

Enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1: relación y diagnóstico

Celiac disease and type 2 diabetes mellitus: relationship and diagnosis

Linette Carvajal Gómez¹, Jimena Vargas Chaves¹, Mariana Roldán Ocampo, Isabel Pizarro Díaz¹, Jimena Mayorga Villegas¹, Luz María Chacón Jiménez²

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

²Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Correspondencia: luz.chacon@ucr.ac.cr

Recibido: 09/03/2021; aceptado para publicación: 26/08/2021.

Resumen

La enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 1 pueden desarrollarse de manera concomitante en pacientes genéticamente predispuestos. La enfermedad celíaca es considerada una afección crónica causada por una reacción inmune mediada por células T contra el gluten de la dieta, y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos. Por otro lado, la diabetes mellitus tipo 1 es un trastorno crónico-degenerativo que presenta hiperglicemia crónica acompañada de un deterioro en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Muchas veces, la celiaquía puede pasar desapercibida, y se ha documentado que el porcentaje de pacientes que presentan ambas enfermedades es alto, lo cual es relevante ya que el padecer ambas enfermedades puede generar la aparición de diversas complicaciones secundarias que a la postre podrían afectar la calidad de vida del paciente. Por esta razón, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de sistematizar el conocimiento existente, hasta el momento, sobre ambas. Su interrelación está dada principalmente por los genes HLA clase II DQ2 o DQ8. En cuanto a su diagnóstico, si se utiliza lo documentado en diferentes estudios e investigaciones, se propone un algoritmo diagnóstico basado en pruebas serológicas, detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) y biopsias de intestino delgado en caso de obtener resultados positivos. En general, se recomienda una detección temprana de ambas enfermedades con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y evitar complicaciones clínicas.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo I, diagnóstico, enfermedad autoinmune, enfermedad celíaca, gluten

Abstract

Celiac disease and type 1 diabetes mellitus can develop concomitantly in genetically predisposed patients. Celiac disease is considered a chronic condition caused by a T-cell-mediated immune reaction against dietary gluten, and is characterized by the presence of

autoantibodies. On the other hand, type 1 diabetes mellitus is a chronic degenerative disorder that presents chronic hyperglycemia accompanied by impaired carbohydrate, lipid and protein metabolism. Celiac disease can often go unnoticed, and it has been documented that the percentage of patients with both diseases is high, which is relevant since suffering from both diseases can generate the appearance of various secondary complications that could ultimately affect the patient's quality of life. For this reason, a literature review was carried out with the aim of systematizing the existing knowledge to date on both issues. Their interrelation is mainly given by the HLA class II DQ2 and/or DQ8 genes. Regarding their diagnosis, using what is documented in the literature, a diagnostic algorithm based on serological tests, detection of gluten immunogenic peptides (GIP) and small bowel biopsies in case of positive results is proposed. In general, early detection of both diseases is recommended in order to improve the patient's quality of life and avoid clinical complications.

Keywords

Diabetes mellitus type 1, diagnosis, autoimmune disease, celiac disease, gluten.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es considerada una afección crónica y autoinmune en la cual se ven afectados diversos órganos, y se inicia por el intestino. Dicha afección se origina por intolerancia al gluten, más específicamente, a ciertas proteínas, principalmente la gliadina y otras proteínas afines como la glutenina, las cuales se encuentran en productos como avena, cebada, centeno y sus variedades. Esta intolerancia conlleva a una atrofia severa en las vellosidades del intestino, lo cual genera una malabsorción de los nutrientes en dicho sitio (1,2). Dicha intolerancia provoca una respuesta inmune anormal en la que se generan autoanticuerpos que son capaces de atacar todo el organismo, no solo el intestino. Con base en lo anterior, se ha observado que, si esta afección no es detectada y tratada adecuadamente, puede provocar severas complicaciones dentro de las que se encuentran el cáncer y enfermedades cardiovasculares (1).

La exposición de estos pacientes al gluten contribuye a una enteropatía persistente, calidad de vida reducida y a una continua manifestación de síntomas,

principalmente gastrointestinales que incluyen gases, hinchazón, calambres abdominales, dolor, deposiciones blandas, vómitos, náuseas y diarrea. De igual forma, los pacientes pueden llegar a presentar síntomas no gastrointestinales como dolor de cabeza, cansancio, retraso del crecimiento, alteraciones del carácter, entre otras (3,4). Lo más recomendado en estos pacientes es una dieta sin gluten de por vida. Sin embargo, en algunos casos existe persistencia de la sintomatología a pesar de la restricción alimentaria (5).

La EC afecta principalmente a personas de etnia blanca, su incidencia es de hasta cinco veces más alta en niños que en adultos, y posee mayor frecuencia en mujeres, con una relación 2:1, aunado a que posee un carácter hereditario. Se estima que la celiacía no es diagnosticada en un 90% de las personas que la padecen, lo que indica que la forma sin sintomatología es la clásica (4,6).

Por su parte, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune de carácter crónico que se caracteriza por presentar un aumento de la glicemia y una deficiencia de la insulina debido a la pérdida de las células β de los islotes pancreáticos. Al igual que la celiacía, se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos, meses o años antes, de la aparición de los síntomas. Su etiología consiste en una combinación que incluye tanto factores ambientales como genéticos que desencadenan una respuesta autoinmune (7).

Un 10-15% de la población con diabetes presenta DM1. Esta es la forma más común en niños; su aparición ocurre principalmente entre los 12 y 14 años de edad. Además, se ha observado que aparece más temprano en niñas que en niños. Sin embargo, esta puede manifestarse en cualquier etapa de la vida. Su tasa de incidencia varía según los países; es mayor en los países escandinavos, seguidos por los países europeos, América del norte y Australia (7). Entre los síntomas que pueden presentar los pacientes con DM1, se encuentran síntomas gastrointestinales inferiores (8), así como síntomas

clásicos de la hiperglicemia como poliuria, polidipsia, pérdida de peso, dolores de cabeza, entre otros (7). Sumado a esto, se ha observado que las personas que poseen dicha afección tienen mayor riesgo de llegar a padecer depresión (9).

Los pacientes con DM1 tienen de cinco a siete veces más probabilidad de presentar la EC, esto en comparación con el resto de la población, lo cual es de especial interés clínico. Por esta razón, se recomienda realizar exámenes para descartar la celiaquía, después de ser diagnosticados con DM1, ya que esta suele desarrollarse poco tiempo después (10). Al tener este panorama como base, el objetivo planteado con esta revisión fue analizar el conocimiento existente hasta el momento sobre la EC y la DM1, enfocándose en el origen inmunológico de ambas, así como en su diagnóstico.

Generalidades inmunológicas de la celiaquía y diabetes mellitus tipo 1

Como se mencionó anteriormente, la EC es causada por una reacción inmune mediada por células T contra el gluten de la dieta en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos. El gluten es una molécula compleja compuesta de gliadina y gluteninas, ambas tóxicas para los pacientes celíacos (11). Los péptidos derivados de la gliadina son resistentes a la degradación por proteasas, lo que les permite permanecer intactos en el lumen intestinal después de la ingestión (11). Esto genera la activación de neutrófilos, macrófagos y la liberación de citoquinas proinflamatorias a causa de la activación de las células inmunes en la lámina propia del intestino. Se da el reclutamiento de linfocitos T cooperadores, entre ellos los T CD4+ 1 (Th1) y T CD4+ 17 (Th17) como parte de la respuesta adaptativa, estimulada por la presentación de antígenos en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que expresan alelos DQ2 y DQ8 (HLA DQ2 y HLA DQ8) (11,13).

La anterior activación de células T desencadena un aumento simultáneo de citoquinas, tales como interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-15 (IL-15), IL-17, IL-18, entre otras. Esto genera activación de linfocitos intraepiteliales y aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual conduce a una alteración profunda del tejido y propicia la aparición de inflamación. Estas interacciones antígeno-específicas son las que determinan la producción de anticuerpos (IgA e IgG) contra gliadina y la enzima transglutaminasa tisular (11,13).

Con respecto a la transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2, TG2), es una enzima producida principalmente por células endoteliales, fibroblásticas e inflamatorias, la cual se encarga de desaminar ciertos residuos de glutamina en los péptidos de gluten o se entrecruza con estos péptidos para formar, desde el punto de vista inmunológico, un complejo hapteno-portador (12). Los péptidos de gluten desaminados se presentan en el contexto del HLA DQ2 o HLA DQ8, mencionados anteriormente. Estos complejos son de especial importancia ya que interactúan en conjunto con la predisposición genética para provocar la respuesta de células T específicas contra el gluten desaminado (12).

Aunque la predisposición genética es necesaria, no es suficiente para desarrollar la enfermedad, por lo que también existen otros cofactores que promueven la manifestación y gravedad de la EC. Entre ellos se incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, estímulos proinflamatorios no relacionados, como las infecciones virales, y, finalmente, predisposiciones genéticas adicionales no ligadas a HLA, como polimorfismos funcionales de genes relacionados con la inflamación (12).

Por su lado, la diabetes mellitus (DM) es un trastorno crónico-degenerativo caracterizado por la presencia de hiperglicemia crónica acompañada por un deterioro en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La DM surge de una compleja interacción entre factores genéticos, inmunes o ambientales; sin embargo, a pesar de que su origen y

etiología pueden variar significativamente, siempre se incluyen defectos en la respuesta de insulina, en donde el páncreas es incapaz de producirla o produce menos de la necesaria. En general, la prevalencia mundial de DM ha aumentado de manera drástica en los últimos años; según el informe de la Federación Internacional de Diabetes del 2011, se estimaba que 366 millones de personas la padecían; para el 2030, se proyecta que el número de personas con DM aumentará a casi 522 millones; actualmente, de todos los casos de DM, menos del 10% corresponden a DM1 (14,15).

La DM1 se caracteriza por presentar un proceso autoinmune que genera la destrucción de las células β pancreáticas, lo cual puede conducir a una deficiencia absoluta de insulina. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la enzima ácido-glutámico-descarboxilasa (Anti-GAD) presente en las células β pancreáticas, contra las células de los islotes y contra la insulina; estos anticuerpos se involucran en los procesos autoinmunes que conducen a la destrucción de las células β (14). De manera concreta, la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina en el páncreas es dada por células T CD4+, T CD8+ y los macrófagos que se infiltran en los islotes. Entre otros signos inmunológicos presentes en la DM1, destacan las alteraciones de la inmunoregulación mediada por células T CD4+ (Th1) (14).

Además de la pérdida de secreción de insulina, la función de las células α pancreáticas también es anormal y se da una secreción excesiva de glucagón. Normalmente, la hiperglicemia conduce a una reducción de la liberación de glucagón; sin embargo, la hiperglicemia en pacientes con DM1 no tiene dicho efecto supresor. Esto es relevante ya que los elevados niveles de glucagón exacerban los defectos metabólicos secundarios a la deficiencia de insulina (14).

Se ha observado que el locus genético con mayor asociación a la DM1 es el HLA; particularmente, los loci HLA DQ2 y DQ8 son los determinantes más fuertes de la

susceptibilidad a padecerla e incluso, se ha demostrado que los HLA DR4 y DR3 también están asociados con esta enfermedad (16).

Relación de la celiaquía y diabetes mellitus tipo 1

Se ha documentado que quienes padecen de DM1 presentan con frecuencia la EC; esta relación se describió por primera vez a finales de la década de los años sesenta (17, 18). Incluso, han sido reportados más casos de DM1 junto con EC que casos donde solamente se presenta la EC (17). Por lo que a través de los años, se ha determinado que ambas enfermedades coexisten en cierto subconjunto de pacientes y son el resultado de una interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición ambiental (19).

Como se mencionó anteriormente, algunos genes asociados al HLA clase II son predisponentes para la aparición de ambas enfermedades, lo que se ha considerado como el principal factor que conduce a una aparición concomitante de ambas (29). El riesgo de padecer estas enfermedades incrementa en gran medida con la presencia de los alelos HLA-DQ2, HLA-DQ8, HLA-DQA1 y HLA-DQB1 (13, 25). Además, algunos genes no HLA, como el PTPN22 y el CTLA-4, se han asociado con la EC y con DM1 (13).

De este modo, la superposición en la susceptibilidad genética dada por HLA-DQ2 puede indicar que habrá una mayor prevalencia de la EC en los pacientes con DM1. Se ha observado que más del 90% de los pacientes con celiaquía expresan el haplotipo HLA-DR3/DQ2, y el 55% de las personas con DM1 también lo expresan, en comparación el resto de la población que lo expresan en menos del 25%. Además, se afirma que es importante tener en cuenta la heterocigosidad del alelo DQ8, pues es un factor de riesgo para el desarrollo de la DM1 (17).

Otro aspecto por considerar es la actividad de las células natural killer (NK), las cuales tienen funciones importantes en el sistema inmunológico innato. En un estudio realizado

en Madrid, en pacientes con EC y DM1, se observó que existen interacciones entre los receptores de células NK (KIR), los HLA clase I (KIR/HLA I) y entre ligandos de KIR y el receptor (KIRL/KIR) que predisponen el desarrollo y la coexistencia de ambas patologías (27).

Las bases moleculares de la DM1 y la EC proporcionan un conocimiento profundo de los mecanismos de dichas enfermedades ya que ambas son de trastornos poligénicos. La importancia de los factores genéticos es evidente por la agregación familiar y las tasas de concordancia que se observan en los gemelos monocigóticos (26). Comprender el vínculo que hay entre ambas enfermedades, es de suma relevancia para llevar un control adecuado de los pacientes con cualquiera de las dos afecciones (28).

Diagnóstico de la celiaquía y diabetes mellitus tipo 1

Dado que, en la EC, el intestino distal muchas veces compensa la afectación duodenal, ya que este se hace cargo de la absorción de nutrientes, los trastornos pueden no ser evidentes, lo cual propicia que la EC sea frecuentemente asintomática o con síntomas leves. Por esta razón, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica DM1 primero y después la EC. Se ha descrito que menos del 10% de pacientes con DM1 y con EC presentan síntomas gastrointestinales clásicos (20); lo usual es una sintomatología atípica (29). Se recomienda que los pacientes recién diagnosticados con DM1 se mantengan en control durante al menos seis años debido a que existe evidencia de que la enfermedad celíaca puede aparecer después de diez a quince años de ser diagnosticado con DM1 (20, 21, 29).

Para el diagnóstico de la DM1 se aplican distintas pruebas, entre ellas la prueba de glicemia en ayunas (se debe realizar dos días distintos como mínimo para corroborar el diagnóstico y debe tener un resultado ≥ 126 mg/dL), prueba aleatoria de glicemia (≥ 200

mg/dL), prueba de tolerancia de glucosa por administración vía oral (después de 2 horas ≥ 200 mg/dL) y hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$) (14, 30).

Otros aspectos clínicos esenciales que ayudan a definir el diagnóstico de DM1 son la presencia de polidipsia, poliuria, pérdida de peso o índice de masa corporal ($< 25 \text{ kg/m}^2$), cetosis, cetonuria y la aparición rápida de síntomas en menores de 50 años. Además, en este cuadro es frecuente encontrar anticuerpos contra células de los islotes circulantes (19). El 85% de los pacientes con DM1 tienen estos anticuerpos y la mayoría también presentan anticuerpos antiinsulina detectables, incluso antes de recibir la terapia con esta (14, 31). En la figura 1, se resume el algoritmo diagnóstico de la DM1 más aceptado.

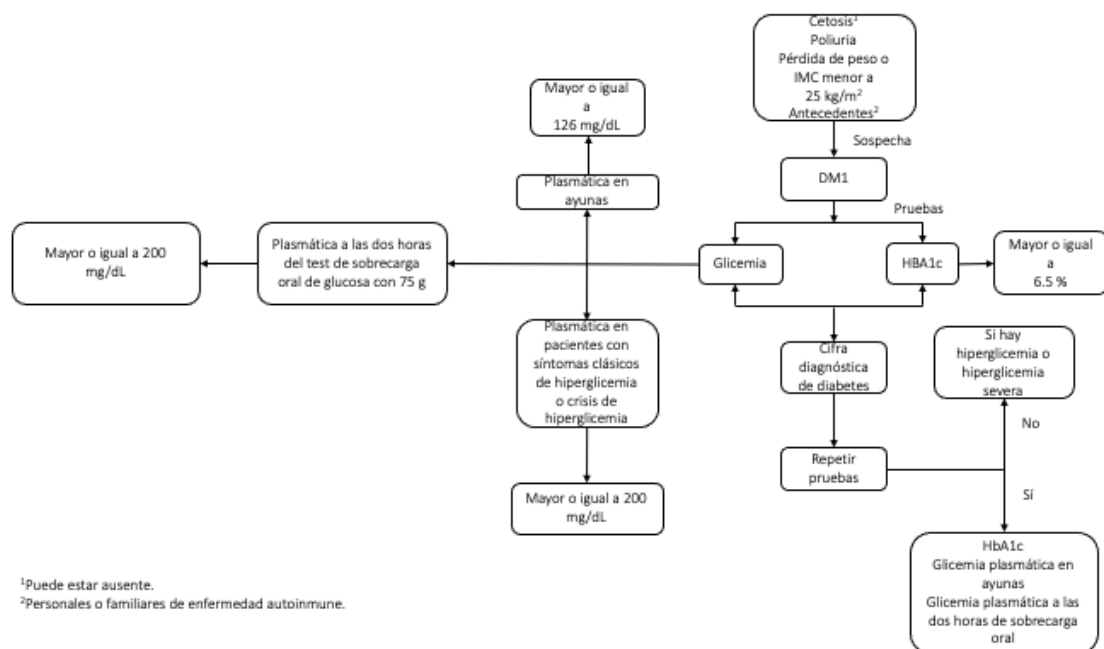


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de DM1 recomendado. Fuente: elaboración propia

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad no se cuenta con un régimen óptimo que determine con cuánta frecuencia es apropiado realizar exámenes para la detección de celiaquía en pacientes con DM1 (20, 32). Varios estudios han demostrado que el riesgo de padecer EC es mayor durante el primer año de haber diagnosticado al paciente con

DM1. Por eso, se recomienda que se realicen exámenes de detección de EC al primer, segundo y quinto año aproximadamente desde que se diagnostica la DM1 (21, 29).

Algunas manifestaciones clásicas de la celiaquía son: deficiencias nutricionales (la cual puede ser selectiva para hierro o vitamina D), osteopenia/osteoporosis y en casos extremos linfomas o carcinoma intestinal. Con la sospecha de EC se recomienda realizar de forma concomitante pruebas serológicas para determinar el nivel sérico total de IgA y establecer si hay deficiencia o no de esta junto con la identificación del HLA, la cual se puede realizar por medio de reacción en cadena de la polimerasa (31, 32, 34). Los anticuerpos son de particular importancia ya que son capaces de formar inmunocomplejos que pueden desencadenar una inflamación local o sistémica; en este caso, se trataría de una inflamación a nivel intestinal (34). Los principales anticuerpos a determinar son los antitransaminasa tisular (TG-IgA) y los antipéptido deaminado de gliadina (DPG) (35).

Es importante resaltar que para la ejecución de todas las pruebas que serán descritas a continuación se recomienda someter al paciente a una dieta alta en gluten para aumentar la sensibilidad de la prueba y así obtener resultados más evidentes. Sin embargo, si el paciente lleva menos de un mes en una dieta libre de gluten, el rendimiento de las pruebas aún es razonable para detectar la enfermedad. En el caso de pacientes que son poco sensibles al gluten, se recomienda el consumo de una dosis diaria de tres gramos durante seis semanas, y esto es suficiente para poder detectar la celiaquía (13, 36).

Dado que la deficiencia selectiva de IgA es una patología relativamente común, el diagnóstico debe diferenciarse entre los pacientes que padecen esta deficiencia de los que no. En pacientes sin deficiencia de IgA, se recomienda realizar pruebas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, por sus siglas en inglés) para la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de IgA (tTG-IgA); esta tiene una sensibilidad y especificidad del 98%, por lo que es el marcador recomendado para detectar la EC (13,

36). El marcador más novedoso es el anticuerpo antigliadina deaminado (anti-DPG), el cual se puede detectar por medio de ELISA en ensayos de IgA y de IgG (36). En caso de obtener resultados dudosos, para poder afirmar que el paciente presenta celiacía, se realiza la prueba de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos de tipo IgA antiendomiso (IgA-EMA), la cual se considera la prueba más precisa para el diagnóstico de dicha enfermedad (especificidad superior al 99%). Sin embargo, esta no es muy accesible ya que es engorrosa, implica un mayor costo y es de interpretación subjetiva. Por lo tanto, la herramienta de detección más aceptada es la de tTG-IgA (13, 32).

En caso de que el paciente presente deficiencia de IgA o concentraciones muy bajas de esta, se deben utilizar anticuerpos específicos de la EC de clase IgG. Se deben realizar pruebas de ELISA para la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de inmunoglobulina G (tTG-IgG), antipéptidos de DPG (IgG anti-DPG) o anticuerpos antiendomisiales (IgG-EMA) (32, 36). La prueba de tTG-IgG es poco precisa (del 30% al 70%) (36), por lo que una alternativa es el análisis de IgG antigliadina desaminasa (AGA-IgG), la cual es una prueba más específica y sensible porque es capaz de discriminar falsos negativos y falsos positivos (13).

Los anticuerpos antes citados son evaluados porque se consideran biomarcadores específicos para esta enfermedad. Si se obtuviera un resultado negativo en las pruebas serológicas, se recomienda repetir las de dos a seis semanas después, ya que puede ocurrir una manifestación tardía (36). Esto sucede debido a que dichos anticuerpos se pueden depositar en la mucosa del intestino delgado, incluso antes de que puedan ser detectados en sangre (37). Una vez efectuadas las pruebas y que estas den un resultado positivo, se procede a realizar una biopsia en intestino delgado para confirmar el diagnóstico. Se recomienda utilizar la clasificación de Marsh-Obenhuber ya que esta permite registrar desde una mucosa normal hasta una hipoplásica (13, 38). A grandes rasgos, la

clasificación de Marsh-Obenhuber permite identificar seis categorías de lesiones intestinales: la lesión más benigna es la tipo 1 donde se observa la vellosidad y la arquitectura de la cripta normal con ≥ 30 LIEs/100 enterocitos (LIEs, linfocitos intraepiteliales), la tipo 2 presenta arquitectura de la vellosidad normal, hiperplasia de la cripta y ≥ 30 LIEs/100 enterocitos. La tipo 3 presenta tres subcategorías que van desde atrofia parcial de la vellosidad hasta atrofia completa de esta; por último, en la tipo 4, se observa una lesión atrófica hipoplásica con solo pocas criptas y el recuento de LIEs es cercano a lo normal (39).

Una vez diagnosticada la EC, se recomienda llevar a cabo pruebas serológicas de seguimiento a los tres a seis meses y luego anualmente (36). Si el paciente tiene familiares de primer grado, especialmente hermanos con EC, el riesgo de padecerla aumenta considerablemente. Por lo que se recomienda realizar una biopsia duodenal, incluso si después de haber realizado el esquema de pruebas serológicas, se obtuvo resultados negativos. También se han presentado casos de pacientes con prueba serológica positiva, y que en efecto tienen celiacía, pero su mucosa intestinal no presenta lesiones hasta tiempo después (40). Si se considera la genética similar que se presenta en la familia, la prueba de HLA para determinar los alelos de riesgo no contribuye de manera importante en el diagnóstico de estos pacientes, por lo que no es necesario realizarla en estos casos (36).

Recientemente, se ha utilizado la detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) por medio de inmunocromatografía, la cual presenta una sensibilidad entre 75% y 95% con el fin de verificar la adherencia del paciente a la dieta libre de gluten. Estos consisten en fragmentos proteicos capaces de resistir la digestión, siendo así, los responsables de la principal reacción inmunológica generada por el gluten. El ensayo utiliza el anticuerpo monoclonal G12, el cual se une de forma selectiva al péptido 33-mer, que es el más tóxico

en celíacos y de forma semicuantitativa proporciona resultados positivos (más de 0,3 mcg de GIP/g de heces) o negativos (menos de 0,3 mcg de GIP/g de heces). Esta prueba permite detectar transgresiones que podrían pasar desapercibidas por serología. Resulta ventajoso que dichos péptidos puedan ser detectados tanto en orina como en heces; en estas últimas, se pueden detectar entre el segundo y séptimo día de manera precoz con un bajo consumo de gluten (41). De acuerdo con lo encontrado en diferentes estudios e investigaciones, en la figura 2, se propone un algoritmo para el diagnóstico de la EC a partir de la detección de DM1.

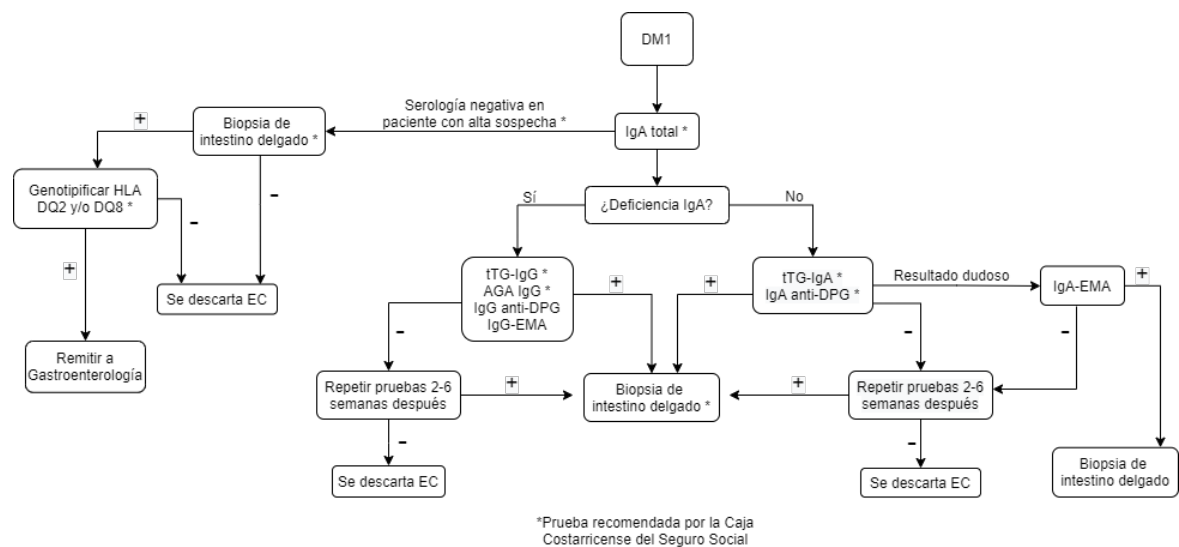


Figura 2. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de celiaquía en personas con diabetes mellitus tipo 1. Fuente: elaboración propia

Conclusiones

La EC y la DM1 comparten una base genética de riesgo, la cual corresponde a los HLA DQ2 o DQ8. Es importante tener en cuenta las complicaciones secundarias al padecer ambas enfermedades, ya que estas varían dependiendo de si la EC se diagnostica a corto o largo plazo desde que se diagnosticó la DM1. Algunas de las complicaciones que se podrían presentar son la retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, aterosclerosis

subclínica, entre otras. Por eso se recomienda diagnosticar de manera temprana ambas enfermedades, para mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones en la salud del paciente.

Referencias

1. Rodríguez A, Celada P, Bastida S, Sánchez F. Acerca de la enfermedad celíaca. Breve historia de la celiacía. *JONNPR*. 2018; 3(12): 980-997.
2. Malalgoda M, Simsek S. Celiac disease and cereal proteins. *Food Hydrocoll*. 2016; 68: 108-113.
3. Leffler D, Kelly C, Green P, Fedorak R, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015; 148(7): 1311–1319.
4. López E. La enfermedad del siglo XXI: Celiacía en el niño. *Rev Enferm CyL*. 2017; 9 (1): 46-53.
5. Laurikka P, Salmi T, Collin O, Huhtala H, Maki K, Kaukinen K, et al. Gastrointestinal Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-Term Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2016; 429(8): 2-11.
6. Jiménez M, Carvallo L, Carpena P, Hernández M, Peñas A, García R. Seguimiento de una cohorte de niños celíacos durante 22 años. *Gen*. 2017; 71(3).
7. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson B, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis*. 2017; 3(17016): 1-17.
8. Leeds J, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders D. Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018; 6: 1-8.
9. Duinkerken E, Ryan C, Schoonheim M, Barkhof F, Klein M, Moll A, et al. Subgenual Cingulate Cortex Functional Connectivity in Relation to Depressive Symptoms and Cognitive Functioning in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Psychosom Med*. 2016; 78: 740-749.
10. Villar P, Román D, González M, Hernando J, Centeno F, Villar R. Descripción de las enfermedades autoinmunes acompañantes de la diabetes mellitus tipo 1 en un área sanitaria. *Av Diabetol*. 2015; 31(1): 30-35.
11. La Rosa Hernández D, Sánchez N, Villa O, Gómez E. Inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de inmunoglobulina A en pacientes celíacos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2016; 32(3): 394-402.
12. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(12): 1169-1175.
13. 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): 7143–7162.
14. Baynes HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015; 6(5): 541.
15. Méndez A. Tratamiento de DM1 desde la perspectiva inmunológica. *Evidentia*. 2018; 4: 6-7.
16. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1. *Pediatrics*. 2013; 132(6): 1112–1122.
17. Akirov A. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *WDJ*. 2015; 6(5):707.

18. Craig M, Prinz N, Boyle C, Campbell F, Jones T, Hofer S et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*. 2017; 40(8):1034-1040.
19. Tsouka A, Mahmud F, Marcon M. Celiac Disease Alone and Associated With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):297-302.
20. Real Delor RE, Ortiz Gaona NR, Escurra Amarilla LA. Enfermedad celiaca silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Med*. 2016; 55(3): 202-210.
21. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e170–e176.
22. Álvarez-Casaño M, Alonso-Montejo M, Leiva-Gea I, Jiménez-Hinojosa J, Santos-Mata M, Macías F et al. Estudio de costes directos de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes entre 2 y 16 años en Andalucía. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(8):480-486.
23. Urizarri-Roselló G de la C, Pérez-Labrada C de la C, Delgado-Mosquera AE, Álvarez-Ferreiro R, Téllez-Velázquez DR. CELIAQUÍA, ENFERMEDAD SISTÉMICA AUTOINMUNE. En: Primer congreso virtual de ciencias básicas biomédicas en Granma. Manzanillo: 2020; 1–11.
24. Patoulias D, Keryttopoulos P. Does a gluten-free diet determine the efficacy of sotagliflozin in patients with concomitant type 1 diabetes mellitus and celiac disease? *Gastroenterol Rev*. 2018;13(3): 249-250.
25. Vyas V, Jain V. Celiac disease & type 1 diabetes mellitus: Connections & implications. *Indian J Med Res*. 2017;145(1):4-6.
26. Kaur N, Bhadada S, Minz R, Dayal D, Kochhar R. Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment. *J Dig Dis*. 2018;36(6):399-408.
27. Akar M, Patiroglu T, Sevinc E, Aslan D, Okdemir D, Kurtoglu S. Contribution of KIR (killer immunoglobulin-like receptor) genes, HLA class I ligands, and KIR/HLA class I ligand combinations on the genetic predisposition to celiac disease and coexisting celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig* . 2015; 107 (9): 1130.
28. Bell LM. Are Type 1 Diabetes and Celiac Disease Linked? *NEJM*. 2017. Recuperado de: <https://search-proquest-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/docview/1959567020?accountid=28692>
29. Doğan B, Oner C, Uygur Bayramicli O, Yorulmaz E, Feyizoglu G, Oguz A. Prevalence of celiac disease in adult type 1 patients with diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2015; 31(4).
30. García Soidán FJ, Alemán Sánchez JJ. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. 2018.
31. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): S14-S31.
32. Weiss B y Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes. *JPGN*. 2017; 64(2): 175–179.
33. Ayes BM, Zaqout EK, Yassin MM. HLA-DQ2 and -DQ8 haplotypes frequency and diagnostic utility in celiac disease patients of Gaza strip, Palestine. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):11.

34. Hansen IS, Baeten DLP, den Dunnen J. The inflammatory function of human IgA. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 76 (2019): 1041-1055.
35. Caja Costarricense del Seguro Social. Protocolo de atención clínica: atención de la persona con enfermedad celíaca. Versión 01. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. 2019.
36. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 13(8): 1396-1404.
37. Maglio M, Ziberna F, Aitoro R, Discepolo V, Lania G, Bassi V, et al. Intestinal Production of Anti-Tissue Transglutaminase 2 Antibodies in Patients with Diagnosis Other Than Celiac Disease. *Nutrients.* 2017; 9(10):1050.
38. López M, Fermoselle G, Manulak M, Sprang M, Vinuesa F, Zapata P, et al. Evaluación de la necesidad de biopsia en una población pediátrica con sospecha clínica de Celiacía. *RECYT.* 2017; 19(28): 63-69.
39. Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona: OmniaScience; 2013.
40. Ferreira S, Chamorro ME, Ortiz J, Carpinelli MM, Giménez V, Langjahr P. Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular en adultos con enfermedad celíaca y su relación con la presencia y duración de la dieta libre de gluten. *Rev Gastroenterol.* 2018; 38(3).
41. Fernández M, Díaz J, Jiménez S, Suárez M, Bousoño C. Estudio de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos. *An Pediatr.* 2020; 8.