

Diabete mellito insulino dipendente e malattia celiaca

®

Endospita

Introduzione

L'associazione tra diabete mellito insulino dipendente (IDDM) e malattia celiaca (MC) è nota da molto tempo⁽¹⁾ sia nella popolazione adulta che in età pediatrica. E' possibile pensare che l'associazione tra celiachia e diabete dipenda da un comune substrato genetico. Infatti, entrambe le malattie condividono gli stessi HLA di rischio (DR3, DQ2, DQ8).

Questa interpretazione non spiega come mai nella grande maggioranza dei casi di associazione tra le due malattie, la diagnosi di celiachia venga posta dopo quella di diabete, nella maggior parte di questi soggetti si presenti con un quadro clinico atipico, caratterizzato da sintomi molto sfumati⁽²⁾ e, generalmente di tipo extraintestinale e solo il 10%, o quasi, siano identificati attraverso una sintomatologia classica⁽³⁾. Una possibile lettura di questo dato è che la celiachia misconosciuta, e quindi non trattata con la dieta senza glutine, sia un fattore predisponente al diabete⁽⁴⁾.

Dal momento che la MC ad espressione atipica può essere facilmente identificata mediante la determinazione degli anticorpi antigliadina (AGA), degli anticorpi antiendomio (EMA), degli anticorpi anti-reticolina (ARA)^(5,6) ed in modo più sensibile degli anti-transglutaminasi (tTG)⁽⁷⁾, queste stesse indagini sierologiche sono state applicate anche per lo screening della MC nei soggetti con IDDM⁽⁸⁻¹¹⁾.

Epidemiologia

La prima segnalazione di una possibile relazione tra IDDM e celiachia risale al 1951, quando Thompson⁽¹²⁾ rilevò tra i familiari di una casistica di celiaci una aumentata incidenza di diabete. Studi successivi hanno confermato questa associazione, riportando stime di prevalenza elevate, variabili ampiamente, in funzione delle aree geografiche in esame, delle diverse casistiche e dei tests di screening usati, dall'1 al 16.4-20% nella popolazione diabetica pediatrica e adulta^(13,14) (Tabella 1).

Tabella 1. Dati relativi alla prevalenza della MC nei bambini e negli adolescenti con IDDM.

Autore	Pazienti	Prevalenza MC (%)	Test di screening
Boudraa et al. 1996 ⁽¹⁴⁾	116	16.4	AGA e EMA
Ertekin et al. 2006 ⁽¹⁵⁾	74	13.5	tTG e Biop dig
Hansen et al. 2006 ⁽¹⁶⁾	269	12.3	tTG ed EMA
Nimri et al. 2006 ⁽¹⁷⁾	42	12	tTG ed EMA
Araujo et al. 2006 ⁽¹⁸⁾	354	10.5	AGA ed EMA
Ashabani et al. 2003 ⁽¹⁹⁾	234	10.3	AGA, tTG, ARA, EMA EMAEMA ed IgG
Serkon et al. 2002 ⁽²⁰⁾	100	6	EMA
Zbikowska-B. et al. 2006 ⁽²¹⁾	446	5.1	EMA
Sanchez-A. et al. 2005 ⁽²²⁾	281	3.9	AGA ed EMA
Bonguerra et al. 2005 ⁽²³⁾	348	2.3	tTG ed EMA

Patogenesi

Diversi studi compiuti su popolazioni differenti hanno cercato di valutare l'associazione tra malattia celiaca e IDDM. E' risultata un'alta prevalenza della malattia celiaca ed una maggiore predisposizione a sviluppare la malattia in pazienti con diabete ad esordio precoce.

E' vero anche viceversa: pazienti celiaci possono sviluppare nel tempo, soprattutto se non sottoposti a trattamento, il diabete⁽²⁴⁾.

Le due patologie hanno un comune substrato genetico dato dagli stessi HLA (DR3/DR4, DQ2 e DQ8). La predisposizione genetica determina rischio anche nei parenti di soggetti celiaci e di diabetici⁽²⁵⁾. I risultati di un recente studio in cui sono stati comparati i dati genotipici di 130 bambini diabetici affetti da celiachia e di 245 bambini caratterizzati solo da IDDM, evidenziano che il rischio di sviluppare la malattia celiaca in bambini con diabete di tipo 1 è significativamente modificata sia dalla presenza di HLA-DQB1*02-DQA1*05 e sia da un altro gene del complesso maggiore di istocompatibilità, il TNF-308A⁽²⁶⁾.

Diabete mellito insulino dipendente e malattia celiaca

Comunque, il background genetico simile non è la sola caratteristica che hanno in comune le due malattie. Si ipotizza, infatti, un ruolo causale dell'intolleranza al glutine nello sviluppare la reazione autoimmune contro il pancreas. Il glutine è ritenuto, perciò, uno dei fattori ambientali che possa influenzare il rischio di sviluppare il diabete. Quest'affermazione si basa su diverse osservazioni:

- anticorpi anti-pancreas, se presenti in pazienti celiaci, tendono a scomparire in seguito a dieta senza glutine⁽²⁷⁾;
- regioni geografiche (Giappone, Corea, Polinesia) con basso consumo di farina di grano hanno una minor incidenza di diabete⁽²⁸⁾;
- nei soggetti diabetici si assiste spesso ad una tarda positivizzazione agli anticorpi anti-tTG ad indicare l'insorgenza di un'intolleranza nei confronti del glutine.

L'identificazione di una risposta autoimmune contro la tTG a livello mucosale in soggetti diabetici costituisce quindi un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni come appunto la celiachia.

IDDM e MC: i test di screening

I test sierologici disponibili per lo screening della malattia celiaca nei pazienti con IDDM comprendono gli AGA, gli EMA, sia di classe IgA che IgG e, più recentemente gli anti-tTG, anch'essi di classe IgA ed IgG.⁽⁷⁾

In una recente pubblicazione⁽²⁹⁾, la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* ha suggerito come test di scelta per le fasi iniziali di screening della malattia quello relativo al dosaggio degli anticorpi anti-tTG, associato ad una biopsia intestinale. Tuttavia, la presenza di anticorpi anti-endomisio in pazienti con recente diagnosi di IDDM potrebbe suggerire un'alta probabilità di malattia celiaca, poiché tali anticorpi appaiono essere correlati al grado di danno mucosale⁽¹⁸⁾. Inoltre, in un recente lavoro, oltre a confermare la prevalenza di malattia celiaca in pazienti affetti da IDDM con un risultato pari al 6.4% mediante uno screening relativo al dosaggio di soli anticorpi EMA di classe IgA, gli autori hanno ottenuto un valore decisamente superiore (13.8%) includendo nello screening anche il dosaggio degli anticorpi EMA di classe IgG evidenziando, quindi, l'importanza di tali isotipi per la diagnosi di MC^(30,31).

Conclusioni

Da quando lo screening sierologico è divenuto strumento comune nella pratica clinica, molti casi di malattia celiaca vengono diagnosticati entro un anno dalla comparsa del diabete mellito insulino-dipendente, anche se talvolta la positivizzazione degli anticorpi per la malattia celiaca si ha solo in un secondo momento. E' opportuno, dunque, che tutti i soggetti con IDDM, indipendentemente dalla sintomatologia presentata, vengano sottoposti al monitoraggio dei markers sierologici almeno una volta l'anno. La cura della celiachia ha, infatti, un effetto positivo⁽²²⁾ sul diabete sia perché aiuta a migliorare il controllo metabolico, ed eventualmente a ridurre il fabbisogno insulinico, sia perché aiuta a prevenire possibili complicanze "silenziose" quali l'anemia e l'osteoporosi.

Bibliografia

1. Savilahti E, Simell O, Koskies S, Riva A, Akterblom H. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986;108:690-693.
2. Brook LS. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why, and how? *Pediatrics* 2002;109:952-954.
3. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464-483.
4. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and IDDM: a causal association? *Acta Paediatr* 1995;84:1432-3.
5. Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hällström O. Seroconversion of reticulon antibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995;36:239-42.
6. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Ricci S, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by, antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995; 84: 672-6.
7. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:441-444.
8. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, et al. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1985-1989.
9. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:462-465.
10. Arato A, Korner A, Veres G, et al. Frequency of celiac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2003;162:1-5.
11. Schober EB, Bittmann G, Granditsch WD, et al. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:391-396.
12. Thompson MV. Heredity, maternal age and birth order in etiology of celiac disease. *Am J Hum Genet* 1951; 3: 159-66.
13. Holmes GKT. Celiac disease and type 1 diabetes mellitus the case for screening. *Diabet Med* 2001;18:169-177.
14. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour FZ, Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr* 1996; 412: S58-60.
15. Ertekin, Vildan MD, Ayse S, et al. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:655-657.
16. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006;29:2452-2456.
17. Nimri R, Phillip M, Shallit S. Children Diagnosed with Diabetes during Infancy Have Unique Clinical Characteristics. *Horm Res* 2006;67:263-267.
18. Araujo J, Da Silva GA, De Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006;82:210-214.
19. Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, et al. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:69-75.
20. Guvenc S, Kaymakoglu S, Gurel N, et al. The prevalence of manifest and latent celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Turk J Gastroenterol* 2002;13:103-107.
21. Zbikowska-Bojko M, Szafarska-Poplawska A, Pilecki O, et al. Selected aspects of the epidemiological analysis of celiac disease and diabetes mellitus type 1 coexistence in children and youth. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20:322-325.
22. Sanchez-Albisua I, Wolf J, Neu A, et al. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of gluten-free diet. *Diabetic Med* 2005; 22:1079-1082.
23. Bonguerra R, Ben Salem L, Chaabouni H, et al. Celiac disease in adult patients with Type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes Metab* 2005;31:83-86.
24. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and IDDM: a causal association?. *Acta Paediatr* 1995;84: 1432-1433.
25. Ide A, Eisenbarth G S. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:243-253.
26. Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, et al. Risk of celiac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA-DQB1*02-DQA1*05 and TNF-308A. *Diabetes Care* 2006;29:858-863.
27. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-265.
28. Funda D P, Kaas A, Bock T, Tlaskalova-Hogenova H, Buschard K. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:323-327.
29. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1.
30. Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, et al. Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of celiac disease in patients affected by type I diabetes mellitus. *Clin Exp Immun* 2005;142:111-5.
31. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, et al. Identification of a new coeliac disease subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J Intern Med* 2001;249:181-8.