



DUE MALATTIE SPESSO CORRELATE

Celiachia e diabete tipo primo: quali le analogie e le differenze? La loro frequenza, l'importanza dello screening e della consulenza dietistica

Di **Riccardo Troncone**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
TRASLAZIONALI E CENTRO INTERATENEO
“LABORATORIO EUROPEO PER LO STUDIO
DELLE MALATTIE INDOTTE DA ALIMENTI (ELFID)”,
UNIVERSITÀ FEDERICO II, NAPOLI

Aspetti generali

La celiachia e il diabete tipo primo sono due malattie autoimmuni che

condividono diversi aspetti. Le analogie includono una stretta associazione con i geni HLA e la precoce comparsa di autoanticorpi. Una importante differenza, al di là delle differenze sul piano clinico, è rappresentata dal fatto che mentre per la celiachia è noto il fattore responsabile della malattia, il glutine, questo è sconosciuto nel caso del diabete tipo primo.

Come già accennato le due malattie condividono in parte la predisposizione genetica e ciò rende conto, come vedremo più avanti, del fatto che sono spesso presenti nello stesso individuo. Entrambe sono comunque il risultato della interazione tra fattori genetici e ambientali. Per la celiachia, come detto, il fattore scatenante è il glutine, e la sua rimozione dalla dieta porta alla guarigione della lesione intestinale. Per il diabete tipo primo i fattori scatenanti sono sconosciuti (sono stati ipotizzati fattori dietetici e virali) e, una volta avviato il processo, questo non è reversibile. Entrambe le condizioni predispongono a complicazioni a lungo termine. Da un punto di vista epidemiologico la celiachia è più frequente, ma in entrambi i casi si è assistito nelle ultime decadi ad un significativo aumento della incidenza.

Meccanismi di danno

Pur essendo due malattie molto di-

verse sul piano clinico, esistono somiglianze nei meccanismi che portano al danno, delle insule pancreatiche nel diabete, della mucosa intestinale nella celiachia. Virus e fattori dietetici sono verosimilmente coinvolti in entrambi i casi e contribuiscono all'attivazione del sistema immune innato e al successivo sviluppo della malattia. La perdita della tolleranza immunologica porta all'attivazione della risposta immune mediata da cellule T e soprattutto all'infiltrazione dei tessuti bersaglio da parte di linfociti citotossici con conseguente danno. Le analogie nei meccanismi di malattia trovano la loro spiegazione nella condivisione di geni. Come si è detto, in entrambi i casi il più importante fattore genetico di rischio è l'associazione con i geni del sistema HLA. Gli aplotipi coinvolti sono l'HLA-DR4-DQ8 e l'HLA-DR3-DQ2. Altri geni di rischio sono pure condivisi e, aspetto interessante, sono quasi tutti geni coinvolti nella risposta immune.

Autoanticorpi

Importante è il ruolo degli autoanticorpi. Quelli propri del diabete tipo primo sono gli anti-insulina, l'anti-insule pancreatiche, gli anti-acido glutammico decarbossilasi (GADA), gli anti-IA2 e quelli contro il trasportatore dello zinco (anti-zinc transporter T8). La principale differenza con gli anticorpi antitransglutaminasi propri della celiachia è la specificità. Gli anticorpi antitransglutaminasi hanno una specificità per la malattia celiaca che sfiora il 99%, mentre il valore predittivo dei singoli autoanticorpi associati al diabete tipo primo è solo intorno al 10-25%. Tuttavia in individui che hanno più di un autoanticorpo (per esempio più di 3) il valore predittivo positivo può raggiungere il 75%, in particolare se si tratta di familiari di primo grado. Entrambe le condizioni hanno una

Bibliografia

Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncone R, Franzese A. *Celiac disease in type 1 diabetes mellitus*. Ital J Pediatr. 2012; 26:38-10.

Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. *Celiac disease and type 1 diabetes*. Lancet Child Adolesc Health 2018:133-143.

Mozzillo E, Franceschi R, Di Candia F, Rosanio FM, Leonardi L, Fedi L, Rosà V, Cauvin V, Franzese A, Loredana Marcovecchio M. *The impact of gluten-free diet on growth, metabolic control and quality of life in youth with type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review*. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Sep;191:110032.

lunga fase preclinica nella quale gli anticorpi sono presenti prima della comparsa dei sintomi. Nel diabete tipo primo fino al 70-90% delle β -cellule del pancreas possono essere distrutte prima che compaiano le manifestazioni cliniche. Analogamente pazienti celiaci possono avere decenni di silenzio clinico prima che il danno intestinale si renda manifesto. Contrariamente al diabete tipo primo, nella celiachia il grado di danno è chiaramente correlato alla concentrazione di anticorpi antitransglutaminasi.

Screening di popolazione basato sul dosaggio degli autoanticorpi

La disponibilità di test di laboratorio efficaci, insieme con la rilevanza epidemiologica e soprattutto la possibilità di modificare la storia naturale della malattia prevenendone l'evoluzione e le complicazioni, sono alla base di programmi di screening estesi

alla popolazione generale. Grazie alla legge recentemente promulgata, l'Italia è in prima linea nell'applicazione di questi programmi. Per quanto riguarda la celiachia vanno definite le strategie ottimali (screening di massa o ristretto ai soggetti geneticamente suscettibili), il test (o i test) da adottare e l'età in cui effettuare lo screening. La strada sembra comunque tracciata e i programmi pilota in corso contribuiranno a dare una risposta ai quesiti ancora aperti.

Associazione tra le due malattie e diagnosi di celiachia in pazienti con diabete tipo primo

È ormai accertato che pazienti con diabete tipo primo hanno un aumentato rischio di essere affetti da celiachia e viceversa. La frequenza della celiachia tra i soggetti con diabete tipo primo varia tra il 1.6% e il 16% nei diversi Paesi. La stretta associazione, e la mancata diagnosi in molti, supporta politiche di screening. Dal momento che la maggior parte dei casi riceve la diagnosi di celiachia entro i 5 anni dalla diagnosi del diabete, le linee guida usualmente suggeriscono di screenare per celiachia i pazienti con diabete tipo primo alla diagnosi, e ancora a 2 e 5 anni dalla diagnosi se il primo screening risulta negativo.

Lo screening per celiachia nei pazienti con diabete tipo primo è basato come in altri casi simili sul dosaggio delle IgA antitransglutaminasi e delle IgA totali (per escludere un eventuale deficit di IgA). Può dare tre differenti risultati: negativo, positivo con atrofia dei villi o valori molto elevati di autoanticorpi (celiachia conclamata), o positivi, ma con mucosa normale, condizione questa nota come celiachia potenziale.

I valori positivi borderline devono essere attentamente considerati prima di procedere con la biopsia intestinale, ripetendo il test dopo qualche set-



Per riassumere

 La celiachia e il diabete tipo primo sono due malattie autoimmuni che condividono almeno in parte fattori genetici e meccanismi di danno.

 Entrambe le condizioni hanno una lunga fase preclinica nella quale gli anticorpi sono presenti prima della comparsa delle manifestazioni cliniche.

 La disponibilità di test efficaci insieme con la rilevanza epidemiologica e soprattutto la possibilità di modificare la storia naturale della malattia sono alla base di programmi di screening estesi alla popolazione generale.

 È ormai accertato che pazienti con diabete tipo primo hanno un aumentato rischio di essere affetti da celiachia. La frequenza della celiachia tra i soggetti con diabete tipo primo varia tra il 1.6% e il 16% nei diversi Paesi. La elevata coesistenza e la mancata diagnosi in molti supporta politiche di screening.

 Lo screening per celiachia nei pazienti con diabete tipo primo è basato sul dosaggio delle IgA antitransglutaminasi e delle IgA totali. La diagnosi può porre problemi nel caso di valori borderline e/o di negativizzazione degli autoanticorpi.

 Una volta posta la diagnosi di celiachia, indipendentemente dai sintomi, va prescritta una dieta senza glutine. La dieta senza glutine ha un impatto incerto sul controllo metabolico del diabete e sulle complicazioni a lungo termine del diabete. In ogni caso la dieta ha un effetto sicuramente favorevole su salute dell'osso, parametri nutrizionali e crescita.

 L'attento follow-up è critico nella gestione di queste due patologie croniche. Il contributo di un dietista con esperienza nella gestione di entrambe le malattie è particolarmente importante.

timana se le condizioni del paziente lo consentono, essendo non chiara la specificità del test in caso di valori solo lievemente elevati. La concomitante positività per anticorpi antiendomio certamente aumenta la specificità. Occorre anche notare che in alcuni casi (fino al 20%) gli autoanticorpi della celiachia possono negativizzarsi nonostante la continua ingestione di glutine. Ciò significa che in alcuni casi la positività per anticorpi antitransglutaminasi può revertire. Resta da stabilire per quanto tempo questi pazienti meritano di essere sorvegliati.

Dieta e follow up nei pazienti con diabete tipo primo e celiachia

Una volta posta la diagnosi di celiachia, indipendentemente dalle presenza di sintomi, va prescritta una dieta senza glutine. Le conseguenze sulla gestione del concomitante diabete devono essere ancora compiutamente comprese. La dieta sembra migliorare il controllo glicemico e i livelli di emoglobina glicosilata, mentre la scarsa aderenza alla dieta senza glutine influenza negativamente la qualità della vita. Altri studi indicano che la dieta senza glutine non impatta sul controllo metabolico del diabete e ha un effetto incerto sulle complicazioni a lungo termine del diabete. In ogni caso la dieta senza glutine ha un sicuro effetto favorevole su salute dell'osso, parametri nutrizionali e crescita.

Il contributo di un dietista con esperienza nella gestione di entrambe le malattie è particolarmente importante. Il consiglio dietetico è raccomandato alla diagnosi, ma in ogni caso di scarsa aderenza alla dieta o in presenza di problemi nutrizionali. Una transizione dalle cure pediatriche a quelle del medico dell'adulto ben pianificata è di particolare importanza nei pazienti affetti dalle due comorbidità. ♦