

CORRELAZIONE TRA CELIACHIA E DIABETE MELLITO DI TIPO 1

AUTORI: Levetti S.¹, Martinello V.²

1) AO Ordine Mauriziano di Torino 2) IRCCS CRO di Aviano (PN)

INTRODUZIONE:

L'associazione tra celiachia e diabete mellito I (DMT1) è ampiamente documentata: studi genetici riportano una più alta frequenza di HLA-B8, -DR3 e -DQW2 sia nei pazienti con DMT1 sia in quelli celiaci rispetto alla popolazione generale. Gli individui con DMT1 e la malattia celiaca non diagnosticata possono manifestare valori di glicemia instabili, un diminuito fabbisogno di insulina, un ritardo dello svuotamento gastrico, perdita di peso, disturbi della crescita (nei bambini) e perdita di densità ossea.

Durante l'effetto della dieta senza glutine, nelle persone con DMT1 possono insorgere difficoltà come episodi di ipoglicemia, una maggiore richiesta di insulina ed elevati valori di emoglobina glicata.^a

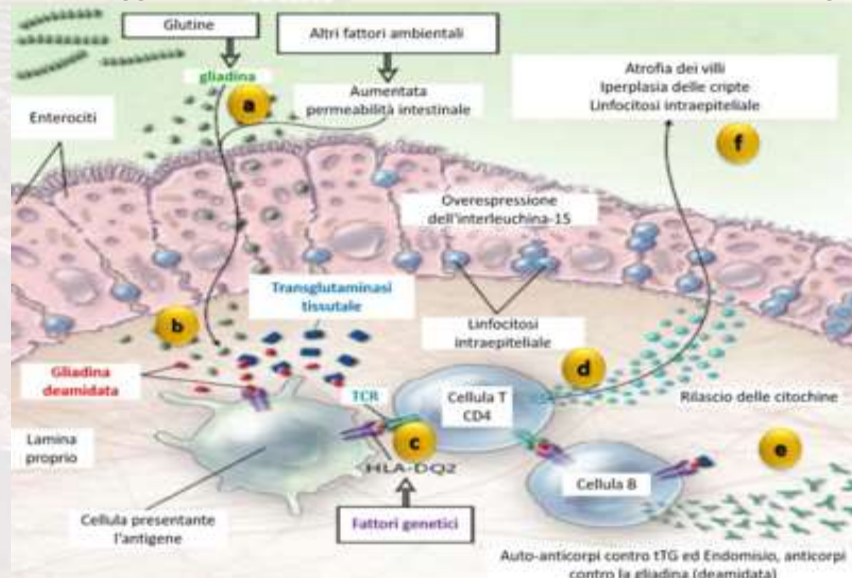
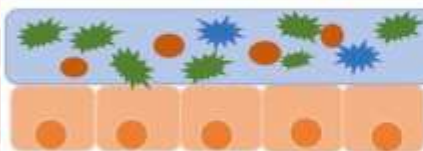


Fig.1: Patogenesi della celiachia: in alcuni soggetti si sviluppa un'anomala risposta immunitaria dopo l'esposizione al glutine che porta al rilascio di citochine e dei mediatori di danno tissutale (responsabili delle tipiche lesioni istologiche) con sviluppo di autoanticorpi specifici (anti-transglutaminasi, anti-endomisio e anti-gliadina).^a

Microbiota intestinale normale

Maggiore biodiversità
Aumentati acidi grassi a catena corta
Normale rapporto Firmicutes/Bacteroides
Aumento Bifidobacterium
Aumento Lactobacillus



Normale barriera mucosale
Normale sintesi di mucina
Normali tight junctions enterocitarie
Normali cellule T-Reg
Normale tolleranza immunitaria

Microbiota associato al Diabete Mellito T

Minore biodiversità
Diminuiti acidi grassi a catena corta
Diminuito rapporto Firmicutes/Bacteroides
Aumento di B- Ovatius-B, Dorei-B, Vulgtus
Riduzione di Lactobacillus
Riduzione di Prevotella (nella fasi più avanzate)



Alterata barriera mucosale
Aumentata degradazione della mucina
Alterazione delle tight junctions
Aumento dell'infiammazione
Riduzione delle cellule T-Reg
Alterazione dell'immunità innata e adattativa

Fig.2: Ruolo del microbiota intestinale nel DMT1: la riduzione della diversità microbica e di batteri che producono acidi grassi provoca un'alterazione della permeabilità intestinale e del muco; si sviluppa un'infiammazione di basso grado, un anomalo passaggio di antigeni microbici che non attraversano la barriera intestinale nella circolazione sistemica, modificando quindi il sistema immunitario.^a

OBIETTIVO:

La diagnosi precoce della celiachia risulta fondamentale per evitare un decorso peggiore della malattia; approvare un metodo di valutazione iniziale e periodica della sierologia della celiachia all'esordio del DMT1 permette un monitoraggio assiduo nel tempo.

MATERIALI E METODI:

I test sierologici per la diagnosi di celiachia consistono nella ricerca nel sangue di specifici anticorpi: anticorpi anti-transglutaminasi (tTG), anticorpi anti-gliadina (AGA) e anticorpi anti-endomisio (EMA). I parametri "predittivi" con cui monitorare i soggetti a rischio di sviluppare il DMT1 sono i livelli degli anticorpi anti-proteina tirosina fosfatasi (IA2), autoanticorpi anti-proteina trasportatore 8 dello zinco (ZnT8) e soprattutto anticorpi anti glutammico decarbossilasi (GAD). In commercio esistono dei kit ELISA, ossia un saggio quantitativo in vitro per la determinazione in siero di autoanticorpi umani. Tra i tre kit utilizzati quello che permette una maggiore espressione è il GAD. Il test kit contiene microtiter strips ciascuna con 8 pozzetti frazionabili da inserire in una piastra, la prima strips contiene i 6 calibratori, un controllo positivo e un controllo negativo, dalla seconda in poi i campioni.

La procedura per l'esecuzione del test ELISA prevede:

- Dispensazione di 25µl di campione in ogni pozzetto
- Incubazione 1 ora a temperatura ambiente (TA)
- su agitatore automatico a 500 rpm e lavaggio con tampone per 3 volte;
- Dispensazione 100 µl di GAD ricostituito liofilizzato;
- Incubazione 1 ora e lavaggio per 3 volte;
- Dispensazione 100 µl di coniugato enzimatico (avidina coniugata alla perossidasi);
- Incubazione 20 minuti e lavaggio per 3 volte;
- Dispensazione 100 µl di substrato ed incubazione al buio a TA per 20 minuti;
- Aggiunta al substrato di 100 µl di soluzione di arresto;
- Agitare delicatamente e leggere allo spettrofotometro con assorbanza a 450 nm e poi a 405 nm.^b



Fig.3: Piastra ELISA.^b

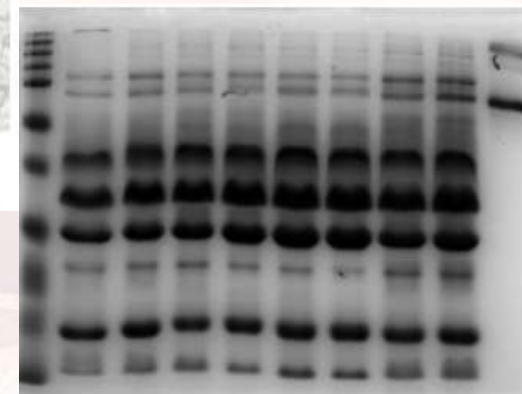


Fig.4: Lettura allo Spettrofotometro.^b

RISULTATI:

È prassi ormai consolidata valutare la sierologia per celiachia all'esordio del diabete mellito insulino-dipendente e, in caso di negatività, annualmente. Una casistica consolidata afferma che gli autoanticorpi diretti contro l'isoforma da 65 kDa del GAD sono rilevabili fino al 90% nei pazienti con IDDM, anche in maniera precoce, già dall'infanzia rispetto all'insorgenza clinica della malattia. Negli adulti, le manifestazioni tardive del diabete di tipo 1 (LASA) posso essere diagnosticate con certezza mediante la determinazione degli autoanticorpi. Misurare la presenza e la quantità del GAD permette di monitorare nel tempo il progredire della malattia.^c

CONCLUSIONI:

La diagnosi precoce serve per adeguare il regime alimentare. Oltre ad eliminare i prodotti contenenti glutine, infatti, una persona diabetica affetta da celiachia dovrà regolare ulteriormente anche l'assunzione di zuccheri semplici e carboidrati, senza eccedere, di conseguenza, con grassi e proteine. Per agevolare questo tipo di dieta, oggi in commercio esistono molti prodotti senza glutine, con un apporto limitato di zucchero e grassi. È consigliato fare i controlli periodici supportati da specialisti in materia.



Le figure ai lati mostrano come sia fondamentale seguire accorgimenti mirati e comuni ad entrambe le patologie per evitare il peggioramento del quadro clinico dei pazienti affetti da celiachia e diabete. La prevenzione e la diagnosi precoce rimangono fondamentali.



Fig.5: Cosa fare per una migliore vita senza glutine.

- a) Hogg-Kollars S et al Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014, 7(4): 189-97.
b) Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A et al. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: A general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006, 29: 2483–2488.
c) Winter, W.E., Schatz, DA. Autoantibody Markers in Diabetes. *Clinical Chemistry*. 2011, 57: 168-75.

BIBLIOGRAFIA

Fig.6: i sì e i no di una dieta corretta.