

LINEE GUIDA  
**CELIACHIA  
E DIABETE**

a cura di

Adriana Franzese  
Italo De Vitis

Coordinatori del  
Gruppo di Studio

Gruppo di Studio

Giovanni Ghirlanda  
Silvana Salardi  
Riccardo Troncone  
Riccardo Urgesi  
Rosa Nugnes

**AiC**



Associazione  
Italiana  
Celiachia

# LA GESTIONE CLINICA DELL'ASSOCIAZIONE FRA CELIACHIA E DIABETE DI TIPO 1

## PARTE PRIMA ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI

*I. De Vitis, R. Urgesi, G. Ghirlanda,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

### 1. Epidemiologia: incidenza e prevalenza della celiachia

Lo sviluppo di tecniche diagnostiche semplici, poco costose e spesso non invasive, ha determinato un notevole cambiamento del quadro epidemiologico della malattia celiaca (CD) che è passata dall'essere considerata una patologia rara ad essere una delle malattie genetiche più frequenti in assoluto o addirittura la più comune secondo il Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>1</sup>. La prevalenza della malattia nella popolazione generale europea è di circa 1:100-130 individui<sup>2-4</sup>. Il tasso di incidenza in Italia secondo i dati dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC) è di 1/100-150 casi nella popolazione generale<sup>5</sup> con una prevalenza di 1/100<sup>6</sup> circa. Recenti studi epidemiologici<sup>7</sup> hanno documentato come la CD sia evidenziabile dall'1.5% al 10% dei soggetti affetti da Diabete mellito di tipo 1 (T1DM) e che la prevalenza media dell'associazione CD/T1DM vari tra il 4.1%<sup>8</sup> ed il 6,5%<sup>9</sup>.

### 2. Diabete tipo 1 e malattia celiaca: possibili fattori eziopatogenetici

La comparsa di questa forma particolare di diabete potrebbe essere legata alla contemporanea interazione di fattori genetici e fattori ambientali rappresentati, ad esempio, da agenti infettivi, contratti in epoca precoce, o dal precoce inserimento nella dieta di alcuni alimenti tra cui le proteine del latte o il glutine.

### 2.1. Agenti virali: quali e come agiscono.

I virus (quelli più frequentemente citati come corresponsabili dell'esordio del diabete sono Coxsackie B4, Echovirus, Rosolia, Parotite, CMV, Rotavirus) potrebbero innescare il processo autoimmune e/o precipitare l'esordio clinico della malattia agendo anche nel periodo pre/perinatale tramite:

1. il rilascio di molecole intracellulari per danno diretto alle betacellule;
2. modificazione di proteine endogene con conseguente produzione di autoantigeni;
3. induzione di una risposta immunitaria specifica;
4. incremento del livello di citochine tossiche per la beta-cellula<sup>10</sup>.

### 2.2. Fattori alimentari: che ruolo svolgono il latte vaccino ed il deficit di vitamina D?

Le proteine del latte vaccino possono fungere da trigger per il processo autoimmune. Pare infatti che il gradiente globale Nord-Sud relativo all'incidenza di T1DM possa essere correlato al consumo regionale di latte vaccino; esiste una correlazione tra aumento del rischio di T1DM ed introduzione del latte vaccino nella dieta prima del 3°-4° mese di vita; nel siero del 40-80% dei soggetti affetti da T1DM sono identificabili anticorpi diretti contro proteine del latte vaccino<sup>11</sup>. La vitamina D avrebbe un ruolo nel ridurre la proliferazione linfocitaria e la distruzione b-cellulare ad opera di citochine in modelli in vitro<sup>12</sup> ed un precoce supplemento di vitamina D durante l'infanzia, nei soggetti geneticamente predisposti all'insorgenza di T1DM, ridurrebbe il rischio di malattia<sup>11</sup>.

### 2.3 ...e IL GLUTINE?

È stato ipotizzato un ruolo causale del glutine nell'indurre la reazione autoimmunitaria contro il pancreas, ma a tal proposito i giudizi non sono unanimi. Da un lato infatti è stato evidenziato che anticorpi anti-pancreas, quando presenti in pazienti celiaci, tendono a scomparire in seguito a dieta priva di glutine; dall'altro, altri autori<sup>13</sup> negano una simile correlazione. Esistono, da ultimo, evidenze scientifiche che nei soggetti diabetici si assista spesso ad una tarda positivizzazione agli anticorpi anti-transglutaminasi ad indicare forse l'insorgenza di un'intolleranza nei confronti del glutine<sup>14</sup>. Una

possibile spiegazione di queste manifestazioni potrebbe essere che la presenza di segni di attivata immunità mucosale cellulosa mediata nell'intestino di pazienti con T1DM è coerente con una risposta T mucosale anormale al glutine. Un ulteriore dato potrebbe venire dall'osservazione della presenza di cellule T diabetogeniche, con proprietà di homing mucosale, nel sistema immunitario associato all'intestino. L'ipotesi suggerita di legame tra i due organi è che i linfociti autoreattivi infiltranti le isole pancreatiche, esprimendo recettori homing associati all'intestino, possano circolare liberamente tra pancreas e intestino. Ciò determinerebbe la produzione di autoanticorpi diretti contro le cellule beta del pancreas e l'attivazione dei cosiddetti linfociti T-citotossici direttamente coinvolti nella progressiva distruzione delle cellule pancreatiche.

### 3. Sintomi, segni e diagnosi

L'età della diagnosi della CD può essere estremamente variabile. La cosiddetta presentazione classica è caratterizzata da diarrea, steatorrea, ritardo nell'accrescimento staturponderale; pertanto la malattia viene facilmente riconosciuta già nei primi 2-3 anni di vita. Nelle forme pauci o asintomatiche la diagnosi può essere più difficoltosa e tardiva. Nel caso del T1DM l'età media al momento della diagnosi si aggira invece attorno ai 7-8 anni<sup>15-16</sup>. Nei soggetti in cui la CD sia presente contestualmente al T1DM, ma in una forma pauci o asintomatica, la sua individuazione avviene, frequentemente, nel corso degli esami di follow-up a cui vengono sottoposti, in genere con scadenza annuale, questi soggetti, ed è pertanto più tardiva, attestandosi a dopo gli 8 anni di età<sup>17</sup>. I sintomi più comunemente riportati nella maggior parte delle casistiche sono di tipo extraintestinale, in particolare la bassa statura, il ritardo nella pubertà, l'anemia, l'iposideremia e l'ipertransaminasemia. Alcuni autori ritengono che anche le alterazioni glicemiche riscontrabili in questi soggetti nelle fasi iniziali di malattia, ovvero l'alternarsi di fasi ipo ed iperglicemiche, siano da attribuire, almeno in parte, all'alterato assorbimento di nutrienti legato alla CD non trattata<sup>18</sup>.

### “HOT POINTS”

L'associazione tra T1DM e CD risulta essere una realtà da non trascurare. Resta da stabilire se esista un ruolo causale del glutine o se l'associazione è esclusivamente legata alla condivisione di fattori di rischio. L'associazione del T1DM con la forma classica di CD ne consente una diagnosi più precoce. Le forme pauci o apparentemente asintomatiche potrebbero essere individuate più facilmente in corso di programmi di screening.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Celiachia. Aspetti epidemiologici, [www.epicentro.iss.it/problemi/celiachia/epid.html](http://www.epicentro.iss.it/problemi/celiachia/epid.html).
- 2 Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Int Med* 2003; 163: 3.
- 3 Berti I. Celiachia: Epidemiologia, prevenzione, vissuto di malattia, supplemento monografico a *Medico e Bambino*, vol. 21 n. 7, settembre 2002.
- 4 Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89:165-71.
- 5 Associazione Italiana Celiachia, [www.celiachia.it](http://www.celiachia.it)
- 6 Catassi C et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 412: 29-35.1996.
- 7 Collin P, Kaukinen K, Vallmaki M, Salmi J. *Endocrinological disorders and celiac disease. Endocr Rev* 2002; 23: 464-83.
- 8 Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294-8.
- 9 Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, Cicognani A. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on antiendomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 612-4.
- 10 Plot L, Amital H, Barzilai O, Ram M, Nicola B, Shoenfeld Y. Infections may have a protective role in the etiopathogenesis of celiac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 670-4.
- 11 Merriman TR. Type 1 diabetes, the A1 milk hypothesis and vitamin D deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83: 149-56.
- 12 David P, Funda, Anne Kaas, Helena Tlaskalová-

- Hogenová, Karsten Buschard. *Gluten-free but also gluten enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type I diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews Volume 24, Issue 1, Date: January 2008, Pages: 59-63*
- 13 Hummel et al. *Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high – risk subjects. Diabetes Care 2002; 25:1111-6.*
- 14 Schuppan D. *Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology 2000; 119: 234-42.*
- 15 Iafusco D, Rea F, Prisco F. *Hypoglycemia and reduction of insuline requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. Diabetes Care 2000; 23: 712-3.*
- 16 Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, Franzese A. *Severe Clinical onset and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with celiac disease diagnosed before diabetes mellitus. Dietologia 2002; 45: 1719-22.*
- 17 Franzese, A, Lombardi F, Valerio G, Spagnuolo M. *Update on celiac disease and type I diabetes mellitus in childhood. J Pediatr Endocr Metab 2007; 20: 1257-64.*
- 18 Kaspers R, Kordonouri O, Schober E, Graber E, Hauffa BP, Holl R. *Anthropometry, metabolic control and thyroid autoimmunity in type I diabetes with celiac disease: a multicenter survey. J Pediatr 2004; 145: 790-5.*

## PARTE SECONDA LO SCREENING DELLA CD NEL T1DM

Silvana Salarì, *Clinica Pediatrica, Università di Bologna;*  
Riccardo Troncone, *Dipartimento di Pediatria, Università  
"Federico II" di Napoli*

### 1. Perché eseguire lo screening

Circa la necessità di eseguire lo screening per la celiachia nei pazienti con diabete mellito di tipo primo (DM1), non tutti i pareri sono univoci. La maggior parte degli autori è favorevole<sup>1</sup>; ce ne sono tuttavia alcuni dubbiosi<sup>2-3</sup> o francamente contrari<sup>4-5-6</sup>. Tra i vantaggi riconosciuti allo screening della celiachia nei pazienti diabetici, quello principale è certamente di ordine nutrizionale, anche per le forme subcliniche<sup>7-8</sup>, soprattutto per quanto attiene al malassorbimento di vitamina D e calcio<sup>9-11</sup>

con conseguente demineralizzazione ossea, osteoporosi e aumentato rischio di fratture prima dei 50 anni<sup>12</sup>. In particolare, i pazienti con entrambe le patologie, ma con scarsa aderenza alla dieta aglutinata, presentano una più alta prevalenza di osteopenia<sup>13</sup>, in quanto le alterazioni del metabolismo osseo dovute alla malattia celiaca si sommano a quelle già presenti a causa del diabete. L'ottimizzazione del controllo glicemico ed anche la dieta priva di glutine possono prevenire l'osteopenia<sup>13</sup>. Inoltre è stato dimostrato un beneficio della dieta aglutinata in pazienti diabetici con sierologia per la celiachia risultata positiva allo screening, in termini di parametri ematologici ed auxologici<sup>14</sup>. Per quanto riguarda il rischio di sviluppare neoplasie, questo, seppur presente nei pazienti celiaci non trattati indipendentemente dalla presenza concomitante di diabete, è stato oggi ridimensionato rispetto al passato. Per quanto riguarda infine i vantaggi dello screening sul controllo metabolico del diabete, non vi è un'evidenza condivisa in letteratura. Mentre c'è sufficiente accordo sul fatto che questo non viene influenzato dalla dieta senza glutine<sup>15-16</sup>, restano dubbi sul fatto che gli episodi ipoglicemici siano aumentati nei mesi precedenti la diagnosi di celiachia<sup>17-18</sup>. In conclusione, nonostante vi siano pareri dubbiosi o non favorevoli (per il carico psicologico cui vengono sottoposti pazienti già affetti da una patologia cronica, per la scarsa aderenza alla dieta aglutinata nei soggetti asintomatici risultati positivi allo screening), lo screening per la celiachia viene incoraggiato in tutti i pazienti con diagnosi di diabete mellito di tipo primo.

### RACCOMANDAZIONE

Lo screening per malattia celiaca deve essere effettuato in tutti i soggetti con DM1

### 2. Come eseguire lo screening?

#### 2.1 Quale test utilizzare?

Nello screening per celiachia nei pazienti diabetici la tipizzazione HLA non ha un ruolo, a causa della elevata prevalenza nella popolazione diabetica degli stessi aplotipi presenti nei pazienti celiaci. Si propone di utilizzare uno screening basato sulla sierologia e fatto di due passaggi: dapprima la valutazione degli anticorpi IgA

anti-transglutaminasi tissutale e, nei casi positivi, conferma mediante ricerca degli anticorpi IgA anti-endomisio. In caso di presenza di deficit di IgA (prevalenza dell'1,7% nei diabetici rispetto allo 0,25 nei controlli, nonché associato alla celiachia), è necessario dosare gli anticorpi IgG anti-transglutaminasi.

### 2.2 A chi eseguire la biopsia, se il test è positivo?

La biopsia intestinale va effettuata a tutti i pazienti risultati positivi allo screening con elevati titoli di anticorpi TTGA indipendentemente dai sintomi. La biopsia non va eseguita subito nei soggetti asintomatici che hanno bassi titoli (TTGA <1.5x e EMA ≤1: 20), poiché c'è un'elevata possibilità di riscontrare una mucosa dall'architettura normale (celiachia potenziale). In questi casi può registrarsi una successiva negativizzazione spontanea dei titoli anticorpali. In questi soggetti si consiglia, quindi, di ripetere la valutazione sierologica ogni 3-6 mesi, effettuando ad ogni modo la biopsia qualora dopo i primi 6 mesi persista la positività sierologica, indipendentemente dal titolo anticorpale.

#### RACCOMANDAZIONE

- Nessun ruolo per la tipizzazione HLA
- 2 steps: IgA anti-tTG, poi EMA
- Nel deficit di IgA, IgG anti-tTG
- Biopsia nei soggetti con elevati titoli (> 1.5x) di TTGA
- Se TTGA < 1.5x e EMA ≤ 1: 20, testare nuovamente dopo 3-6 mesi, eseguire comunque biopsia dopo 6 mesi dal primo screening positivo se persiste positività, anche a basso titolo

### 3. Quando eseguire lo screening?

Una valutazione unica, effettuata solo all'esordio della malattia diabetica, può identificare una buona parte dei casi, ma non tutti, in quanto una parte dei pazienti, anticorpo-negativa all'esordio, si positivizza solo successivamente. I lavori longitudinali<sup>19-22</sup> dimostrano che la ripetizione dello screening nel tempo permette di aggiungere il 2-6% di positività alla prevalenza riscontrata all'esordio. Dopo un primo risultato negativo lo screening va ripetuto sempre, non appena compaiono sintomi sospetti o anche segni

sfumati di malnutrizione. Al contrario se il paziente si mantiene asintomatico, si consiglia di ripetere lo screening per i primi 10 anni dall'insorgenza del diabete secondo il seguente schema:

- 1 volta all'anno per i primi 4 anni
- 1 volta ogni 2 anni per i successivi 6 anni.

Infatti, secondo numerose evidenze presenti in letteratura: la positività anticorpale compare in tutti i casi entro 10 anni dalla diagnosi di diabete e, nel 90% circa dei casi, entro i primi due anni dalla diagnosi<sup>16, 21-25</sup>.

#### RACCOMANDAZIONE

- Prima valutazione all'esordio del diabete
- Dopo un primo risultato negativo lo screening va ripetuto non appena compaiono sintomi suggestivi di celiachia

In soggetti asintomatici:

- Una volta/anno per i primi 4 anni dalla diagnosi
- Una volta/2 anni per i successivi 6 anni

### 4. Chi mettere a dieta?

La scelta di quali tra i soggetti con diagnosi di celiachia mettere a dieta aglutinata deve tener presente delle seguenti osservazioni:

- la dieta aglutinata aggiunge un altro livello di complessità alla terapia nutrizionale del diabetico, creando ulteriori difficoltà nella vita sociale specie degli adolescenti. Pertanto, questo sacrificio dovrebbe essere compensato da un provato beneficio;
- non c'è letteratura che documenti i benefici a lungo termine della dieta aglutinata in pazienti con celiachia potenziale<sup>4</sup>;
- l'aderenza alla dieta aglutinata riportata in letteratura si aggira intorno al 30-50%.

In conclusione, si consiglia di prescrivere una dieta priva di glutine a tutti i soggetti sintomatici e asintomatici. Non si consiglia, invece, di trattare i pazienti con celiachia potenziale.

### 5. Familiari

È consolidato che la prevalenza della celiachia nei familiari di primo grado dei pazienti con DM1 sia più alta (6%)<sup>26</sup> rispetto alla popolazione generale (0,6%) e che tale prevalenza aumenti quando si tratta di pazienti diabetici con una

seconda malattia autoimmune (75% nei familiari di diabetici con un'altra malattia autoimmune associata rispetto al 36% nei familiari di pazienti con solo diabete).

Pertanto, è opportuno informare i familiari sulla possibilità di sottoporsi allo screening, suggerendo l'opportunità di eseguire il test, in particolare se il familiare diabetico sia affetto contestualmente da un'altra malattia autoimmune.

### RACCOMANDAZIONE

**Suggerire lo screening a tutti i familiari di primo grado di soggetti con DM1, in particolare se il probando è affetto anche da un'altra malattia autoimmune oltre al diabete**

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Position Statements & ADA Statements. *Diabetes Care* 2005;28:s69-s71.
- 2 Schober E, Rami B, Granditsch G, Crone J. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not? *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:97-100.
- 3 Betts P, Brink SJ, Swift PG, Slink M, Wolfsdorf J, Hanas R; ISPAD. Management of children with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2007;8:242-7.
- 4 Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26:1932-9.
- 5 North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatric Gastroenterology Workforce Survey, 2003-2004*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:397-405.
- 6 NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, NIH Consensus Development Conference Statement, 2004.
- 7 Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L, Brusco G, Bernardi M, Gasbarrini G. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone* 1996;18:525-30.
- 8 Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999;354:744-5.
- 9 Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67:477-81.
- 10 Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, Bianchi C. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:71-5.
- 11 Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, Chiumello G. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139:516-21.
- 12 Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, Smecul E, Mauriño E, Bai JC. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.
- 13 Valerio G, Spadaro R, Iafusco D, Lombardi F, Del Puente A, Esposito A, De Terlizzi F, Prisco F, Troncone R, Franzese A. The influence of gluten free diet on quantitative ultrasound of proximal phalanges in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Bone* 2008;43:322-6.
- 14 Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S. Clinical benefit of a 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; 29:2452-6.
- 15 Saukkonen T, Väisänen S, Akerblom HK, Savilahti E; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac disease in children and adolescents with type diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr* 2002;91:297-302.
- 16 Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, Levy E, Chatelain PG, Lachaux A, Nicolino M. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics* 2004;113:e418-22.
- 17 Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1379-81.
- 18 Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, Chiarelli F. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:37-40.
- 19 Cacciari E, Bianchi FB, Salardi S, Bazzoli F, De Franceschi L, Volta U. Late development of IgA antiendomysial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. *Arch Dis Child* 1997;77:465.
- 20 Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigalupi E, Calori G, Meschi F, Bianchi C, Chiumello G. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
- 21 Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of

- autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005;28:2170-5
- 22 Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, Lernmark A, Ivarsson SA; Skåne Study Group Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:354-9.
- 23 Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J* 2007;83:132-6.
- 24 Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, Cicognani A. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:612-4.
- 25 Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, Kanariou M, Karayianni C. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009;71:201-6.
- 26 Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizer Z, Levine A, Somekh E, Lehmann D, Tuval M, Boaz M, Golander A. Extrapancratic autoimmune manifestations in type 1 diabetes.

## PARTE TERZA

### PROBLEMI RELATIVI ALLA DIETA SENZA GLUTINE NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1 AFFETTI ANCHE DA MALATTIA CELIACA

Franzese A, Nugnes R, Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli

#### Premessa

Il complesso management del diabete tipo 1 (T1DM) si fonda su 4 presidi (insulina, dieta, esercizio fisico e controllo metabolico). Come è noto, il controllo metabolico è la massima preoccupazione di chi cura questa condizione con lo scopo di allontanare definitivamente le complicanze vascolari del diabete. Pertanto l'alimentazione è alla base di un buon controllo e ogni diabetologo se ne occupa con cura. Da ciò deriva un'intensiva educazione alimentare che viene fatta ai diabetici e rinnovata negli anni

e una continua attenzione a che essi assumano diete ben equilibrate anche a livello del singolo pasto. È cruciale infatti che la composizione e la distribuzione siano ben rispettate. In ogni Centro del Diabete infantile il dietista effettua una lunga istruzione all'epoca del primo ricovero per diabete e poi la rinnova nel tempo su indicazione del medico e/o del paziente e della famiglia.

#### Variazioni del controllo del diabete, del Body Mass Index (BMI) e della statura con dieta senza glutine

**Domanda:** L'alimentazione senza glutine (SG) influisce realmente sul controllo metabolico del paziente diabetico?

Sono molti i dubbi che sorgono sugli effetti che la dieta senza glutine ha sul controllo metabolico, rappresentato dall'HbA1c, e sul fabbisogno insulinico del paziente diabetico. Nella tabella che segue (tab. 1) è presentata una sintesi tratta dalla voce bibliografica n° 7.

Referenze	HbA1c	BMI	Crescita staturale
Westman et al.	invariata	invariato	invariata
Saukkonen et al.	invariata	umentato	invariata
Amin et al.	ridotta	umentato	invariata
Saadah et al.	invariata	umentato	invariata
Valletta et al.	invariata	invariato	invariata

**Tab 1:** Variazioni di HbA1c, BMI e crescita staturale dopo inizio di dieta senza glutine in bambini con celiachia e diabete mellito tipo 1

**Risposta:** non c'è evidenza che la dieta SG influenzi il controllo metabolico né la crescita, ma i dati della letteratura si riferiscono a soggetti oligo-asintomatici alla diagnosi di malattia celiaca. Sicuramente diversi possono essere i dati su pazienti con sintomi di malattia celiaca.

#### Indice glicemico (IG) degli alimenti senza glutine

**Domanda:** L'indice glicemico (IG) degli alimenti senza glutine è simile o dissimile da quello degli alimenti con glutine?



Un concetto di cui si discute molto negli ultimi anni in diabetologia è quello di indice glicemico. L'IG fornisce una misura indiretta della capacità di un alimento di innalzare la glicemia. È un indice "globale" dell'assorbimento dei carboidrati. Tecnicamente, è "l'area sotto la curva" della glicemia che segue la somministrazione di una dose di un alimento che contiene una quantità predefinita di carboidrati. Più un carboidrato è "digeribile", più il suo IG è elevato rispetto al riferimento costituito dal pane bianco (valore 100). Ne consegue che l'ingestione di alimenti ad alto IG porta ad un veloce innalzamento della glicemia, con una risposta insulinica più marcata. L'organismo utilizza preferenzialmente gli zuccheri, al posto dei grassi, per produrre energia; anche la trasformazione dello zucchero in grassi tende ad aumentare, aumentando di conseguenza anche lo stress ossidativo. Dopo 2-4 ore la glicemia scende e questo normalmente può innescare il senso di fame. Pertanto, in presenza di alimentazione con costante IG elevato, nel tempo si può creare un sovraccarico di lavoro per il pancreas: quindi l'alto IG è sconsigliato per l'attività insulinica in generale e ancor più per l'attività insulinica sia nel diabete di tipo 1, in cui l'insulina utilizzata è quella esogena, che nel diabete di tipo 2, in cui l'erogazione dell'insulina o la sua efficacia periferica sono carenti. L'American Society for Clinical Nutrition ha pubblicato nel 2002 una tabella internazionale che raccoglie gli IG degli alimenti più comuni, aggiornando dati vari che risalivano agli anni '60. L'IG è valutato sia rispetto al glucosio che al pane bianco<sup>2</sup>.

Tra gli alimenti valutati figurano anche vari prodotti senza glutine (tab. 2).

	IG (glucosio = 100)	IG (pane bianco = 100)
Pane multicereali privo di glutine	79 ± 13	113
Pane bianco privo di glutine	76 ± 5	108 ± 7
Pane arricchito in fibre privo di glutine	73 ± 4	104 ± 5

**Tab. 2:** Indice glicemico (GI) di alcuni alimenti senza glutine (SG) in paragone con il glucosio e con il pane bianco.

L'IG di questi prodotti, valutato in relazione al pane bianco, sembrerebbe essere leggermente più alto rispetto ai corrispettivi con glutine. Il concetto di IG è comunque difficile da interpretare, in quanto esso può essere influenzato da numerosi fattori per lo stesso alimento.

Già i metodi di coltivazione, ma anche gli ingredienti aggiunti, le tecniche di preparazione e di cottura, influiscono molto.

Nello studio condotto da Packer del Dipartimento di Nutrizione e Dietetica dell'Hammersmith Hospital di Londra<sup>3</sup>, vengono testati 6 tipi di alimenti senza glutine confrontati con pane bianco con glutine. Tali alimenti sono stati assunti da 11 pazienti adulti affetti da diabete tipo 2 ed è stata misurata la concentrazione di glucosio nel sangue dopo il pasto.

I risultati non hanno mostrato alcuna differenza in termini di IG tra gli alimenti senza glutine e quelli con glutine.

Al contrario, in un altro studio, Berti et al. dimostrano una curva glicemica più elevata per gli alimenti SG (tab.3), pur con risultati contraddittori tra l'esame in vivo e quello in vitro, e con curve insuli nemiche sovrapponibili<sup>4</sup>.

Alimento	GI
Pane SG	230
Pasta SG	255
Quinoa	186

**Tab 3:** Indice Glicemico (GI) di alimenti SG valutato in vivo rispetto al pane bianco = 100

**Risposta:** *l'indice glicemico non è stato finora ben indagato "in vivo" per gli alimenti senza glutine. Occorrerebbero studi specifici, sia nel soggetto sano che nel diabetico tipo 1 e tipo 2.*

### Composizione degli alimenti senza glutine

**Domanda:** *C'è una reale differenza di composizione nutrizionale tra cibi con e senza glutine?*

Un altro punto importante consiste nella composizione nutrizionale degli alimenti senza glutine. Gli alimenti senza glutine vengono preparati con farine di mais, di riso, di grano



saraceno ed altri cereali privi di glutine. Nelle seguenti tabelle (tab. 4-5) sono messi a confronto i valori nutrizionali di alimenti con e senza glutine. Le fonti di queste informazioni sono le tabelle nutrizionali tratte dal sito internet della Schar per gli alimenti senza glutine e dati tratti dal sito del Ministero per le politiche agricole per gli alimenti con glutine<sup>5-6</sup>.

A parte la ovvia presenza di poche proteine negli alimenti senza glutine (SG), considerato che il glutine è una proteina, dall'analisi della

tabella 4 si nota che le differenze non sono univoche. Troppo grassi i biscotti SG, ma fibre alte nei cornflakes SG. I dati non sono concordi, ma questo è quanto si raccoglie dalla letteratura e dai siti ufficiali. Inoltre Kupper 1 segnala nella sua review che la dieta SG può accompagnarsi a rischi di deficit di nutrienti, in particolare vitamine B, Calcio, vitamina D, Ferro, Zinco, Magnesio.

Tuttavia le fonti delle sue affermazioni non sono rintracciabili.

Prodotto	PROT. (g)	CHO (g)	CHO semplici (g)	GRASSI (g)	FIBRA (g)	KCAL
Farina 00 con glutine	11	77.3	1.7	0.7	2.2	340
Farina senza glutine	1.2	86.3	1.5	0.8	4.5	357
Crackers con glutine	9.4	80.1	2.5	10	2.8	428
Crackers senza glutine	5.2	74.7	5.2	12.7	2.9	434
Cornflakes con glutine	6.6	87.4	10.4	0.8	3.8	361
Cornflakes senza glutine	8	80	5.3	16	5	361
Fette biscottate con glutine	11.3	82.3	2.2	8.2	3.5	408
Fette biscottate senza glutine	4.8	82.9	5.2	1.4	3.6	425
Pasta di semola con glutine	10.9	79.1	4.2	2.5	2.7	353
Pasta di semola senza glutine	9	73.7	0.4	7.9	2.2	353
Biscotti secchi con glutine	6.6	84.8	18.5	14.3	2.6	416
Biscotti secchi senza glutini	2.7	79.9	16.1		0.8	459

Tab 4: Composizione nutrizionale di alimenti con e senza glutine; CHO: zuccheri

	Pane bianco	Biscotti SG	Pane bianco SG	Pane integrale SG in fette	Pane bianco SG in fette	Pane integrale SG	Pasta SG
Porzione (g)	107	73	101	119	101	119	64
Energia (Kcal)	232	335	221	225	221	236	230
Proteine (g)	8.1	2.55	3.03	3.57	3.03	3.57	5.05
Carboidrati (g)	50	50	50	50	50	50	50
(g zuccheri semplici)	3.21	17.5	4.54	5.36	4.50	5.35	0.61
Grassi (g)	1.39	13.87	1.01	1.19	1.01	2.38	1.02
(g saturi)	0.32	4.38	0.50	0.60	0.50	1.19	0.32
Fibre (g)	1.61	2.92	1.01	5.95	1.01	7.7	0.96
Sodio (g)	0.56	0.37	0.51	0.47	0.51	0.35	0.05

Tab. 5: Dimensioni di una porzione, composizione in macronutrienti e micronutrienti di alcuni pasti.

Alimento	Peso del pasto (g)	Proteine (g)	Acqua (g)	Carboidrati (g)	Grassi (g)	Fibre alimentari (g)
Pane	100	9.4	31.4	50	3.6	2.8
Pane senza glutine	125	5.7	38.5	50	9.7	3.9
Pasta senza glutine	156	3.2	61.2	50	0.6	2.1
Quinoa	320	3.4	75.9	50	2.0	2.8

**Tab. 6:** Peso di un pasto e composizione nutrizionale di porzioni di alimenti contenenti carboidrati disponibili pari a 50 g

Infine, Berti et al. 4 riportano un contenuto percentuale di grassi alto negli alimenti SG (9.7 nel pane SG vs 3.6 nel pane con glutine) con fibre uguali (tab. 6).

Va notato che i soggetti esaminati erano volontari sani e soggetti celiaci, ma non diabetici.

**Risposta:** *la composizione degli alimenti SG non è ben chiara a proposito di % fibre, % CHO semplici, % grassi e micronutrienti.*

### Compliance dei diabetici alla dieta senza glutine

**Domanda:** *Qual è la compliance alla dieta senza glutine nei pazienti diabetici?*

La letteratura non riporta un'elevata percentuale di aderenza alla dieta SG tra i diabetici.

Nella nostra esperienza la compliance è buona se il paziente ha sofferto per i sintomi della celiachia, che fossero intestinali o di altro genere.

È bassa tra i pazienti oligosintomatici.

Nella tabella che segue (tab. 7), tratta dalla referenza n° 7, viene presentata una sintesi dei dati presenti in letteratura, sottolineando tuttavia che gli autori non specificano se i pazienti avevano mai sperimentato i sintomi; sono riportati anche i dati del nostro gruppo.

Referenza	Paese	Prevalenza (%)
Acerini et al.	Regno Unito	Parziale
Westman et al.	Australia	30
Valerio et al.	Italia	59
Saadah et al.	Australia	25

**Tab. 7:** Aderenza alla dieta senza glutine nei bambini con celiachia e diabete mellito tipo 1

Nello studio più recente condotto presso il nostro Dipartimento sulla compliance dietetica nei pazienti celiaci (non diabetici), risulta che circa il 73% dei pazienti segue rigorosamente la dieta<sup>8</sup>. C'è una differenza notevole con la compliance dei pazienti affetti anche da diabete, segno che molto probabilmente per il paziente diabetico, già impegnato nell'affrontare giorno per giorno una malattia impegnativa, l'aggiunta di una seconda condizione "limitante" costituisce un disagio notevole, come espresso nella referenza n° 9.

**Risposta:** *la compliance dei diabetici alla dieta SG calcolata è globalmente bassa, ma andrebbe valutata separatamente per sintomatici e oligo-asintomatici.*

### Altre domande

*La dieta senza glutine può favorire l'insorgenza dell'obesità?*

Una segnalazione di Kupper<sup>1</sup> indica che la dieta SG favorisce l'insorgenza di obesità. L'obesità è una situazione fortemente indesiderata sia nel diabete di tipo 1 che 2 in quanto peggiora il controllo metabolico della malattia diabetica attraverso una condizione di insulino-resistenza. Non ci sono allo stato attuale significativi dati in proposito.

*Quali sono i rischi di una dieta SG maldestramente imposta a diabetici in età evolutiva?*

L'equilibrio tra modulazione del trattamento e vita quotidiana è difficile da raggiungere per un bambino/adolescente affetto da diabete tipo 1. La necessità di coordinare la terapia insulinica con una corretta alimentazione ed un

sano stile di vita è già di per sé un impegno notevole che viene richiesto al giovane diabetico. Le ribellioni sono frequenti specie negli adolescenti, in cui già conflitti fisiologici possono rendere più difficile la gestione della terapia.

Quando a questa condizione cronica, già di per sé molto "invasiva" di tutti gli aspetti della vita quotidiana, si aggiunge una ulteriore "restrizione" costituita dalla dieta senza glutine, il rischio, soprattutto se questa non è correttamente proposta, può essere quello di suscitare una risposta di completa ribellione che metterebbe a rischio non solo l'aderenza alla dieta SG<sup>7-9</sup> ma anche la gestione della malattia diabetica stessa, provocando un netto peggioramento della compliance generale e aumentando i rischi di situazioni di emergenza (cheto acidosis ricorrenti). Inoltre, considerata l'età e la particolare incidenza sia del diabete che della dieta SG sugli aspetti alimentari della quotidianità, esiste anche il rischio concreto di innescare Disturbi del Comportamento Alimentare, peraltro non rari e già segnalati nella malattia diabetica. Pertanto la comunicazione della necessità di una ulteriore terapia costituita dalla dieta senza glutine nei pazienti diabetici e celiaci è particolarmente delicata, e probabilmente in questi pazienti può essere più efficace ed opportuno l'intervento multidisciplinare, costituito dal diabetologo e dal gastroenterologo, integrato anche con l'opera di un consulente psicologo.

Come già sottolineato in precedenza, nel caso dei pazienti diabetici e celiaci, risulta particolarmente difficile la gestione degli oligo/asintomatici, che peraltro sono una percentuale abbastanza alta.

Questi pazienti infatti, non avendo sperimentato i sintomi gastroenterologici classici di celiachia, tendono ad essere più scarsamente aderenti alla dieta SG. Non è chiaro al momento dai dati presenti in letteratura se ci sia o meno un aumento del rischio di malignità a livello del piccolo intestino in questi pazienti. Tuttavia, di fronte ad un paziente con biopsia positiva, anche se asintomatico

o scarsamente sintomatico, la dieta SG va prescritta, pur nella consapevolezza che possa essere difficile ottenere una compliance adeguata.

## RACCOMANDAZIONE

Somministrare la dieta senza glutine al paziente con T1DM con molta cautela, solo se sintomatico/biopsia positivo e comunque indirizzando le scelte alimentari verso alimenti naturali alternativi (altri cereali, etc)

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S121-S127
- 2 Kaye Foster-Powell, Susanna HA Holt and Janet C Brand-Miller. International table of glycemic index and glycemic load values. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; Vol. 76, No. 1, 5-56
- 3 Packer SC, Dornhorst A, Frost GS. The glycaemic index of a range of Gluten free foods. *Diabetics Medicine* 2000; 17:657-660
- 4 Berti C, Riso P, Monti L, Porrini M. In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. *EUR J Nutr* 2004; 43:198-204
- 5 SCHAR, sito internet
- 6 Ministero politiche agricole, alimentari e forestali: sito internet
- 7 Franzese A, Lombardi F, Valerio G, Spagnuolo MI. Update on Coeliac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood. *JPEM* 2008
- 8 Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, Camarca ME, Natale C, Limongelli MG, Marano C, Coruzzo A, Lombardo M, Strisciuglio P, Greco L. Celiac Disease: Predictors of Compliance with a Gluten-free Diet in Adolescents and Young Adults. *J Pediatr gastroenterol Nutr.* 2009 Jul 28
- 9 Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clin Nutr* 2004; 23: 293-305

La "task-force" di specialisti a supporto del CSN-AIC è stata creata con l'intento di poter disporre di una rete di competenze specialistiche in grado di offrire un contributo scientifico di primo piano all'attività del CSN-AIC, per meglio affrontare i vari aspetti multidisciplinari della malattia celiaca.

Questa collaborazione fra CSN-AIC e specialisti di varie branche della Medicina ha già portato nel giro di pochi anni ad importanti risultati, quali la pubblicazione delle linee guida per l'interpretazione della biopsia duodenale e del test HLA, e per la diagnosi ed il follow-up della dermatite erpetiforme. Proseguendo su questa linea, in qualità di Presidente del CSNAIC, ho promosso l'attivazione del gruppo di studio "Celiachia e Diabete di tipo 1", coinvolgente diabetologi dell'età pediatrica ed adulta e membri del CSN-AIC.

Il gruppo di studio "Celiachia e Diabete" ha analizzato i vari aspetti della stretta associazione fra l'enteropatia da glutine ed il diabete autoimmune (diabete mellito di tipo 1), prendendo in esame in particolare gli aspetti patogenetici comuni, le modalità attraverso le quali eseguire lo screening per celiachia nel diabete mellito di tipo 1 ed i problemi relativi alla dieta senza glutine nei diabetici di tipo 1 affetti da malattia celiaca. Il lavoro svolto dal gruppo di studio si è concretizzato nella stesura di un documento sulla Gestione clinica dell'associazione fra Malattia Celiaca e Diabete di tipo 1.

*Umberto Volta, Presidente CSN-AIC*

*Coordinatori del Gruppo di Studio Celiachia e Diabete tipo 1: Adriana Franzese  
e Italo De Vitis. Gruppo di Studio: Giovanni Ghirlanda, Silvana Salardi,  
Riccardo Troncone, Riccardo Urgesi, Rosa Nugnes.*