

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Novembre 2000

numero 9

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Senza glutine contro il diabete. Anche se non ci sono gli EMA.

A. Tommasini, E. Neri, E. Zamuner, G. Torre, G. Tonini, T. Not, A. Ventura

Clinica Pediatrica, Università di Trieste e IRCCS Burlo Garofolo, Trieste.

Summary. Anti-pancreas antibodies identify among relatives of diabetics subject with higher risk of diabetes. As far non preventive strategy has been shown effective for prevention of diabetes in these subjects. Several data suggest that foods and infections are environmental factors relevant to the risk of IDDM and that alterations in intestinal mucosa are involved in the pathogenesis of the disease. The risk of IDDM in coeliacs depend upon the duration of exposure to gluten and in these subjects anti-islet antibodies if present, tend to disappear after a gluten free diet. Coeliac disease related IDDM account only for a small number of diabetes cases and the role of gut in subjects without serological markers of coeliac disease has not so far been studied. In this study we investigated the role of gut mucosa in anti-islet antibody positive IDDM relatives and the effect of a gluten free diet on the intestinal histology and on anti-pancreatic antibodies.

RISULTATI PRELIMINARI.

SOMMARIO

Gli anticorpi anti-pancreas permettono di identificare tra i parenti dei diabetici i soggetti a maggior rischio di sviluppare la malattia. Le strategie preventive sperimentate in questi soggetti sono state fino ad ora inefficaci.

Numerose evidenze suggeriscono fattori ambientali come cibi ed infezioni siano importanti fattori di rischio del diabete tipo 1 e che alterazioni della mucosa intestinale abbiano un ruolo nella patogenesi della malattia.

Il rischio di diabete nei soggetti celiaci dipende dalla durata dell'esposizione al glutine e in questi soggetti gli anticorpi anti-pancreas, laddove presenti, tendono a scomparire a dieta senza glutine. La malattia celiaca sembra però spiegare solo una parte dei casi di diabete e il ruolo dell'intestino nei soggetti senza segni sierologici di celiachia non è stato fino ad oggi precisato.

Nel presente studio abbiamo investigato il ruolo della mucosa in familiari di primo grado di diabetici con anticorpi anti-pancreas e l'effetto della dieta senza glutine sull'istologia intestinale e sugli anticorpi anti-pancreas.

PRESUPPOSTI

Sebbene sia possibile identificare la maggior parte dei soggetti a rischio di diabete insulino dipendente, a tutt'oggi non esistono strategie di prevenzione dimostrate efficaci. Uno studio multicentrico della SIGEP (Venuturo et al. Gastroenterology 1999) suggerisce con forza che nei soggetti celiaci il rischio di diabete dipenda dalla lunga esposizione al glutine, cioè dalla diagnosi tardiva della celiachia. Di fatto la dieta senza glutine in celiaci con anticorpi anti-pancreas si è dimostrata in grado di portare alla scomparsa di questi anticorpi (Ventura et al J Pediatr 2000).

Solo una piccola porzione dei casi di diabete sembrano però essere spiegati dalla presenza di una sottostante celiachia (<10%).

D'altra parte numerose evidenze (sia nell'animale di laboratorio che nell'uomo dove l'esordio di diabete si accompagna ad un aumento della permeabilità intestinale) suggeriscono che alterazioni intestinali abbiano un ruolo nella patogenesi del diabete anche al di fuori di una diagnosi tipica di celiachia. Resta poi il dubbio che la celiachia sottostante al diabete sia sottostimata, dato che molti diabetici hanno una positivizzazione degli anticorpi anti-endomisio anni dopo l'esordio del diabete.

Per questi motivi abbiamo intrapreso il presente studio, allo scopo di valutare il ruolo dell'intestino e del glutine (in assenza della sierologia della celiachia) nell'autoimmunità antipancreatica. Il principale elemento innovativo dello studio è l'esecuzione della biopsia intestinale in soggetti a rischio di diabete ma negativi per la sierologia della celiachia. In questi è stata successivamente valutato l'effetto della dieta senza glutine.

OBIETTIVI

- Valutare le caratteristiche istologiche della mucosa intestinale in familiari di diabetici soggetti con anticorpi antipancreas (Il diabete viene effettivamente dall'intestino?).
- Verificare l'effetto di un anno di dieta senza glutine sull'istologia intestinale e sugli anticorpi anti-pancreas (E' possibile prevenire il diabete in soggetti a rischio per mezzo della dieta senza glutine?).

Piano dello studio.

I criteri d'inclusione nello studio:

- Parentela di primo grado di un diabetico.
- Positività ripetuta per anticorpi correlati al diabete (ICA, IAA, GAD).
- Negatività per anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi. I soggetti con sierologia positiva seguono l'iter diagnostico della malattia celiaca e non vengono

inclusi nello studio, dato che l'efficacia della dieta senza glutine nel curare le alterazioni intestinali e nel provocare la scomparsa degli autoanticorpi anti-pancreatici è in essi già nota.

La valutazione iniziale comprende gli esami sierologici e la biopsia intestinale praticata per mezzo di esofago-gastro-duodenoscopia. Vengono eseguiti controlli trimestrali della sierologia con particolare attenzione alla valutazione dei problemi di gestione della dieta senza glutine. La biopsia intestinale viene rivalutata dopo un anno di dieta.

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio 8 soggetti, 7 maschi e 1 femmina, età media 28 anni (range 6 - 41 anni). Sette hanno accettato la dieta senza glutine mentre uno (maschio, 11 anni, figlio di diabetico) è uscito dallo studio (dopo essere stato sottoposto alla valutazione iniziale) per motivi familiari.

Tutti hanno compiuto la valutazione iniziale.

Anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi.

Nessuno era positivo agli anticorpi anti-endomisio né agli anti-transglutaminasi. In un caso, maschio 31 anni fratello di diabetico (soggetto n. 6 della tabella riassuntiva) si è avuto un valore di anticorpi anti-tTG iniziale appena sotto entro i limiti della norma (14.6 %, valori normali fino a 16 %).

Anticorpi anti-pancreas.

Gli anticorpi anti-pancreas erano distribuiti come schematizzato nella tabella riassuntiva. In sintesi, 5 soggetti su 8 sono risultati sia ICA che GAD positivi, mentre 3 avevano una positività isolata degli ICA. Gli IAA non erano positivi in nessun soggetto.

Biopsia intestinale al reclutamento.

5 soggetti su 8 avevano alterazioni della mucosa indistinguibili da quelle tipiche della malattia celiaca (grado secondo Marsh da 3° a 3c).

Risultati preliminari al termine dell'anno di dieta

Il periodo di dieta di un anno è stato per ora completato in 4 soggetti su 8 (soggetti n. 4, 5, 6, 7).

· Soggetto n. 7: figlia di diabetico, 6 aa, HLA DQ2 pos.

Alla valutazione iniziale gli ICA sono isolatamente positivi e la biopsia intestinale mostra un'atrofia grave (grado secondo Marsh 3c). Al termine dell'anno di dieta gli ICA sono negativi e la biopsia mostra solo lievi note di flogosi linfocitaria.

· Soggetto n. 5: fratello di diabetico, 36 aa, HLA DQ2 neg.

ICA e Gad positivo all'inizio, negativizza persistentemente gli ICA dal 6° mese. La biopsia mostra all'inizio come alla fine solo lievi note infiammatorie (Marsh 1).

· Soggetto n. 6: fratello di diabetico, 31 aa, HLA DQ2 pos.

Gli ICA inizialmente positivi sono negativi a partire dal 6° mese. La biopsia intestinale migliora sensibilmente dal grado 3° secondo Marsh al grado 1.

· Soggetto n. 4: padre di diabetico, 41 aa, HLA DQ2 neg, IVGTT patologica.

Positività iniziale di ICA e GAD, biopsia intestinale score 3b secondo Marsh. A un anno di dieta (condotta con grandi difficoltà) persistenza degli autoanticorpi e delle lesioni intestinali (score da 3b a 3°).

CONCLUSIONI.

I risultati preliminari dello studio mostrano che nella maggior parte dei soggetti a rischio di diabete sono osservabili alterazioni dell'istologia intestinale. Inoltre, almeno in una porzione di questi, la dieta senza glutine è sembrata in grado di portare sia al miglioramento della mucosa intestinale che alla negativizzazione degli anticorpi anti-insula (ICA).

Il miglioramento più evidente si è osservato in due soggetti con l'HLA DQ2, tipico della celiachia.

Dato che l'intervento preventivo ha una probabilità tanto maggiore di essere utile quanto minore è l'età in cui viene attuato (minore è l'età tanto più alto è il valore predittivo positivo degli autoanticorpi), ci sembra importante la segnalazione anche del singolo dato riguardante la bambina di 6 anni inclusa nello studio (soggetto n. 7). La piccola mostrava alla valutazione iniziale un'alterazione grave della mucosa intestinale (grado 3c secondo Marsh) e la positività isolata degli ICA. Alla luce delle considerazioni fatte (rischio di diabete in celiachia, intestino e diabete, anticorpi anti insula e diabete) è difficile pensare che il miglioramento osservato nella bambina a dieta senza glutine non abbia un valore preventivo nei confronti del diabete.

La domanda, un po' filosofica, che ci possiamo porre è se la piccola possa essere considerata a tutti gli effetti una celiaca. La risposta è probabilmente di sì, perché sono presenti alterazioni intestinali tipiche che guariscono a dieta senza glutine e perché è presente l'HLA DQ2 che rende la bambina suscettibile alla tossicità da glutine. Ma, come si diceva la questione è filosofica, poiché nella bambina non avevamo alcun motivo di sospettare una malattia celiaca e perfino se fosse stata sottoposta ai più recenti screening sierologici non sarebbe stato formulato un sospetto di celiachia.

La conclusione potrebbe essere che, in soggetti con familiarità di diabete, anticorpi anti-pancreas e HLA "celiaco" l'intolleranza al glutine vada sospettata indipendentemente dalla sierologia specifica (anti-endomisio e anti-ti-transglutaminasi) e vada effettuata direttamente la biopsia intestinale.

Al di là del quesito se si possa o meno indicare questi soggetti come celiaci (e se sì, se dobbiamo ripensare diversamente alla diagnostica della celiachia) un altro dato originale che proviene dallo studio è la presenza di alterazioni intestinali nella maggior parte dei soggetti a rischio di diabete.

Anche tralasciando la possibile dipendenza di queste dall'assunzione di glutine, questo dato si aggiunge ai numerosi altri già accennati per rinforzare l'ipotesi che il diabete insulino dipendente nasca dall'intestino.

Lo studio mostra che alterazioni della mucosa intestinale sono presenti anche in soggetti che difficilmente potremo definire celiaci (diverso HLA, non chiara dipendenza delle alterazioni dal glutine). E' possibile che in questi casi l'enteropatia sia sostenuta da fattori ambientali diversi dal glutine e ancora non riconosciuti.

L'ipotesi che l'enteropatia sia una condizione di base comune a tutti i soggetti diabetici non è stata finora valutata, dato che nella pratica ci si limita a eseguire nei nuovi diabetici lo screening sierologico della celiachia, rinunciando all'indagine biotica in caso di risultati negativi della sierologia.

Circa la natura dell'associazione tra intestino e autoimmunità, l'ipotesi più semplice che possiamo formulare è quella di un ruolo della gliadina come "adiuvante immunologico", capace di causare una costante infiammazione mucosale sovvertendo i normali processi di induzione della tolleranza.

Tale ipotesi è conciliabile anche con un'azione dannosa di sostanze diverse dalla gliadina (per esempio le proteine del latte vaccino nei primi mesi di vita).

In pratica la gliadina sarebbe semplicemente una molecola per sue caratteristiche intrinseche "difficile da tollerare", in modo simile a quanto avviene per alcune tossine batteriche (la tossina colerica CTA e la tossina termolabile dell'*Escherichia coli*) che funzionano come adiuvanti dell'immunità mucosale, impedendo la contemporanea funzione mucosale di tolleranza. La "adiuvanza" della gliadina potrebbe essere dovuta ad un circolo vizioso di eventi che si verificherebbe nei soggetti DQ2 positivi in seguito a un danno intestinale aspecifico, seguito da liberazione di transglutaminasi, deaminazione della gliadina, aumento della affinità di legame di questa con il DQ2, potenziamento della risposta immune, perpetuazione dell'infiammazione e del danno intestinale (vedi figure).

Deaminazione della gliadina ad opera della transglutaminasi tessutale:

La deaminazione della gliadina ad opera della transglutaminasi libera nei tessuti porta ad un aumento dell'affinità di legame al DQ2. Questa reazione è più intensa nei tessuti danneggiati dove l'attività della transglutaminasi è maggiore.

Circolo vizioso tTG- gliadina:

La reazione alla gliadina o altri fattori provocano un iniziale piccolo danno intestinale.

- Le cellule danneggiate liberano transglutaminasi (tTG)
- La tTG catalizza la deaminazione della gliadina
- Si formano peptidi di gliadina con aumentata affinità per il DQ2
- Viene potenziata la risposta anti-gliadina
- Aumenta e si mantiene il danno mucosale.

G = gliadina; GD = gliadina deaminata; tTG = transglutaminasi.

L'infiammazione intestinale costituisce un segnale d'allarme che allerta il sistema immune verso gli antigeni estranei che vengano a contatto con la mucosa. La tendenza alla tolleranza in questi momenti viene sacrificata a vantaggio di una più

aggressiva risposta immune. E' possibile che in tale contesto il sistema risponda verso antigeni di origine infettiva che cross reagiscono con antigeni self senza riuscire ad instaurare verso di essi la tolleranza.