

## ASOCIACIONES ENTRE LA CELIAQUIA Y LA DIABETES MELLITUS. LA EXPERIENCIA CUBANA.

Eduardo Cabrera Rodé<sup>1</sup>.

### INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus tipo 1 se diferencia de otras formas de los trastornos de la utilización periférica de los carbohidratos por la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina que se observa en los islotes del páncreas endocrino (Tabla 1). En la Diabetes tipo 1 se pueden reconocer las siguientes fases: Prediabetes, Presentación de la diabetes, Remisión parcial (también llamada por algunos autores “luna de miel”); y la fase de permanente insulina-dependencia.<sup>3</sup>

Tabla 1. Formas de presentación de la Diabetes mellitus.

Diabetes tipo 1	Se comprueba destrucción de las células $\beta$ : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmuno-mediada: Se reconocen autoanticuerpos contra los islotes de Langerhaans.</li> <li>• Idiopática.</li> </ul> Se produce generalmente una absoluta insulina-deficiencia.
Diabetes tipo 2	Abarca todo un rango posible de presentaciones, desde una insulinoresistencia con relativa insulino-deficiencia, hasta la insulinoresistencia por defecto secretor.
Diabetes gestacional	Observada solamente durante el embarazo El término del mismo va seguido de normalización de las cifras séricas de glucosa.
Otros tipos específicos de diabetes	Cuadros de mala utilización periférica de los carbohidratos no incluidos en las anteriores categorías.

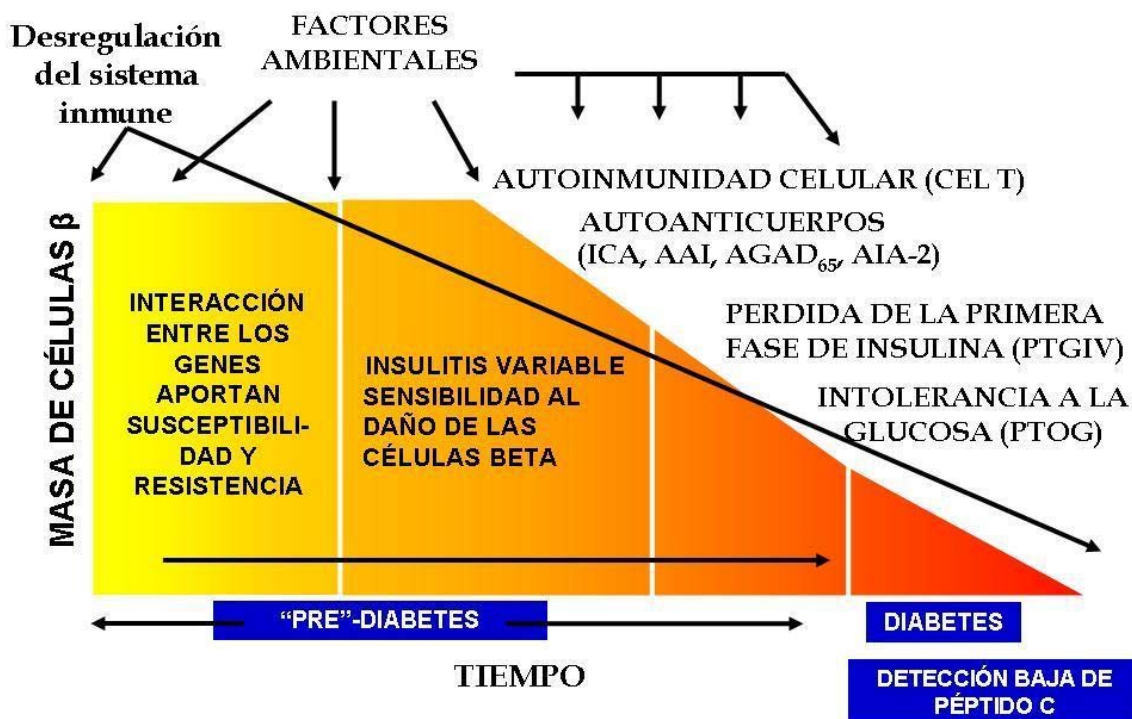
Referencias: [1 – 2].

La Figura 1 muestra el estado actual del conocimiento de las causas de, y la secuencia de eventos en, la Diabetes tipo 1. En un individuo susceptible genéticamente, la conjunción de factores ambientales, la desregulación del sistema inmune, y la pérdida de la capacidad del organismo de distinguir “lo propio” de “lo no propio” desencadena una insulinitis, con daño de las células  $\beta$ , y afectación de la producción de insulina. En estas etapas iniciales es poco probable observar cambios significativos en la respuesta del sujeto a una carga de Dextrosa. A medida que avanza el daño celular, se observa la pérdida de la primera fase de la producción de insulina. Finalmente, cuando el daño celular ha resultado en una disminución del número de células  $\beta$  por

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana. Cuba.

debajo de un valor crítico, es cuando se comprueba una incapacidad del organismo para producir insulina, y de esta manera, disponer eficazmente de una carga especificada de azúcares.

Figura 1. Historia natural de la Diabetes tipo 1.



Referencias: [4 – 5].

Se han establecido algunos de los factores ambientales involucrados en la génesis de la Diabetes tipo 1. Entre ellos, se pueden citar los factores nutricionales, las infecciones virales, las normas de higiene personal, las vacunaciones, el uso de drogas y otras sustancias químicas, los disruptores endocrinos, factores psicológicos, y factores de riesgo pre- y perinatales. Los factores enumerados pudieran actuar por separado, pero lo más probable es que lo hagan en forma combinada.

### *El sistema HLA en la Diabetes tipo 1.*

Como quiera que se menciona que la susceptibilidad genética es un factor importante en la aparición de la Diabetes tipo 1, los esfuerzos de los investigadores se han dirigido a identificar cuáles pueden ser los haplotipos HLA asociados a un riesgo incrementado de padecer esta enfermedad. La Tabla 2 muestra los resultados de tales esfuerzos, en este caso, para poblaciones de origen caucásico. De forma interesante, se ha descrito la ocurrencia de estos haplotipos en

enfermos en los que concurren la Diabetes tipo 1 y la Enfermedad celíaca.<sup>6</sup> Se hace notar que también se han reportado haplotipos HLA que parecen conferir protección ante la ocurrencia de la Diabetes tipo 1.

Tabla 2. Haplotipos HLA relacionados con la aparición de la Diabetes tipo 1.

HLA-DR	DQA1	DQB1	DRB1
Alto riesgo			
DR3	0501	0201	0301
DR4	0301	0302	0401
DR4	0301	0302	0405
Riesgo moderado			
DR2	0102	0502	1601
DR4	0301	0302	0402
DR4	0301	0302	0404
DR8	0401	0402	0801
DR9	0301	0303	0901
Neutrales			
DR2	0103	0601	1502
DR4	0301	0302	0403
DR4	0301	0301	0401
DR4	0301	0303	0401
DR7	0201	0201	0701
Protección fuerte			
DR2	0102	0602	1501
DR6	0101	0503	1401
DR7	0201	0303	0701

### *Autoanticuerpos en la Diabetes tipo 1.*

La insulinitis autoinmune descrita en la Diabetes tipo 1 podría ser descrita mediante diferentes autoanticuerpos. Algunos de ellos se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Autoanticuerpos relacionados con la Diabetes mellitus tipo 1.

Autoanticuerpo	Antígenos	Método de ensayo
ICA	Gangliósido GM2-1 GAD ICA512/IA2 Insulina Otros (?)	Inmunofluorescencia estandarizado
Anti-insulina	Insulina	Radioisotópico estandarizado ( <sup>125</sup> I-Insulina)
Anti-GAD	Descarboxilasa del ácido glutámico	Radioisotópico estandarizado ( <sup>35</sup> S, <sup>3</sup> H o <sup>125</sup> I-GAD65)
Anti-IA2	Tirosina fosfatasa	Radioisotópico estandarizado ( <sup>35</sup> S, <sup>3</sup> H o <sup>125</sup> I-IA2)
Anti-ZnT8	Transportador del catión zinc	Radioisotópico estandarizado ( <sup>35</sup> S-ZnT8)

La Tabla 3 muestra la prevalencia de tales autoanticuerpos en sujetos sanos, diabéticos tipo 1 y familiares de primer grado de los pacientes.

Tabla 3. Frecuencia de ocurrencia de autoanticuerpos en la Diabetes mellitus tipo 1.

	Población normal	Familiares	Pacientes
ICA	< 1.6%	1 – 12%	70 – 90%
AAI	< 4.0%	1.5 – 7.0%	20 – 80%
		Depende de la edad	Depende de la edad
AGAD	< 3.0%	5 – 13%	50 – 80%
AIA-2	< 2.0%	1.5 – 5.3%	50 – 75%
AZnT8	0%	De Primer grado: 36.8%	63%
		Otros: 7.3%	

### *Autoanticuerpos anti-tiroideos, anti-transglutaminasa (y otros) en la Diabetes mellitus tipo 1.*

La realización de la Diabetes tipo 1 como una enfermedad autoinmune ha conllevado a la búsqueda, identificación y caracterización de autoanticuerpos circulantes en estos enfermos diferentes de los descritos en relación con la enfermedad. En efecto, se han descrito autoanticuerpos anti-adrenocortical (ACA), anti-endomisio (EMA), anti-células parietales (PCA), anti-tiroglobulina (Tg-AB), y anti-peroxidasa tiroidea (TPO-AB) en muestras de sangre de diabéticos tipo 1 en concentraciones superiores a las que se podrían observar en sujetos controles. Estos hallazgos son similares a los reportados para enfermos celíacos.<sup>7</sup> Adicionalmente, otro estudio reveló una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes tanto entre los diabéticos tipo 1 que mostraran anticuerpos EMA, como aquellos familiares de primer grado que también exhibieran positividad para tales anticuerpos.<sup>8</sup>

En Cuba se han conducido estudios para evaluar estas asociaciones. La prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa (ATTGt) en los pacientes diabéticos tipo 1 fue del 6.7%.<sup>9</sup> En la Tabla 4 muestran las frecuencias de ocurrencia de autoanticuerpos TPO-AB y ATTGt en familiares de primer grado de diabéticos tipo 1. Fue llamativo que el 7.7% de ellos expresara ambos anticuerpos al mismo tiempo.

Tabla 4. Frecuencia de ocurrencia de autoanticuerpos en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 1. Se muestran el número y (entre corchetes) el porcentaje de sujetos que mostraron uno u otro anticuerpo.

Anticuerpos TPO-AB	8 [6.1]
Anticuerpos ATTGt	3 [2.3]
Ambos anticuerpos	10 [7.7]

Tamaño de la serie: 130.

En vista de la estrecha asociación entre la Diabetes tipo 1 y la Enfermedad celíaca, se ha decidido buscar casos de celiaquía entre los diabéticos tipo 1. La Tabla 5 muestra el comportamiento del diagnóstico de la EC en 300 diabéticos tipo 1 en diferentes momentos de la enfermedad de base. La EC se presentó en casi la décima parte de los pacientes estudiados.

Tabla 5. Diagnóstico de Enfermedad celíaca en diabéticos tipo 1.

	Número, %
Al diagnóstico	2 (0.7)
1 Año	10 (3.3)
2 Años	5 (1.7)
3 años	1 (0.3)
5 años	1 (0.3)
Totales	29 (9.6)

Tamaño de la serie: 300.

De la misma manera, se ha investigado la presencia de autoanticuerpos propios de la Diabetes tipo 1 en enfermos celíacos. Los anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y anti-células de los islotes (ICA) (en particular los anticuerpos dirigidos contra la proteína IA-2 parecida a la fosfatasa de la tirosina) son considerados como marcadores predictores de la futura aparición de Diabetes tipo 1 en un paciente celíaco. En un estudio prospectivo realizado con 90 enfermos celíacos, al menos uno de los anticuerpos descritos en relación con la Diabetes tipo 1 se presentó en el 11.1% de ellos en el momento del diagnóstico. De forma interesante, estos anticuerpos desaparecieron después de 12 meses de una “Dieta Libre-de-Gluten”.<sup>10-11</sup>

En una investigación realizada en nuestros laboratorios, se determinaron los anticuerpos ICA y GAD en sujetos celíacos, familiares de primer grado y controles. La Tabla 6 muestra los resultados obtenidos. Los anticuerpos ICA se presentaron en el 26.6% de los sujetos celíacos, y el 15.4% de los familiares de primer grado, respectivamente (ambos hallazgos:  $p < 0.05$  respecto de los controles). Por su parte, los anticuerpos GAD ocurrieron en el 33.3% de los celíacos, y el 10.3% de los familiares de primer grado, respectivamente (ambos hallazgos:  $p < 0.05$  respecto de los controles).

Tabla 6. Anticuerpos asociados a la Diabetes tipo 1 en celíacos, FPG familiares de primer grado, y controles.

Grupo	Totales	ICA	GAD
		Número, %	Número, %
Celíacos	15	4 (26.6) ¶	5 (33.3) ¶
FPG	39	6 (15.4) ¶	4 (10.3) ¶
Controles	60	0 (0.0)	1 (1.7)

Leyenda: ICA: Anticuerpos anti-islotes. GAD: Anticuerpos anti-Descarboxilasa del ácido glutámico.

También nuestros laboratorios han registrado la presencia de anticuerpos anti-gliadina (AGA) y ATTGt en 99 diabéticos tipo 2, y 43 sujetos portadores de la Diabetes autoinmune del Adulto (LADA de las siglas en inglés). La frecuencia de tales autoanticuerpos fue similar en ambas subpoblaciones. Estos anticuerpos fueron más frecuentes entre los diabéticos tipo 2 con un IMC  $\leq 25 \text{ Kg.m}^{-2}$  (datos no mostrados).

La Tabla 7 muestra la distribución de los alelos DQ2 involucrados en la susceptibilidad genética a la Enfermedad celíaca, tal y como ha sido reportada por nuestros laboratorios en 15 celíacos, 39 familiares de primer grado, y 60 controles. Tales alelos se presentaron en el 100% de los celíacos, y el 38.5% de los familiares de primer grado, respectivamente.

Tabla 7. Distribución de los alelos DQ2 en sujetos celíacos y familiares de primer grado.

Grupo	Totales	Alelos DQ2
		Número, %
Celíacos	15	15 (100.0)
FPG	39	15 (38.5)
Controles	60	12 (20.0)

Finalmente, la Tabla 8 muestra la ocurrencia de los alelos HLA-DQ2 tanto en sujetos celíacos como familiares de primer grado que expresaron los autoanticuerpos asociados a la Diabetes tipo 1. Llamó la atención que el alelo DQ2 se encontrara en el 100% de los sujetos ICA- y GAD-positivos.

Tabla 8. Ocurrencia de los alelos HLA-DQ2 según la presencia de los autoanticuerpos asociados a la Diabetes tipo 1. Los autoanticuerpos se determinaron tanto en sujetos celíacos como familiares de primer grado.

Autoanticuerpo	Número de casos	HLA-DQ2
		Número de hallazgos [%]
ICA+	10	10 [100.0] <sup>β</sup>
ICA-	44	20 [45.4]
GAD+	9	9 [100.0] <sup>¶</sup>
GAD-	45	21 [46.6]
ICA+ ∪ GAD+	13	13 [100.0] <sup>¥</sup>
ICA- ∩ GAD-	41	17 [41.4]

Leyenda: “∩” = “y/o”. “∪”: “y”. ICA: Autoanticuerpos anti-isletos. GAD: Autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico.

<sup>β</sup> p = 0.0013 ICA+ vs. ICA-

<sup>¶</sup> p = 0.0029 ICA+ vs. ICA-

<sup>¥</sup> p = 0.0002 ICA+ ∪ GAD+ vs. ICA- ∩ GAD-

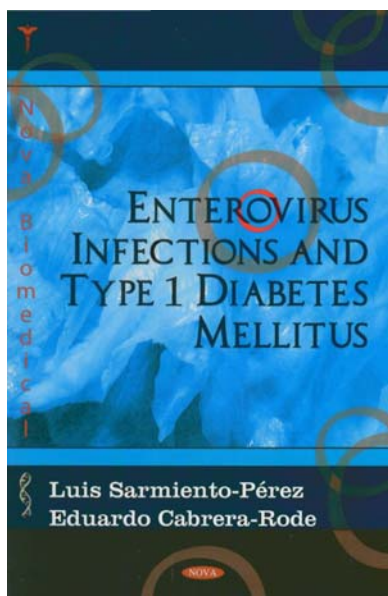
### ***Infecciones en la Diabetes tipo 1.***

La pregunta ha estado en pie por mucho tiempo: ¿qué evento puede hacer que un individuo susceptible genéticamente desarrolle la Diabetes mellitus? En tal sentido, se le ha dedicado mucha atención al papel de agentes patógenos, particularmente virus, en la expresión de la enfermedad diabética autoinmune.<sup>12</sup> El debut de la enfermedad muchas veces se traza hasta un evento cataclísmico relacionado con una infección por un virus específico, tales como adenovirus del tipo 12, y el virus de la hepatitis C.<sup>13</sup> De esta manera, los agentes patógenos

podrían impactar determinadamente sobre el riesgo de un individuo susceptible genéticamente que porta los alelos HLA DQ2/DQ8 de desarrollar una Diabetes mellitus tipo 1.

La ocasión es propicia para llamar la atención sobre el libro “Enterovirus infections and type 1 Diabetes mellitus” (Novascience Publishers, ISBN 1-60021-339-1), que, en 4 capítulos, reúne la experiencia acumulada por nuestros laboratorios en el estudio del vínculo infección por virus-riesgo de ocurrencia de enfermedad celíaca (Figura 2).

Figura 2. Portada del libro “Enterovirus infections and type 1 Diabetes mellitus” (Novascience Publishers, ISBN 1-60021-339-1).



Capítulo 1. Diabetes tipo 1. Eduardo Cabrera Rode.  
 Capítulo 2. Infecciones por enterovirus humanos. Luis Sarmiento Pérez.  
 Capítulo 3. Diabetes tipo 1 inducida por enterovirus. Luis Sarmiento Pérez.  
 Capítulo 4. Nuestra contribución a la asociación entre las infecciones por enterovirus y la Diabetes tipo 1. Eduardo Cabrera Rode & Luis Sarmiento Pérez.

### ***Estrategias de intervención primaria en la Diabetes mellitus.***

Lo considerado hasta aquí permite discurrir sobre estrategias de intervención primaria en la prevención de la Diabetes mellitus tipo 1. Se hace imperativo en los individuos genéticamente susceptibles la realización de cambios en los hábitos nutricionales, junto con la identificación primero, y la eliminación después, de aquellos nutrientes capaces de dañar las células  $\beta$  productoras de insulina. Se recomienda la práctica regular de ejercicio físico, o en su lugar, incrementar moderadamente la actividad física cotidiana. El afrontamiento adecuado de las situaciones de estrés en los distintos ámbitos de la vida individual y familiar es importante, además del abandono de hábitos tóxicos, como el alcoholismo, el tabaquismo y la drogadicción.

La vacunación contra virus asociados a la Diabetes tipo 1 también puede constituirse en una estrategia eficaz de prevención, a fin de proteger al individuo susceptible genéticamente del ataque de los virus que causan parotiditis/sarampión/rubéola, así como enterovirus especificados del tipo Coxsackie A y B. Sin embargo, aún no se cuenta con vacunas efectivas contra los enterovirus de los tipos ECHO 4, 16 y 30, que han sido involucrados en la génesis de la Diabetes tipo 1.

## CONCLUSIONES

La Diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune, que produce daño progresivo e irreversible de las células  $\beta$  productoras de insulina de los islotes de Langerhaans, y que obliga a la administración exógena de insulina para el correcto aprovechamiento periférico de los azúcares. Numerosos autoanticuerpos asociados a la insulinitis autoinmune han sido descritos, siendo los ICA y los GAD los más estudiados hasta la fecha. La Diabetes tipo 1 ocurre en individuos susceptibles genéticamente, y los haplotipos HLA involucrados han sido identificados. La Diabetes tipo 1 puede asociarse con otras autoinmunidades, destacándose de entre ellas la Enfermedad celíaca. Los autoanticuerpos asociados a la Enfermedad celíaca son útiles para el diagnóstico de esta afección en los diabéticos tipo 1, y la predicción futura de la misma en los familiares de primer grado de tales enfermos; así como un indicador de la presencia de EC en diabéticos tipo 2, y en consecuencia, un aviso de la necesidad temprana de implementar una “dieta-libre-de-gluten”. Los autoanticuerpos anti-transglutaminasa pueden ser prevalentes en celíacos y los familiares de primer grado. Una exposición prolongada al gluten incrementa el riesgo de aparición de enfermedades autoinmunes en enfermos celíacos. La adherencia a una “dieta-libre-de-gluten” reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune, y la expresión de autoanticuerpos relacionados. Varios autoanticuerpos reflejan la cuantía del daño sufrido por la mucosa intestinal, y desaparecen por completo tras una “dieta-libre-de-gluten”. La transglutaminasa tisular puede jugar un papel en el desarrollo de los autoanticuerpos descritos en otras enfermedades autoinmunes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S43-S48.
3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 Definition, epidemiology and classification. *Pediatric Diabetes* 2006;7:343-51.
4. Schatz D, Krischer J, She JX. To screen or not to screen for pre-type 1 diabetes? *Hormone Research* 2002;57(Suppl 1):12-7.
5. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Amer* 2005;52:1553-78.
6. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jonsson B, Neiderud J, Jonsson B, *et al.* Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008;9(Part II):354-9.
7. Frohlich-Reiterer E, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, *et al.* Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:546-53.
8. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87:495-9.
9. Galván JA, Cabrera Rode E, Molina G, Díaz Horta O, Palenzuela DO, Novoa LI, Martínez L, Díaz A, González P. Celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetes patients in Cuba. *Biología Aplicada* 2008;25:47-50.



10. Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2007;6: 559-65.
11. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
12. Hintermann and Christen. Viral infections- A Cure for Type 1 Diabetes. *Current Medical Chemistry* 2007;14:2048-52.
13. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8:316-9.