad microbiana del intestino, modulando adicionalmente el sistema inmune innato y adaptativo del huésped (Vieira et al., 2014).

Por otro lado, el *sistema inmunológico adaptativo* puede verse alterado por factores como los polimorfismos genéticos, la diversidad del microbioma intestinal y/o algunos factores ambientales. Es por ello por lo que su respuesta a las bacterias comensales intestinales juega un papel importante en la homeostasis. Además, el período neonatal es crucial para el desarrollo de ciertas estructuras que forman parte del sistema inmune como las células linfoides y las células T y B. Por ello, cualquier alteración en ese período puede resultar en una desregulación inmunológica y consecuente enfermedad autoinmune (Dehner C, Fine R, 2019).

Como se ha expresado anteriormente, los componentes de la dieta son los que modulan en mayor medida a la estructura de la microbiota. Dependiendo de los alimentos que se ingieren se puede promover una respuesta del tipo inflamatoria o antiinflamatoria en el epitelio del intestino alterando en mayor o menor medida la permeabilidad intestinal y causando en última instancia cierta susceptibilidad a la autoinmunidad. Una hipótesis propuesta en un estudio sugirió que una dieta con altos contenidos en grasa y gluten inducía en el organismo a una sobreproducción de microorganismos del género *Bacteroides* y la reducción de bacterias productoras de butirato y con ello una menor integración epitelial. Efectivamente después de realizar varios estudios se pudo

comprobar que en pacientes celíacos y con DT1 existía una mayor cantidad del género *Bacteroides* en comparación con los controles (Aguayo-Patrón and Calderón de la Barca, 2017).

En el mercado hay cantidades elevadas de productos alimenticios ultraprocesados realizados a través de técnicas diferentes que se explican en la **Figura 10** compuestos por ingredientes con altos contenidos en grasas y azúcares y bajos en proteínas y micronutrientes altamente consumidos por los niños. Estos alimentos tienden a aumentar la susceptibilidad a desarrollar autoinmunidad para la EC y DT. (Aguayo-Patrón and Calderón de la Barca, 2017). Por ello, es muy importante estar pendiente de los alimentos que consumen los niños sobre todo en los primeros años de vida para intentar evitar este factor que también contribuye en la patogenia de las enfermedades autoinmunes.

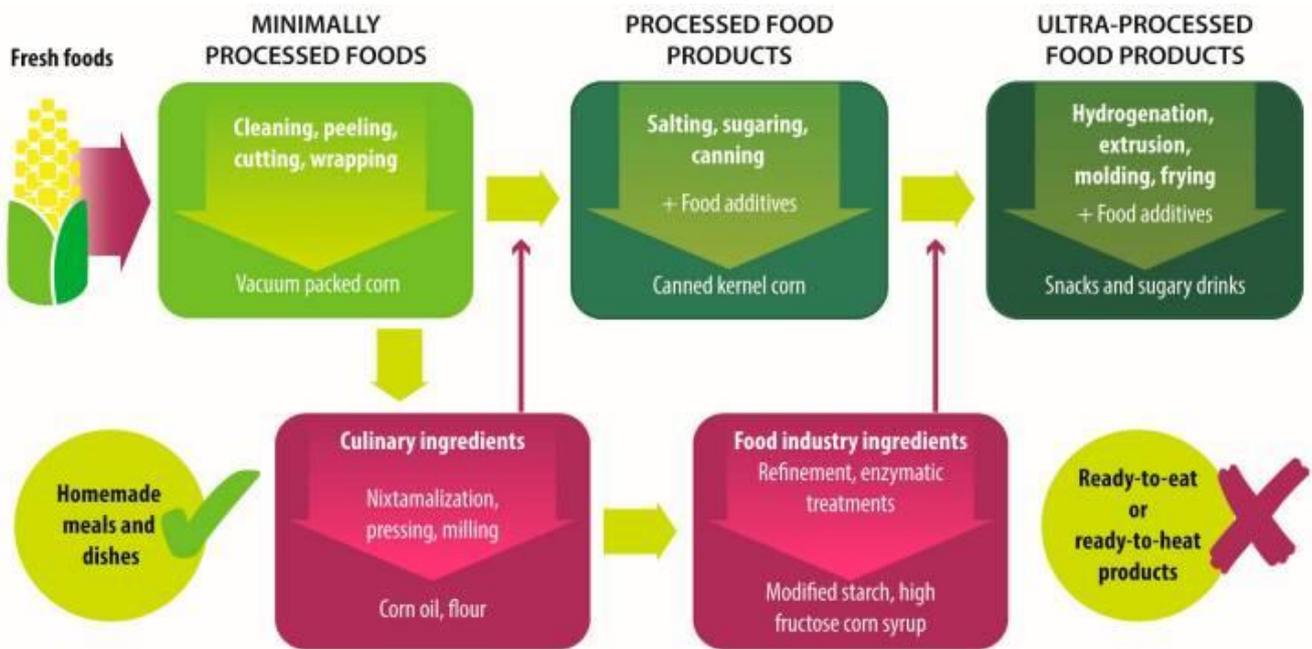


Figura 10: Etapas de procesamiento industrial, desde alimentos frescos hasta productos alimenticios ultraprocesados (Aguayo-Patrón and Calderón de la Barca, 2017).

4.4.2.2. Agentes infecciosos

Debido a la variación estacional de la Diabetes tipo 1 se ha sugerido que también posee una etiología viral. De hecho, la incidencia de la enfermedad es mayor en los meses de otoño e invierno y menor en los meses de más calor. Un estudio TEDDY de enfermedades respiratorias reveló un riesgo mayor de autoinmunidad de los islotes pancreáticos después de contraer un resfriado, gripe, sinusitis y/o traqueobronquitis. Padecer más de 5 infecciones por un período de 9 meses significó desarrollar autoanticuerpos posteriormente contra las células β de los islotes (Goodwin, 2020).

Los mecanismos virales implicados en causar daño a las células β son varios y se pueden apreciar en la **Figura 11**: van desde los mecanismos más simples en los que los virus son directamente los responsables de la destrucción de las células β pancreáticas provocando insulinitis, hasta mecanismos más complejos en los que ciertos retrovirus inducen antígenos de manera indirecta hasta llegar a desarrollar una autoinmunidad específica de las células β . En el caso del virus **coxsackie**, después de infectar a estas células induce **la expresión de una citocina (IFN- α)** y de quimiocinas que posteriormente procederán a estimular a los linfocitos para que se alojen en las células β y poder destruirlas. Además, se ha visto que una terapia de IFN- α administrada a los humanos induce a la formación de autoanticuerpos de los islotes del páncreas (Devendra and Eisenbarth, 2004).

De hecho, se pudo ver en los islotes pancreáticos de niños diabéticos recién diagnosticados la presencia de esta citocina anteriormente citada (IFN) y HLA, lo que confirma la implicación de los virus en la DT1. Especialmente el **enterovirus** y el coxsackie B son capaces de inducir una insulinitis de manera directa o indirecta a través de una activación del sistema inmunológico con mimetismo molecular de los autoantígenos de los islotes (Zheng et al., 2018).

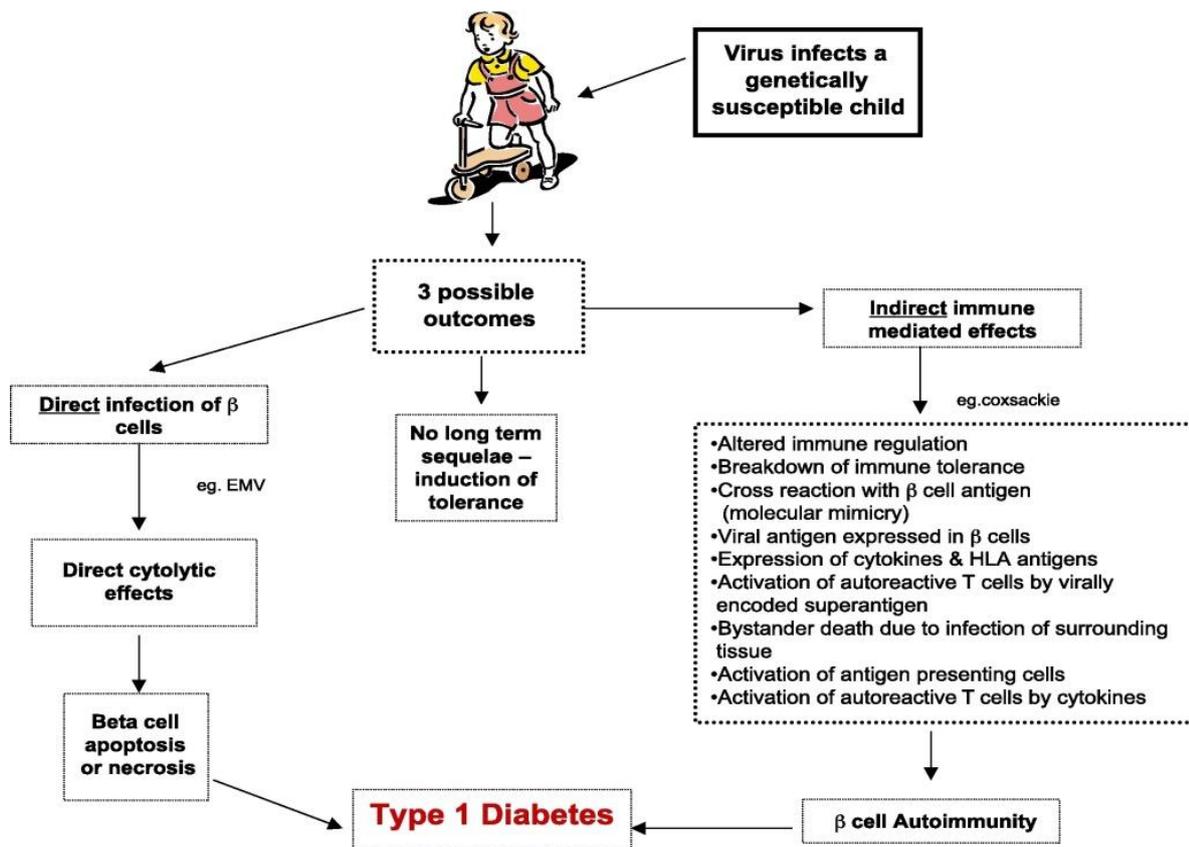


Figura 11: Mecanismos de la Diabetes tipo 1 inducida por virus (Devendra and Eisenbarth, 2004).

Existen ciertas evidencias en ratones de que algunos agentes virales también pueden contribuir a la patogénesis de la Celiaquía a través de la inducción **de interferones de tipo 1 (IFN)**. Concretamente una familia de virus llamada **Reoviridae** (inoculado en ratones transgénicos genéticamente predispuestos a la EC alimentados con gliadina) se ha visto en ciertos estudios que estimula el desarrollo de anticuerpos específicos contra el gluten además de activar a la enzima transglutaminasa 2 (enzima que mejora la inmunopatogénesis de la EC). En resumen, se puede decir que el reovirus puede actuar como agente desencadenante del proceso inflamatorio del gluten procedente de la dieta, además de desarrollar la EC (Brown et al., 2018).

En la **Figura 12** se ve el mecanismo de cómo los reovirus T1L y T3D-RV inducen la celiacía. De manera resumida, el reovirus T1L produce la liberación de IFN de tipo 1 y otros factores virales que llevan a la expresión de un gen llamado IRF-1 (factor regulador de interferón) en células dendríticas (CD) de la lámina propia. Estas CD fagocitan a ciertos antígenos alimentarios (en este caso el gluten) para su posterior transporte a los ganglios linfáticos mesentéricos dónde se produce la secreción de la interleucina 12 (IL-12) para activar finalmente a las células T inflamatorias específicas del gluten (T_H1) (Brown et al., 2018).

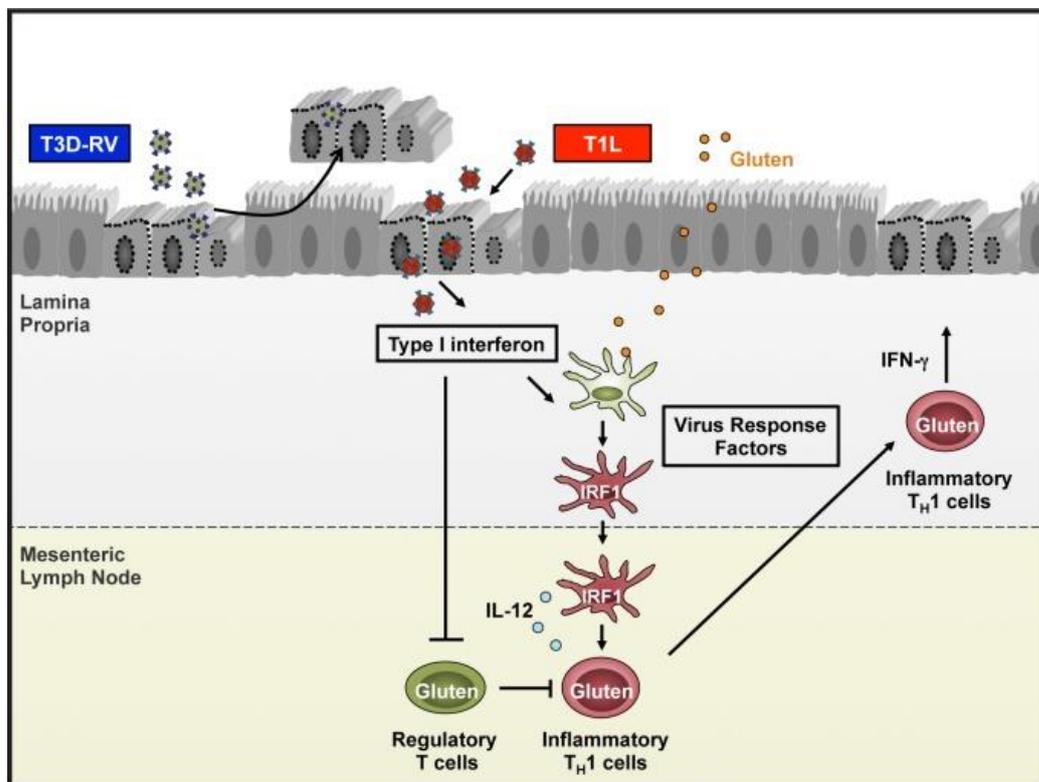


Figura 12: Modelo de inducción de la enfermedad celíaca específica de cepas de reovirus (Brown et al., 2018).

4.4.2.3. Dieta del infante

Otro de los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad es la dieta del lactante, concretamente el régimen de lactancia (fórmula o lactancia), así como el momento de introducción de ciertos alimentos y la posterior composición de la dieta. Esto es así debido a que la dieta afecta de manera clave al desarrollo y maduración de la microbiota y esta se encuentra directamente relacionada con el sistema inmunológico (Aguayo-Patrón and Calderón de la Barca, 2017).

En los lactantes genéticamente susceptibles tanto para la DT1 como para la EC una introducción temprana o tardía de cereales está relacionada con una seropositividad autoinmune (Cohn et al., 2014).

Aunque parezca mentira, muchos productos alimenticios para lactantes (fórmulas lácteas, cereales) son ultraprocesados con alto contenido en azúcares y grasas. Una ingesta excesiva de azúcar induce a un aumento de la producción de insulina, tensionando las células beta y aumentando el riesgo de diabetes. Junto a ello, un consumo acentuado de grasa puede producir inflamación en el intestino. Por ello, se puede sacar como conclusión que la alimentación en los primeros meses y años de vida son clave como estrategia para poder reducir la susceptibilidad a la autoinmunidad (Aguayo-Patrón and Calderón de la Barca, 2017).

4.4.2.4. La gliadina

Es bien sabido que la gliadina es el principal factor ambiental implicado en la patogénesis de la Enfermedad Celíaca Autoinmune, pero también es significativo en la Diabetes tipo 1.

En unos estudios de cohorte BABYDIAB y Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY) con ratones NOD (diabéticos no obesos) se sacó como conclusión que el gluten aumentaba el riesgo de autoinmunidad de los islotes si se introducía antes de los 3 meses de vida o entre los 4-6 meses. Por otro lado, se comprobó que la lactancia materna contribuía a una disminución de esta autoinmunidad. En dos estudios daneses, se administró una dieta libre de gluten (GF) a niños diabéticos y al poco tiempo después presentaron mejoras en ciertos parámetros de su enfermedad como una mejora de la sensibilización a la insulina. Se sacó como conclusión que una dieta sin gluten en niños diabéticos tenía un efecto conservador de la células beta (Haupt-Jorgensen et al., 2018). Por otro lado, se descubrió que la estimulación con proteínas de trigo en las personas diabéticas producía una respuesta mayor de las células T proliferativas y de citocinas proinflamatorias en comparación con los pacientes control (Serena et al., 2015).

Se realizó un estudio con ratones hembra NOD divididas en dos grupos donde cada uno llevaba un tipo de dieta. Un grupo llevaba una dieta estándar SD y el otro una dieta libre de gluten GF para estudiar si había diferencias significativas en algunos parámetros: *la altura de las vellosidades gástricas, la profundidad de las criptas y la densidad de células CD3 epiteliales* (Figura 13 y Figura 14) (Maurano et al., 2005).

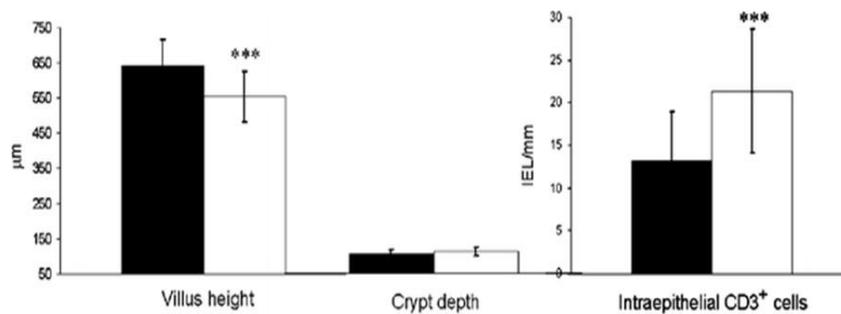


Figura 13: Arquitectura de la mucosa yeyunal e infiltración intraepitelial en ratones NOD con dieta libre de gluten (barras negras) o dieta estándar (barras blancas) (Maurano et al., 2005).

De la figura anterior se observa que, en relación con la profundidad de las criptas, no existe una diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo, en los otros dos parámetros se aprecia de manera clara que los pacientes con DT1 y expuestos a gliadina (SD) tienen un aumento de la permeabilidad intestinal y con ello una mayor densidad intraepitelial de ciertas células. Por otro lado, se puede observar detenidamente en la siguiente figura (Figura 14) cómo la altura de las microvellosidades gástricas en los ratones expuestos a gliadina es significativamente menor que en aquellos con alimentación libre de gluten debido a la atrofia producida por estos péptidos inmunogénicos.

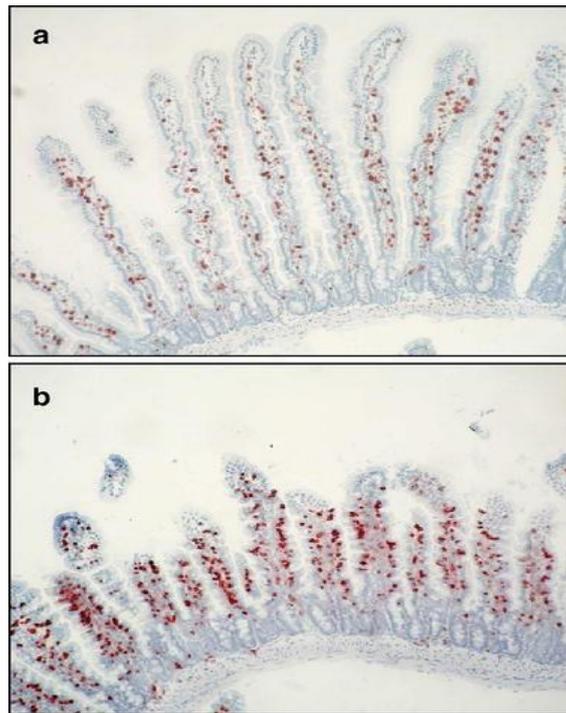


Figura 14: *Arquitectura de las microvellosidades gástricas en ratones NOB con dieta libre de gluten (a) y dieta estándar (b) (Maurano et al., 2005).*

4.4.2.5. La zonulina y el aumento de la permeabilidad intestinal

El intestino, con una extensión de aproximadamente 8-9 metros de longitud, es la interfaz más grande de nuestro organismo y se encuentra regulando diferentes actividades del entorno externo y el interno, interactuando con varios factores como microorganismos, nutrientes, contaminantes y otros materiales. Se encuentra formado por varias capas de células epiteliales unidas de manera muy estrecha (tight junctions: TJ) recubriendo la superficie externa de la mucosa intestinal. Estas uniones estrechas regulan el paso de los antígenos en cualquier condición y si se alteran conlleva al desarrollo de un intestino permeable y proceso inflamatorio (Fasano, 2020). *Cuando la integridad de la barrera intestinal se ve comprometida* (se produce el desensamblaje de estas uniones) se puede desarrollar una respuesta inmune a los antígenos ambientales que atraviesan la mucosa intestinal, **dando lugar a enfermedades autoinmunes como la EC o la DT1 y alergias alimentarias** (Visser et al., 2009).

En condiciones normales, las proteínas de la dieta atraviesan la barrera intestinal por la **vía transcelular** realizando posteriormente la endocitosis y convirtiéndose en péptidos más pequeños y fáciles de digerir por degradación lisosomal sin activar el sistema inmunológico. Los líquidos y solutos experimentan un transporte pasivo por **vía paracelular** regulado por uniones estrechas. Sin

embargo, cuando ocurre un episodio inflamatorio, estas uniones estrechas (TJ) se desregulan e inducen la producción de una proteína moduladora de estas uniones llamada **zonulina** (Wood Heckman et al., 2020). La zonulina es el único modulador fisiológico de la permeabilidad intestinal descrito hasta ahora y los estímulos más potentes que hacen que se produzca su regulación al alza es el gluten y la exposición a una cantidad elevada de microorganismos (Fasano, 2020).

Como consecuencia de esta desregulación de las TJ, atraviesan un mayor número de moléculas antigénicas la barrera intestinal y se genera un estado inflamatorio y una activación inapropiada de las respuestas inmune innata y adaptativa (FIGURA 15). Este fenómeno conduce a una pérdida de tolerancia frente a los autoantígenos anormales y finalmente al inicio de la *autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos*. En conclusión, **un aumento de la zonulina en el suero es sinónimo de una desregulación en la permeabilidad intestinal que puede acabar en una enfermedad inflamatoria crónica (CID) como la EC y la DT1** (Wood Heckman et al., 2020).

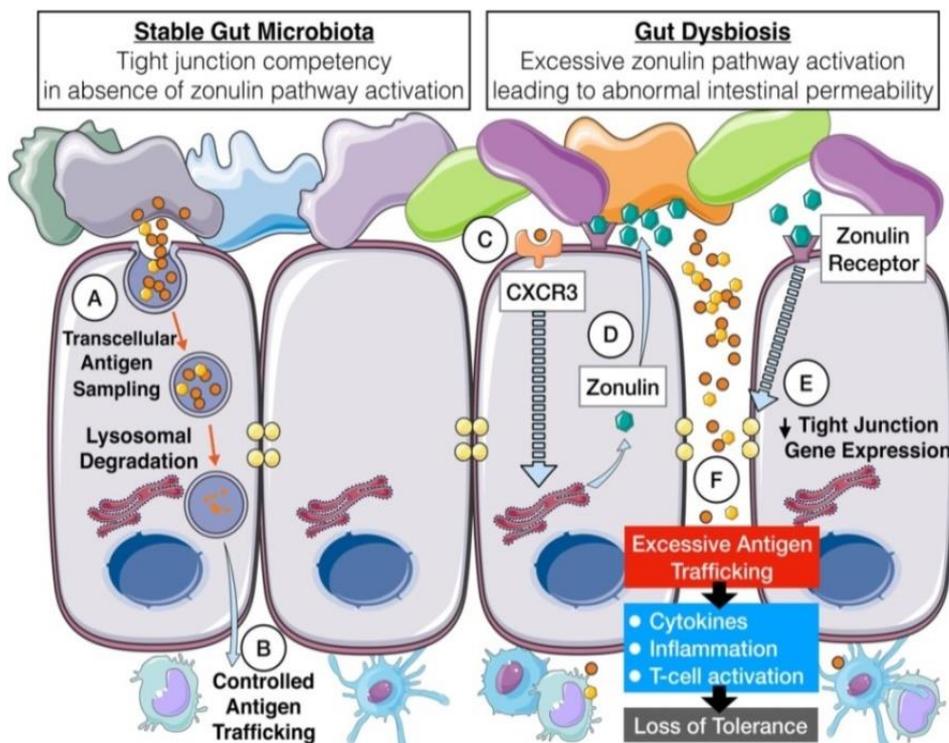


Figura 15: Mecanismo por el cual la zonulina desregulada puede producir un aumento de la permeabilidad intestinal y la consiguiente pérdida de tolerancia (Wood Heckman et al., 2020).

Por otra parte, se ha visto en algunos estudios que después de la administración oral del *bloqueador de zonulina AT1001* en ratas se reducía el riesgo de padecer diabetes debido a que se

producía una mejora de la integridad de la barrera epitelial. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes diabéticos poseen niveles altos de zonulina en suero lo que confirma su participación en la patogenia de la enfermedad (Fasano, 2012).

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones más destacadas obtenidas en este trabajo pueden resumirse en

- Debido a la presentación clínica de ambas enfermedades en ciertas ocasiones (asintomática o latente), el diagnóstico de ambas es complicado y por ello se encuentra infradiagnosticado. La diabetes se desarrolla con anterioridad en la mayoría de los casos y por ello es importante realizar cribados periódicos para detectar la EC.
- La relación entre Celiaquía y Diabetes tipo 1 se puede explicar en gran medida por el factor genético común que comparten. Los antígenos **HLA-DQ2 y HLA-DQ8** son los principales responsables pero aunque se encuentran en una elevada parte de la población, no es suficiente para desarrollar la patología en cuestión aunque sea necesario poseerlos en la genética.
- La autoinmunidad se encuentra estrechamente relacionada con la composición de la microbiota intestinal y con las alteraciones en ella. Por ello, todo lo que le afecte y modifique podrá estar involucrado en un proceso autoinmune. La dieta contribuye de manera notable a estas alteraciones y es crucial para intentar evitar la aparición de estas patologías.
- La exposición a ciertos factores medioambientales es crítica y se ha observado que ciertos virus (reovirus y enterovirus) también se encuentran implicados la patogénesis de la Celiaquía y Diabetes tipo 1.
- La gliadina y la exposición del intestino delgado a bacterias y virus causan un aumento de la liberación de zonulina desarrollando, en última instancia, un aumento de la permeabilidad con la correspondiente pérdida de la función de barrera intestinal. Este es el mecanismo clave para que se produzca el proceso inflamatorio y se genere autoinmunidad, siendo común en ambas enfermedades y proceso en el que deriva todos los factores ambientales anteriormente citados.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aguayo-Patrón S, Calderón de la Barca A. Old Fashioned vs. Ultra-Processed-Based Current Diets: Possible Implication in the Increased Susceptibility to Type 1 Diabetes and Celiac Disease in Childhood. *Foods* 2017;6(11):100–16.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69–82.

Balakireva A V., Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016;8(10):644–71.

Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog* 2018;14(9):1–6.

Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U GRD. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients* 2020;12(6):1832–55.

Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, Giorgio R De, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17(1):142–62.

Camarca M, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* 2012;38(1):10–7.

Chowdhury S, Chakraborty P pratim. Universal health coverage. There is more to it than meets the eye. *J Fam Med Prim Care* 2017;6(2):169–70.

Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. *Nutrients* 2015;7(10):8733–51.

Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: Clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep* 2014;14(8):517–33.

Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367(9513):847–58.

Dehner C, Fine R KM. The microbiome in systemic autoimmune disease: mechanistic insights from recent studies. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31(2):201–7.

Devendra D, Eisenbarth GS. Interferon alpha - A potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Immunol* 2004;111(3):225–33.

Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut : role of zonulin-mediated gut permeability in

the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research* 2020;9(1):1–12.

Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1258(1):25–33.

Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(38):8472–9.

Gallen I. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69–82.

Gillespie KM. Type 1 diabetes: Pathogenesis and prevention. *Cmaj* 2006;175(2):165–70.

Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr* 2020;92(5):285–92.

Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

Haak T, Götz S, Fritsche A, Füchtenbusch M, Siegmund T, Schnellbacher E, et al. Therapy of type 1 diabetes. *Diabetologie* 2019;127(1):27–38.

Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG, et al. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics* 2017;140(5):1–10.

Haupt-Jorgensen M, Holm LJ, Josefsen K, Buschard K. Possible prevention of diabetes with a gluten-free diet. *Nutrients* 2018;10(11):1746–66.

Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-free diet in celiac disease—forever and for all? *Nutrients* 2018;10(11):1796–810.

Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients* 2018a;10(7):814–23.

Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018b;17(12):1169–75.

Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, Dayal D, Kochhar R. Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: Implications in treatment. *Dig Dis* 2018;36(6):399–408.

Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease.

Gastroenterology 2015;148(6):1175–86.

Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int* 2016;2016(1):1–12.

Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease : Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients* 2018;10(8):1015–29.

Linda A DiMeglio , Carmella Evans-Molina RAO. Type 1 Diabetes. *Lancet* 2018;391(10138):2449–62.

Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(3):481–97.

Maurano F, Mazzarella G, Luongo D, Stefanile R, D’Arienzo R, Rossi M, et al. Small intestinal enteropathy in non-obese diabetic mice fed a diet containing wheat. *Diabetologia* 2005;48(1):931–7.

Moheb-Alian A, Forouzesh F, Sadeghi A, Rostami K, Aghamohammadi E, Rostami-Nejad M, et al. Contribution of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes in type one diabetes patients with/without celiac disease. *J Diabetes Complications* 2019;33(1):59–62.

Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Alvarez Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr* 2017;88(3):417–23.

Rapini N, Schiaffini R, Fierabracci A. Immunotherapy strategies for the prevention and treatment of distinct stages of type 1 diabetes: An overview. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2103–14.

Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients* 2015;7(9):7143–62.

Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Front Nutr* 2020;7(6):1–26.

Vécsei A, Amann G, Hegenbart S, Liedlgruber M, Uhl A. Automated Marsh-like classification of celiac disease in children using local texture operators. *Comput Biol Med* 2011;41(6):313–25.

Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus* 2014;23(6):518–26.

Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: Celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1165(1):195–205.

Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab* 2020;31(1):46–61.

Wood Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(5):1–14.

Yi L, Swensen AC, Qian W. Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Transl Res* 2018;201(1):13–25.

Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(7):1–9.

Zhu Y, Zhang C, Kennedy E. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diabetes* 2016;16(1):7–26.