MARKERI PROGNOSTICI NEFAVORABILI ÎN ASOCIEREA DIABET ZAHARAT TIP I-BOALĂ CELIACĂ

G. SAMAŞCA[1], MIHAELA IANCU[2], ANGELA BUTNARIU[3], MARIANA ANDREICA[4], D. DEJICA[5]

[1,2,3,4,5]*Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca*

Cuvinte cheie: *markeri imunologici, asociere diabet-boală celiacă*

Rezumat: *Asocierea bolii celiace cu diabetul zaharat a fost demonstrată prin aspectul genetic comun (HLA-DR3), care se corelează cu evoluţia severă a diabetului de tip 1. Scop şi metodă. Pe parcursul anului 2008-2009 am urmărit cuantificarea fenomenelor autoimune asociate, prin reacţii imunoenzimatice, pe un lot de 40 copii cu diabet zaharat tip 1. Rezultate. Prevalenţa markerilor imunologici a fost: anticorpi antimicrozomi hepato-renali 2.5%, antigen solubil hepatic 0%, anticorpi antidecarboxilază acid glutamic 35%,* anticorpi *antitirozinfosfatază 55%,* anticorpi *antiinsulină 50%,* anticorpi *antiinsulari citoplasmatici 2.5%, anticorpi antitireoglobulină 11.1%,* anticorpi *antitiroidperoxidază 23.1% şi anticorpi antitransglutaminază tisulară IgA 25.7%. Principalele asocieri ale anticorpilor antitransglutaminază tisulară IgA găsite au fost cu anticorpii antidecarboxilază acid glutamic r=0.33 (p=0.027). Concluzii. Deoarece prezenţa anticorpilor antidecarboxilază acid glutamic s-a asociat cu anticorpii antitransglutaminază tisulară IgA, aceaştia ar putea servi ca marker predictiv în evoluţia nefavorabilă a diabetului zaharat tip 1.*

Keywords: *immunologic markers, association of diabetes with celiac disease*

Abstract: *The association of celiac disease with sugar diabetes has been demonstrated by the common genetic aspect (HLA-DR3) which correlates with the serious evolution of the type I diabetes. Object and method. During 2008-2009 we have followed the quantification of the associated autoimmune phenomena through immunoenzymatic reactions on a group of 40 children with sugar diabetes of type I. Results. The immunologic markers' prevalence was: liver-kidney anti-microsomal antibodies 2.5%, soluble liver antigen 0%, glutamic acid* anti-decarboxylase antibodies *35%, anti-tyrosine phosphatase antibodies 55%, anti-insulin antibodies 50%, cytoplasmic anti-insulin antibodies 2.5%, anti-thyroglobulin antibodies 11.1%, antithyroidperoxidase antibodies 23.1% and tissular antitransglutaminase antibodies IgA 25.7%. The main associations of the found IgA tissular antitransglutaminase antibodies were with the glutamic acid* anti-decarboxylase antibodies *r=0.33 (p=0.027). Conclusion. Since the presence of the glutamic acid* anti-decarboxylase antibodies *associated with the tissular antitransglutaminase antibodies IgA, these could be used as predictive markers in the unfavorable development of the type I sugar diabetes.*

INTRODUCERE

Într-un buletin educaţional informativ din aprilie 2009, redactat de Grupul de bolnavi cu intoleranţă la gluten din America de Nord se subliniau următoarele: „Există o legătură genetică între diabetul zaharat şi boala celiacă. Dezvoltarea uneia din boli creşte riscul de a dezvolta cealaltă boală. Când o familie are doi copii cu diabet zaharat tip 1, riscul este mult mai mare de boală celiacă. Prevalenţa bolii celiace la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 este de aproximativ 6% la nivel mondial. Simptomele de boală celiacă variază foarte mult, dar sunt de multe ori absente la persoanele cu diabet zaharat. Boala celiacă poate cauza dereglări ale glicemiei".

Istoria naturală a diabetului zaharat tip 1 este strâns legată de manifestările autoimune. În anul 2003 Ziegler şi colab. (1) accentuau rolul susceptibilităţii genetice în apariţia manifestărilor autoimune asociate diabetului zaharat tip 1, precum şi prevalenţa deosebit de mare 1/30 a manifestărilor autoimmune la grupele de risc.

În prezent, legătura clinică dintre boala celiacă şi diabetul zaharat tip 1 este evidenţiată de mulţi autori. McGowan şi colab.(2) afirmă că testarea de anticorpi pentru boala celiacă în populaţia generală a triplat incidenţa bolii celiace, dar a crescut de 4 ori vârsta medie de la diagnostic. Narula şi colab.(3) remarcau că bolnavii cu diabet zaharat tip 1 şi boală celiacă au o frecvenţă mai mare a simptomelor gastro-intestinale decât diabeticii cu serologie negativă pentru celiachie şi nu sunt cu adevărat asimptomatici. Vicuña şi colab.(4) remarcau că aceste simptome scad la vârsta adultă. Galicka-Latala şi colab.(5) observau că diareea, durerile abdominale au fost mai frecvente la pacienţii cu atrofie vilozitară, iar introducerea dietei fără gluten a dus la îmbunătăţirea calităţii vieţii şi ameliorarea acestor simptome, dar recomanda urmărirea titrului anticorpilor antitransglutaminază tisulară-IgA la aceşti pacienţi.

Paraclinic, legătura dintre boala celiacă şi diabetul zaharat tip 1 a fost demonstrată de laboratoarele care au determinat HLA, prin evidenţierea antigenilor de histocompatibilitate comuni, respectiv HLA DR3, care la bolnavii diabetici se corelează cu evoluţia mai severă a diabetului, fiind un factor de risc.

SCOPUL LUCRĂRII

Testările de histocompatibilitate prin biologie moleculară fiind de competenţa laboratoarelor specializate şi nefiind accesibile încă în diagnosticul clinic, scopul nostru a fost

[1]Autor Corespondent: G. Samaşca, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu-Haţieganu", Clinica Pediatrie III, Str.Câmpeni, Nr.2-4, CP 400217, Cluj-Napoca, România, e-mail: Gabriel.Samasca@umfcluj.ro, tel +40-0740252795
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2010; 2(1):66-68

ca prin cuantificarea fenomenelor autoimune asociate cu diabetul zaharat tip I să căutăm alţi markeri imunologici cu valoare prognostică nefavorabilă la bolnavii diabetici cu boală celiacă asociată.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul cercetat a cuprins un eşantion reprezentativ de 40 pacienţi diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 1, care au fost testaţi serologic pentru determinarea manifestărilor autoimune asociate pe parcursul anului 2008-2009. Distribuţia pe sexe a lotului a fost: 65% băieţi şi 35% fete. Pacienţii au fost împărţiţi în trei grupe de vârstă: 10% între 0-3 ani, 45% între 3-10 ani şi 45% între 10-18 ani. Testarea a cuprins determinarea de anticorpi antimicrozomi ficat-rinichi (LKM), anticorpi anti-antigen solubil hepatic (SLA), anticorpi antidecarboxilaza acidului glutamic (GAD), a*nticorpi* antitirozinfosfatază (IA2), *anticorpi* antiinsulină (*IAA*), *anticorpi* antiinsulari citoplasmatici (ICA), anticorpi antitireoglobulină (TT), *anticorpi* antitiroidperoxidază (TPO) şi anticorpi antitransglutaminază tisulară IgA (tTG IgA).

Testările s-au efectuat prin reacţii imunoenzimatice ELISA pentru detecţie de anticorpi şi antigen, utilizând truse pentru diagnostic *in vitro,* produse de Inova Diagnostics Inc. (San Diego, USA) pentru anti-LKM, anti-SLA, anti-TT, anti-TPO şi anti-TG, Biomerica Inc.(Newport Beach, USA) pentru anti-GAD şi DRG Diagnostics Inc.(Marburg, Germania) pentru anti-IA2, anti-IAA şi anti-ICA.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată cu softul SPSS-PC+, versiunea 13, pachet statistic de dimensiuni mari, folosit în cercetarea medicală stiinţifică, dar şi socială, capabil să execute o gamă largă de analize. Relaţia dintre datele numerice a fost descrisă cu coeficientul de corelaţie a lui Pearson, iar cuantificarea asocierii manifestărilor autoimune s-a făcut cu testul Hi pătrat. Testele aplicate au fost considerate semnificative statistic doar pentru $p<0.05$.

REZULTATE

I. Caracteristicile demografice şi clinice ale subiecţilor studiaţi

Aria geografică a pacienţilor investigaţi a cuprins judeţul Cluj şi zonele învecinate: Bistriţa-Năsăud, Maramureş, Alba, Sălaj, Harghita.

Caracteristicile clinice ale lotului nostru au cuprins mai multe manifestări ale diabetului zaharat tip 1 şi anume: în mare parte pacienţi fără complicaţii, dar şi pacienţi cu acidocetoză fără comă, cu neuropatie diabetică, cu complicaţii nespecifice, cu hipoglicemii repetate, cu control slab şi alte forme de diabet zaharat tip 1 fără complicaţii. Tipul studiului a fost analitic observaţional.

II.Cuantificarea manifestărilor autoimune

Prevalenţa markerilor imunologici la lotul nostru a fost următoarea: anti-LKM 2.5%, anti-SLA 0%, anti-GAD 35%, anti-IA2 55%, anti-IAA 50%, anti-ICA 2.5%, anti-TT 11.1%, anti-TPO 23,1% şi anti-tTG IgA 25.7%.

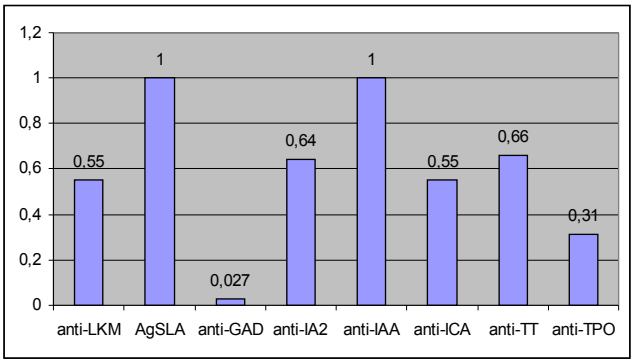
III.Asocierile posibile ale anti-tTG IgA

Cea mai relevantă asociere din punct de vedere statistic a fost aceea dintre variabilele anti-GAD şi anti-tTG IgA (*Figura I*). Din analiza cantitativă a celor două variabile exprimată prin coeficientul Pearson r=0.33 rezultă existenţa unei corelaţii moderate, iar valoarea testului Hi pătrat p=0.027 semnificativă statistic ($p<0.05$) confirmă asocierea dintre variabilele anti-GAD şi anti-tTG IgA.

IV. Analiza valorilor numerice anti-GAD

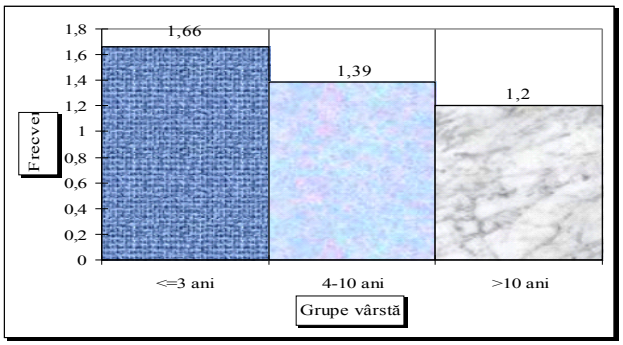
Analiza valorilor numerice ale anti-GAD raportată pe grupe de vârstă ne arată o distribuţie a valorilor pozitive la toate grupele de vârstă, care scad pe măsura înaintării în vărstă (*Figura II*)

Figura nr. 1. Valorile lui p de la testul Hi pătrat ($p<0.05$) în asocierile cu alţi markeri imunologici ale anti-tTG IgA



Analiza corelaţiei valorilor numerice ale anti-GAD cu valorile numerice ale altor markeri imunologici ne arată valori semnificative ale coeficientului Pearson în asocierea cu anti-TT r=0.23 şi în asocierea cu anti-TPO r=0.21.

Figura nr. 2. Distribuţia anti-GAD raportată la grupe de vârstă



DISCUŢII

Pornind de la aspectul genetic comun al diabetul zaharat tip 1 cu boala celiacă, evidenţiat prin HLA-DR3 ca marker predictiv nefavorabil, analiza statistică a asocierilor imunologice posibile ale anti-tTG IgA în cadrul diabetului zaharat tip 1 ne-a confirmat ca unică asociere cea cu anti-GAD, precum şi prevalenţa acestora de 35%.

Coexistenţa diabetului zaharat tip 1 cu alte boli autoimune organ specifice, ca tiroiditele, gastrita, boala celiacă şi boala Addison, asociate cu producţia de autoanticorpi specifici este cunoscută în literatură (6). Primii anticorpi descrişi în asociere cu dezvoltarea diabetului zaharat tip 1 au fost anti-ICA. Ulterior, au fost descrişi anti-IAA, anti-GAD şi anti-IA2 (7). Dintre cele mai recente studii asupra manifestărilor autoimune amintim pe cel al lui Karavanaki şi colab.(8), care la 144 copii cu diabet zaharat tip 1 obţin o prevalenţă de 53.2% a anti-GAD, 11.1% a anti-TT, 17.4% a anti-TPO şi 7.6% a anti-tTG IgA. De asemenea, aceştia recunoşteau legătura dintre anti-GAD şi anti-TPO (p=0,01) şi recomandau utilizarea anti-GAD ca marker în dezvoltarea manifestărilor autoimune asociate la copii cu diabet zaharat tip 1. Kakleas şi colab.(9) asociau fenomenele autoimune tiroidiene la sexul feminin cu durata lungă a diabetului zaharat tip 1 şi cu persistenţa anti-GAD. Uibo şi Lernmark (10) comentând rolul anti-GAD56 spuneau că aceştia pot fi prezenţi ani de zile înainte de debutul hiperglicemiei şi reprezintă un marker al pierderii celulelor beta-pancreatice.

CONCLUZII

1. Asocierea dintre anti-GAD şi anti-tTG IgA ne arată că aceştia ar putea servi ca marker predictiv în evoluția nefavorabilă a diabetului zaharat tip 1, în lipsa posibilității determinării HLA-DR3;
2. Asocierea dintre anti-GAD şi anti-TT, respectiv anti-TPO arată că aceştia ar putea servi ca marker al dezvoltării bolii autoimune asociate diabetului zaharat tip 1.

BIBLIOGRAFIE

1. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003; 290:1721-8.
2. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. Pediatrics. 2009; 124:1572-8.
3. Narula P, Porter L, Langton J et al. Gastrointestinal Symptoms in Children With Type 1 Diabetes Screened for Celiac Disease. Pediatrics. 2009; 124:e489-e495.
4. Vicuña Arregui M, Zozaya Urmeneta JM, Martínez de Esteban JP et al. Study of celiac disease in adult with type 1 diabetes mellitus. Gastroenterol Hepatol. 2009.
5. Galicka-Latała D, Zwolińska-Wcisło M, Sosin-Rudnicka L, Rozpondek P. Przegl Lek. The role of celiac disease and type 1 diabetes coexistence. Is celiac disease responsible for diabetic status? Przegl Lek. 2009;66:170-5.
6. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. Autoimmun Rev. 2009; 8:687-91.
7. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity. 2008; 41:11-8.
8. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Horm Res. 2009; 71:201-6.
9. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Ups J Med Sci. 2009.
10. Uibo R, Lernmark A. GAD65 autoimmunity-clinical studies. Adv Immunol. 2008; 100:39-78.