

RELAZIONE TRA SVEZZAMENTO E INSORGENZA DELLA CELIACHIA

Publicato sulla prestigiosa rivista NEJM lo studio italiano finanziato da Fondazione Celiachia. Utile introdurre il glutine a 12 mesi solo per i bambini ad alto rischio a causa della predisposizione genetica

©SHUTTERSTOCK



di **Tarcisio Not**
COORDINATORE SCIENZA&RICERCA
e **Luisa Novellino**
RESPONSABILE UFFICIO SCIENTIFICO AIC

Lo studio italiano, finanziato da Fondazione Celiachia e appena pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *New England Journal of Medicine*, dimostra che il **fattore maggiormente rilevante per l'insorgenza della celiachia nei bambini è co-**

stituito essenzialmente dalla predisposizione genetica. Solo per i bambini ad alto rischio (con parenti celiaci di primo grado e con predisposizione genetica) è utile introdurre il glutine ai 12 mesi di vita allo scopo di tentare di ritardare l'insorgere della malattia. Per tutti gli altri bambini il momento in cui si sceglie di introdurre il glutine nella dieta non influisce sul rischio di ammalarsi di celiachia. Quindi, se finora siamo stati convinti dell'importanza dei tempi di introduzione del glutine nella dieta, oggi sappiamo che non deve costituire una preoccupazione per le mamme: il momento in cui i prodotti farinacei finiscono nel menù dei neonati non è determinante nella prevenzione della celiachia.

Lo studio quindi segna un passo importante nella ricerca sulla celiachia, perché conferisce un maggior "peso" alla componente genetica rispetto a quella legata alla dieta e ad altri fattori ambientali. Si tratta quindi di risultati che potrebbero aprire la strada ad altri studi che mirino ad apportare efficaci interventi sulla prevenzione. "Si tratta di risultati fondamentali per i celiaci e per le loro famiglie. Le mamme celiache, che spesso affrontano con apprensione il loro progetto di maternità, possono vivere serene i primi mesi di vita del loro bimbo", commenta Elisabetta Tosi, presidente dell'Associazione Italiana Celiachia.

I numeri dello studio

Lo studio, finanziato da FC con 150.000€, ha coinvolto 20 centri italiani che hanno

Studio Europeo Prevent CD

Ancora uno studio sulle relazioni tra divezzamento, nutrizione pediatrica e insorgenza della malattia celiaca

LO STUDIO, COORDINATO A LIVELLO EUROPEO DALLA PROF.SSA LUISA MEARIN DI LEIDEN (OLANDA), SI COMPONE DI DUE PROGETTI, UNO COORDINATO A NAPOLI DAL GRUPPO DEL PROF. RICCARDO TRONCONE E L'ALTRO IN SVEZIA DALLA PROF.SSA ANNELI IVARSSON

Un secondo studio, cofinanziato da FC e condotto a livello europeo, è stato appena pubblicato sempre sulla prestigiosa rivista internazionale *New England Journal of Medicine*. Come nel caso dello studio italiano del Professor Carlo Catassi (si veda l'articolo qui a fianco) si tratta di una ricerca sulle relazioni tra divezzamento, nutrizione pediatrica e insorgenza della malattia celiaca. Infatti una delle grandi tematiche attuali della ricerca sulla celiachia verte proprio sulla prevenzione della malattia nei bambini a rischio (con almeno un parente di primo grado celiaco e predisposizione genetica): lo scopo principale di queste ricerche è quello di definire il tempo ideale per iniziare lo svezzamento con glutine. Generalmente i pediatri consigliano di iniziare l'introduzione di glutine al sesto mese. Tuttavia si sono sviluppate nel tempo due linee di pensiero: la prima che anticipa al quarto mese l'introduzione di glutine molto graduale; la seconda che posticipa al dodicesimo mese. Di qui l'importante punto di contatto tra lo studio italiano (che ha indagato l'introduzione del glutine nei bambini a rischio al sesto e dodicesimo mese) e quello europeo (che ha studiato gli effetti dell'introduzione del glutine nei bambini a rischio al quarto e al sesto mese). Entrambi gli studi arrivano alla conclusione che l'introduzione del glutine ai diversi tempi testati nei bambini a rischio non modifica l'incidenza con cui la malattia celiaca può insorgere, dando quindi grande importanza al fattore genetico rispetto a quello ambientale. Lo studio europeo ha coinvolto diversi ricercatori italiani. Nello specchio che segue si riassumono le principali caratteristiche dei due studi:

Studio italiano

Studio multicentrico
832 soggetti studiati
Introduzione del glutine a 6 e 12 mesi
Interamente finanziato da Fondazione Celiachia

Studio europeo

Studio multicentrico
944 soggetti studiati
Introduzione del glutine a 4 e 6 mesi
Cofinanziato da Fondazione Celiachia

osservato 832 bambini: tutti positivi al test genetico per valutare la predisposizione alla malattia e tutti con almeno un parente di primo grado celiaco. Il campione è stato suddiviso in 2 sottogruppi: a una parte il glutine è stato somministrato per la prima volta al sesto mese di vita (100 milligrammi al giorno contro un placebo), all'altra al compimento di un anno. Obiettivo: valutare una possibile correlazione fra la comparsa della malattia e la tipologia di

svezzamento e allattamento. Complessivamente l'intolleranza è stata riscontrata in 77 bambini, tramite biopsia, con una frequenza pari al 5,2%; la conclusione è che **nei bambini a rischio di sviluppare la celiachia (almeno un parente di primo grado celiaco e predisposizione genetica) né la ritardata introduzione del glutine nella dieta né l'allattamento al seno modificano il rischio** di insorgenza della malattia, che è quindi determinato soprattutto dalla genetica. ♦

Scoperte

La Ricerca Scientifica sostenuta da FC

- Nel 2005 AIC ha istituito la Fondazione Celiachia Onlus (FC) per finanziare programmi di ricerca scientifica nazionale. Dal 2010 al 2013, FC ha finanziato, con 1.162.000,00 euro, 8 progetti scientifici italiani di rilevanza internazionale, incentrati su genetica, immunologia, prevenzione e terapia di celiachia, dermatite erpetiforme e altre patologie correlate al glutine.
- I 3 progetti triennali finanziati nel 2013 sono il risultato del 1° Bando FC nazionale che, al pari di altre grandi onlus, seleziona i migliori progetti con la valutazione di un gruppo di revisori internazionali.
- Dal 2012 AIC si è dotata di un Ufficio Scientifico per l'organizzazione e la gestione di tutte le attività scientifiche.
- In totale, i 5 progetti di ricerca finanziati tra il 2010-2012 – tra cui lo studio del Professor Catassi – hanno portato a 19 pubblicazioni in cui FC è citata come ente finanziatore o cofinanziatore.
- FC ha cofinanziato il Progetto di Ricerca Europeo PreventCD, che coinvolge diversi ricercatori italiani, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, e lo studio multicentrico italiano sulla Sensibilità al Glutine pubblicato sulla rivista internazionale *BMC Medicine* (CN n. 2/2014 pag. 67)

L'opinione della Presidente della Fondazione Celiachia

ORNELLA LOVELLO

«I nostri risultati sono visibili a tutti»



Lo studio italiano di Carlo Catassi costituisce un traguardo importante non solo per la conoscenza scientifica sulla insorgenza della celiachia in età pediatrica, ma anche per Fondazione Celiachia e AIC tutta, in quanto rappresenta la prova concreta degli obiettivi perseguiti da FC: sostenere la migliore ricerca scientifica nazionale con i fondi del 5 per mille dei donatori per ottenere avanzamenti nella qualità di vita dei celiaci e nella conoscenza di questa patologia. La Presidente di FC, Ornella Lovello, condivide con i lettori di CN le sue impressioni. **Presidente, la pubblicazione dello studio sulla relazione tra svezzamento e insorgenza della celiachia nell'età pedia-**

trica rappresenta il coronamento dell'attività che FC svolge verso la ricerca?

Sicuramente sì, e di questo FC e AIC sono molto orgogliosi perché si tratta di un risultato visibile a tutti, pazienti, opinione pubblica e comunità scientifica, che quindi rende evidente il grande lavoro di impegno professionale che in questi ultimi anni la Fondazione sta compiendo per sostenere in maniera seria e trasparente la migliore ricerca scientifica nazionale. Ma non è l'unico. Infatti tutti i grandi studi finanziati da FC nel triennio 2010-2012 hanno portato a pubblicazioni sulle riviste scientifiche internazionali, e FC compare come ente finanziatore o co-finanziatore. Sicuramente quest'ultimo lavoro rappresenta un grande passo in avanti e soprattutto ha un impatto diretto sulla popolazione celiaca e sulla percezione della celiachia da parte delle famiglie.

Quali sono i progetti di FC nell'immediato futuro?

FC ha già intrapreso un nuovo cammino nel 2013 quando ha lanciato il primo Bando nazionale FC per la ricerca scientifica, una no-

vità assoluta per AIC che in questo modo si è messa alla pari con le altre grandi onlus che sostengono la ricerca scientifica mediante Bandi. Il Bando FC 2013 si è concluso con il finanziamento di tre programmi triennali di ricerca sia sulla celiachia (genetica e immunologia) che sulla sensibilità al glutine. Anche quest'anno FC ha concluso il secondo Bando FC 2014, e i risultati frutto della rigorosa valutazione dei revisori internazionali si sapranno a breve. La novità di questa seconda edizione è che sono stati accolti progetti di ricerca sia a lungo termine (triennali) che a breve e medio termine (annuali e biennali).

In che modo FC si è messa alla pari con le altre onlus che finanziano la ricerca scientifica? Quali sono le caratteristiche dei Bandi FC?

La procedura e la metodologia impiegate da FC per il sistema del finanziamento della ricerca mediante Bandi sono state improntate alla trasparenza e agli standard nazionali e internazionali di *Peer Review* (valutazione dei progetti da parte di un gruppo di revisori stranieri con provata esperienza nel campo della celiachia e delle altre patologie da glutine). Sin dalla prima edizione del 2013, il Bando FC per la Ricerca Scientifica è stato modellato, non senza i dovuti adattamenti alla realtà specifica della celiachia, sul sistema impiegato dalle altre Associazioni Onlus italiane che da decenni promuovono con successo la ricerca nazionale nei rispettivi settori. Nel fare

questo, FC si è confrontata con le principali fondazioni tra cui AIRC, Telethon e AISM. Come è prassi, l'esperienza maturata nell'ambito di un bando costituisce una preziosa risorsa per attuare verifiche e ammodernamenti della procedura. Infatti, il secondo Bando FC 2014 è il risultato di un'attenta e appassionata valutazione del sistema di FC da parte di Telethon, che ogni anno stanziava fondi in tutta Italia per la promozione della migliore ricerca scientifica. Ora anche FC si è dotata di una Procedura Bandi Nazionali *Peer Review* che norma tutti gli aspetti (giuridici, contrattuali e operativi), di un sistema di contrattualizzazione tra FC e gli Istituti vincitori, così come di un patrimonio di revisori internazionali che in due anni è cresciuto sia di numero che di qualità e che annovera studiosi dell'area Europea, USA e di altri Paesi, in modo da garantire efficienza di valutazione dei progetti e assenza di conflitto d'interessi. Inoltre, con il Bando FC 2014, FC ha costituito all'interno dell'Ufficio Scientifico un Gruppo di Lavoro Bandi (*Grant Office FC*) che si avvale anche di un'unità esterna con esperienza di valutatore di progetti Europei, e che lavora secondo una procedura certificata. Attraverso l'Ufficio Scientifico, che coordina il tutto insieme al Gruppo di Lavoro Bandi, FC mantiene i rapporti con le altre associazioni per garantire l'aggiornamento e il continuo miglioramento delle procedure. ♦

Parla il professore che ha coordinato lo studio sullo svezzamento

CARLO CATASSI

«Il glutine a un anno solo in alcuni casi»



L'intento del vostro lavoro era quello di verificare se la ritardata introduzione al glutine (12 mesi di vita) poteva indurre una definitiva tolleranza immunologica nei confronti del glutine, in lattanti a rischio di celiachia. I vostri dati dimostrano che ritardare l'introduzione del glutine nella dieta di questi bambini non procura alcun vantaggio, e porta semmai ad un tardiva manifestazione della celiachia. Possiamo dire ora che a questi bambini il glutine va dato "tanto" e subito in modo da diagnosticare e trattare precocemente il bambino con celiachia, e prevenire il ritardo diagnostico?

I risultati dello studio che vorrei sottolineare sono i seguenti: a) non abbiamo

messo in evidenza alcuna differenza nel rischio complessivo di sviluppo della celiachia tra i bambini che avevano introdotto glutine a 12 piuttosto che a 6 mesi. Non abbiamo soprattutto confermato che l'introduzione tardiva di glutine possa di per sé rappresentare un rischio, come era stato paventato da precedenti dati statunitensi. In altri termini, il concetto dell'esistenza del cosiddetto periodo-finestra per l'introduzione dell'antigene (minor rischio di celiachia se il glutine viene introdotto dai 4 ai 6 mesi) viene fortemente messo in discussione dal nostro studio; b) abbiamo dimostrato che l'introduzione tardiva del glutine comporta un ritardo nello sviluppo della celiachia che va ben al di là dei soli 6 mesi di posticipazione della introduzione del glutine. In altri termini, la tardiva introduzione di glutine comporta un ritardo nello sviluppo della malattia, che deve essere considerato un elemento favorevole dal punto di vista del bambino, poiché la vulnerabilità di molti apparati, in particolare del sistema nervoso centra-

le, al possibile danno causato dalla malattia conclamata è maggiore durante i primi anni di vita. Permettetemi di osservare che l'idea di "caricare precocemente" di glutine il bambino per slantizzare una possibile celiachia sia quantomeno originale. Infatti, il problema del ritardo diagnostico non esiste nei bambini a rischio familiare, poiché è prassi comunque quella di monitorarli sempre da vicino con la frequente ripetizione dei test sierologici. D'altra parte un simile orientamento non solo comporta la negazione del ruolo, a mio giudizio indiscutibile, della componente ambientale nello sviluppo della celiachia, ma è anche contrario ad ogni buon principio di medicina preventiva.

Il vostro lavoro conferma osservazioni epidemiologiche svedesi e finlandesi dove differenti raccomandazioni mediche sullo svezzamento prevedevano di offrire precocemente (4-6 mese di vita) "tanto" glutine ai neonati svedesi e una minore quantità (circa il 30% in meno) ai bambini finlandesi, con il risultato che in Svezia (anni 1985-1990) la prevalenza della celiachia era all'incirca di un caso ogni 300 e in Finlandia di 1 ogni 1000 in bambini nell'intervallo d'età di 1-5 anni. In altre parole le raccomandazioni svedesi facilitavano la diagnosi della celiachia mentre quelle finlandesi ostacolavano il riconoscimento clinico della celiachia.

Non mi risulta che gli amici svedesi abbiano mai sugge-

rito di dare tanto glutine ai lattanti dai 4 ai 6 mesi. Al contrario, proprio loro hanno promosso un lavoro, di recente conclusosi e pubblicato sullo stesso numero del NEJM sul quale è apparso il nostro, volto a verificare il possibile ruolo protettivo di piccole quantità di glutine introdotte nella dieta del lattante dai 4 ai 6 mesi. Come è noto, Svezia e Finlandia sono entrambi Paesi nei quali la consapevolezza della celiachia ed il tasso di diagnosi sono molto elevati.

Credo che le differenze di prevalenza tra i due Paesi scandinavi tendano a scomparire se riferite a gruppi di popolazione di età sovrapponibile. In ogni caso vorrei sottolineare che i nuovi studi sul rapporto tra alimentazione del lattante e rischio di celiachia hanno preso in considerazione solo i bambini a rischio familiare, per cui nulla si può concludere riguardo ai modelli alimentari da suggerire per la popolazione pediatrica generale.

Il vostro lavoro dimostrerebbe che le infezioni intestinali non sono fattori ambientali capaci di favorire lo sviluppo della celiachia.

È vero, il nostro studio non ha messo in evidenza un rischio maggiore di celiachia nei bambini che avevano avuto infezioni intestinali precoci. Tuttavia devo rilevare che tale informazione era disponibile solo in una quota esigua dei nostri soggetti, per cui il dato non è particolarmente "robusto". ♦