



Seconda Università
di Napoli



Università
di Salerno



21 aprile - 5 maggio - 19 maggio 2012

CORSO DI AGGIORNAMENTO

**La Celiachia nel terzo millennio:
dalla diagnosi alla terapia**



CROWNE PLAZA

Viale Lamberti ex Area Saint Gobain - 81100 Caserta

Con la collaborazione di:



ASL CASERTA

Caserta 19 maggio 2012



Celiachia e Diabete

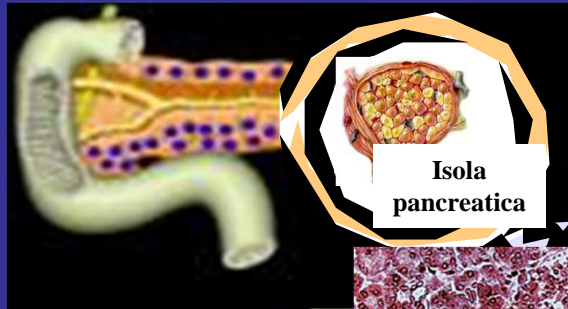
Dario Iafusco

Seconda Università - Napoli

Dipartimento di Pediatria

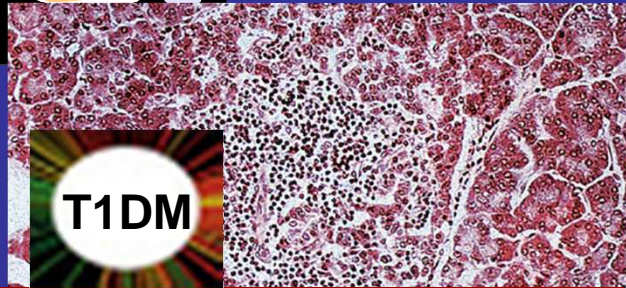
Servizio di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni"

Pancreas



Isola
pancreatica

Insulite



T1DM

Diabete Mellito Tipo 1 autoimmune

Ipoparatiroidismo



Artrite
Reumatoide



LES



Diabete Mellito Tipo 1 autoimmune



Sclerosi
Multipla



Celiachia



Tiroidite di Hashimoto

Associazione dimostrata
nello stesso individuo e anche
in membri diversi della stessa famiglia

Th1

Artrite Reumatoide



Ipoparatiroidismo



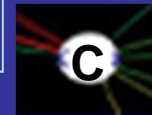
LES



Diabete Mellito Tipo 1



Sclerosi Multipla



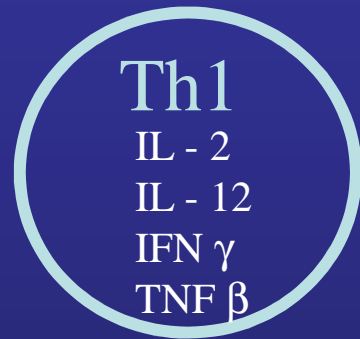
Celiachia



Tiroidite di Hashimoto

Sottoclassi di linfociti Th (T helper)

(in base al tipo di risposta funzionale ed alle citochine prodotte)



Th1



Diabete tipo 1

Producono citochine associate con l'**infiammazione** e la risposta immunitaria **cellulo-mediata**



Th2

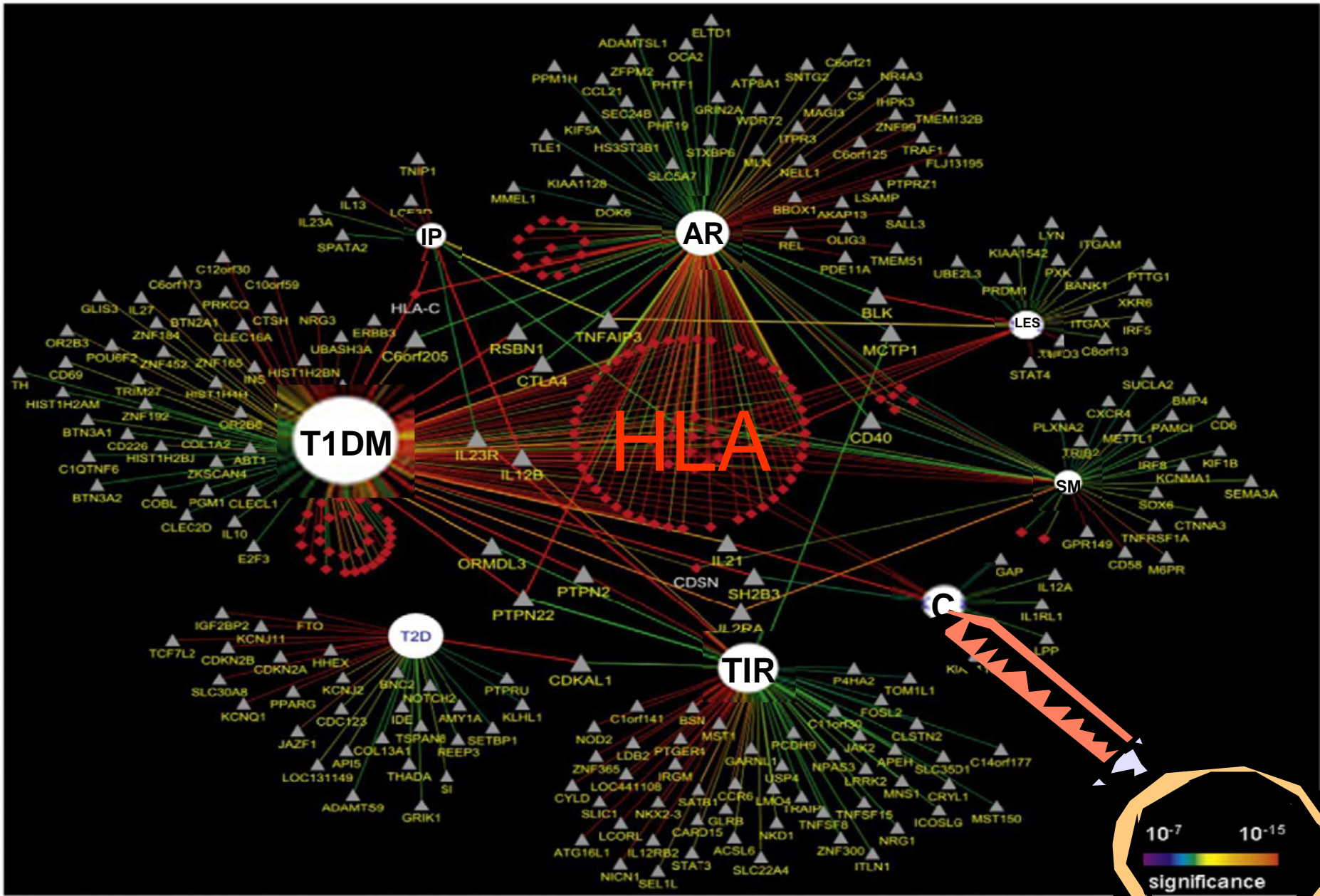


Allergie

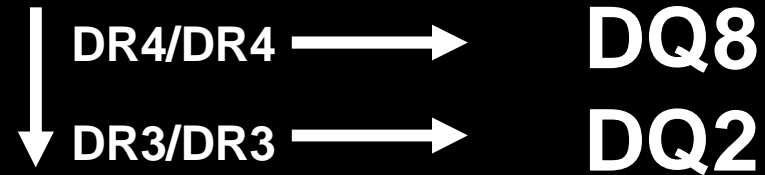
Producono citochine che **inibiscono** la risposta immunitaria e promuovono la risposta umorale

Rarità delle manifestazioni allergiche in corso di Diabete Mellito Tipo 1

Stene LC, Joner G and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group
Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals.
Clin Exp Allergy 34; 201-206: 2004



30-50% dei pazienti con diabete tipo 1
Eterozigoti HLA DR3/DR4



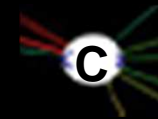
DQ2 o DQ8 90% dei pazienti con diabete
contro il 40% della popolazione



HLA

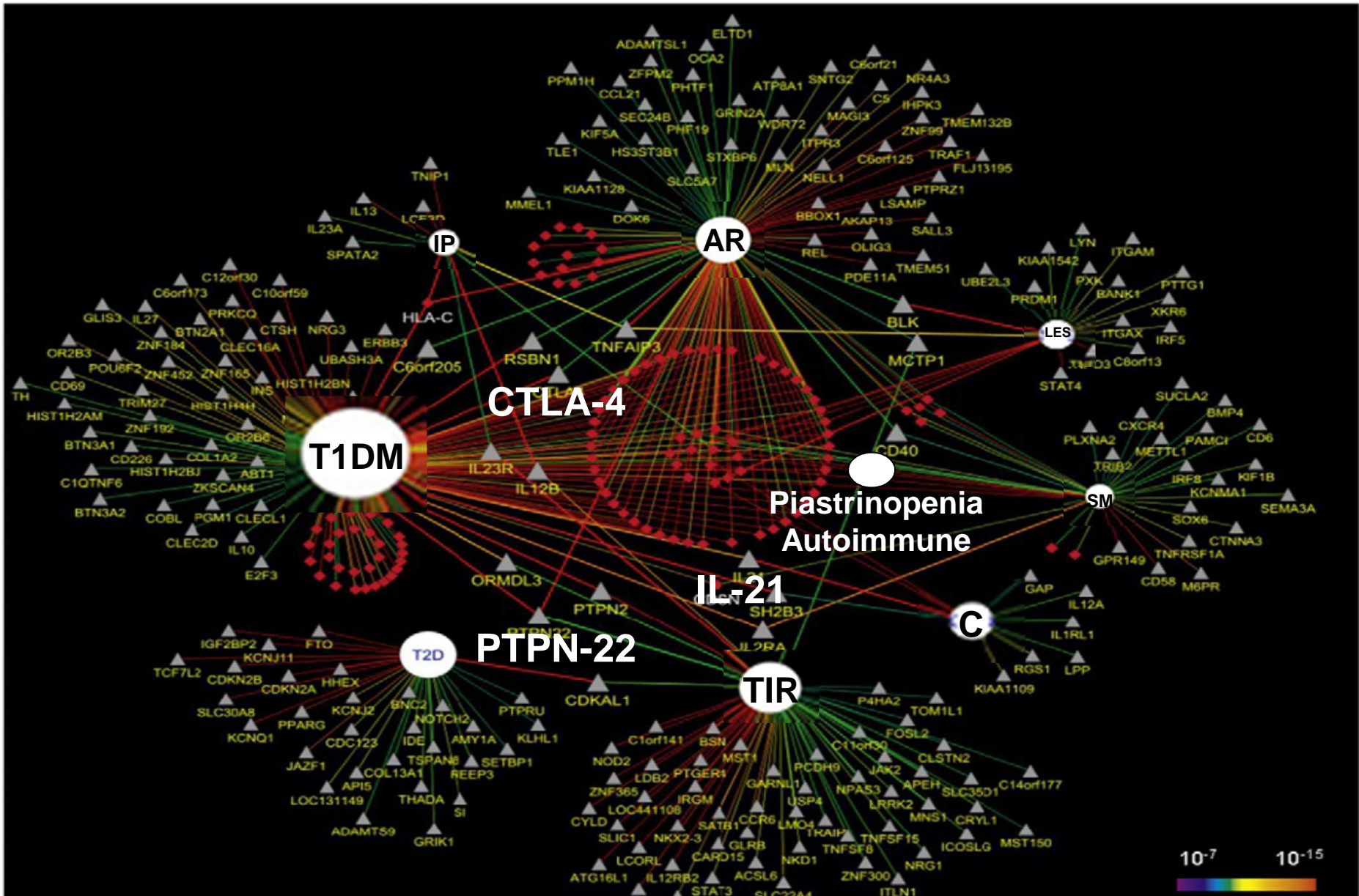
DR3 DQ2

30% di associazione Diabete-Celiachia

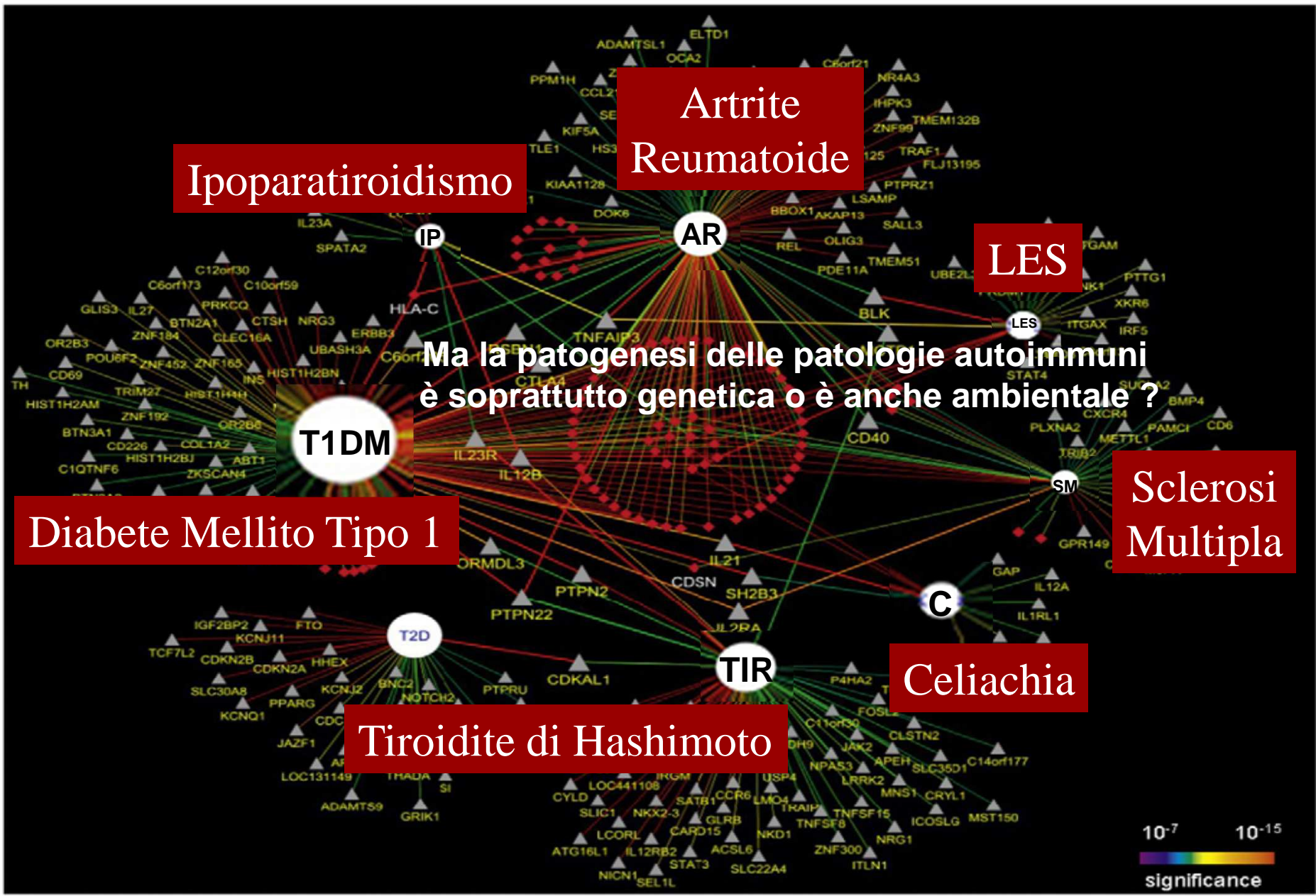


Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, Eisenbarth GS.
One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease
associated transglutaminase autoantibodies.

J Autoimmun. 1999; 13: 143–148. 0896-8411

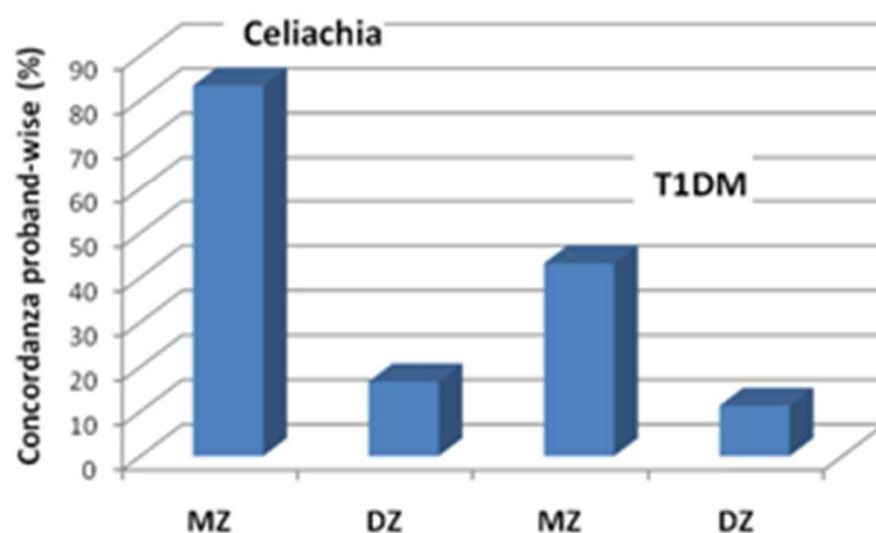


Iafusco D, Perrotta S, Nobili B, Prisco F *casistica personale 2012*





Concordance for Coeliac Disease and Type 1 Diabetes



	Zigosity	Concordant	Discordant	Total	Concordance Proband-wise	95% CI
Coeliac Disease	MZ	17	6	23	83.3*	70.3-96.4
	DZ	5	45	50	16.7*	3.6-29.8
	Total	22	51	73		
Type 1 Diabetes	MZ	8	21	29	43.2†	23.3-63.2
	DZ	3	47	50	11.3†	0-23
	Total	11	68	79		

*p=10⁻¹²

†p=0.007





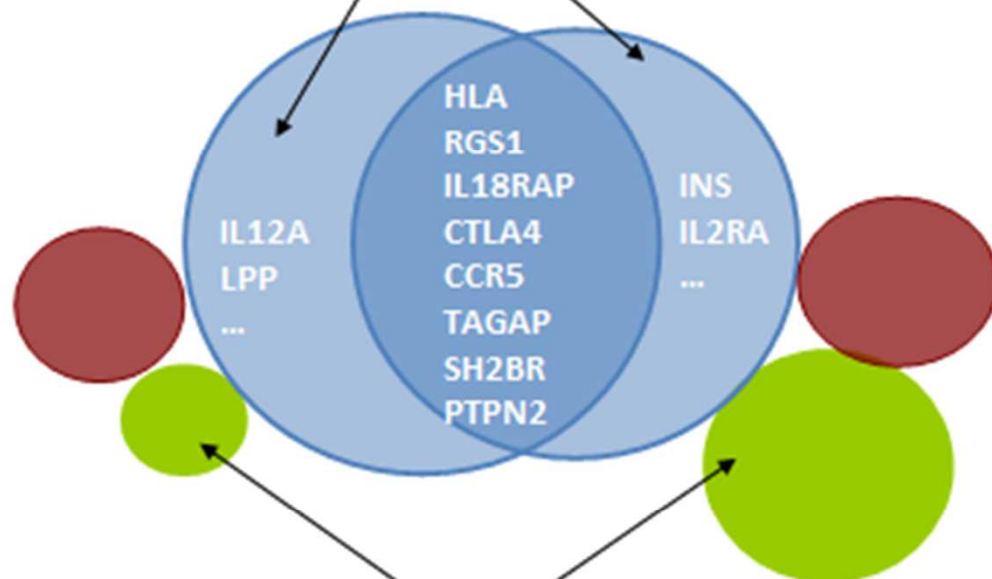
Conclusioni



MISSING HERITABILITY:
Alleli rari/basso effetto
Copy Number Variations
Interazioni gene-gene
Modificazioni epigenetiche trasmissibili

Celiachia

Diabete tipo 1



Gemelli Monozigoti discordanti:
De novo Copy number variations e
Modificazioni epigenetiche



Ereditabilità



Ambiente condiviso



Ambiente non condiviso





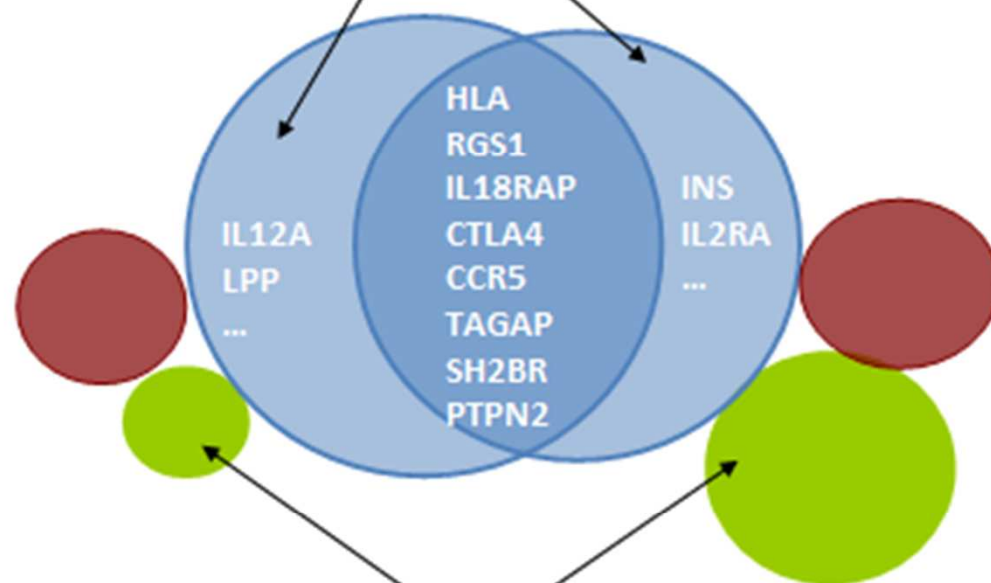
Conclusioni



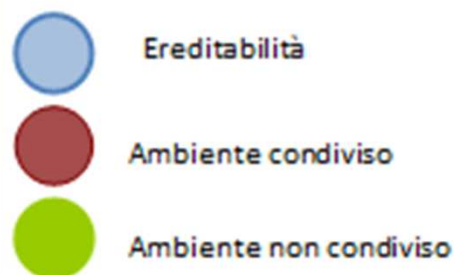
MISSING HERITABILITY:
Alleli rari/basso effetto
Copy Number Variations
Interazioni gene-gene
Modificazioni epigenetiche trasmissibili

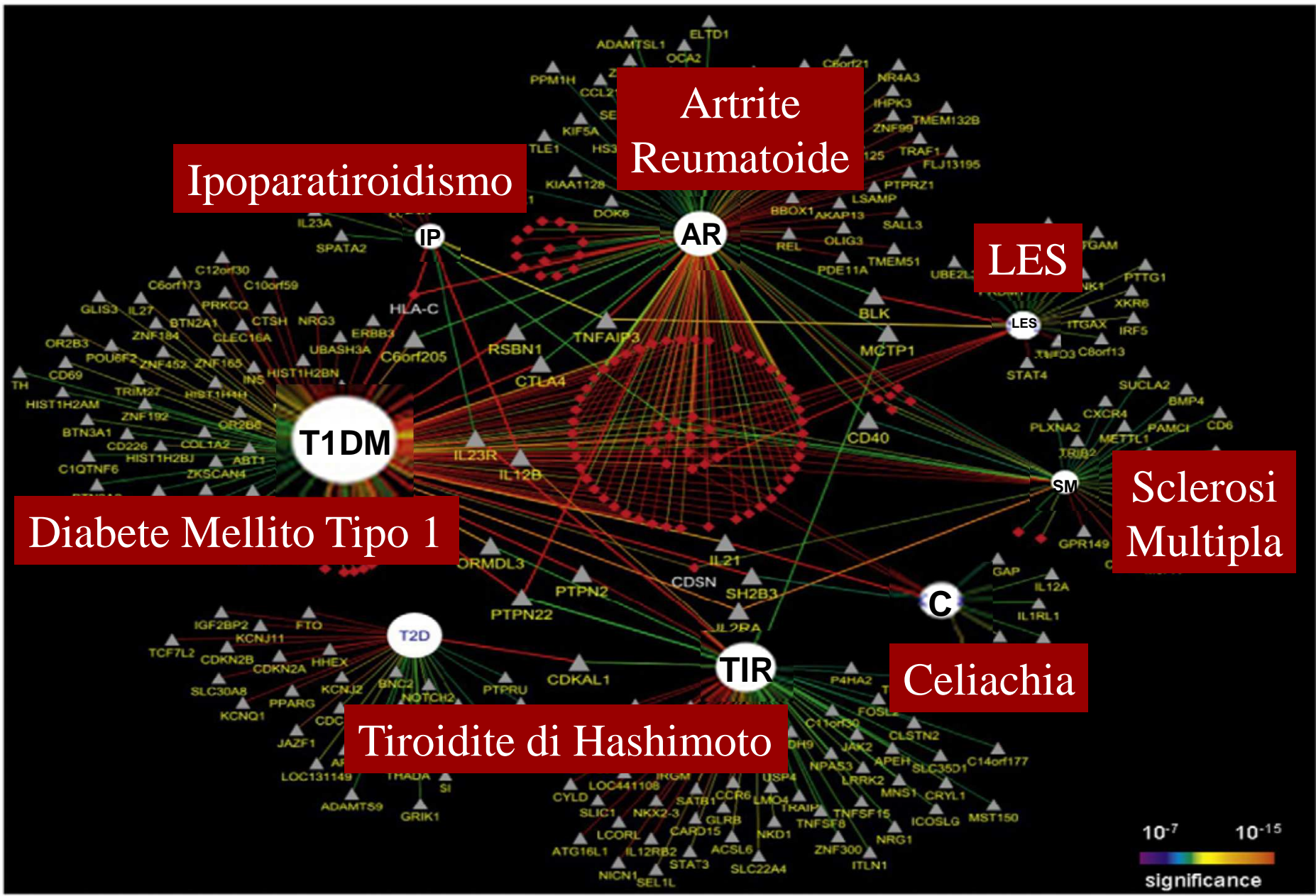
Celiachia

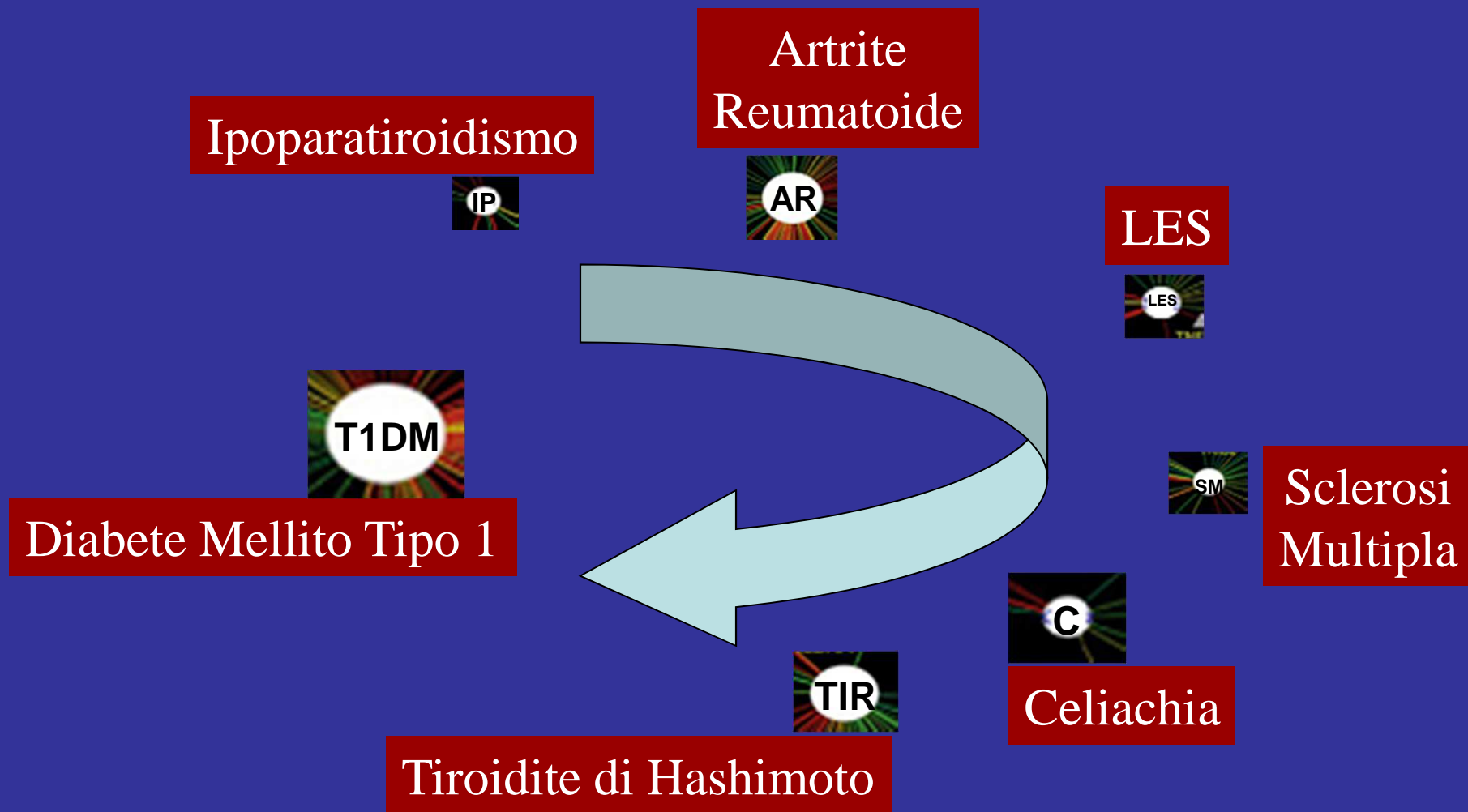
Diabete tipo 1



Gemelli Monozigoti discordanti:
De novo Copy number variations e
Modificazioni epigenetiche







**L'insorgenza di altre patologie autoimmuni condiziona
la clinica ed il controllo metabolico
nei pazienti con diabete tipo 1**

Celiachia

0,5 % della popolazione generale

Prevalence of CD in patients with T1D in recent literature (2004-2011)

Reference	Country	N.	Age (yr)	Screening	Prevalence (%)
Cerutti et al. 2004	Italy	4322	11.8 ± 4.2	AGA + EMA	6.8
Contreas et al. 2004	North Italy	357	Children	EMA	7
Sanchez et al. 2005	Germany	281	Children	AGA + EMA	6.4
Araujo et al. 2006	Brasil	354	Children	TG	10.5
Goh et al. 2007	UK	113	Children	EMA + TG + AGA	4.4
Larsson et al. 2008	Sweden	300	< 20	EMA	10
Karavanaki et al. 2009	Greece	144	12.3 ± 4.6	TG	4.8
Djuric et al. 2010	Serbia	121	Mean 10.8	TG	5.79
Bhadada et al. 2011	India	189	10.81 ± 7.3	TG	11.1
Gabriel S et al. 2011	Romania	119	11 ± 4	TG	9.2



Diabete Mellito Tipo 1 Celiachia

In genere la celiachia è diagnosticata dopo il diabete tipo 1

L'età di insorgenza del diabete tipo 1 è inferiore nei pazienti che assoceranno celiachia rispetto a coloro con solo diabete

I bambini con diabete tipo 1 insorto prima dei 4 anni sono quelli più a rischio di sviluppare anche celiachia

Quelli meno a rischio sono gli esordi dopo i 9 anni

Cerutti F, ... F Prisco, Iafusco D et al .

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(6): 1294–1298



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

La celiachia precede il diabete nel 10-25 % dei casi e molto spesso la si scopre in occasione dello screening fatto all'esordio del diabete

Alcuni autori sostengono che in pazienti suscettibili geneticamente una patologia predispone all'altra

Pocecco M, ... Iafusco D,,, Ventura A. e GdS Diabete della SIEDP

Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association?

Acta Paediatr. 1995; 84(12): 1432–1433.



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

In particolare è stato ipotizzato che la celiachia non trattata possa essere un *trigger* immunologico ed indurre diabete e/o tiroidite autoimmune attraverso il glutine che potrebbe fare da *driving antigen* patologia predisporre all'altra

Questo spiegherebbe perché l'associazione della celiachia con altre patologie autoimmuni è più frequente se la celiachia è diagnosticata tardi

e perchè gli anticorpi della tiroidite possono scomparire entro il primo anno in un paziente celiaco a dieta senza glutine così come accade per gli anticorpi della celiachia

Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T.

Gluten-dependent diabetes related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease.

J Pediatr. 2000; 137(2): 263–265



Diabete Mellito Tipo 1



Celiachia

Si tratta di tutti studi
piuttosto vecchi ...

Viljamaa M,.

Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure.

Scand J Gastroenterol. 2005; 40(4): 437–443

**Ad oggi non esiste alcuna prova del fatto che la
dieta senza glutine in corso di celiachia possa
ridurre l'incidenza di altre patologie autoimmuni
o modificarne la storia e il decorso clinico**

Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T.

Gluten-dependent diabetes related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease.

J Pediatr. 2000; 137(2): 263–265



Diabete Mellito Tipo 1



Celiachia

Sintomatologia gastrointestinale della celiachia

- Malassorbimento
- Malnutrizione
- Diarrea
- Costipazione e Stipsi
- Vomito
- Distensione addominale
- Dolori addominali

< 10 % dei casi

**TUTTI molto piu' COMUNI
nei bambini di età
inferiore ai TRE anni**



Diabete Mellito Tipo 1



Celiachia

Sintomatologia non gastrointestinale della celiachia

- Bassa statura
- Ritardo puberale
- Carezza di ferro
- Affaticabilità
- Granuloma anulare



**Molto piu' comune
nei bambini più grandi**



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

Sintomatologia non gastrointestinale della celiachia

IPOGLICEMIE

Riduzione progressiva del fabbisogno insulinico

Celiac disease in children and adolescents with Type I Diabetes: Importance of hypoglycemia

A., Mohn, M. Cerruto, D. Iafusco, F. Prisco, S. Tumini, O. Stoppoloni and F. Chiarelli
J Pediatr Gastroenterology and Nutrition 2001; 32: 37-40



IPOGLICEMIE



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

Riduzione progressiva
del fabbisogno insulinico

Costituiscono un segno clinico di

- **Esordio di celiachia**
- **Ricaduta di celiachia per intemperanze alimentari ed assunzione *occulta* di glutine**

Celiac disease in children and adolescents with Type I Diabetes: Importance of hypoglycemia

A., Mohn, M. Cerruto, D. Iafusco, F. Prisco, S. Tumini, O. Stoppoloni and F. Chiarelli
J Pediatr Gastroenterology and Nutrition 2001; 32: 37-40

IPOGLICEMIE



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

Riduzione progressiva
del fabbisogno insulinico

Talvolta le ipoglicemie rappresentano l'unico sintomo di celiachia nel diabete

Nella maggior parte dei casi la celiachia nel diabete è ASINTOMATICA

Inoltre abbiamo recentemente dimostrato come il 12,2 % dei pazienti in età pediatrica italiani con diabete tipo 1 (soprattutto femmine) presenta la comparsa di markers autoimmuni della celiachia, senza sintomi clinici e con mucosa intestinale normale (*celiachia potenziale*)

Tale condizione è stata descritta soltanto nell'8,4 % dei celiaci di controllo

Franzese A, Iafusco D, ... Prisco F, Auricchio R, Troncone R, Valerio G, The Study-Group on Diabetes of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Potential celiac disease in type 1 diabetes: A multicenter study.

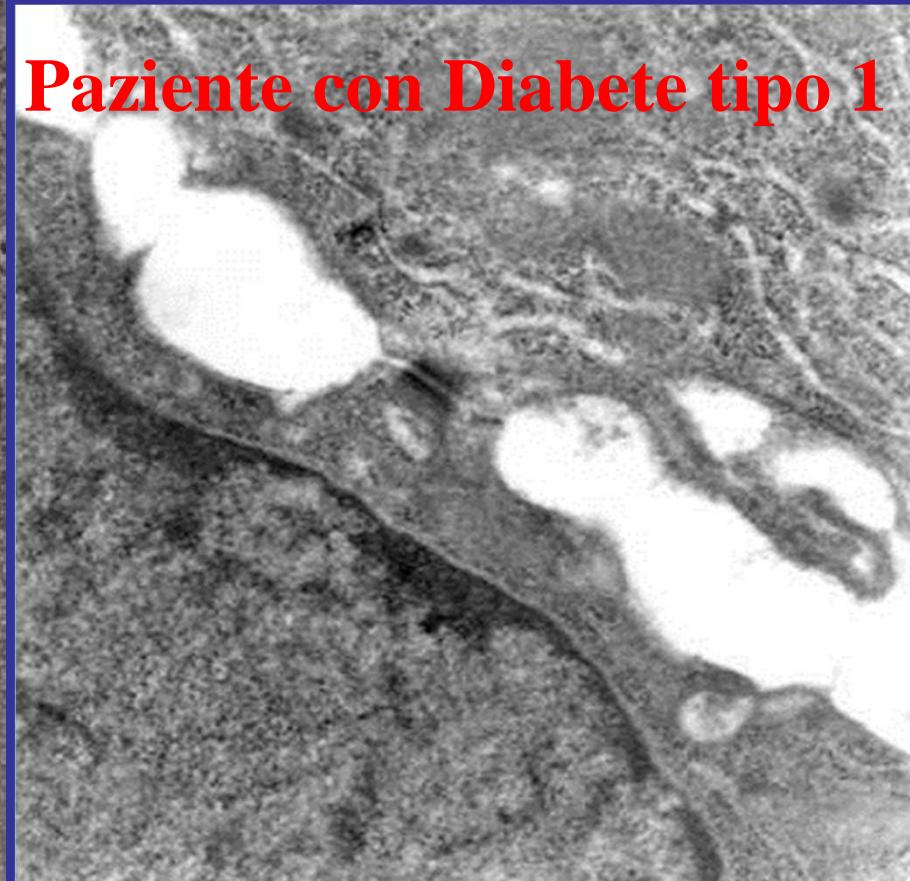
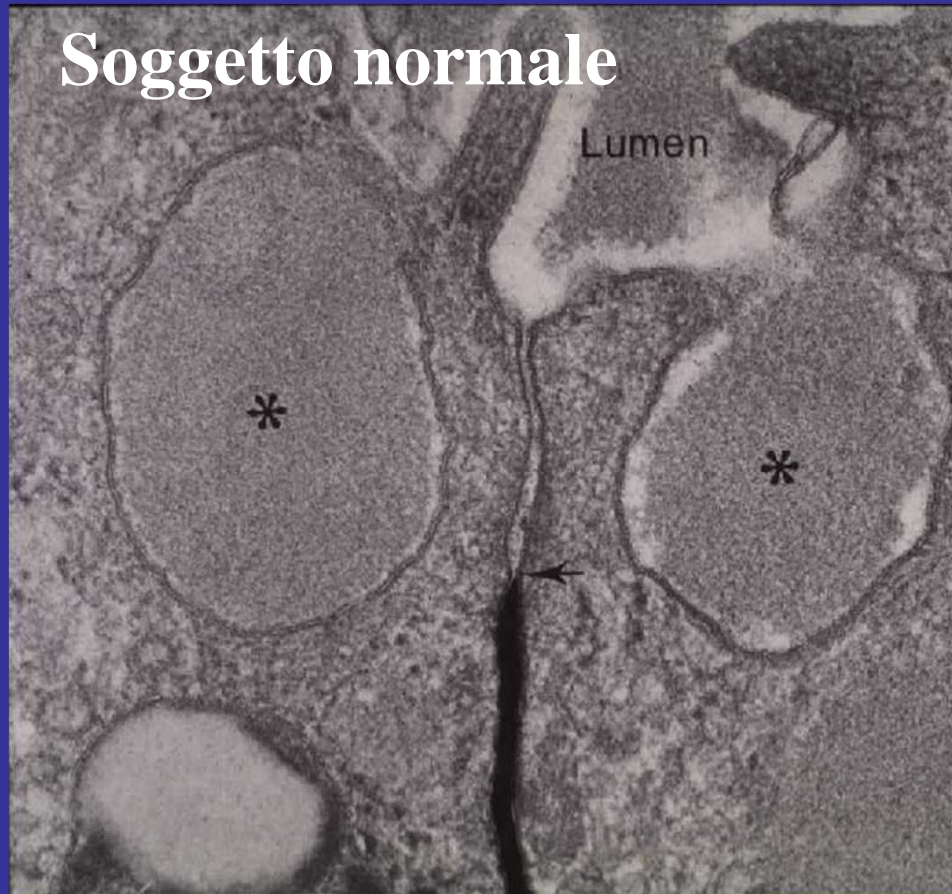
Diabetes Res Clin Pract. 2011; 92(1): 53–56

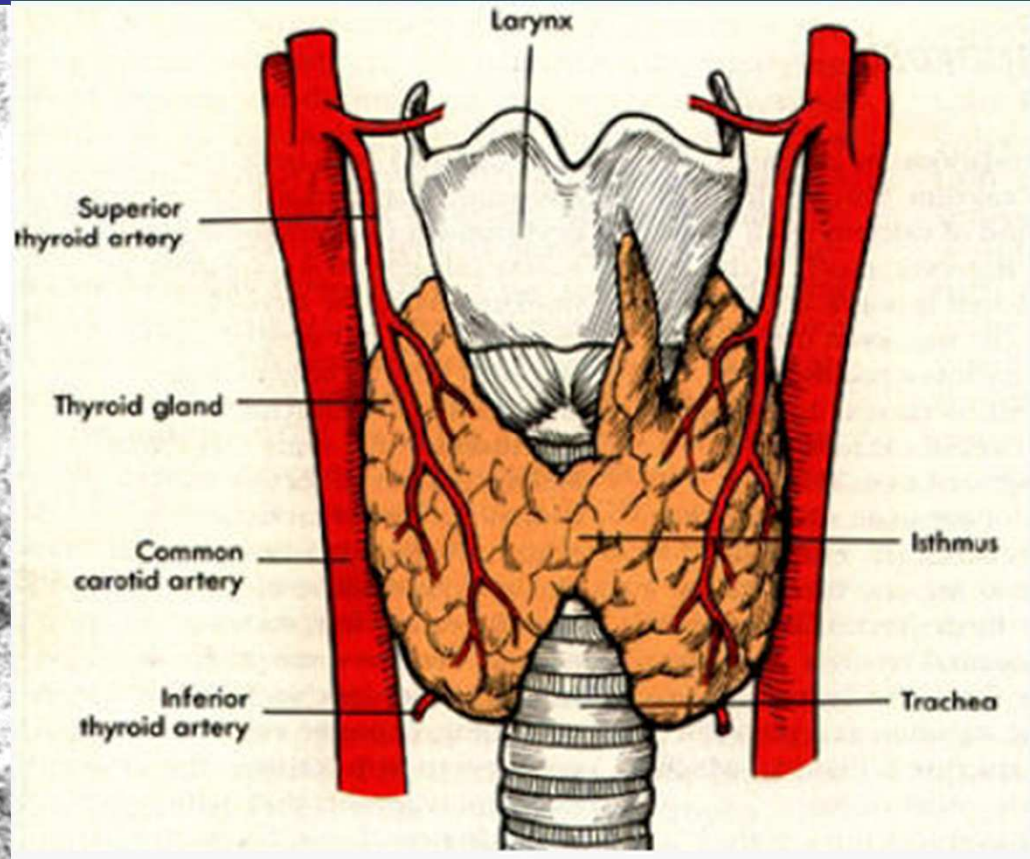


Diabete Mellito Tipo 1

Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, Type 1 diabetes
M. Secondulfo, D. Iafusco, R. Carratù, L. deMagistris, A. Sapone, M. Generoso, A. Mezzogiorno, F.C.Sasso, M. Carteni, R. De Rosa, F. Prisco, V. Esposito
Digest Liv Dis 36; 35-45: 2004

Le relazioni tra mucosa intestinale e diabete sono note ma ancora misteriose





Ultra-structural changes of enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis.

Ferdinando Sasso, Antonio Mezzogiorno, Laura deMagistris, Ornella Carbonara, Mario Secondulfo, Romano Carratu', Dario Iafusco, Francesco Prisco, Roberto Torella, Maria Cartenì, and Vincenzo Esposito

GUT 2004; 53(12): 1878-1880



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

Nella maggior parte dei casi la celiachia nel diabete è ASINTOMATICA

La diagnosi si pone con il dosaggio degli anticorpi anti transglutaminasi IgA
Confermata da EMA IgA e anti transglutaminasi IgG se deficit di IgA

**In caso di positività degli anticorpi
la possibilità di celiachia potenziale
impone la necessità
di far praticare la biopsia intestinale
da Istologi di grande esperienza**

The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents.

An Evidence-based Approach JPGN. 2012; 54(1): 136–160



Diabete Mellito Tipo 1 Celiachia

La Dieta senza glutine va prescritta a tutti i pazienti con alterazioni mucosali

Nei pazienti sintomatici è dimostrato un aumento della qualità della vita

La risoluzione del malassorbimento comporta una riduzione delle ipoglicemie con aumento dei valori glicemici ed incremento del fabbisogno insulinico che comporta incremento della crescita staturale-ponderale

Hansen D, et al

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(11): 2452–2456



Diabete Mellito Tipo 1 Celiachia

Nei *pazienti asintomatici* i pareri sull'utilità della dieta non sono univoci

In realtà in tutte le malattie croniche la diagnosi di celiachia rappresenta un ulteriore stress che può promuovere ribellione soprattutto negli adolescenti

Tutti stressano il fatto che per avere dati conclusivi sull'argomento sarebbero necessari *follow up molto lunghi*

Leggiamo ancora di autori che, nei pazienti diabetici-celiaci asintomatici, suggeriscono di proporre la dieta senza glutine senza eccessiva enfasi

Noi stessi abbiamo descritto come già di per sé il diabete tipo 1 da solo rappresenti un rischio di disturbi dell'alimentazione

D. Iafusco, ... et al and F. Prisco

Prevalence of eating disorders in young patients with Type 1 Diabetes Mellitus from two different Italian cities

Diabetes Care 2004; 27(9): 2278



Diabete Mellito Tipo 1 Celiachia

D'altra parte la qualità della vita in pazienti con diabete che scoprono di avere anche la celiachia talvolta migliora con la dieta senza glutine

Esistono delle anomalie *occulte* che bisogna tener presenti in caso di diabete e celiachia senza compliance alla dieta

Quelle più studiate sono le anomalie del tessuto osseo

Lombardi F, Franzese A, **Iafusco D**, Del Puente A, Prisco F, Troncone R, Valerio G.
Bone involvement in clusters of autoimmune diseases: Just a complication?
Bone. 2010; 46: 551–555

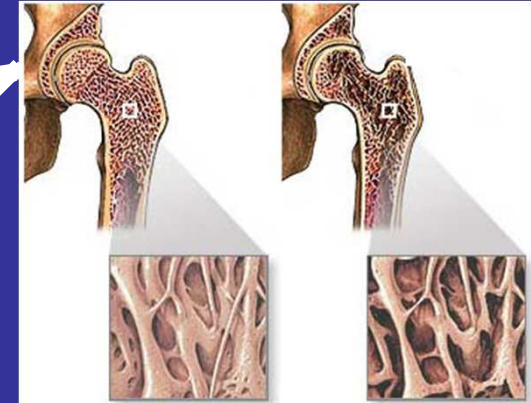
Rapporti tra *celiachia* ed osso nei soggetti con *diabete tipo 1*

Diabete tipo 1 + celiachia + tiroidite = 35% sono osteopenici

**Meccanismo
Endocrino**

**Meccanismo
Nutrizionale**

**Meccanismo
Immunitario**



Receptor
Activator
NFkB
Ligand
(RANKL)

Macrophage
Colony
Stimulating
Factor
(M-CSF),

Osteo
Protegerina
Glicoproteina
(OPG)

Galluzzi F, Stagi S, Salti R, Toni S, Piscitelli E, Simonini G, Falcini F, Chiarelli F.

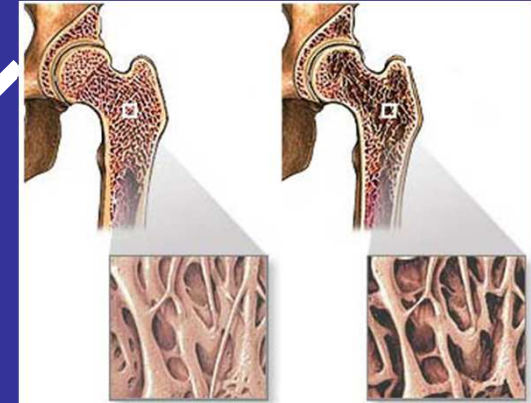
Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status.

Eur J Endocrinol. 2005; 153: 879–885

Rapporti tra *celiachia* ed osso nei soggetti con *diabete tipo 1*

Diabete tipo 1 + celiachia

L'Osteopenia è più frequente nei pazienti con scarsa compliance alla dieta senza glutine



L'Osteopenia rappresenta un nuovo *occulto* problema da prendere in considerazione nei pazienti con diabete e celiachia ed è dipendente dalla dieta

Valerio G, Spadaro R, Iafusco D, Lombardi F, Del Puente A, Esposito A, et al.
The influence of gluten free diet on quantitative ultrasound of proximal phalanxes in children and adolescents with Type 1 Diabetes mellitus and celiac disease.

Bone. 2008; 43: 322–326



Diabete Mellito Tipo 1

Celiachia

Trattamento della celiachia potenziale ? ? ? ? ? ?

Il 30% dei celiaci potenziali sviluppano anomalie della mucosa entro i TRE anni *necessità del re-test biotipico*

NON esistono ancora dati sulla storia naturale della celiachia potenziale dei bambini con diabete tipo 1

Tosco A, ... D'Adamo G, Malamisura B, Greco L, Troncone R.
Natural history of potential celiac disease in children.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(4): 320–325

Dieta senza glutine nei pazienti con diabete e celiachia

Adherence to the GFD in children with T1D-CD		
Reference	Country	Prevalence (%)
Acerini et al.	United Kingdom	Partial
Westman et al.	Australia	30
Valerio et al.	Italy	59
Saadah et al.	Australia	25

La *compliance* alla dieta è di solito molto *scarsa*

Gli stessi prodotti senza glutine costituiscono un problema per la gestione del bambino con diabete e celiachia

Van Koppen EJ,
Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study.
Pediatrics. 2009; 123(4): e582–e588

Dieta senza glutine nei pazienti con diabete e celiachia

Adherence to the GFD in children with T1D-CD		
Reference	Country	Prevalence (%)
Acerini et al.	United Kingdom	Partial
Westman et al.	Australia	30
Valerio et al.	Italy	59
Saadah et al.	Australia	25

La *compliance* alla dieta è di solito molto *scarsa*

Gli stessi prodotti senza glutine costituiscono un problema per la gestione del bambino con diabete e celiachia

ALIMENTI SENZA GLUTINE	PORZIONE	CARBOIDRATI	FIBRE	PROTEINE	GRASSI
Riso brillato crudo	100 g	80,4	1	6,7	0,4
Riso brillato bollito	100 g	24,2	0,2	2	0,1
Riso integrale crudo	100 g	77,4	1,9	7,5	1,9
Riso integrale bollito	100 g	25,5	0,8	2,5	0,6
Riso parboiled crudo	100 g	81,3	0,5	7,4	0,3
Riso parboiled bollito	100 g	23,3	0,3	2,1	0,1
Riso soffiato	100 g	85	1	6	1
Ceci secchi crudi	100 g	46,9	13,6	20,9	6,3
Ceci bolliti	100 g	18,9	5,8	7	2,4
Ceci in scatola sgocciolati	100 g	13,9	5,7	6,7	2,3
Fagioli secchi crudi	100 g	50,8	17,5	23,6	2
Fagioli bolliti	100 g	17	7,8	7,9	0,7
Borlotti crudi	100 g	22,7	4,8	10,2	0,8
Borlotti bolliti	100 g	11,2	4,2	5,7	0,5
Cannellini crudi	100 g	45,5	17,6	23,4	1,6
Cannellini bolliti	100 g	14,9	7,8	8	0,4
Cannellini in scatola	100 g	12,5	4,8	6	0,6
Fagiolini freschi crudi	100 g	2,4	2,9	2,1	0,1
Fagiolini surgelati bolliti	100 g	4,6	2,9	1,7	0,1
Fave fresche crude	100 g	4,5	5	5,2	0,4
Lenticchie secche crude	100 g	51,1	13,8	22,7	1
Lenticchie bollite	100 g	16,3	8,3	6,9	0,4
Lenticchie in scatola scolate	100 g	15,4	4,2	5	0,5
Piselli in scatola scolati	100 g	7,1		16,4	2,4
Piselli freschi crudi	100 g	7,5		5,5	0,6
Piselli saltati in padella	100 g	11,5		9,7	1
Piselli in scatola scolati	100 g	11,1	5,1	5,3	0,6
Piselli surgelati	100 g	12,8		5,4	0,3

Paragone con omologhi prodotti senza glutine

- Molto simili
- Differenti
- Molto differenti

F. Casaburo, A Zanfardino, D Iafusco, F Prisco 2010

Gli stessi prodotti senza glutine costituiscono un problema per la gestione del bambino con diabete e celiachia

Follow up dei pazienti con diabete e celiachia dopo l'introduzione della dieta senza glutine

Variations of HbA1c, BMI gain and height velocity after GFD in children with T1D-CD

Reference	HbA1c	BMI gain	Heigh velocity
Amin et al.	reduced	Increased	unchanged
Saukkonen et al.	unchanged	Increased	unchanged
Saadah et al.	unchanged	Increased	unchanged
Westman et al.	unchanged	Unchanged	unchanged
Valletta et al.	unchanged	Unchanged	unchanged

Conclusioni

La prevalenza di celiachia è più elevata nei pazienti in età pediatrica con diabete tipo 1

E' di solito asintomatica (*ipoglicemie*) ed è indispensabile lo screening periodico anticorpale allargato e la biopsia intestinale in mani esperte per porre diagnosi definitiva

Molto comune è la celiachia potenziale con Ab + e bio neg

La dieta senza glutine nei soggetti con diabete e celiachia asintomatica presenta molti problemi di compliance anche se l'osteopenia rappresenta un nuovo problema *occulto* da tener presente quando si prescrive la dieta

Molto c'è da fare per migliorare la qualità dei prodotti senza glutine per adattarli meglio alle esigenze terapeutiche dei bambini con diabete tipo 1

Sinceri ringraziamenti

Caserta 19 maggio 2012



Francesco Rossi
Carolina Ciacci

Carlo Tolone

Adriana Franzese
Riccardo Troncone
Luigi Greco

Antonia Stazi
Lorenza Nisticò

Angela Zanfardino
Francesca Casaburo
Alessandra Cocca
Emilia Forgione

Francesco Prisco



dario.iafusco@unina2.it

Seconda Università - Napoli
Dipartimento di Pediatria

Il TEAM del Servizio di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni"