

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA

Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

***ANALISI DELLA VARIAZIONE DI COMPOSIZIONE
CORPOREA E APPORTI NUTRIZIONALI AL PASSAGGIO A DIETA
AGLUTINATA IN PAZIENTI PEDIATRICI A UN ANNO DALLA
DIAGNOSI DI CELIACHIA***

Relatore

Ch.ma Prof.ssa Valerie Tikhonoff

Correlatore

Dott.ssa Claudia Banzato

Dott.ssa Rita Piccoli

Laureanda Caterina Caldana

Anno accademico 2021-2022

RIASSUNTO

Introduzione: La malattia celiaca (CD) è una patologia sistemica immuno-mediata, scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti.

Attualmente l'unica terapia disponibile è una dieta rigorosamente priva di glutine (GFD).

Scopo: Lo studio si propone di analizzare la presenza di modifiche delle variabili auxologiche, della composizione corporea e degli apporti nutrizionali in pazienti pediatrici celiaci dopo 12 mesi di dieta aglutinata.

Materiali e metodi: Lo studio, di tipo osservazionale longitudinale, è stato condotto su un campione di 25 pazienti di età compresa tra 3 e 19 anni con diagnosi di celiachia effettuata tramite le linee guida internazionali "European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 2020" (ESPGHAN).

Al momento della diagnosi (T0) ed ai successivi controlli a 3 mesi (T1), 6 mesi (T2) e 12 mesi (T3) da quest'ultima sono stati raccolti dati anamnestici, clinici e laboratoristici.

Di particolare rilevanza sono state la raccolta del diario alimentare su 7 giorni e l'esecuzione della bioimpedenziometria (BIA).

Risultati: Dopo 12 mesi di GFD è emerso, a parità di apporto energetico giornaliero, un aumento significativo dell'apporto di lipidi ($34,5 \pm 4,0$ vs $39,1 \pm 3,8$ %, $p < 0,05$), parallelamente alla riduzione dell'apporto di carboidrati ($50,6 \pm 3,9$ vs $47,2 \pm 2,5$ %, $p < 0,05$) e di proteine ($14,8 \pm 2,0$ vs $12,7 \pm 1,9$ %, $p < 0,05$).

È stata inoltre evidenziata una riduzione nell'apporto di ferro ($7,5 \pm 2,4$ vs $3,7 \pm 0,9$ mg, $p < 0,05$) e zinco ($6,5 \pm 1,9$ vs $5,1 \pm 0,8$ mg, $p < 0,05$).

Il BMI e la composizione corporea non hanno subito variazioni significative.

Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato un maggior contenuto lipidico ed un minor contenuto proteico, glucidico e marziale nella dieta dei pazienti a 6 e 12 mesi dalla diagnosi di celiachia.

Tali risultati potrebbero essere spiegati dalle caratteristiche bromatologiche degli alimenti senza glutine descritte in letteratura. Non sono state tuttavia evidenziate modifiche significative nella composizione corporea durante il periodo di osservazione.

SUMMARY

Introduction: Celiac disease (CD) is a systemic immune-mediated disorder triggered by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals.

Currently, the only available therapy is a strict gluten-free diet (GFD).

Purpose: The aim of the study is to analyze the presence of changes in auxological variables, body composition and nutritional intake in children with celiac disease after 12 months of gluten-free diet.

Materials and Methods: The longitudinal observational study was conducted on a sample of 25 patients aged 3 to 19 years with diagnosis of celiac disease made through the international guidelines "European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 2020" (ESPGHAN).

At the time of diagnosis (T0) and at subsequent follow-ups at 3 months (T1), 6 months (T2) and 12 months (T3) from the diagnosis, medical history, clinical and laboratory data were collected.

Of particular importance were the collection of the 7-day food diary and the performance of bioimpedance analysis (BIA).

Results: After 12 months of GFD, there was, at the same daily energy intake, a significant increase in lipid intake (34.5 ± 4.0 vs 39.1 ± 3.8 %, $p < 0.05$), together with a reduction in carbohydrate intake (50.6 ± 3.9 vs 47.2 ± 2.5 %, $p < 0.05$) and protein intake (14.8 ± 2.0 vs 12.7 ± 1.9 %, $p < 0.05$).

A reduction in iron intake (7.5 ± 2.4 vs 3.7 ± 0.9 mg, $p < 0.05$) and zinc (6.5 ± 1.9 vs 5.1 ± 0.8 mg, $p < 0.05$) was also shown.

BMI and body composition did not change significantly.

Conclusions: Our study showed higher lipid content and lower protein, glucose and martial content in the diets of patients at 6 and 12 months after diagnosis of celiac disease. These results could be explained by the bromatological characteristics of gluten-free foods described in literature. However, no significant changes in body composition were shown during the observation period.

INDICE

1 CELIACHIA	1
1.1. Definizione	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Eziologia	2
1.4 Patogenesi	5
1.5 Presentazione clinica	5
1.6 Diagnosi	10
1.7 Complicanze	17
1.8 Terapia	19
1.9 Follow-up e prognosi	22
2 DIETA SENZA GLUTINE	24
2.1 Normativa italiana per i prodotti senza glutine	26
2.2 Associazione Italiana Celiachia	29
2.3 Impatto della pandemia COVID-19 sulla celiachia	30
3 COMPOSIZIONE CORPOREA	32
3.1 Cos'è e come si misura	32
3.2 Composizione corporea nel bambino	34
3.3 Differenze di misurazione tra BMI e BIA	35
3.4 Valori di riferimento in bambini e adolescenti	36
4 IMPLICAZIONI DELLA DIETA SENZA GLUTINE	38
4.1 Effetti della dieta aglutinata sul BMI	38
4.2 Effetti della dieta aglutinata sulla composizione corporea	39
4.3 Ruolo della GFD sullo sviluppo di sindrome metabolica	40
4.4 Caratteristiche bromatologiche degli alimenti aglutinati	41
4.5 Variazione degli apporti nutrizionali in pazienti sottoposti a GFD	42
5 STUDIO	44
5.1 Scopo dello studio	44
5.1.1 Tipologia di studio	44
5.1.2 Obiettivo primario	44
5.1.3 Disegno dello studio	44
5.2 Materiali	45
5.2.1 Soggetti	45
5.2.2 Dati anamnestici e clinici	46

5.2.3 Dati laboratoristici	46
5.3 Metodi	47
5.3.1 Valutazione dei parametri antropometrici	47
5.3.2 Calcolo z-score e valutazione nutrizionale	47
5.3.3 Valutazione della composizione corporea	47
5.3.4 Valutazione dietetica	48
5.3.5 Analisi statistica	49
6 RISULTATI.....	50
6.1 Presentazione della popolazione generale	50
6.2 Analisi dei parametri antropometrici	53
6.3 Analisi dei parametri bioimpedenziometrici	55
6.4 Analisi dei parametri ematochimici	56
6.5 Analisi dei parametri dietetici.....	57
6.5.1 Macronutrienti	57
6.5.2 Apporti lipidici	59
6.5.3 Micronutrienti	60
6.6 Confronto degli apporti nutrizionali con i LARN.....	62
6.6.1 Macronutrienti	62
6.6.2 Micronutrienti	64
6.6.3 Ripartizione calorica dei pasti	67
6.7 Correlazioni	68
7 DISCUSSIONE	70
8 CONCLUSIONI.....	76
9 BIBLIOGRAFIA.....	77
10 SITOGRAFIA	84

1 CELIACHIA

1.1. Definizione

La malattia celiaca è una patologia sistemica e permanente, caratterizzata da una reazione avversa al glutine con un meccanismo immunologico non IgE mediato.

La principale proteina del glutine coinvolta è l' α -gliadina, la cui ingestione scatena, nei soggetti geneticamente predisposti, una risposta autoimmune rappresentata dalla produzione di auto-anticorpi, in particolare anticorpi IgA antitransglutaminasi (TGA-IgA), IgA antiendomisio (EMA-IgA) ed IgG anti-peptidi deaminati della gliadina (DPG-IgG).

La cascata infiammatoria che ne deriva porta ad atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte e infiltrazione leucocitaria nella mucosa intestinale. Tali alterazioni coinvolgono principalmente l'intestino tenue e sono responsabili della comparsa di sintomi gastrointestinali tipici della celiachia. ^[1]

1.2 Epidemiologia

La prevalenza della malattia celiaca è in costante aumento, in parte grazie al perfezionamento dei test diagnostici e alla promozione di procedure di screening nei soggetti a rischio e in parte a causa di un reale aumento dell'incidenza della patologia per cause non del tutto note. ^[2,3,4]

Nonostante i miglioramenti in ambito diagnostico, la prevalenza di celiachia risulta ancora sottostimata, a causa dei casi silenti. ^[5]

Tuttavia, studi di tipo trasversale basati sullo screening sierologico su un campione casuale di soggetti hanno chiarito la prevalenza della malattia in varie popolazioni: essa è più elevata in Europa Occidentale, oscillando da 1 caso su 300 individui in Finlandia, Svezia e Norvegia, a 1 caso su 122 in Irlanda, a 1 su 600 in Danimarca.

In Italia, studi multicentrici su popolazioni in età scolare hanno individuato una prevalenza di 1 caso su 120 individui, con una variabilità tra le regioni. (Figura 1.1)

Figura 1.1: Prevalenza di celiachia nelle regioni italiane ^[100]



Questo esteso ambito di variabilità è da attribuire a diversi fattori genetici e ambientali, alla presentazione clinica e alla metodologia di screening adottata.

Il rapporto maschi:femmine nella prevalenza della patologia è di 2:1, in progressiva via di diminuzione parallelamente all'aumentare del numero dei pazienti maschi diagnosticati per una forma subclinica o atipica di malattia celiaca. ^[6]

La celiachia può svilupparsi a qualsiasi età, anche nelle popolazioni geriatriche. Tali diagnosi tardive potrebbero derivare da una perdita de novo della tolleranza al glutine. ^[7]

Tuttavia, recenti studi prospettici di coorte hanno rilevato che la maggior parte dei pazienti sviluppa la celiachia entro il compimento dei 10 anni di età. ^[8,9]

1.3 Eziologia

La malattia celiaca è attualmente considerata come il risultato dell'interazione tra fattori intrinseci all'individuo (genetici) e variabili estrinseche (ambientali).

Fattori genetici

La concordanza per malattia celiaca nei gemelli omozigoti raggiunge il 70%, a testimonianza dell'importanza del fattore genetico nella patogenesi. D'altro canto, la concordanza per celiachia in familiari di primo grado varia tra l'8 e il 18%.

Sulla base di tali dati è stata suggerita un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza incompleta. [6]

La suscettibilità genetica alla CD è determinata da geni specifici appartenenti agli antigeni leucocitari umani (HLA) di classe II: HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

Gli aplotipi HLA-DQ2 e HLA-DQ8 sono espressi rispettivamente nel 90% e 5% della popolazione celiaca. [10]

Nel restante 5% della popolazione con CD sono stati identificati una serie di geni non-HLA correlati che contribuirebbero allo sviluppo della patologia tramite alterazione della permeabilità intestinale ed anomalie nella risposta immunitaria, ma la loro influenza non è stata ancora del tutto confermata. [11]

Tuttavia, tale predisposizione genetica è un fattore necessario ma non sufficiente allo sviluppo della patologia, dal momento che in circa il 40% della popolazione generale viene riscontrata positività per questi aplotipi. [12]

Fattori ambientali

- Glutine:

Il glutine rappresenta l'indiscusso trigger alla base dell'immunopatogenesi della malattia celiaca nei soggetti geneticamente predisposti.

Esso può essere ulteriormente frazionato in prolamine etanolo-solubili e glutenine alcool-insolubili.

La caratteristica principale delle prolamine dei cereali come grano, orzo e segale è la percentuale di glutamina e prolina, molto superiore rispetto a quella dei cereali gluten-free come il mais, in cui tali aminoacidi risultano poco rappresentati.

Un ruolo ancora controverso è rappresentato dalle prolamine dell'avena (avenine), il cui contenuto di glutamina e prolina risulta essere intermedio tra grano e mais.

Le prolamine del grano sono a loro volta suddivise in α , β , γ e ω -gliadine in base al peso molecolare. Le gliadine contengono peptidi ricchi di sequenze aminoacidiche contenenti prolina e glutamina in ordine variabile, che sono riconosciute come responsabili della tossicità nella CD.

Tali sequenze aminoacidiche sono contenute in percentuali simili nelle prolamine della segale (segaline) e dell'orzo (ordeine).

Oggetto attuale di dibattito è la quantità massima di gliadina somministrabile all'individuo celiaco tale da non evocare una risposta immunitaria intestinale.

Nonostante la recente determinazione della frazione di gliadina negli alimenti e la dimostrazione dell'esistenza di una "dose soglia tollerata", è noto che la sensibilità al glutine è propria di ogni individuo e pertanto l'indicazione universale è quella di seguire una dieta totalmente priva di glutine. [6]

Rimane tuttora in discussione il ruolo dell'esposizione precoce al glutine nella prima infanzia nello sviluppo di malattia celiaca.

Le linee guida ESPGHAN affermano che la ritardata introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti durante lo svezzamento non riduce il rischio di sviluppo di allergie e intolleranze alimentari in età matura, pertanto l'assunzione di tali alimenti può avvenire in qualsiasi momento a partire dal compimento del quarto mese di vita, ove possibile in accompagnamento all'allattamento al seno per tutti i benefici che ne derivano. [13]

- Microbioma intestinale

Data la discrepanza tra la prevalenza di predisposizione genetica e il reale sviluppo di malattia, è in corso la ricerca del possibile ruolo eziopatogenetico di altri fattori ambientali, tra cui il microbioma intestinale.

È nota la frequente presenza di disbiosi intestinale in pazienti celiaci, ma rimane discussa la correlazione tra i due eventi.

È possibile che alterazioni della flora batterica intestinale portino una maggiore incidenza di infezioni virali come *Rotavirus* ed *Enterovirus*, le quali determinano un aumento della permeabilità intestinale, alla base della patogenesi della celiachia.

Allo stesso tempo la dieta aglutinata seguita da pazienti celiaci implica una modifica del microbioma intestinale, tale per cui l'alterazione di quest'ultimo è attualmente considerato una concausa della malattia celiaca. [14]

1.4 Patogenesi

La mucosa gastrointestinale costituisce una barriera anatomica fondamentale al fine di impedire il contatto tra antigeni ambientali e sistema immunitario dell'ospite. Per tale motivo, qualunque alterazione della barriera intestinale è stata associata allo sviluppo di un'ampia gamma di malattie, tanto da denotare un nuovo obiettivo terapeutico. ^[15]

La zonulina è una proteina secreta dalla mucosa intestinale, responsabile della modulazione delle giunzioni serrate intestinali. Quando esposte alla gliadina, le cellule epiteliali IEC-6 e Caco-2 nei soggetti geneticamente predisposti rilasciano zonulina, la quale determina, in seguito al legame con la superficie cellulare, un riarrangiamento del citoscheletro, la perdita dell'interazione proteina-proteina occludina-ZO1 e un aumento della permeabilità del monostato. ^[16] Successivamente la gliadina viene traslocata nella sottomucosa intestinale, deaminata dall'enzima transglutaminasi 2 (TG2) e legata alle proteine di membrana Human Leukocyte Antigens (HLA-DQ2 e HLA-DQ8). ^[17] In seguito a tale legame viene innescata la risposta immunitaria, mediata dalla risposta adattativa e innata.

Nella risposta adattativa i linfociti T CD4⁺ migrano dalla lamina propria in sede sub-endoteliale con conseguente produzione di interleuchine 2, 4, 5, 15, interferone γ e TNF- α .

Nella risposta innata le citochine infiammatorie promuovono l'attivazione dei linfociti T citotossici intraepiteliali (IEL), i quali risultano essere i principali responsabili del danno epiteliale, che dà origine alla tipica triade istologica che caratterizza il morbo celiaco: atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte e infiltrazione leucocitaria nella mucosa intestinale. ^[18]

Fondamentale per la diagnosi è la produzione di autoanticorpi antitransglutaminasi, antiendomisio e antigliadina, determinata dall'attivazione dei linfociti B reattivi a TG2, tramite meccanismi cellulari affini all'attivazione dei linfociti T CD4⁺. ^[19]

1.5 Presentazione clinica

Le manifestazioni cliniche della celiachia presentano una significativa variabilità individuale e sono condizionate solo in parte dall'estensione delle lesioni che coinvolgono l'intestino tenue.

Si riconoscono quattro possibili manifestazioni di malattia celiaca:

- Tipica (30% dei casi)

La forma tipica è caratterizzata dalla presenza di sintomatologia gastrointestinale, quale diarrea, dolore e gonfiore addominale. L'età di esordio è estremamente variabile, con un primo picco tra 1 e 5 anni ed un secondo picco tra 20 e 50 anni.

Solitamente nell'esordio pediatrico il quadro clinico risulta essere più severo dell'adulto e alle manifestazioni gastrointestinali possono essere associate anche altre condizioni, come astenia, apatia, pallore, anoressia, calo ponderale, ipotrofia muscolare, ritardo di crescita e di sviluppo puberale. È inoltre frequente la presenza di deficit nutrizionali correlati al malassorbimento ed individuabili tramite gli esami ematochimici, da cui si evince: sideropenia, ipofolatemia, anemia ferropriva o da deficit di folati, ipocalcemia, ipertransaminasemia ed allungamento del tempo di protrombina (PT).

[20,21,22,23]

- Atipica o extraintestinale

La forma atipica è caratterizzata da sintomatologia gastrointestinale minima o assente a favore dei sintomi extraintestinali. Tale quadro clinico risulta essere di sempre più frequente riscontro, in particolare negli adolescenti e negli adulti.

Nella popolazione pediatrica il sintomo extraintestinale più frequente è la bassa statura, presente in circa un terzo di tutte le nuove diagnosi e rappresentando in alcuni casi l'unico segno clinico di malattia. Tale alterazione è riconducibile alla combinazione di più fattori quali malassorbimento intestinale, disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi e resistenza all'ormone della crescita.

Se la diagnosi di celiachia avviene pre-pubere, in genere il quadro di bassa statura va incontro a completa risoluzione entro 24 mesi dall'inizio di una rigorosa dieta aglutinata. [21,24]

Nella popolazione adulta il segno extraintestinale più frequente risulta invece essere l'anemia ferropriva.

Altre presentazioni frequenti sono l'ipoplasia dello smalto dentale correlata al malassorbimento del calcio ed a fattori immunologici e genetici che alterano il processo di amelogenesi, e la stomatite aftosa, manifestazione diretta della celiachia oppure secondaria al disequilibrio della flora batterica orale.

A livello scheletrico è possibile riscontrare la presenza di osteopenia che può evolvere in osteoporosi, date dal deficit di calcio e vitamina D e dal rilascio di citochine infiammatorie a causa della patologia stessa, le quali svolgono azione ipercatabolica sull'osso.

È inoltre frequente l'ipertransaminasemia, dovuta probabilmente alle endotossine prodotte dai batteri intestinali, che entrano in circolo a causa dell'aumentata permeabilità intestinale tipica della patologia, causando progressivamente un danno epatico.

Tra i sintomi neurologici vi è la comparsa di cefalea, ansia e depressione, più raramente neuropatia periferica e atassia cerebellare.

Altre manifestazioni più rare sono: pubertà ritardata, artralgia e artrite, deficit della coagulazione.

Nella maggior parte dei casi tali manifestazioni extraintestinali vengono totalmente risolte in 12-24 mesi dall'inizio di una rigorosa Gluten-Free Diet (GFD). [20,21,25,26]

In Tabella 1.1 è riportata la prevalenza di manifestazioni atipiche di CD.

Tabella 1.1: Prevalenza di manifestazioni extraintestinali nella popolazione celiaca [25]

Sintomo	Casi / casi totali (%)
Anemia ferropriva	50
Ipoplasia dello smalto dentale	40-50
Stomatite aftosa	46
Osteopenia	75
Osteoporosi	30
Alterazioni epatiche	50
Cefalea	20-30
Ansia e depressione	5-10
Pubertà ritardata	10
Dermatite erpetiforme	5
Artralgia e artrite	5-10
Alopecia	<1%

- Silente

La forma silente presenta positività sierologica e genetica, con biopsia intestinale alterata, ma assenza di sintomatologia. In genere è diagnosticata in corso di indagini di screening effettuate in pazienti a rischio di sviluppare CD, per esempio nei familiari di I grado di soggetti neodiagnosticati, pazienti con sindrome di Down e di Williams-Beuren, tiroiditi ed epatiti autoimmuni, diabete di tipo 1, oppure a causa dell'accidentale riscontro di alterazioni della mucosa intestinale in corso di endoscopia digestiva eseguita per altre ragioni.

Spesso tali pazienti, ritenuti asintomatici fino alla diagnosi, con l'inizio della GFD riportano la scomparsa di sintomi subclinici considerati da loro normali fino a quel momento, a dimostrazione che la celiachia silente non è sempre del tutto asintomatica.

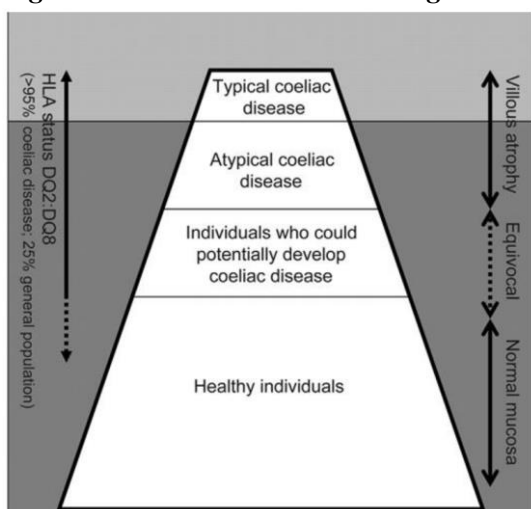
I segni più frequenti in questo quadro clinico sono anemia ferropriva, riduzione della crescita, anoressia ed ipertransaminasemia. [21, 27, 28]

- Latente o potenziale

La forma latente presenta positività sierologica e genetica ma biopsia intestinale normale ed è asintomatica. Talvolta possono essere presenti falsi negativi, causati da errori nella fase endoscopica diagnostica oppure da un'insufficiente apporto di glutine con la dieta. Tali pazienti richiedono uno stretto monitoraggio nel tempo poiché la malattia potrebbe manifestarsi improvvisamente e causare un danno intestinale. Alcuni studi hanno evidenziato un rischio aumentato di progressione del danno istologico in coloro che presentano lesioni istologiche di grado 1 rispetto coloro che presentano lesioni di grado 0 all'interno della classificazione di Marsh. [24, 25, 29]

Nonostante i miglioramenti in ambito diagnostico, la prevalenza di celiachia risulta ancora sottostimata, a causa dei casi silenti. Si parla pertanto di iceberg della celiachia, per esprimere la compresenza dei casi emersi e di quelli sommersi non ancora diagnosticati. [5] (Figura 1.2)

Figura 1.2: Distribuzione ad iceberg della celiachia ^[30]



In Tabella 1.2 sono riportati i sintomi principali suggestivi di malattia celiaca.

Tabella 1.2: Segni e sintomi suggestivi di malattia celiaca. ^[6]

Segni e sintomi suggestivi di malattia celiaca	
Gastrointestinali	Diarrea cronica o intermittente
	Costipazione cronica
	Dolore addominale
	Gonfiore addominale
	Distensione addominale
	Meteorismo
	Alvo alterno
Extraintestinali	Calo ponderale
	Ritardo di crescita
	Bassa statura
	Irritabilità
	Astenia cronica
	Neuropatia periferica
	Atassia cerebellare
	Artite/artralgia
	Anemia ferropriva cronica
	Osteopenia/osteoporosi

	Stomatite aftosa ricorrente
	Ipoplasia dello smalto dentale
	Ipertransaminasemia
	Infertilità, aborti
	Pubertà ritardata, amenorrea
Condizioni associate	Parenti di I grado con CD
	Patologie autoimmuni
	Sindromi genetiche
	Deficit di IgA
	Epatopatie
	Miocardipatia dilatativa idiopatica
	Miocardite autoimmune
	Connettivopatie

1.6 Diagnosi

L'eterogeneità clinica e l'aspecificità di segni e sintomi fanno sì che il più importante fattore nella diagnosi di malattia celiaca sia il sospetto diagnostico.

Il ritardo diagnostico, che espone il paziente a complicanze talvolta severe, è dovuto generalmente alla mancanza di sospetto diagnostico, in assenza di sintomi gastrointestinali tipici.

Tale sospetto dovrebbe essere posto in tre principali gruppi di pazienti:

- Pazienti con sintomi gastrointestinali tipici quali diarrea cronica, calo ponderale, deficit nutrizionali, dolore e distensione addominale ricorrenti;
- Pazienti con sintomi extraintestinali non secondari a patologie note, quali anemia sideropenica, ipertransaminasemia, bassa statura, pubertà ritardata, osteopenia;
- Pazienti asintomatici ad alto rischio di malattia celiaca, quali familiari di I e II grado di soggetti diagnosticati, pazienti con sindromi genetiche come di Down, di Turner e di Williams, pazienti con patologie autoimmuni: diabete mellito di tipo 1, tiroiditi autoimmuni, malattia di Addison, epatiti autoimmuni.

Vi sono tuttavia altre condizioni in cui sospettare CD: dermatite erpetiforme, emicrania cronica, sindrome di Sjogren, atassia cerebellare, neuropatia idiopatica, sindrome del colon irritabile, stomatite aftosa ricorrente. (Tabella 1.3)

Tabella 1.3: Prevalenza della celiachia nelle condizioni autoimmuni associate e in altri gruppi in cui dovrebbe essere presa in considerazione la ricerca di casi. ^[30]

Patologia associata	Prevalenza di CD (%)
Dermatite erpetiforme	~70
Diabete di tipo 1	2-8
Tireopatie	2-6
Morbo di Addison	1-12
Alopecia areata	1-2
Colangite biliare primitiva	2-7
Epatite autoimmune	3-5
Atassia idiopatica	1-7
Infertilità	4-8
Sindrome di Down	4-17
Anemia sideropenica	3-7
Sindrome del colon irritabile	0-11
Neuropatia periferica	>23

L'approccio diagnostico alla celiachia si avvale di test invasivi e non invasivi, che devono essere eseguiti in individui in dieta libera non agglutinata.

L'approccio non invasivo è costituito da test sierologici basati sul dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (TGA) e anti-endomisio (EMA) di tipo IgA. (Tabella 1.4)

Gli anticorpi TGA sfruttano la teoria secondo cui l'autoantigene dell'endomisio è rappresentato dall'enzima transglutaminasi tissutale e vengono valutati tramite metodica immunoenzimatica. ^[6]

Gli EMA possiedono elevata sensibilità e specificità, vengono rilevati mediante immunofluorescenza indiretta su sezione del terzo inferiore di esofago di scimmia oppure, più recentemente, su muscolo liscio del cordone ombelicale umano.

Tabella 1.4: Caratteristiche operative dei marcatori sierologici per la diagnosi di celiachia.
[30,31]

Test sierologico	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
IgA EMA	86-100	98-100	0,98-1,0	0,8-0,95
IgA TGA	77-100	91-100	> 0,9	> 0,95

Fino al 1988 la diagnosi di celiachia richiedeva l'esecuzione di tre biopsie duodenali, a conferma della presenza di danno mucosale. Successivamente vennero scoperti gli anticorpi suggestivi di malattia celiaca, che permisero di formulare nuovi criteri diagnostici.

A tal proposito, la European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ha recentemente modificato, prima nel 2012 e poi nel 2020, le linee guida per la diagnosi di celiachia, permettendo di agevolare ed ottimizzare l'iter diagnostico attraverso l'introduzione del cosiddetto approccio non-bioptico riservato ad alcuni casi selezionati. [1,32]

Nel 2012 è stata esclusa per la prima volta, in ambito pediatrico, la necessità di ricorrere alla biopsia per pazienti con sintomatologia suggestiva per CD, sierologia e genetica positiva. [1]

Dal 2020 questa modifica è stata estesa ai pazienti asintomatici, purché essi rispettino i nuovi criteri diagnostici. L'ulteriore novità inserita nel 2020 consiste nell'esclusione dai criteri della necessità di svolgere l'indagine genetica sugli HLA predisponenti alla CD, sui pazienti che risultino avere anti-TGA2-IgA > 10 volte il valore normale (ULN), nei quali è sufficiente un secondo prelievo per il dosaggio degli EMA. [32]

Le linee guida ESPGHAN per la diagnosi di celiachia suggeriscono inizialmente il dosaggio di IgA-TGA di tipo 2 (anti-TGA2 IgA), unito a quello delle IgA totali, poiché un eventuale deficit di queste ultime andrebbe a compromettere la sensibilità del primo analita. (Figura 1.3)

La positività agli anti-TGA IgA per > 10 volte il valore normale (ULN), unita a livelli normali di IgA totali, rendono il paziente adatto all'approccio non bioptico.

Tale approccio prevede la ricerca di anticorpi anti-endomisio in un secondo campione sierologico, al fine di ridurre i falsi positivi legati a errori nell'etichettatura del campione, errori di laboratorio o positività transitoria per anti-TGA IgA in pazienti non celiaci.

La contemporanea presenza di IgA normali, positività ad EMA e ad anti-TGA2-IgA è sufficiente per effettuare diagnosi di celiachia, con il notevole vantaggio di evitare l'esecuzione di procedure diagnostiche invasive ritenute non più necessarie. (Figura 1.5)

La biopsia viene riservata ai pazienti in cui vengono rilevati elevati valori di TGA-IgA, ma < 10 volte ULN, oppure EMA negativi, oppure deficit selettivo di IgA (Figura 1.4). Tale procedura prevede la raccolta di almeno tre campioni prelevati dal duodeno e almeno uno dal bulbo. ^[32]

La malattia è caratterizzata da estensione e severità variabili, a cui corrisponde un quadro clinico di gravità direttamente proporzionale ad estensione e gravità delle lesioni stesse.

Attualmente si ritiene che le lesioni proprie della malattia costituiscano un continuum variabile dalla isolata infiltrazione linfocitaria intraepiteliale alla grave atrofia della mucosa. Di conseguenza, anche lesioni meno severe quali il solo incremento del numero di linfociti intraepiteliali (IEL), se riconducibili con sicurezza all'ingestione di glutine, sono considerate sufficienti a caratterizzare la malattia celiaca. ^[6]

Tali lesioni sono caratteristiche ma non specifiche, in quanto sono tipiche anche di altre condizioni intestinali patologiche come sprue tropicale, enteropatie farmaco-associate, duodenite peptica, malattie infiammatorie croniche intestinali, linfoma intestinale giardiasi, enteropatia da latte vaccino, da soia e da uovo, malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus host disease), diarrea cronica del Gambia ^[6,33]. In questo caso le caratteristiche sierologiche e cliniche ed il mancato miglioramento delle lesioni dopo la dieta aglutinata agevolano la diagnosi differenziale.

Attualmente si utilizza la classificazione anatomopatologica di Marsh-Oberhuber per porre diagnosi di celiachia tramite l'approccio biptico, per cui dall'analisi istologica le lesioni della mucosa intestinale devono raggiungere lo stadio 2 o 3. ^[32]

Tale classificazione venne introdotta da Marsh nel 1992 e successivamente revisionata da Oberhuber nel 1999, con suddivisione del III stadio in altri tre sotto-stadi.

Tali stadi vengono classificati in:

- Stadio 0: mucosa sana, senza alterazioni dell'architettura villare e meno di 40 IEL ogni 100 enterociti.
- Stadio I (infiltrativo): villi normali con rapporto villo/cripta conservato ma più di 40 IEL ogni 100 enterociti.
- Stadio II (iperplastico): villi normali, iperplasia delle cripte, riduzione dell'attività mucipara, aumento dell'attività mitotica e incremento dei linfociti intraepiteliali, > 40 IEL ogni 100 enterociti.
- Stadio IIIa (atrofia parziale dei villi): atrofia lieve dei villi, iperplasia delle cripte ed IEL > 40 ogni 100 enterociti.
- Stadio IIIb (atrofia subtotale dei villi): atrofia marcata dei villi, iperplasia delle cripte ed IEL > 40 ogni 100 enterociti.
- Stadio IIIc (ipoplastico): atrofia completa dei villi con mucosa piatta, iperplasia delle cripte ed IEL > 40 ogni 100 enterociti. ^[34,35]

Infine, secondo le linee guida, il test genetico che ricerca la positività per HLA-DQ2 e HLA-DQ8 non è più necessario per la diagnosi e dovrebbe essere preso in considerazione esclusivamente nei soggetti nei quali sia presente un rischio di falsa negatività ai test sierologici.

Tuttavia la positività al test genetico non è sufficiente alla diagnosi di CD, indicando invece la necessità di un monitoraggio clinico e sierologico nel tempo, per effettuare una diagnosi precoce in caso di manifestazione della malattia.

Al contrario, l'assenza degli alleli predisponenti permette di individuare un'improbabilità di sviluppo della malattia e pertanto indirizza verso la considerazione di altre ipotesi diagnostiche. ^[36]

Figura 1.3: Algoritmo diagnostico della malattia celiaca: A) in soggetti IgA-competenti [32]

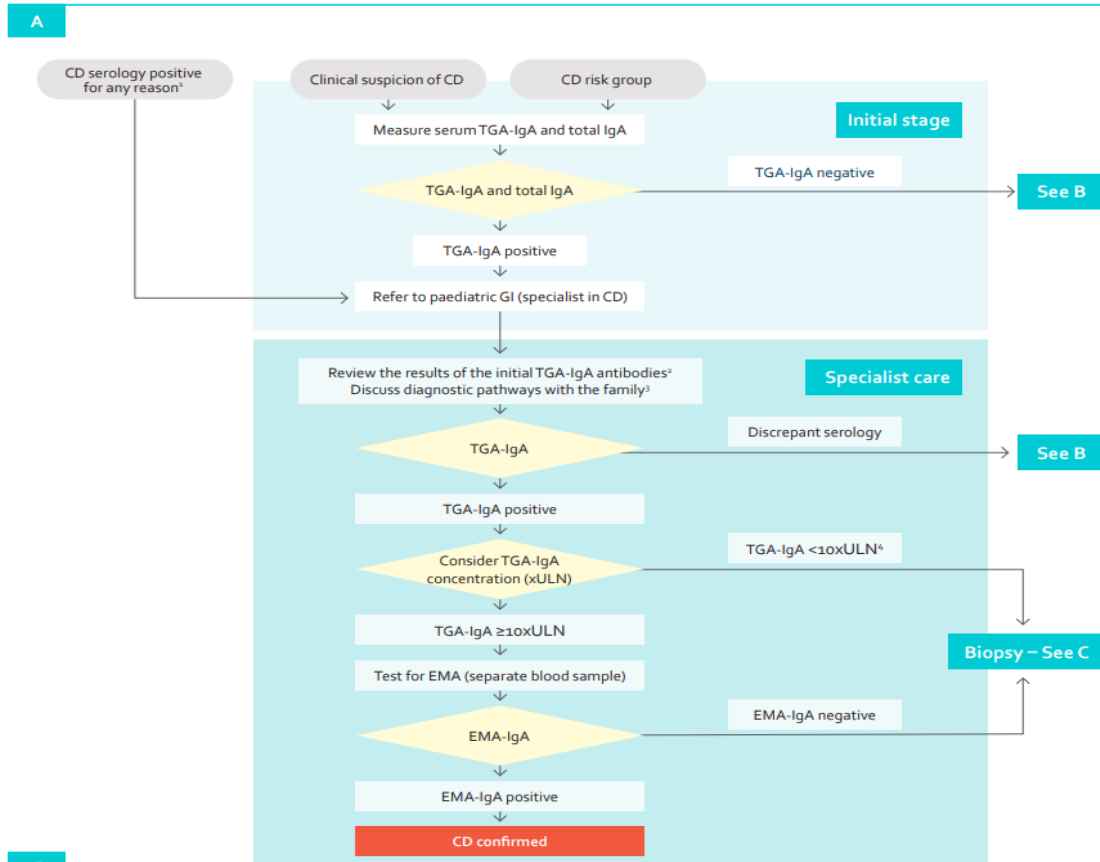


Figura 1.4: Algoritmo diagnostico della malattia celiaca: C) con biopsia [32]

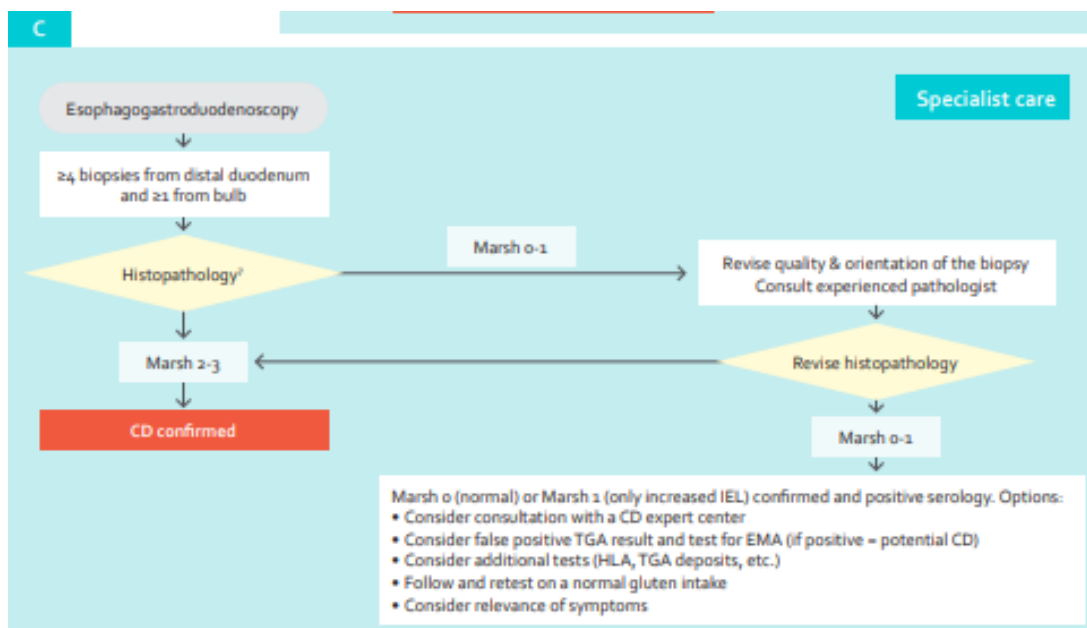
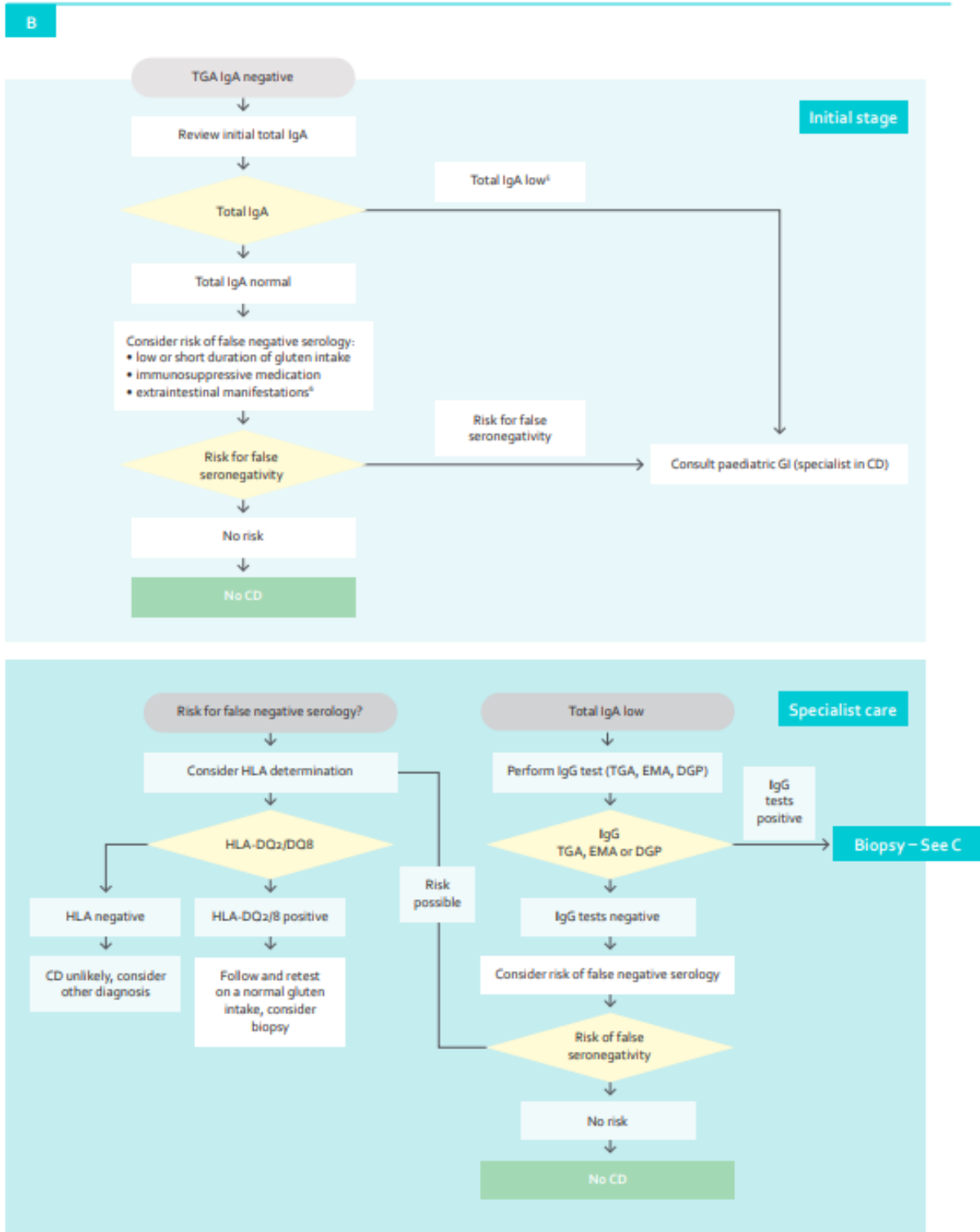


Figura 1.5: Algoritmo diagnostico della malattia celiaca: B) in soggetti con deficit di IgA [32]



1.7 Complicanze

La diagnosi tardiva o la mancata aderenza alla GFD possono determinare il mantenimento di uno stato infiammatorio cronico ed il peggioramento del quadro istologico.

Sebbene il danno alla mucosa sia generalmente reversibile come dimostrato da una metanalisi recente ^[37], la celiachia non trattata porta complicanze rare (prevalenza < 1%) ma con mortalità elevata. ^[38]

- Osteoporosi

La riduzione della densità minerale ossea (BMD) colpisce fino al 75% dei soggetti con malattia celiaca e può essere riscontrata a qualsiasi età, indipendentemente dai marcatori sierologici e dalla presenza di sintomi.

La correlazione tra le due condizioni può essere spiegata da due teorie: la prima accusa il malassorbimento di calcio e vitamina D dato dal danno istologico, che porta iperparatiroidismo secondario e conseguente demineralizzazione ossea, con mancato raggiungimento del picco di massa ossea in età adolescenziale.

La seconda riguarda la secrezione della proteina di membrana RANKL a causa dell'infiammazione cronica, che porta all'attivazione degli osteoclasti e progressivo riassorbimento osseo.

La BMD predispone l'individuo allo sviluppo di osteoporosi in età adulta, con un rischio di fratture superiore del 40% rispetto alla popolazione sana. ^[39]

- Ipofunzia della milza

Il volume della milza può risultare significativamente ridotto dall'ecotomografia e l'ipofunzione splenica è svelabile con lo striscio del sangue periferico, che mostra eritrociti senescenti, corpi di Howell-Jolly ed eritrociti di tipo "pitted cells".

I soggetti con atrofia splenica sono predisposti ad infezioni da *Pneumococco* a decorso infausto e allo sviluppo di malattie autoimmuni.

- Malattia celiaca refrattaria (RCD)

È definita come la persistenza delle lesioni istologiche tipiche di celiachia nonostante una rigorosa dieta aglutinata di durata non inferiore a 12 mesi, in assenza di altre cause di atrofia villare.

La RCD viene distinta in due forme: tipo I e tipo II.

La RCD di tipo I presenta caratteristiche istologiche identiche alla CD non trattata, mentre nella RCD di tipo II si osserva un'anormale popolazione di linfociti intraepiteliali (IELs), riarrangiamento monoclonale del TCR e perdita del normale fenotipo.

Entrambe sono patologie da cui hanno origine complicanze molto gravi tra cui il linfoma intestinale, con sopravvivenza inferiore al 50% a 5 anni.

- Sprue collagenosica

È caratterizzata da un'estesa collagenizzazione della lamina propria, che comporta un grave malassorbimento generalizzato solo minimamente reversibile con la terapia immunosoppressiva, pertanto la prognosi in questi pazienti risulta infausta.

- Digiunoileite ulcerativa

È caratterizzata da estese lesioni ulcerative della mucosa digiunale e ileale che comporta febbre, dolore addominale, anemia, grave disprotidemia, ipersedimetria e leucocitosi, fino a perforazione ed emorragia. Tale quadro non risponde alla dieta aglutinata e necessita di terapia immunosoppressiva e supporto nutrizionale parenterale.

- Linfoma intestinale

Si tratta di un Linfoma non-Hodgkin a cellule T Associato all'Enteropatia (EATL), osservato quasi esclusivamente in soggetti celiaci. È attualmente accertato che l'EATL derivi dagli IELs, che presentano un fenotipo molto caratteristico: CD3+CD4-CD8-CD7+CD5-. Tale neoplasia si presenta talvolta in modo insidioso con un peggioramento progressivo delle condizioni del paziente, caratterizzate da: malessere, anoressia, calo ponderale, diarrea, febbre. In alcuni casi l'esordio può essere acuto, con occlusione intestinale e perforazione. La sopravvivenza a 5 anni risulta essere del 20%.

Non è raro che la diagnosi di linfoma intestinale venga accompagnata da quella di celiachia misconosciuta, sottolineando quindi l'importanza di una diagnosi precoce ed il ruolo fondamentale della dieta aglutinata.

Altre neoplasie rientranti nelle complicanze della celiachia sono l'adenocarcinoma del piccolo intestino ed il cancro a bocca, stomaco, faringe ed esofago. [6]

In Tabella 1.5 e 1.6 sono riportate rispettivamente la prevalenza di complicanze e di rischio relativo di sviluppo di neoplasia in soggetti con CD.

Tabella 1.5: Prevalenza di complicanze in soggetti con CD [40,41,42]

Complicanze	Prevalenza
Osteopatia	50-70
Celiachia refrattaria	7-10
Digiuno-ileite ulcerativa	< 5
Neoplasie	8-13

Tabella 1.6: Rischio Relativo di sviluppo di neoplasia in soggetti con CD [40,41,42]

Neoplasie	Rischio relativo
Linfoma intestinale Tcell	3,1-5,9
AdenoK piccolo intestino	10
K cavo orale	2,3
K faringe	4,2
K esofago	1,5

Il rischio di complicanze e la mortalità nella popolazione celiaca è in modesto aumento, ma ciò rimane riservato ai casi di diagnosi tardiva e di non aderenza alla dieta aglutinata, mentre i dati risultano sovrapponibili a quelli della popolazione generale in pazienti diagnosticati in età pediatrica o adolescenziale che seguono rigorosamente una GFD. [43]

1.8 Terapia

L'unica terapia attualmente conosciuta per la malattia celiaca è la dieta senza glutine.

La gluten-free diet (GFD) prevede l'eliminazione di tutti i prodotti contenenti naturalmente glutine, ma richiede anche particolare attenzione alle contaminazioni che

possono avvenire in cucina e alla lettura delle etichette, in modo da identificare tutti i prodotti commerciali che contengono glutine come additivo alimentare e/o contaminante. [44]

È stato dimostrato che una dieta rigorosamente gluten-free porti la completa guarigione della mucosa intestinale e la normalizzazione dei markers ematochimici, oltre alla prevenzione delle complicanze.

Tuttavia, rimane aperto il dibattito sull'esistenza di una soglia di glutine massima individuale e sull'eventuale sviluppo di tolleranza al glutine. [45]

Da una revisione sistematica del 2008 emerge come la quantità giornaliera tollerabile di glutine presenti grande variabilità individuale: la soglia si estende da 10 mg/die a 34-36 mg/die di glutine. Si evince che, sebbene non ci siano prove che suggeriscano un'unica soglia definitiva, è improbabile che un'assunzione giornaliera di glutine < 10 mg provochi anomalie istologiche significative. [46]

Nella malattia celiaca potenziale (PCD) è stata ampiamente dibattuta l'utilità o meno di una GFD, in assenza di danno intestinale. In uno studio prospettico è stato dimostrato che in pazienti sintomatici con PCD l'eliminazione del glutine dalla dieta porta ad un notevole miglioramento della sintomatologia intestinale, oltre alla normalizzazione dei marcatori sierologici. Allo stesso tempo i sintomi non sono attribuibili con certezza alla malattia celiaca, dal momento che nella PCD il danno istologico è assente. È ipotizzabile la frequente compresenza di celiachia e sindrome del colon irritabile, tale per cui la seconda risulterebbe un fattore di confondimento significativo.

In conclusione, considerando l'impegno personale ed il rischio di malnutrizione in seguito all'aderenza ad una dieta senza glutine, ad oggi quest'ultima non è raccomandata nei pazienti con celiachia potenziale. Tuttavia, è opportuno sottoporre tali soggetti a monitoraggio sierologico ed istologico negli anni, al fine di effettuare una diagnosi precoce in caso di manifestazione della malattia. [47]

Sono attualmente in corso studi riguardanti la ricerca di nuove terapie che possano sostituire la dieta aglutinata nel trattamento della celiachia. (Figura 1.6)

Tra queste emergono:

- Endopeptidasi: latiglutenasi (ex ALV003), AN-PEP, STAN-1

Si tratta di proteasi batteriche glutine-specifiche in grado di idrolizzare il glutine in frammenti di dimensioni molto ridotte che risultano non immunogene.

- Polimero sequestrante del glutine: BL-7010
Grazie al legame con la gliadina intraluminale, previene il rilascio e la scomposizione in peptidi immunogenici.
- Probiotici: *Bifidobacterium infantis*
Protegge le cellule epiteliali inibendo la risposta immunitaria proinfiammatoria.
- Modulatore a giunzione stretta: larazotide acetato (AT-1001)
Antagonista della zonulina che determina una riduzione della permeabilità intestinale modulando le giunzioni serrate intestinali.
- Inibitore del TG2
Blocca l'azione della transglutaminasi impedendo la deamidazione dei peptidi della gliadina, il cui processo li renderebbe notevolmente potenti dal punto di vista antigenico.
- Analoghi peptidici bloccanti DQ2 e DQ8
Impediscono l'attivazione delle cellule T alla presentazione della gliadina.
- “Vaccino della celiachia”: NexVax2 e anchilostoma
Il fine è aumentare la tolleranza al glutine, tramite una sottoregolazione della risposta immunitaria.
- Antagonista CCR9: CCX282B
Il blocco del recettore delle chemochine impedisce l'homing dei linfociti.
- Anticorpi monoclonali: anti-IL-5, anti-interferone γ
Prevengono il danno tissutale determinato da tali citochine infiammatorie.
- Altri anticorpi: anti-CD3, anti-CD20
Sopprimono rispettivamente le cellule T e i linfociti B.

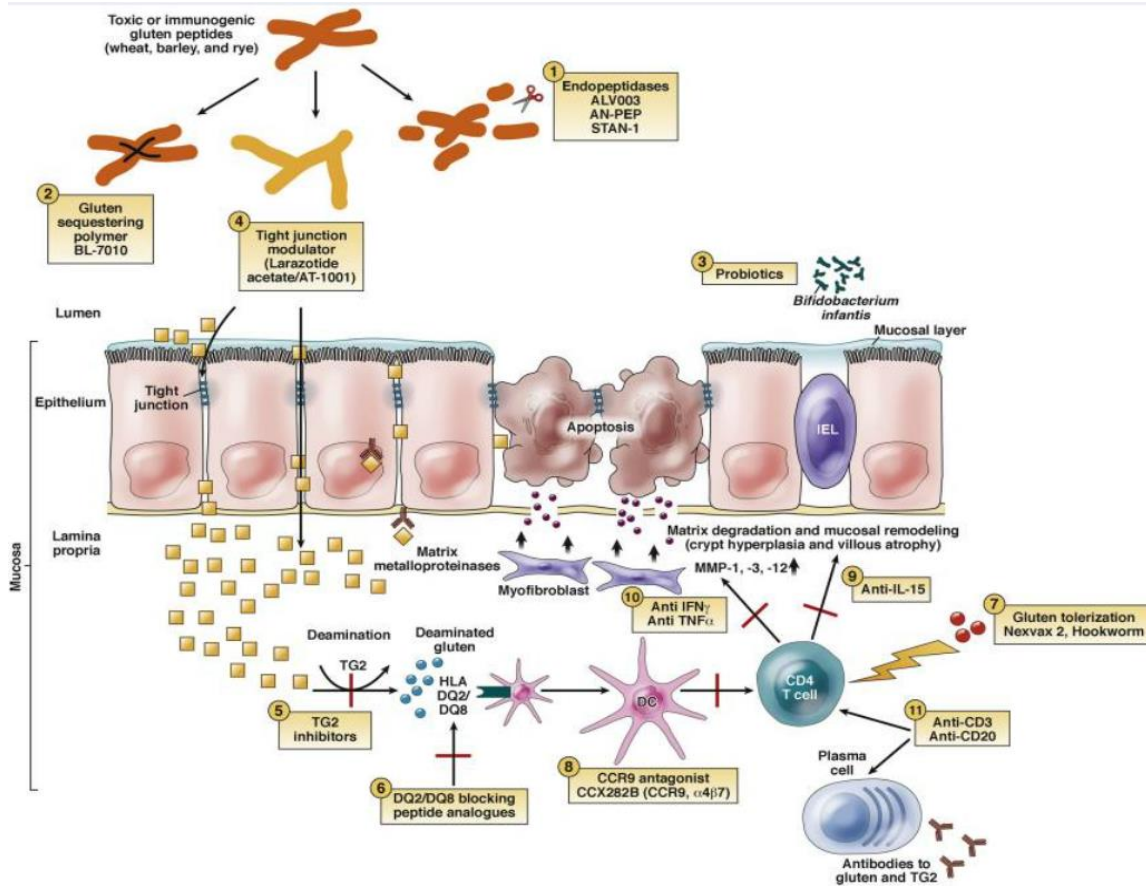
Nonostante i nuovi principi terapeutici ideati siano numerosi, nessuno di essi si è rivelato sicuro ed efficace per il trattamento della malattia celiaca, che rimane pertanto trattabile solo tramite una rigorosa dieta aglutinata a vita.

In futuro è comunque auspicabile la definizione di terapie non dietetiche poiché, sebbene la maggior parte dei pazienti risponda correttamente alla GFD, vi sono quadri di celiachia refrattaria non rispondenti alla dieta ad alto rischio di complicanze anche letali.

[48]

Il trattamento della CD inizia tempestivamente una volta formulata la diagnosi ed ha origine con una consulenza dietetica, nella quale una dietista esegue un'educazione alimentare al paziente, oppure alla famiglia se il primo ricade nella fascia pediatrica. [49]

Figura 1.6: Nuove terapie non dietetiche per la malattia celiaca [48]



1.9 Follow-up e prognosi

Il follow-up di pazienti affetti da malattia celiaca è fondamentale per verificare la remissione dei sintomi e la normalizzazione dei valori ematochimici specifici, in seguito all'inizio di una dieta aglutinata.

L'indicatore sierologico più utilizzato nel monitoraggio è il dosaggio degli anticorpi IgA anti-transglutaminasi di tipo 2 (anti-TGA2-IgA), i quali suggeriscono l'aderenza o meno alla dieta, nonostante non sempre correlino con la risoluzione del danno istologico.

Il follow-up viene effettuato una prima volta a 3 mesi dalla diagnosi con sola visita medica e indagine sull'aderenza alla dieta, poi a 6 e 12 mesi con l'aggiunta del

monitoraggio laboratoristico degli anti-TGA2-IgA. Una volta raggiunta la sieronegativizzazione si procede con controlli clinici e sierologici una volta all'anno.

La valutazione di eventuali deficit nutrizionali viene effettuata solo in caso di sospetto in quadri particolari, legati a condizioni pre-diagnostiche specifiche o a diete molto selettive.

La ripetizione della biopsia non è indicata nei pazienti che godono di una completa risoluzione della sintomatologia e progressivo calo degli anti-TGA2-IgA. [49]

Differente è l'approccio in caso di malattia celiaca refrattaria (RCD), per la quale si raccomanda la ripetizione della biopsia duodenale 3 mesi dopo la diagnosi di refrattarietà. Se il quadro istologico dovesse migliorare si procede con l'esecuzione di una biopsia all'anno, con quantificazione delle cellule aberranti. [50]

Uno studio recente suggerisce l'esecuzione di un'endoscopia ripetuta della capsula per ottenere informazioni sull'estensione del danno intestinale; è stato dimostrato che, mentre il grado di alterazione istologica e la sierologia rimanevano invariate con l'inizio della GFD, si verificava una riduzione dell'estensione della malattia, la quale può essere considerata una risposta parziale o lenta al trattamento. [51]

Nei pazienti con celiachia potenziale non è attualmente raccomandata una GFD; tuttavia in questi casi è indicato uno stretto monitoraggio sierologico ed istologico, nonostante le tempistiche non siano ancora state definite con precisione. [29]

I bambini con celiachia atipica presentano una velocità di risoluzione minore a 24 mesi rispetto alla forma tipica (90% vs 87%) ma le modalità di monitoraggio sono le medesime. Nei primi pazienti alla diagnosi viene infatti riscontrato un grado di atrofia intestinale maggiore per il quale l'eziologia non è ancora nota. [25]

La sopravvivenza dei pazienti con CD è sovrapponibile alla popolazione generale mentre, come già affermato in precedenza, si verifica un aumento di morbilità e mortalità nei casi di diagnosi tardiva o scarsa compliance alla GFD, per le quali la conseguenza più temibile è la comparsa di neoplasie, che risultano essere la prima causa di mortalità per celiachia. [38]

2 DIETA SENZA GLUTINE

La gluten-free diet (GFD) è attualmente l'unica terapia efficace per la cura della celiachia ed è basata su due principi: l'assunzione di soli alimenti privi di glutine e l'attenzione per le contaminazioni.

In commercio esistono vari prodotti da forno aglutinati, ma è importante incoraggiare il paziente a consumare principalmente alimenti naturalmente privi di glutine, come alcuni cereali, patate, frutta, verdura, prodotti caseari, proteine animali e vegetali (Tabelle 2.1 e 2.2). Tale consiglio è mirato a ridurre il più possibile il consumo di alimenti processati che si stima essere maggiore nella popolazione celiaca ^[51], mantenendo quindi un'alimentazione Mediterranea nonostante la GFD.

Tabella 2.1: Cereali contenenti glutine e naturalmente privi di glutine ^[44,99]

Cereali contenenti glutine	Cereali naturalmente privi di glutine
Frumento	Riso
Orzo	Mais
Farro	Grano saraceno
Segale	Sorgo
Spelta	Teff
Kamut	Manioca
Triticale	Miglio
Gries	Fonio
Frik	Quinoa
Greunkern	Tapioca
Boulgour	Amaranto
Seitan	Avena*
Cous-cous	
Tabulè	
Kokoh	

*L'avena è un cereale naturalmente privo di glutine, ma spesso soggetto a contaminazioni legate alle produzioni ed alle coltivazioni. Pertanto il contenuto di glutine

nei prodotti a base di avena deve essere certificato a meno di 20 ppm di glutine. Tuttavia, alcuni pazienti possono risultare intolleranti all'avenina indipendentemente dalla contaminazione e pertanto necessitano dell'eliminazione dell'avena dalla dieta. [52]

Tabella 2.2: Alimenti naturalmente privi di glutine [44]

Alimenti naturalmente privi di glutine
Soia
Patate
Carne
Pesce
Uova
Latte e formaggi
Frutta e verdura
Legumi
Olio e burro

In un primo momento può essere utile la prescrizione di una dieta ipercalorica ed iperproteica per favorire il recupero del peso se il sintomo principale è la scarsa crescita.

La celiachia può essere inoltre causa di intolleranza secondaria al lattosio, correlata ad un importante danno alla mucosa e risolvibile con l'introduzione della GFD. Nella popolazione celiachia si stima infatti una prevalenza di intolleranza al lattosio acquisita pari a circa il 25-30%, pertanto in tali pazienti può essere utile inizialmente la prescrizione di una dieta senza glutine e senza lattosio. [53]

In caso di diarrea cronica persistente, in un primo momento è consigliata la somministrazione di probiotici, la preparazione di bevande reidratanti e la riduzione dell'apporto di fibre alimentari e di lipidi, che determinano un aumento della frequenza e dell'entità delle scariche. [54]

Infine, vista la frequente sindrome carenziale nei soggetti celiaci, è indicata la somministrazione di supplementi vitaminici e minerali, in particolare di vitamina D, vitamina B12, folati, ferro, zinco, magnesio e calcio. [55]

Nonostante la GFD sia un trattamento dietetico riservato alla celiachia, oggi si assiste ad un aumento della prevalenza di tale regime anche nella popolazione non celiaca, in particolare nei pazienti con Irritable Bowel Syndrome (IBS), ma tale beneficio è spesso dovuto al minor contenuto di FODMAP (monosaccaridi, oligosaccaridi, disaccaridi e polioli fermentabili) nei prodotti gluten-free. ^[56]

Allo stesso tempo la GFD è diventato un vero e proprio modello alimentare seguito anche dalla popolazione sana, a causa della falsa percezione di una maggiore qualità nutrizionale nei prodotti che riportano sull’etichetta la dicitura “senza” seguita da un alimento o nutriente. ^[57]

Tali motivazioni hanno portato ad un aumento significativo della domanda dei prodotti gluten-free e si prevede un’ulteriore crescita del mercato alimentare GF, in particolare nei paesi Occidentali. ^[101]

2.1 Normativa italiana per i prodotti senza glutine

Il Decreto n.111 del 27 gennaio 1992 e successive modifiche prevede che la produzione ed il confezionamento dei prodotti senza glutine debbano essere fabbricati in stabilimenti autorizzati dal Ministero della Salute e sottoposti a notifica di etichetta.

Dal luglio 2005 il Ministero della Salute ha autorizzato le imprese ad apporre il logo certificatore sull’involucro esterno dei prodotti che sono stati inclusi nel Registro Nazionale. ^[102] (Figura 2.1)

Figura 2.1: Logo applicabile a prodotti senza glutine, di proprietà del Ministero della Salute.
^[102]



Alcuni di questi prodotti sono inseriti anche nel Prontuario degli Alimenti dell’AIC (Associazione Italiana Celiachia) nel caso in cui le aziende produttrici partecipino alle

iniziative organizzate dall'associazione e sono pertanto contrassegnati dal marchio con la spiga barrata. ^[103] (Figura 2.2)

Figura 2.2: Logo applicabile a prodotti senza glutine, di proprietà AIC (Associazione Italiana Celiachia) ^[103]



Nella legge Quadro sulla Celiachia n.123 del 2005 vengono elencate le norme per la protezione dei soggetti celiaci, per le quali:

- Nelle mense erogate nell'ambito di strutture scolastiche ed ospedaliere e in generale di tutte le strutture pubbliche devono essere erogati, previa richiesta degli interessati, anche pasti senza glutine;
- Ristoratori e albergatori vengono formati grazie a risorse rese disponibili dalle Regioni;
- Il personale sanitario giova di continuo aggiornamento professionale nell'ambito della gestione della celiachia. ^[103]

Etichettatura

Secondo la Direttiva Europea sull'Etichettatura 2003/89/CE, le etichette devono riportare l'elenco completo di tutti gli ingredienti e dichiarare gli allergeni eventualmente presenti, tra cui i cereali contenenti glutine (grano, segale, orzo, avena, farro, Kamut e i loro ceppi ibridati) e i prodotti derivati, indipendentemente dal contenuto di glutine.

Il Regolamento UE 828/2014, in sostituzione del Regolamento UE 41/2009, chiarisce che la dicitura "senza glutine" garantisce al celiaco un contenuto di glutine inferiore a 20 parti per milione (20 ppm), garantendo quindi l'assenza di ingredienti senza glutine e l'assenza del pericolo di contaminazione del prodotto.

Tale dicitura può essere utilizzata solo per i prodotti ove il glutine, tradizionalmente presente, viene sostituito da altri ingredienti ed è invece vietata per tutti i prodotti

naturalmente privi di glutine per cui l'indicazione sarebbe superflua ed ingannevole per il consumatore.

I prodotti a “contenuto di glutine molto ridotto” hanno un contenuto di glutine inferiore a 100 ppm, quando l'alimento contiene uno o più ingredienti ricavati da frumento, orzo, avena o segale. ^[104]

Erogazione dei prodotti senza glutine

Con il Decreto n.279 del 18 maggio 2001 il Ministero della Salute ha istituito la rete nazionale per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle malattie rare ed ha garantito il diritto all'esenzione per le spese derivanti dalle relative prestazioni sanitarie incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza.

Con il Decreto del 1 luglio 1982, il successivo dell'8 giugno 2001 e la Legge n.123 del 4 luglio 2005 inizia l'erogazione gratuita di alimenti dietetici privi di glutine per i celiaci da parte delle ASL e delle farmacie, purché la diagnosi sia stata formulata in centri ospedalieri o universitari. In contemporanea viene istituito il Registro Nazionale dei prodotti dietoterapici erogabili gratuitamente, aggiornato periodicamente e disponibile sul sito del Ministero della Salute.

Le nuove categorie degli alimenti “senza glutine” erogabili gratuitamente sono stabilite dal DM 2018: pane e affini, prodotti da forno salati, pasta e affini, pizza e affini, piatti pronti a base di pasta, preparati e basi pronte per dolci, prodotti dolciari, cereali per la prima colazione.

Sono stati rivalutati i limiti massimi di spesa, distinti per sesso e per fasce di età, secondo i fabbisogni energetici totali definiti dai LARN 2014 e sulla base dei prezzi medi di mercato del canale di distribuzione prevalente, attualmente costituito dalle farmacie. (Tabella 2.3)

Gli Uffici preposti dell'Azienda ULSS di appartenenza consegnano all'assistito, su presentazione di certificazione di malattia celiachia, i buoni acquisto mensili da spendere presso gli esercizi commerciali autorizzati. ^[102]

Tabella 2.3: Nuovi tetti di spesa mensili per l'acquisto di prodotti senza glutine riservati a soggetti con malattia celiaca, secondo sesso e fascia d'età ^[103]

NUOVI TETTI DI SPESA MENSILI		
Limite Mensile Maschi	Limite Mensile Femmine	FASCE DI ETA'
56 €		6 mesi – 5 anni
70 €		6 – 9 anni
100 €	90 €	10 – 13 anni
124 €	99 €	14 – 17 anni
110 €	90 €	18 – 59 anni
89 €	75 €	> 60

2.2 Associazione Italiana Celiachia

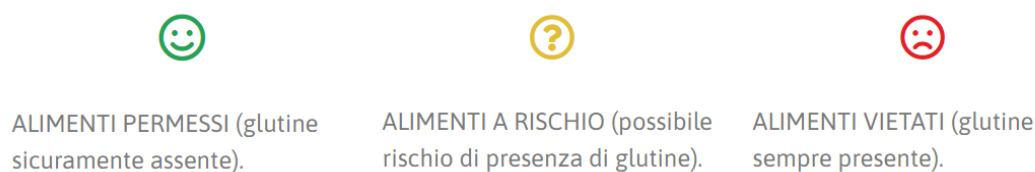
L'Associazione Italiana Celiachia (AIC) nasce nel 1979 su iniziativa di alcuni genitori di bambini celiaci, in un periodo nel quale la malattia celiaca era un disordine sconosciuto.

Oggi l'Associazione è portavoce dei pazienti e delle loro istanze in tutti i più importanti contesti istituzionali, cura progetti volti al miglioramento della vita quotidiana, risponde direttamente ai bisogni dei pazienti grazie alle sue 20 AIC associate sul territorio nazionale, sostiene la migliore ricerca scientifica attraverso "Fondazione Celiachia" e gestisce il Marchio Spiga Barrata, la massima garanzia di sicurezza e idoneità per i soggetti celiaci, attraverso la sua impresa sociale "Spiga Barrata Service".

L'AIC realizza e mantiene aggiornata una classificazione delle tipologie di alimenti in riferimento al rischio di contenere glutine, suddividendoli in tre categorie: alimenti permessi (glutine sicuramente assente, < 20 ppm), alimenti a rischio (possibile presenza di glutine) e alimenti vietati (glutine sempre presente). (Figura 2.3)

Tale classificazione è basata sull'analisi dei processi produttivi da parte di tecnici esperti ed è vantaggiosa per le famiglie, per i ristoratori che offrono pasti senza glutine e per i professionisti della salute. I prodotti appartenenti alle tre categorie vengono raccolti in un Prontuario degli Alimenti periodicamente aggiornato, distribuibile in forma cartacea e digitale.

Figura 2.3: Simbologia nella classificazione dei prodotti in riferimento al rischio di contenere glutine. ^[102]



Il sito AIC possiede inoltre una sezione riguardante la gestione della GFD, in particolare contaminazioni, alimenti sostitutivi, cereali permessi e vietati e preparazioni casalinghe.

Altro servizio offerto da AIC è il programma “Alimentazione Fuori Casa”, il quale nasce dall’esigenza di creare una catena di esercizi informati sulla CD che possano offrire un servizio idoneo alle esigenze alimentari dei celiaci. Tali esercizi dovranno essere adeguatamente formati e su di essi verranno inviati controlli periodici per verificare la sicurezza alimentare accordata con l’Associazione.

Infine, AIC si impegna promuovendo progetti di educazione alimentare nelle scuole per sensibilizzare sulla malattia celiaca e fornendo materiale educativo per adulti sul mantenimento di un’alimentazione varia ed equilibrata nonostante la GFD. ^[102]

2.3 Impatto della pandemia COVID-19 sulla celiachia

La pandemia da COVID-19 ha rivoluzionato diversi aspetti dello stile di vita della popolazione, tra cui l’alimentazione.

All’interno della popolazione celiaca è stato documentato un generale aumento della sintomatologia intestinale, ma ciò probabilmente è dovuto in parte a disturbi gastrointestinali correlati allo stress e in parte all’infezione COVID-19 stessa, poiché quest’ultima determina un’alterazione del microbiota intestinale che può favorire l’infiammazione locale. ^[58]

Nella popolazione generale i risultati riguardanti l’impatto della pandemia sullo stile di vita sono contrastanti: alcuni studi documentano un aumento della sedentarietà e del consumo di alimenti ultraprocesati ^[59], altri hanno osservato il consolidamento di

abitudini alimentari virtuose, legate alla riduzione dei pasti fuori casa a favore delle preparazioni casalinghe. ^[60]

Allo stesso tempo è stata svolta un'indagine web-based su pazienti celiaci italiani, a sfruttamento del fatto che il lockdown rappresenti un'opportunità unica per valutare la gestione della GFD in assenza di potenziali fattori di contaminazione legati alla vita sociale. Il risultato più rilevante è stato una percepita migliore aderenza alla dieta senza glutine. Nell'indagare le cause di tale miglioramento, il motivo maggiormente segnalato è la drastica riduzione dei pasti fuori casa, i quali possono costituire sede di contaminazione involontaria. Il secondo motivo è riconducibile alla maggiore disponibilità di tempo dedicato alle preparazioni casalinghe e in particolare all'utilizzo di ingredienti e alimenti naturalmente privi di glutine, a discapito dei gluten-free commerciali.

Nella percentuale minima di coloro che hanno invece segnalato una minore compliance alla GFD durante la pandemia, il motivo principale sembra legato ai sentimenti negativi suscitati dall'isolamento sociale, seguito da una difficoltà nel reperire prodotti senza glutine di fabbricazione commerciale. ^[61]

3 COMPOSIZIONE CORPOREA

3.1 Cos'è e come si misura

L'analisi della composizione corporea è un atto fondamentale nella valutazione dello stato nutrizionale del paziente in qualunque realtà clinica.

A tale scopo sono attualmente disponibili diverse metodiche quali la Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), diluizione isotopica, densitometria, Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA), pletismografia a spostamento d'aria, scansione fotonica tridimensionale. Il gold standard è rappresentato da TC e Risonanza Magnetica (RM), il cui uso viene però riservato alla sola ricerca data la loro scarsa disponibilità, la complessità d'utilizzo e l'elevato costo economico.

L'analisi della composizione corporea consiste nella stima della tipologia e della quantità dei compartimenti corporei costituenti l'organismo, quali massa magra (FFM), massa grassa (FM), contenuto minerale osseo (BM), acqua corporea totale (TBW), acqua corporea extracellulare (ECW), massa cellulare (BCM), tessuto adiposo totale e relativi sotto-depositi (viscerali, sottocutanei, intramuscolari), muscolo scheletrico, organi selezionati e depositi di grasso ectopico. ^[61,62]

Il metodo attualmente più diffuso per l'analisi della composizione corporea è la BIA poiché eseguibile a livello ambulatoriale, non invasiva, di semplice ed economico utilizzo. Pur presentando una minore accuratezza rispetto ai gold standard TC e RM, la BIA è maggiormente accessibile per i motivi sopra elencati ed evita l'esposizione a radiazioni potenzialmente nocive. ^[63,64]

La BIA maggiormente disponibile in commercio e quindi più utilizzata è la Single-Frequency BIA (SF-BIA). Esistono inoltre la Multi-Frequency BIA (MF-BIA) e la Bioelectrical Impedance Spectroscopy (BIS) le quali, a differenza della prima, consentono la distinzione dell'acqua intracellulare (ICW) ed extracellulare (ECW). ^[63]

La SF-BIA consiste nella misurazione dell'impedenza (Z) dei tessuti umani tramite il passaggio di una corrente elettrica di bassa intensità (800 μ A) ad una determinata frequenza (50 kHz). Valori di impedenza elevati in un determinato tessuto corrispondono ad una maggiore presenza di tessuto adiposo rispetto a quello muscolare poiché la percentuale di acqua ed elettroliti, fondamentali per la conduzione elettrica, è minore nel primo. ^[61]

Il bioimpedenziometro misura in particolare le due componenti dell'impedenza: la resistenza (R), inversamente correlata alla quantità di fluidi, e la reattanza (Xc), la quale riflette la riduzione del voltaggio della corrente dovuto alla capacità delle membrane cellulari di accumulare parte delle cariche elettriche che le attraversano [65]. Tramite il rapporto tra R e Xc si ottiene l'angolo di fase (φ), importante parametro prognostico in varie patologie croniche. [66]

L'analisi permette così una stima dell'acqua corporea totale (TBW) tramite equazioni predittive (Tabella 3.1), dalla quale è possibile ricavare la massa magra e viceversa, considerando che la TBW corrisponde al 73% della FFM. La differenza tra peso corporeo e FFM corrisponde infine al valore di massa grassa (FM). [105]

Tabella 3.1: Equazioni predittive per la stima dei compartimenti corporei. FFM= massa magra, TBW= acqua corporea totale, BW= peso corporeo, FM= massa grassa, R= resistenza, H=altezza. [105]

	Equazione
Maschi	$TBW = 1.20 + 0.45 \cdot H^2 / R + 0.18 \cdot BW$
Femmine	$TBW = 3.75 + 0.45 \cdot H^2 / R + 0.11 \cdot BW$
Maschi	$FFM = -10.68 + 0.65 \cdot H^2 / R + 0.26 \cdot BW + 0.02 \cdot R$
Femmine	$FFM = -9.53 + 0.69 \cdot H^2 / R + 0.17 \cdot BW + 0.02 \cdot R$
	$FM = BW - FFM$

Altro fondamentale parametro stimato dalla BIA è il Resting Metabolic Rate (RMR), per cui si intende il dispendio energetico dell'individuo a riposo, finalizzato allo svolgimento delle funzioni vitali quali respirazione, attività cardiaca e cerebrale.

Nonostante il gold standard per la misurazione di tale parametro rimanga tuttora la calorimetria, esso può essere stimato anche tramite le equazioni predittive specifiche per l'età evolutiva, quali Schofield *et al.* (1985), Maffeis *et al.* (1993), Molnar *et al.* (1995), Butte *et al.* (2000), Muller *et al.* (2004), Henry *et al.* (2005), Korth *et al.* (2007). [67]

La loro attendibilità presenta tuttora risultati contraddittori, pertanto ad oggi non è possibile identificare un'equazione predittiva di maggiore affidabilità. [106]

Al fine di standardizzare la bioimpedenziometria è necessaria una taratura periodica dello strumento ogni due anni circa, accompagnata da controlli di funzionamento entro i

range di misura dichiarati dal costruttore, una volta a settimana in un setting clinico e prima di ogni ciclo di misurazioni in un setting di ricerca.

Nelle ore precedenti l'esame è consigliabile evitare attività fisica intensa e l'assunzione di elevate quantità di liquidi e solidi, al fine di non impattare sulla misura della TBW e del peso corporeo. Altri fattori che potrebbero compromettere l'attendibilità delle stime sono la presenza di uno stato febbrile, l'assunzione di terapie diuretiche, la dipendenza da alcol ed errori nella misurazione dell'altezza > 3 cm. ^[107]

Lo strumento classico prevede la posizione clinostatica del soggetto, al fine di favorire una redistribuzione equilibrata dei liquidi all'interno dell'organismo, accompagnata dall'abduzione degli arti superiori ed inferiori tra 15 e 30°. In questa metodica vengono posizionati quattro elettrodi su mani e piedi e il risultato viene proiettato su un display portatile collegato agli elettrodi stessi.

Sempre più diffusi sono gli strumenti che utilizzano una posizione eretta: il paziente si posiziona sulla base dello strumento contenente gli elettrodi inferiori e afferra con le mani gli appositi strumenti contenenti gli elettrodi superiori. Il risultato viene proiettato su un display, che consente l'esportazione in forma digitale di un documento riassuntivo.

3.2 Composizione corporea nel bambino

Nel paziente pediatrico la TBW corrisponde al 75-76% della FFM. Se tale peculiarità non dovesse essere considerata, dall'analisi della composizione corporea risulterebbe una sovrastima della massa magra e una sottostima della massa grassa. In generale la valutazione della composizione corporea in bambini e adolescenti è molto difficoltosa a causa delle rapide variazioni di peso, altezza, massa magra e grassa che si verificano durante la crescita. ^[63,68]

È stato infatti dimostrato come la TBW contenuta nella FFM si riduca progressivamente dalla nascita ai 10 anni di vita, parallelamente ad un aumento della massa grassa percentuale dalla nascita ai 6 mesi, seguito da un calo fino ai 10 anni di età.

Inoltre i bambini possiedono una maggiore quantità di tessuto extracellulare, che presenta un maggiore contenuto di elettroliti ed è quindi dotato di una minore resistenza. ^[63,68,69]

La difficoltà principale relativa al mantenimento di una buona accuratezza nella misurazione della composizione corporea effettuata tramite BIA nei bambini risiede nel

fatto che le equazioni predittive di calcolo sono basate su modelli adulti e, al fine di evitare sotto e sovra-stime, devono essere valutate in considerazione di alcune variabili che possano influenzare la TBW quali sesso, età, etnia e attività fisica. [63,68,70]

3.3 Differenze di misurazione tra BMI e BIA

Il metodo maggiormente utilizzato per la valutazione nutrizionale rimane, grazie alla sua semplicità, il Body Mass Index (BMI), corrispondente al rapporto tra il peso in kg e il quadrato dell'altezza in cm. Tale parametro presenta cut-off ben definiti per la classificazione in fasce di peso anche patologiche. Nell'adulto i cut-off sono costituiti da range numerici, mentre nel bambino si adotta la misurazione tramite le curve di crescita riferite al BMI, le più utilizzate delle quali sono le Cacciari (2006) [71] e le WHO (2006) [72]. (Tabella 3.2)

Tabella 3.2: Cut-off per la valutazione dello stato nutrizionale tramite BMI. [71, 73]

	Classificazione nutrizionale	Cut-off
Adulti	Gravemente sottopeso	BMI < 16,5
	Sottopeso	BMI < 18,5
	Normopeso	18,6 < BMI < 24,5
	Sovrappeso	25 < BMI < 29,9
	Obesità di I grado	30 < BMI < 34,9
	Obesità di II grado	35 < BMI < 39,9
	Obesità di III grado	BMI > 40
Bambini	Sottopeso	z-score < 5°
	Normopeso	5° < z-score < 75°
	Sovrappeso	75° < z-score < 95°
	Obesità	z-score > 95°

D'altra parte, con la valutazione del BMI rimangono all'oscuro le percentuali di massa magra e massa grassa che compongono il peso corporeo, determinando l'impossibilità di definire la qualità di variazione del peso, sia in difetto che in eccesso. Il BMI è infatti uno scarso predittore della distribuzione del grasso, del rischio metabolico e dello stato nutrizionale dell'individuo. [61, 64, 70]

Al contrario, la BIA è in grado di individuare i parametri sopra descritti discriminando la diversa natura dei compartimenti corporei, consentendo quindi di valutare la qualità del peso. [63]

Inoltre, la BIA presenta il vantaggio di rappresentare uno strumento affidabile ed accurato per la misurazione della massa magra nei bambini. A tal proposito alcuni studi hanno dimostrato che le valutazioni tramite BIA di FFM e FM risultano simili a quelle effettuate tramite DXA, considerato il metodo di riferimento per la composizione corporea. [74,75]

Infine, la riproducibilità della FM in percentuale risulta molto elevata, rendendo la BIA lo strumento ottimale per l'analisi della variazione di composizione corporea nel tempo.

Unico limite fondamentale relativo alla misurazione tramite BIA è la frequente sottostima della massa grassa in entrambi i sessi. [75]

3.4 Valori di riferimento in bambini e adolescenti

A differenza di quanto riportato sul BMI, non esiste un consenso universale nella definizione di cut-off relativi alla valutazione della percentuale di massa grassa nei bambini. [68]

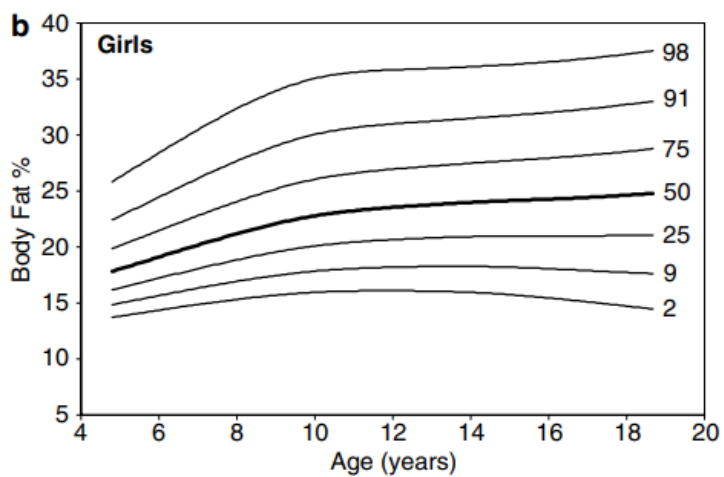
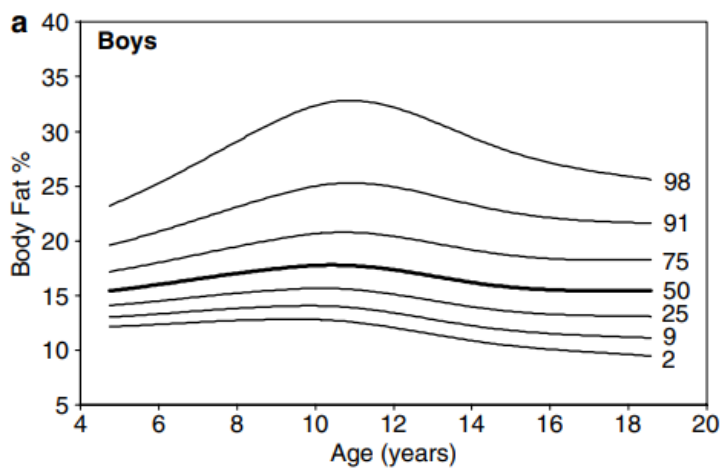
Tale mancanza risiede nella carenza di studi di larga scala che documentino la correlazione clinica tra percentuale di massa grassa e rischio a lungo termine di patologie derivate dall'obesità.

Recentemente sono state pubblicate da McCarthy *et al.* delle nuove curve percentili distinte per sesso, in cui cut-off sono stati stabiliti al 2°, 85° e 95° percentile rispettivamente per sottopeso, sovrappeso e obesità. (Figura 3.1)

Da tale studio è emerso come la composizione corporea rimanga simile tra i due sessi fino al momento della pubertà, dopo il quale si assiste ad un aumento di massa magra nei maschi parallelamente ad un aumento di massa grassa nelle femmine. [64]

È stato inoltre evidenziato come in maschi con grasso > 25% e in femmine con grasso > 30% vi sia un probabile innalzamento dei biomarker predittivi di sindrome metabolica quali pressione arteriosa, trigliceridi e lipoproteine LDL. [68]

Figura 3.1: Curve percentili di grasso corporeo per ragazzi e ragazze caucasici. ^[64]



4 IMPLICAZIONI DELLA DIETA SENZA GLUTINE

4.1 Effetti della dieta aglutinata sul BMI

All'interno della popolazione celiaca pediatrica circa 1/3 dei pazienti presenta un BMI inferiore rispetto alla media della popolazione generale. La celiachia può essere infatti causa di malnutrizione e scarsa crescita nel bambino, conseguenze dirette del malassorbimento intestinale dovuto alla patologia stessa. [76]

Tuttavia, verosimilmente in seguito al recente miglioramento delle conoscenze e delle tecnologie diagnostiche, studi recenti hanno dimostrato come una buona percentuale di bambini con CD al momento della diagnosi risultino sovrappeso o addirittura obesi.

Diamanti *et al.* documentano una prevalenza di sovrappeso dal 9 al 21% e di obesità fino al 6% tra i pazienti pediatrici celiaci al momento della diagnosi. [77]

Per quanto concerne l'effetto della dieta aglutinata sulle variabili antropometriche, in letteratura sono presenti dati contrastanti.

Alcuni studi svolti sulla popolazione adulta con CD mostrano un possibile effetto negativo della dieta aglutinata con aumento del BMI qualunque sia il peso iniziale del paziente. Tale modifica antropometrica può essere attribuita sia ad un miglioramento della capacità di assorbimento da parte della mucosa intestinale in seguito alla guarigione determinata dallo spegnimento dell'infiammazione, sia da un aumento del consumo di prodotti processati aglutinati, i quali apportano quantitativi maggiori di grassi e zuccheri rispetto a quelli comuni. [78,79,80]

Al contrario, altri studi effettuati su pazienti sottoposti a GFD per un lungo periodo hanno evidenziato l'assenza di un impatto significativo sul BMI, con mantenimento delle percentuali di sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesità tra i pazienti, a fronte di un simile apporto energetico giornaliero. [51]

Secondo altri autori risulta invece dimostrato l'impatto positivo di una GFD sul BMI. Infatti, una stretta aderenza a tale regime alimentare è stata correlata ad un effetto positivo con normalizzazione dei BMI patologici, sia in difetto che in eccesso, accompagnata da una ripresa della crescita nei pazienti pediatrici. [81,82,83]

Reilly *et al.* nel 2011 hanno osservato come, in pazienti pediatrici aderenti alla dieta aglutinata, si assista ad una riduzione del BMI in bambini sovrappeso o obesi ed un

aumento del BMI in bambini sottopeso e normopeso. Un trend opposto è stato invece osservato nei pazienti con scarsa compliance alla GFD.

Le possibili spiegazioni che gli autori attribuiscono a queste differenti risposte alla GFD consistono in una stretta sorveglianza nutrizionale ed in un aumento del benessere che determinerebbe un incremento delle attività quotidiane favorendo la perdita di peso nei pazienti con BMI elevato.

D'altra parte, nei bambini con BMI ridotto, il miglioramento delle capacità assorbitive determina un aumento dello stesso. ^[83]

Nella popolazione adulta è stata individuata come variabile positiva la giovane età alla diagnosi, mentre sembrerebbero ininfluenti le variabili sesso, modalità di diagnosi e consulenza dietetica. ^[84]

Al contrario, una costante riduzione del peso corporeo in seguito all'inizio della GFD può essere indice di scarsa compliance dietetica, scarso apporto calorico o, più raramente, di celiachia refrattaria. ^[85]

L'eterogeneità di tali dati può essere spiegata da diversi fattori, quali l'età alla diagnosi, le differenti modalità di raccolta della dieta, la mancata considerazione di eventuali modifiche degli apporti nutrizionali, il timing di inclusione dei pazienti negli studi, se alla diagnosi o se già in GFD da tempo.

4.2 Effetti della dieta aglutinata sulla composizione corporea

Więch *et al.* hanno analizzato tramite BIA la composizione corporea di bambini ed adolescenti con malattia celiachia sottoposti a dieta aglutinata a confronto con un gruppo di controllo. Dallo studio sono emerse percentuali maggiori di massa magra e di TBW e minori di massa grassa nei bambini celiaci rispetto al gruppo di controllo.

Dopo un anno di GFD è stato osservato come, a fronte di un aumento di peso, altezza e BMI correlato alla crescita, i pazienti subissero un aumento di massa magra, massa muscolare e TBW in kg, parallelamente al mantenimento del valore di massa grassa, in assenza di significative variazioni percentuali di tali variabili durante il follow-up.

Si evince che i pazienti celiaci possiedono riserve energetiche minori rispetto ai pazienti sani, da cui deriva un maggior rischio di malnutrizione.

Inoltre, una diagnosi e quindi una GFD precoci permettono una rapida normalizzazione della composizione corporea. [86]

Al contrario, Capristo *et al.* hanno documentato un aumento di massa grassa in pazienti celiaci aderenti alla GFD, in assenza di significative variazioni nel Resting Metabolic Rate (RMR). [87]

Altri studi hanno infine osservato una stabilità della composizione corporea nel tempo in pazienti pediatriche dopo l'inizio di una dieta aglutinata. [88,89]

In conclusione, nonostante il noto miglioramento delle conoscenze scientifiche nell'ambito della malattia celiaca, rimane al momento dibattuto l'effetto della GFD sull'andamento della composizione corporea.

4.3 Ruolo della GFD sullo sviluppo di sindrome metabolica

Tortora *et al.* in uno studio svolto nel 2015 hanno dimostrato l'esistenza di un maggior rischio di sviluppo di sindrome metabolica de novo nei pazienti celiaci che intraprendono una dieta senza glutine.

Tale risultato può essere spiegato dall'incremento del BMI e della massa grassa, dati dal consumo di alimenti processati senza glutine. L'aumento di peso si accompagna ad un aumento della circonferenza vita e quindi del grasso viscerale, considerato all'origine di tutti i fattori fisiopatologici che corrispondono ad un aumentato rischio cardiovascolare quali insulino-resistenza, dislipidemie e ipertensione arteriosa. [79]

Nonostante tali dati siano stati forniti su un campione di grandi dimensioni, essi sono attualmente in contrasto con la letteratura pre-esistente, che documenta al contrario una riduzione di colesterolo LDL e trigliceridi plasmatici in seguito all'inizio della GFD, che quindi risulta avere un effetto protettivo sullo sviluppo di sindrome metabolica e in particolare di aterosclerosi. Tale beneficio confermerebbe l'ipotesi di eziologia infiammatoria di basso grado alla base di sindrome metabolica, migliorata dalla dieta. [90,91,92]

Nonostante l'eterogeneità dei dati, a fronte di tassi di obesità sempre più elevati nel mondo, ogni fattore che possa promuovere la tendenza dovrebbe essere soppresso alla base. Pertanto, compito del dietista e del medico è prevenire l'aumento patologico di peso

nei soggetti celiaci e non, promuovendo uno stile di vita Mediterraneo basato su un'alimentazione equilibrata e sull'attività fisica.

4.4 Caratteristiche bromatologiche degli alimenti aglutinati

Il glutine ha peculiari proprietà visco-elastiche che conferiscono una maggiore palatabilità agli alimenti. Per tale motivo, al fine di sostituirlo all'interno dei prodotti industriali aglutinati, si rende necessario l'utilizzo di alcuni additivi, grassi, zuccheri e proteine.

In uno studio italiano del 2018, M. Cornicelli *et al.* hanno analizzato i principali prodotti per celiaci disponibili sul mercato, identificando le principali differenze bromatologiche tra prodotti con glutine e prodotti gluten-free (GF).

Dallo studio è emerso come il contenuto energetico non differisca tra le due tipologie di prodotti, ad eccezione della pasta GF e del pane GF, che hanno rispettivamente un contenuto maggiore e minore di energia.

Per quanto riguarda le proteine, è emerso un minor contenuto proteico in tutti i prodotti GF, a causa della natura proteica del glutine.

Il contenuto di grassi totali non differisce tra le due categorie, mentre è stato osservato un maggiore contenuto di grassi saturi nella pasta e nei biscotti senza glutine.

È stata riscontrata una differenza notevole nei carboidrati totali all'interno dei prodotti aglutinati, nello specifico in biscotti, fette biscottate, pasta e sostituti del pane.

A fronte di tale aumento, la differenza di zuccheri è risultata statisticamente significativa solo nella pasta GF, che ha un contenuto zuccherino tre volte inferiore rispetto a quella comune.

Il contenuto di fibre in generale risulta inferiore nei prodotti GF, ad eccezione del pane.

Infine, il sale è contenuto in quantità maggiore nella pasta e nelle fette biscottate GF ed è minore nei biscotti GF. ^[93] (Tabella 4.1)

Tabella 4.1: Valori medi di calorie, proteine, grassi totali, grassi saturi, carboidrati totali, zuccheri semplici, fibre e sale. I valori fanno riferimento a 100 g di prodotto. $P < 0,05$ e $P < 0,001$ sono considerati significativi. GF= senza glutine, WG= con glutine. ^[93]

Content	Foodstuffs	Biscuits			Rusks			Snacks			Bread			Pasta			Bread substitutes		
		Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P
Energy (kcal)	WG	457.68	24.89		398.93	12.14		405.59	34.11		273.57	16.86		354.68	3.42		420.73	34.80	
	GF	464.75	17.61	n.s.	407.00	10.61	n.s.	405.43	36.94	n.s.	252.03	22.58	<0.001	355.77	4.37	0.05	435.50	25.40	n.s.
Proteins (g)	WG	7.83	0.94		11.70	1.17		6.99	1.44		9.37	0.98		12.50	0.80		11.32	1.37	
	GF	4.73	1.28	<0.001	2.78	1.57	<0.001	4.84	1.13	<0.001	4.29	1.80	<0.001	6.78	1.14	<0.001	3.94	2.46	<0.001
Total fats (g)	WG	16.34	4.36		6.34	1.41		18.25	5.19		4.77	1.45		1.59	0.32		10.67	3.63	
	GF	17.42	3.10	n.s.	8.78	2.38	n.s.	19.16	4.15	n.s.	5.66	2.60	n.s.	1.65	0.95	n.s.	12.55	4.38	n.s.
Saturated fats (g)	WG	5.31	3.83		2.51	1.02		8.52	3.84		1.09	0.65		0.33	0.80		3.55	1.29	
	GF	8.97	2.61	<0.001	3.33	1.84	n.s.	8.70	3.06	n.s.	1.19	0.64	n.s.	0.43	0.31	0.003	4.53	2.15	n.s.
Total carbohydrates (g)	WG	67.58	4.80		70.59	3.09		52.16	6.18		46.89	5.78		71.20	2.36		68.01	5.21	
	GF	71.08	4.07	<0.001	76.83	4.13	0.05	52.28	6.58	n.s.	43.27	5.58	0.01	76.91	2.51	<0.001	76.31	5.81	<0.001
Simple sugars (g)	WG	22.09	3.03		8.35	4.56		28.15	7.77		5.94	1.76		3.33	0.65		2.57	1.04	
	GF	22.90	4.26	n.s.	5.35	1.91	n.s.	25.53	6.11	n.s.	3.42	2.05	n.s.	1.04	1.43	<0.001	3.49	2.92	n.s.
Fiber (g)	WG	4.61	2.91		6.24	1.88		2.32	1.04		4.65	1.99		3.51	1.24		4.23	0.89	
	GF	2.72	1.28	<0.001	6.43	1.10	n.s.	2.56	1.35	n.s.	5.87	2.41	0.03	3.06	1.44	0.02	2.67	1.09	<0.001
Salt (g)	WG	0.67	0.22		1.07	0.39		0.54	0.24		1.19	0.33		0.01	0.01		2.02	0.37	
	GF	0.48	0.25	<0.001	1.45	0.24	0.04	0.59	0.19	n.s.	1.27	0.38	n.s.	0.07	0.07	<0.001	2.02	0.58	n.s.

Infine, nei pasti senza glutine è stato riscontrato un maggiore indice glicemico e carico glicemico.

Tale aumento è probabilmente dovuto al contenuto di zuccheri e fibra rispettivamente superiore e inferiore nei prodotti commerciali aglutinati, a dimostrazione dell'importanza del consumo di cereali naturalmente privi di glutine, alcuni dei quali sono ricchi di fibra alimentare. ^[55]

4.5 Variazione degli apporti nutrizionali in pazienti sottoposti a GFD

Recentemente E. Lionetti *et al.* hanno analizzato lo stato nutrizionale e l'aderenza alla dieta mediterranea in pazienti celiaci. Rispetto al gruppo di controllo è emerso un significativo disequilibrio dietetico, in particolare una ridotta assunzione di fibre accompagnata da un eccessivo consumo di grassi saturi, a fronte di un simile apporto energetico. ^[51]

Analoghi risultati emergono dallo studio di Babio *et al.* riguardo l'eccessivo apporto di grassi e zuccheri ma senza variazione di proteine, carboidrati e fibre. ^[94]

Contrariamente a questi studi, Zuccotti *et al.* hanno riscontrato un incremento significativo dell'apporto energetico totale in pazienti sottoposti a GFD, accompagnato

ad apporti di zuccheri, semplici, grassi e proteine superiore alle raccomandazioni nazionali per la salute. ^[95,96]

Infine, altri studi testimoniano l'assenza di differenze sostanziali nell'apporto nutrizionale tra pazienti sottoposti a GFD e pazienti in dieta libera. ^[96,97]

Per quanto riguarda l'assunzione di micronutrienti, la letteratura è concorde nel testimoniare una generale riduzione nel loro apporto una volta intrapresa la dieta senza glutine. In particolare è stata testimoniata una riduzione in calcio, ferro, magnesio, folati e vitamina D. ^[94,95,96]

5 STUDIO

5.1 Scopo dello studio

5.1.1 Tipologia di studio

Studio osservazionale longitudinale senza farmaco.

5.1.2 Obiettivo primario

Lo studio si propone di analizzare la presenza di modifiche delle variabili auxologiche e della dieta in termini di macro e micronutrienti in pazienti pediatrici con nuova diagnosi di celiachia dopo 3, 6 e 12 mesi di dieta aglutinata.

A fronte di pareri contrastanti a proposito della variazione del BMI in corso di dieta aglutinata, oggetto di nostro interesse è inoltre analizzare in dettaglio quali siano le effettive modifiche della composizione corporea, anche in termini delle singole componenti quali massa grassa, muscolare ed ossea.

5.1.3 Disegno dello studio

Il campione clinico è stato selezionato tra i pazienti afferenti all'Ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino (ODB), Azienda Ospedaliera di Verona.

Sono stati inclusi tutti i soggetti di età compresa tra 3 e 19 anni con nuova diagnosi di celiachia effettuata tra gennaio 2021 e luglio 2022.

I pazienti arruolati sono stati rivalutati a 3, 6 e 12 mesi dalla diagnosi.

Visita diagnostica (T0)

Durante tale visita sono state espletate le seguenti procedure:

- Compilazione scheda anagrafica del paziente
- Verifica di presenza dei criteri di inclusione nello studio
- Verifica di assenza dei criteri di esclusione dallo studio
- Visita medica
- Registrazione peso corporeo, altezza, calcolo BMI e rispettivi z-score
- Esecuzione bioimpedenziometria
- Esami ematochimici – dosaggio di: IgA totali, anticorpi anti-transglutaminasi (TGA-IgA), anticorpi anti-endomisio (EMA), emoglobina (Hb), volume corpuscolare medio (MCV), aspartato-aminotransferasi (AST), alanina-

aminotransferasi (ALT), vitamina D, ormone tireostimolante (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4)

- Consegna diario alimentare su 7 giorni alla dietista

Visita a 3 mesi dalla diagnosi (T1)

Durante tale visita sono state espletate le seguenti procedure:

- Visita medica
- Registrazione peso corporeo, altezza, calcolo BMI e rispettivi z-score
- Esecuzione bioimpedenziometria
- Consegna diario alimentare su 7 giorni alla dietista

Visite a 6 e 12 mesi dalla diagnosi (rispettivamente T2 e T3)

Durante tali visite sono state espletate le seguenti procedure:

- Visita medica
- Registrazione peso corporeo, altezza, calcolo BMI e rispettivi z-score
- Esecuzione bioimpedenziometria
- Esami ematochimici (eseguiti in un'unica occasione tra i 6 e i 12 mesi dalla diagnosi) – dosaggio di: IgA totali, anticorpi anti-transglutaminasi (TGA-IgA), anticorpi anti-endomisio (EMA), emoglobina (Hb), volume corpuscolare medio (MCV), aspartato-aminotransferasi (AST), alanina-aminotransferasi (ALT), vitamina D, ormone tireostimolante (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4)
- Consegna diario alimentare su 7 giorni alla dietista

5.2 Materiali

5.2.1 Soggetti

Il campione clinico utilizzato nello studio è costituito da 25 pazienti di età compresa tra 3 e 19 anni, giunti a consultazione gastroenterologica presso il Servizio di Gastroenterologia Pediatrica di Borgo Trento nel periodo compreso tra gennaio 2021 e settembre 2022.

I soggetti inclusi hanno ricevuto diagnosi di celiachia, effettuata secondo le linee guida internazionali “European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 2020 (ESPGHAN)”. [32]

5.2.2 Dati anamnestici e clinici

Al momento della diagnosi per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Sesso
- Età alla diagnosi
- Modalità di diagnosi: con o senza biopsia
- Familiarità per malattia celiaca
- Presenza di sintomatologia
- Tipologia di sintomi: tipici o atipici
- Diario alimentare di 7 giorni
- Peso, altezza e BMI

Successivamente, a 3, 6 e 12 mesi dalla diagnosi sono stati raccolti i seguenti dati:

- Età al momento del controllo
- Risoluzione dei sintomi iniziali
- Diario alimentare di 7 giorni
- Peso, altezza e BMI

5.2.3 Dati laboratoristici

Al momento della diagnosi e in un controllo tra i 6 e i 12 mesi da quest'ultima sono stati raccolti i seguenti valori ematochimici:

- IgA totali
- Anticorpi anti-transglutaminasi (TGA-IgA)*
- Anticorpi anti-endomisio (EMA)
- Emoglobina (Hb)
- Volume corpuscolare medio (MCV)
- Aspartato-aminotransferasi (AST), alanina-aminotransferasi (ALT)
- Glicemia a digiuno
- Vitamina D
- Ormone tireostimolante (TSH)
- Triiodotironina (T3), tiroxina (T4)

*Per rendere più agevole il confronto tra i risultati, gli anticorpi TGA-IgA sono stati riportati come valore multiplo del limite superiore (Upper Limit Normal, ULN) dell'intervallo di riferimento utilizzato dal laboratorio che ha effettuato l'analisi.

5.3 Metodi

5.3.1 Valutazione dei parametri antropometrici

Nel corso dello studio, i dati antropometrici sono stati rilevati da bilancia meccanica comprensiva di statimetro.

I parametri valutati sono stati:

- Peso [kg] e rispettivo z-score
- Altezza [cm] e rispettivo z-score
- BMI [kg/cm²] e rispettivo z-score

5.3.2 Calcolo z-score e valutazione nutrizionale

Per ogni parametro antropometrico è stato calcolato il rispettivo z-score, mediante l'utilizzo del software "Growth Calculator 3.0" ^[108], adottando come riferimento le curve Cacciari 2006 da 2 a 20 anni ^[71], differenti per sesso.

Grazie alla valutazione del z-score relativo al BMI è stato inoltre possibile classificare il paziente dal punto di vista nutrizionale, sulla base dei criteri della Società Italiana Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), secondo cui sono considerati sottopeso i pazienti con z-score < 5°, normopeso 5° < z-score < 75°, sovrappeso 75° < z-score < 95°, obesi z-score > 95°. ^[71]

5.3.3 Valutazione della composizione corporea

L'analisi della composizione corporea è stata effettuata prima della diagnosi ed in tutti i successivi controlli ambulatoriali mediante bioimpedenziometria.

In questa valutazione sono stati analizzati i seguenti parametri:

- Massa grassa [kg] e [%]
- Massa magra [kg] e [%]
- Acqua corporea totale (TBW) [kg] e [%]
- Massa muscolare [kg]
- Massa ossea [kg]
- Basal metabolic rate (BMR) [kcal/die]

Tale analisi è stata effettuata mediante l'utilizzo del bioimpedenziometro Tanita MC-980 MA. Tale strumento si avvale di una corrente a singola frequenza (50 kHz) e bassa intensità (<90 µA) al fine di misurare l'impedenza dei tessuti che attraversa e fornire

una stima sulla composizione corporea secondo il modello tricompartimentale: massa magra, massa grassa e contenuto minerale osseo.

Per effettuare la misurazione è stato utilizzato il metodo tetrapolare standard.

5.3.4 Valutazione dietetica

La valutazione dietetica è stata eseguita mediante la raccolta di 7 giorni di diario alimentare, effettuata prima della diagnosi e a tutti i successivi controlli ambulatoriali.

Al momento della diagnosi, per ogni paziente è stato effettuato un intervento di educazione alimentare da parte della dietista riguardante l'esecuzione di dieta aglutinata, l'istruzione sulle porzioni standard di riferimento e le modalità di compilazione del diario alimentare.

Quest'ultimo implica una descrizione qualitativa e quantitativa dettagliata degli alimenti assunti durante la giornata, suddivisi in sei pasti: colazione, pranzo, cena e tre spuntini.

Gli alimenti contenuti nei diari sono stati inseriti all'interno del software Mètadieta® (versione demo 4.4) che consente un calcolo degli apporti alimentari medi nel periodo in questione, in termini di micronutrienti, macronutrienti e ripartizione calorica dei pasti all'interno della giornata.

Per la determinazione della composizione nutrizionale di ogni singolo alimento, il software si avvale dei valori descritti nelle etichette commerciali dei prodotti oppure, quando non disponibili, della media dei vari prodotti.

La maggior parte dei pazienti non assumeva integratori alimentari.

I dati analizzati in corso di tale valutazione sono stati:

- Distribuzione calorica dei macronutrienti in % (proteine, lipidi, carboidrati disponibili, glucidi solubili)
- Apporto calorico totale e pro kg
- Proteine totali e pro kg, proteine animali, proteine vegetali
- Carboidrati disponibili, amido, glucidi solubili, lattosio, fibra totale, fibra solubile, fibra insolubile
- Lipidi, colesterolo, acidi grassi saturi, acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi, $\omega 3$, $\omega 6$
- Calcio, sodio, potassio, fosforo, ferro, magnesio, zinco, selenio, iodio

- Vitamine A, C, E, D, B1, B6, B12
- Acido folico

5.3.5 Analisi statistica

I dati sono riportati con media, deviazione standard e range.

Il test chi quadrato è stato utilizzato per valutare la relazione tra le variabili categoriche.

Le correlazioni tra le variabili antropometriche espresse in maniera continua e le variabili relative alla composizione corporea sono state effettuate mediante test di Spearman.

Il test dei ranghi con segno di Wilcoxon per variabili non parametriche è stato utilizzato per confrontare le medie delle variabili antropometriche, bioimpedenziometriche, laboratoristiche e nutrizionali ai vari controlli dello studio.

Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$ per tutte le analisi statistiche.

Tutti i calcoli statistici sono stati effettuati con l'utilizzo del software IBM® Statistical Software for the Social Sciences SPSS Statistics® 27 (IBM Software Group, San Francisco, CA, USA).

6 RISULTATI

6.1 Presentazione della popolazione generale

Nello studio sono stati inizialmente reclutati 25 soggetti, 19 femmine (76%) e 6 maschi (24%), con età media al momento della diagnosi di celiachia pari a $9,5 \pm 3,4$ anni (range 3,8-18,8 anni).

In particolare 13 pazienti (52%) si trovavano nel periodo pre-pubere, 10 pazienti (40%) all'interno della pubertà ed i restanti 2 pazienti (8%) nel periodo post-pubere.

Il 48% è stato diagnosticato attraverso metodica sierologica con dosaggio di TGA2-IgA ed EMA seguendo le Linee guida ESPGHAN “Biopsy Sparing” [32], mentre nel restante 52% dei casi la diagnosi è stata effettuata sempre secondo linee guida ESPGHAN ma mediante l'esecuzione di una biopsia intestinale.

Tra tutti i partecipanti allo studio, il 40% aveva familiarità positiva per malattia celiaca, con almeno un parente di primo grado affetto, il restante 60% aveva familiarità negativa o non nota per CD.

Al momento della diagnosi il 12% dei pazienti risultava asintomatico, il 40% presentava sintomi tipici ed il 48% sintomi atipici.

Le caratteristiche antropometriche della popolazione inizialmente reclutata sono riportate in Tabella 6.1.

Tabella 6.1: Dati antropometrici alla diagnosi espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=25
Peso (kg)	$31,3 \pm 11,9$ (14,6 – 62,3)
Percentile peso	$-0,53 \pm 1,1$ (-2,75 – 1,75)
Altezza (cm)	$132,6 \pm 16,9$ (100,0 – 164,0)
Percentile altezza	$-0,24 \pm 1,2$ (-2,29 – 1,56)
BMI (kg/cm ²)	$17,2 \pm 2,8$ (13,6 – 24,3)
Percentile BMI	$-0,46 \pm 1,1$ (-3,07 – 1,59)

La composizione corporea alla diagnosi è riportata in Tabella 6.2.

Tabella 6.2: Composizione corporea alla diagnosi espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20
Massa grassa (%)	21,5 \pm 3,7 (14,7 – 29,4)
Massa magra (%)	76,2 \pm 11,5 (29,7 \pm 85,4)
TBW (%)	57,5 \pm 2,7 (51,7 – 62,6)
Massa ossea (kg)	1,2 \pm 0,4 (0,6 – 2,2)

I parametri di laboratorio disponibili al momento della diagnosi sono riportati in Tabella 6.3.

Tabella 6.3: Parametri di laboratorio alla diagnosi espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=25
IgA totali (g/L)	1,2 \pm 0,6 (0,5 – 2,7)
TGA (ULN)	83,4 \pm 147,8 (1,0 – 248,0)
Hb (g/dL)	12,8 \pm 1,3 (9,4 – 14,6)
MCV (fL)	81,7 \pm 5,8 (65,0 – 88,2)
AST (U/L)	27,8 \pm 8,0 (11,0 – 38,0)
ALT (U/L)	17,9 \pm 5,3 (8,0 – 26,0)
Glicemia a digiuno (mg/dL)	84,6 \pm 9,9 (52,0 – 99,0)
Vitamina D (ng/mL)	25,4 \pm 10,3 (5,0 – 40,4)
TSH (mU/L)	2,3 \pm 1,0 (1,3 – 4,4)
T3 (pmol/L)	8,1 \pm 4,7 (4,9 – 16,4)
T4 (pmol/L)	14,5 \pm 2,4 (11,3 – 20,2)

Gli apporti giornalieri dei nutrienti principali relativi ad una dieta contenente glutine sono riportati in Tabella 6.4.

Tabella 6.4: Apporti nutrizionali giornalieri alla diagnosi espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20
Kcal	1625 \pm 285 (1150 – 2115)
Proteine (%)	14,8 \pm 2,0 (10,9 – 19,0)
Lipidi (%)	34,5 \pm 4,0 (26,1 – 41,3)
Carboidrati (%)	50,6 \pm 3,9 (44,4 – 59,7)
Zuccheri semplici (%)	14,7 \pm 5,1 (6,6 – 24,0)
Fibra (g)	12,8 \pm 4,0 (5,0 – 19,9)
Calcio (mg)	455 \pm 156 (199,6 – 722,8)
Ferro (mg)	7,05 \pm 2,4 (4,0 – 12,9)

Dopo la diagnosi (T0) i pazienti sono stati seguiti per un periodo complessivo di 12 mesi (T3), comprensivo di 2 follow-up intermedi a 3 mesi (T1) e 6 mesi (T2) dalla diagnosi.

Il campione iniziale, costituito da 25 pazienti, ha subito una progressiva e notevole riduzione ai controlli T2 e T3, costituiti rispettivamente da 17 e 10 pazienti.

Tale avvenimento è riconducibile ad una scarsa compliance alla compilazione del diario alimentare.

6.2 Analisi dei parametri antropometrici

Dal punto di vista nutrizionale, al momento della diagnosi nessun paziente si trovava in uno stato di obesità, il 12% era sovrappeso, il 12% sottopeso ed il restante normopeso.

Dopo 3 mesi di dieta aglutinata, due pazienti rispettivamente in sottopeso e sovrappeso alla diagnosi hanno subito una normalizzazione del BMI, rientrando così in uno stato di normopeso. Contemporaneamente un paziente è passato dallo stato di sovrappeso a quello di obesità. (Figura 6.1)

A 6 mesi dalla diagnosi nessun paziente è risultato in sovrappeso, il tasso di obesità è passato da 4 a 5,9% a causa della riduzione delle dimensioni del campione e quello di sottopeso ha subito un incremento da 8 a 17,6% per lo stesso motivo, in entrambi i casi senza riduzione delle frequenze assolute.

Dopo 12 mesi di dieta aglutinata i tassi di sovrappeso e sottopeso sono risultati entrambi pari a 10% ed il tasso di normopeso ha subito un innalzamento all'80%, parallelamente all'azzeramento del tasso di obesità. (Figura 6.2)

Dopo 12 mesi di dieta aglutinata sono stati riscontrati incrementi significativi di peso ($31,3 \pm 11,9$ vs $35,1 \pm 15,6$ kg, $p=0,05$) e altezza ($132,6 \pm 16,9$ vs $136,8 \pm 17,6$ cm, $p=0,05$). Al contempo non sono state evidenziate modifiche significative nel BMI e nei percentili di peso ed altezza. (Tabella 6.5)

Tabella 6.5: Parametri antropometrici alla diagnosi e dopo 3,6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=25	T1 N=25	P-value (T1 vs T0)	T2 N=17	P-value (T2 vs T0)	T3 N=10	P-value (T3 vs T0)
Peso	$31,3 \pm 11,9$ (14,6 – 62,3)	$32,4 \pm 11,7$ (15,2 – 61,4)	<0,001	$34,3 \pm 12,5$ (15,3 – 61,6)	0,006	$35,1 \pm 15,6$ (16,9 – 65,8)	0,005
SDS peso	$-0,53 \pm 1,2$ (-2,8 – 1,8)	$-0,45 \pm 1,1$ (-2,5 – 1,9)	NS	$-0,42 \pm 1,2$ (-2,6 – 1,8)	NS	$-0,41 \pm 1,1$ (-2,5 – 1,3)	NS
Altezza	$132,6 \pm 16,9$ (100 – 164)	$134,4 \pm 16,2$ (104 – 164,8)	<0,001	$138,0 \pm 17,5$ (106 – 166)	<0,001	$136,8 \pm 17,6$ (110 – 160,7)	0,005
SDS altezza	$-0,24 \pm 1,2$ (-2,3 – 1,6)	$-0,15 \pm 1,3$ (-2,05 – 1,73)	NS	$0,08 \pm 1,1$ (-2,1 – 1,2)	NS	$-0,15 \pm 1,0$ (-2,1 – 0,8)	NS
BMI	$17,2 \pm 2,8$ (13,6 – 24,3)	$17,3 \pm 2,7$ (13,9 – 23,5)	NS	$17,4 \pm 2,9$ (13,5 – 23,8)	NS	$17,8 \pm 3,6$ (14,0 – 25,5)	NS
SDS BMI	$-0,46 \pm 1,2$ (-3,1 – 1,6)	$-0,43 \pm 1,0$ (-2,9 – 1,8)	NS	$-0,54 \pm 1,2$ (-2,5 – 1,8)	NS	$-0,39 \pm 0,9$ (-1,9 – 1,3)	NS

Figura 6.1: Classificazione nutrizionale secondo il BMI ^[71] al momento della diagnosi (N=25) e a 3 mesi da quest'ultima (N=25).

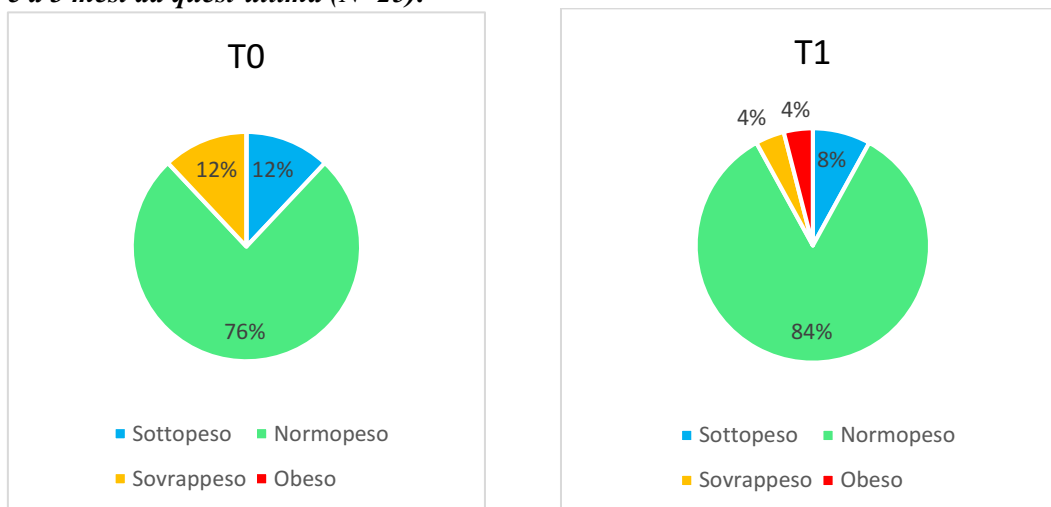
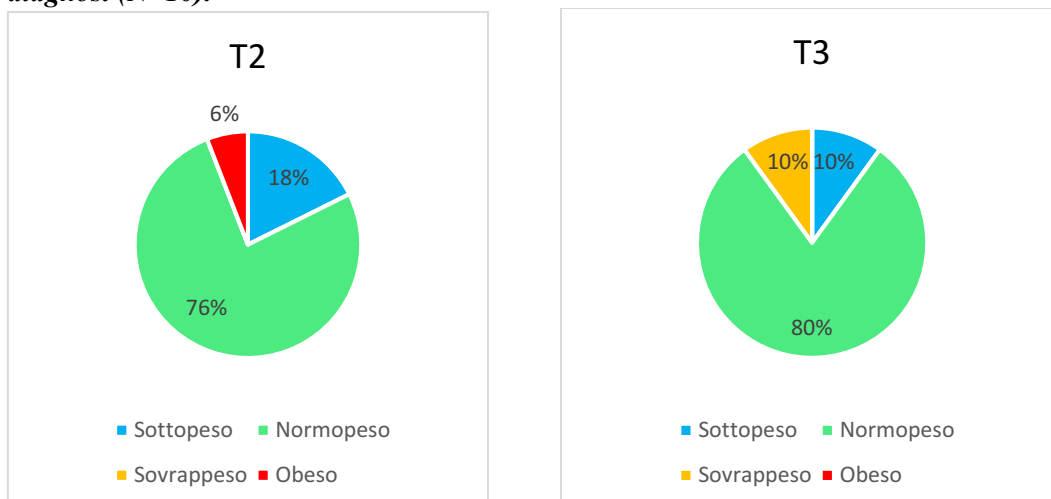


Figura 6.2: Classificazione nutrizionale secondo il BMI ^[71] a 6 mesi (N=17) e a 12 mesi dalla diagnosi (N=10).



6.3 Analisi dei parametri bioimpedenziometrici

A 6 mesi dall'inizio dello studio è emerso un incremento significativo di massa magra in kg ($22,7 \pm 7,5$ vs $26,7 \pm 8,7$ kg, $p=0,013$), Total Body Water in kg ($16,6 \pm 5,5$ vs $19,5 \pm 6,3$ kg, $p=0,016$) e Basal Metabolic Rate (BMR) giornaliero ($1094,6 \pm 196,5$ vs $1162,1 \pm 161,2$ Kcal/die, $p=0,012$), senza variazioni significative in termini percentuali.

I valori di massa magra e TBW in kg hanno mantenuto un trend in aumento dopo 12 mesi di GFD sebbene il superamento dei livelli di significatività ($p=0,007$), dovuto probabilmente alla riduzione del campione di pazienti.

La massa grassa è risultata invariata durante lo studio, mentre la massa ossea ha subito un incremento significativo solo a 3 mesi dalla diagnosi ($1,2 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,4$ kg, $p=0,02$). (Tabella 6.6)

Tabella 6.6: Parametri bioimpedenziometrici alla diagnosi e dopo 3,6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T1 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Massa grassa (kg)	$6,2 \pm 2,3$ (3,2 – 11,2)	$7,1 \pm 3,9$ (3,1 – 19,1)	NS	$8,0 \pm 4,9$ (2,8 – 21,9)	NS	$8,4 \pm 4,4$ (3,6 – 16,0)	NS
Massa grassa (%)	$21,5 \pm 3,7$ (14,7 – 29,4)	$21,5 \pm 4,8$ (11,6 – 31,9)	NS	$21,9 \pm 5,6$ (12,4 – 35,5)	NS	$22,1 \pm 4$ (18,6 – 29,1)	NS
Massa magra (kg)	$22,7 \pm 7,5$ (11,4 – 43,8)	$25 \pm 8,5$ (12,1 – 42,3)	0,012	$26,7 \pm 8,7$ (12,5 – 39,7)	0,013	$27,7 \pm 8,2$ (15,3 – 39,0)	0,07
Massa magra (%)	$76,2 \pm 11,5$ (29,7 – 85,4)	$78,4 \pm 4,9$ (68,1 – 88,4)	NS	$77,8 \pm 5,6$ (64,4 – 87,6)	NS	$77,9 \pm 3,9$ (70,9 – 81,3)	NS
TBW (kg)	$16,6 \pm 5,5$ (8,3 – 32,1)	$18,4 \pm 6,3$ (8,9 – 31,0)	0,013	$19,5 \pm 6,3$ (9,2 – 29,1)	0,016	$20,3 \pm 6$ (11,2 – 28,5)	0,07
TBW (%)	$57,5 \pm 2,7$ (51,7 – 62,6)	$57,6 \pm 3,7$ (49,9 – 67,0)	NS	$57,2 \pm 4$ (47,2 – 63,6)	NS	$57,0 \pm 2,9$ (51,8 – 59,6)	NS
Massa ossea (kg)	$1,2 \pm 0,4$ (0,6 – 2,2)	$1,3 \pm 0,4$ (0,7 – 2,2)	0,02	$1,4 \pm 0,4$ (0,7 – 2,0)	0,007	$1,5 \pm 0,4$ (0,8 – 2,0)	NS
BMR (Kcal/die)	1095 ± 147 (899 – 1360)	1141 ± 180 (913 – 1527)	0,005	1162 ± 191 (918 – 1454)	0,012	1121 ± 227 (910 – 1415)	NS

6.4 Analisi dei parametri ematochimici

All'analisi dei parametri ematochimici, a 6 mesi dalla diagnosi emerge una riduzione significativa del valore di superamento dell'Upper Limit Normal di TGA (ULN) ($83,4 \pm 147,8$ vs $1,5 \pm 1,2$ g/dL, $p < 0,001$), parallelamente ad un significativo incremento del valore di emoglobina (Hb) ($12,8 \pm 1,3$ vs $13,8 \pm 0,8$ g/dL, $p = 0,041$).

Dopo 12 mesi di GFD è stata confermata una significativa riduzione dell'ULN ($83,4 \pm 147,8$ vs $0,7 \pm 0,2$, $p = 0,018$).

Durante tutto lo studio sono rimasti invece invariati i valori di volume corpuscolare medio (MCV), transaminasi epatiche (AST e ALT) e di vitamina D nel sangue. (Tabella 6.7)

Tabella 6.7: Parametri ematochimici alla diagnosi e dopo 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=25	T2 N=15	P-value (T2 vs T0)	T3 N=7	P-value (T3 vs T0)
TGA2-IgA	2540 ± 5251 (8,7-22780)	$30,5 \pm 29,8$ (4,1 – 108,1)	0,001	$24,8 \pm 23,9$ (9,5 – 70,6)	NS
ULN	$83,4 \pm 147,8$ (1 – 648)	$1,5 \pm 1,2$ (0,3 – 5,4)	<0,001	$0,7 \pm 0,2$ (0,5 – 1,2)	0,018
Hb (g/dL)	$12,8 \pm 1,3$ (9,4 – 14,6)	$13,8 \pm 0,8$ (11,9 – 15,0)	0,041	$13,6 \pm 0,4$ (13,1 – 13,9)	NS
MCV (fL)	$81,7 \pm 5,8$ (65 – 88,2)	$84,2 \pm 3,1$ (80,3 – 90,5)	NS	$84,7 \pm 4,7$ (77,0 – 89,5)	NS
AST (U/L)	$27,8 \pm 8$ (11-38)	$26,8 \pm 7$ (13 – 38)	NS	$28 \pm 5,5$ (20 – 32)	NS
ALT (U/L)	$17,9 \pm 5,3$ (8-26)	$14,8 \pm 2,9$ (10 – 20)	NS	$15,8 \pm 3$ (13 – 20)	NS
vit D (ng/mL)	$25,4 \pm 10,3$ (5 – 40,4)	$37,2 \pm 14,8$ (12,2 – 59,8)	NS	$35,5 \pm 7,6$ (25,6 – 44,1)	NS

6.5 Analisi dei parametri dietetici

6.5.1 Macronutrienti

Il confronto degli apporti nutrizionali al momento della diagnosi e a 12 mesi da quest'ultima ha evidenziato, a fronte di un apporto energetico pressoché invariato, una riduzione significativa nell'apporto percentuale di carboidrati ($50,6 \pm 3,9$ vs $47,2 \pm 2,5$ %, $p=0,043$) e proteine ($14,8 \pm 2,0$ vs $12,7 \pm 1,9$ %, $p=0,043$), simultaneamente ad un incremento significativo nell'apporto lipidico in termini assoluti ($61,6 \pm 13,7$ vs $71,4 \pm 6,2$ g, $p=0,043$) e percentuali ($34,5 \pm 4,0$ vs $39,1 \pm 3,8$ %, $p=0,043$). Non sono state riscontrate differenze significative nell'apporto di fibre e zuccheri semplici. (Tabelle 6.8 e 6.9) (Figure 6.3 e 6.4)

Tabella 6.8: Apporti percentuali di macronutrienti alla diagnosi e dopo 3, 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T1 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Proteine (%)	$14,8 \pm 2$ (10,9 – 19)	$13,8 \pm 2$ (9,9 – 17,6)	0,01	$13,7 \pm 2,4$ (9,5 – 18,3)	NS	$12,7 \pm 1,9$ (10,7 – 16,1)	0,043
Lipidi (%)	$34,5 \pm 4$ (26,1 – 41,3)	$37,1 \pm 4,3$ (30,9 – 47,7)	0,006	$36,6 \pm 4,9$ (29,4 – 43,9)	NS	$39,1 \pm 3,8$ (33,9 – 44,7)	0,043
Carboidrati (%)	$50,6 \pm 3,9$ (44,4 – 59,7)	$49 \pm 4,5$ (40,1 – 55,9)	0,044	$49,2 \pm 5,4$ (37,4 – 58,8)	NS	$47,2 \pm 2,5$ (44,2 – 50,1)	0,043
Glucidi Sol. (%)	$14,7 \pm 5,1$ (6,6 – 24,0)	$12,5 \pm 4,3$ (6,4 – 20,7)	0,03	$13,1 \pm 3,9$ (7,5 – 21,0)	0,07	$12,7 \pm 2,4$ (9,2 – 15,8)	NS

Tabella 6.9: Apporti assoluti di macronutrienti alla diagnosi e dopo 3, 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T1 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Kcal	1625 ± 285 (1050-2115)	1639 ± 296 (1212 – 2421)	NS	1664 ± 335 (1135-2165)	NS	1669 ± 180 (1449-1957)	NS
Proteine (g)	$59,5 \pm 13,4$ (38,3 – 84,5)	$55,6 \pm 10,1$ (38,0 – 74,4)	NS	$56,4 \pm 14,9$ (36,4 – 91,0)	NS	$52 \pm 5,9$ (43,6 – 60,2)	NS
Proteine (g/kg)	$2,1 \pm 0,6$ (0,9 – 3,1)	$1,9 \pm 0,5$ (1,0 – 2,8)	0,05	$1,8 \pm 0,5$ (0,9 – 2,8)	0,011	$1,7 \pm 0,6$ (1,1 – 2,8)	0,043
Carboidrati (g)	$216,4 \pm 41$ (126 – 305)	$212,2 \pm 42$ (137 – 298)	NS	$216,3 \pm 48$ (148 – 336)	NS	$208,7 \pm 32,6$ (171 – 260)	NS
Glucidi Sol. (g)	$62,2 \pm 25,5$ (23,9 – 123)	$53,8 \pm 21,9$ (25,8 – 109,5)	NS	$58,5 \pm 24,2$ (22,4 – 120)	NS	$55,5 \pm 8$ (40,0 – 61,9)	NS
Fibra totale (g)	$12,8 \pm 4$ (5,0 – 19,9)	$11,8 \pm 3,3$ (4,3 – 19,7)	NS	$12,6 \pm 4,4$ (5,3 – 21,8)	NS	$12,8 \pm 3$ (9,0 – 18,2)	NS
Lipidi (g)	$61,6 \pm 13,7$ (43,7 – 95,7)	$67,4 \pm 15,3$ (41,6 – 108,4)	0,03	$67,7 \pm 17,7$ (38,9 – 99,6)	NS	$71,4 \pm 6,2$ (62,5 – 80,7)	0,043

Figura 6.3: Apporti percentuali di macronutrienti alla diagnosi (T0) e a 3 mesi (T1) da quest'ultima.

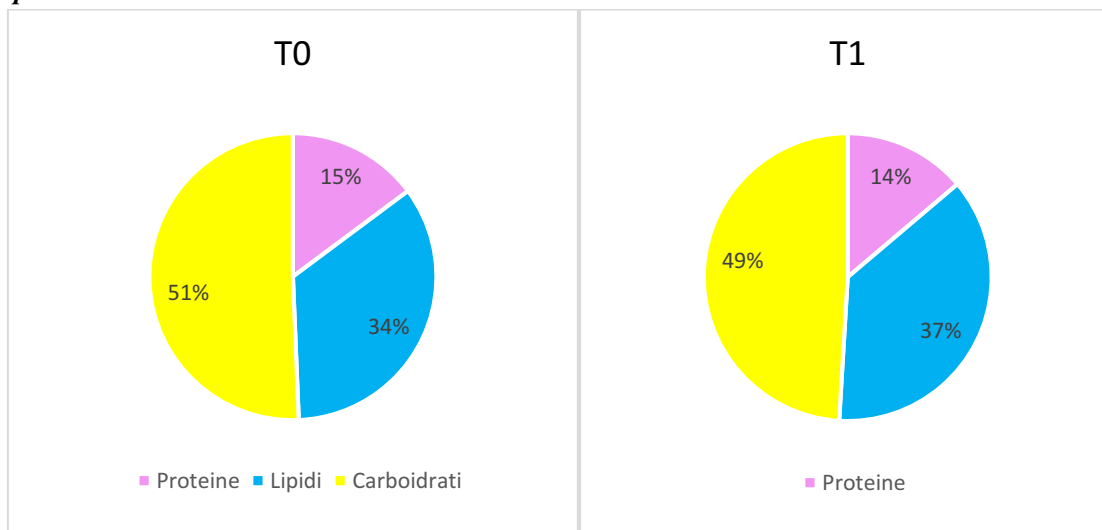
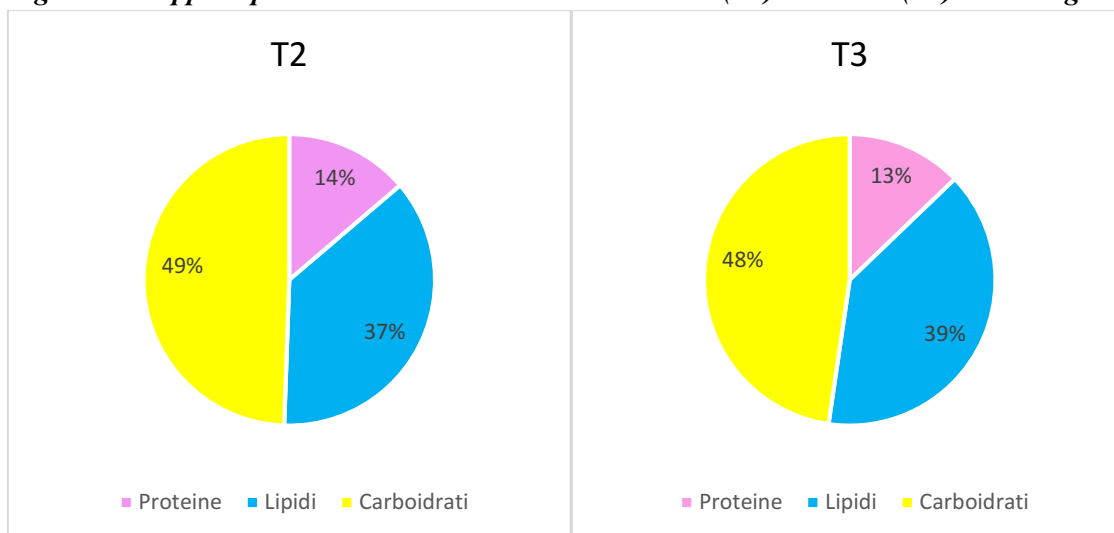
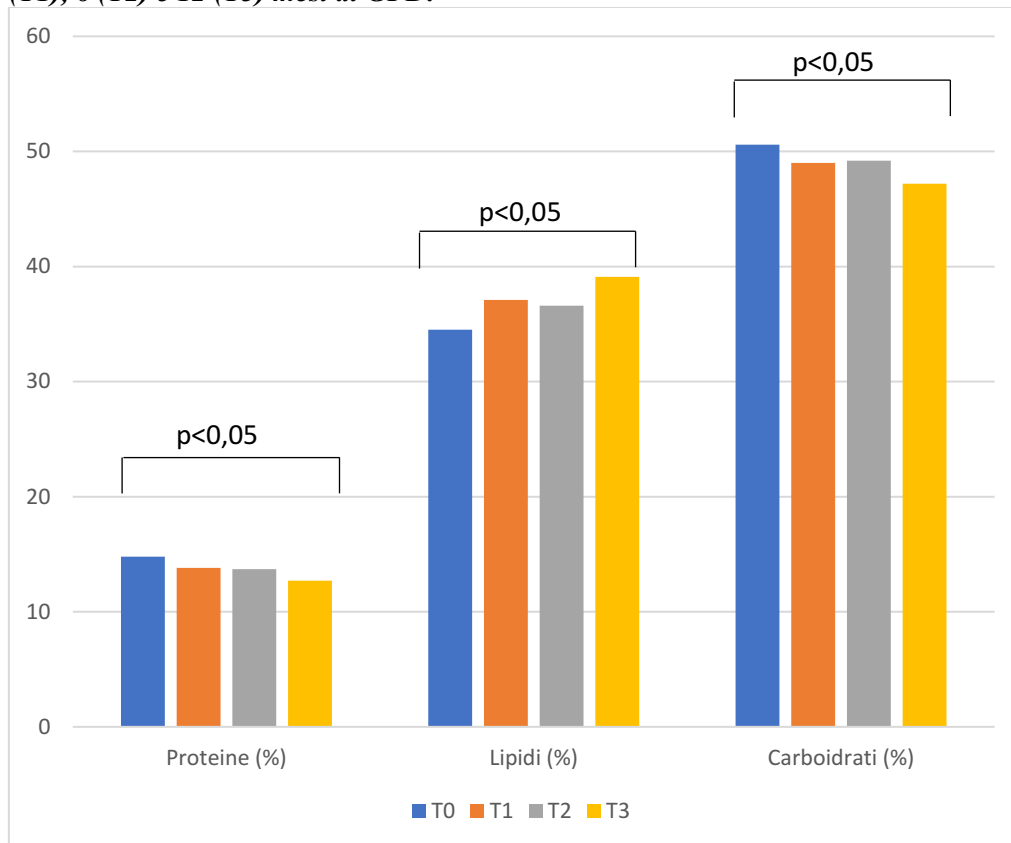


Figura 6.4: Apporti percentuali di macronutrienti a 6 mesi (T2) e 12 mesi (T3) dalla diagnosi.



In Figura 6.5 è rappresentata graficamente la variazione degli apporti dei macronutrienti principali ai 4 controlli dello studio (diagnosi, 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi).

Figura 6.5: Confronto degli apporti percentuali di macronutrienti alla diagnosi (T0) e dopo 3 (T1), 6 (T2) e 12 (T3) mesi di GFD.



6.5.2 Apporti lipidici

All'analisi dettagliata degli apporti lipidici dopo 6 mesi di dieta aglutinata, emerge una riduzione significativa nell'apporto di colesterolo ($163,8 \pm 61,5$ vs $145,2 \pm 50,2$ mg, $p=0,023$), acidi grassi monoinsaturi ($24,6 \pm 7,6$ vs $20,6 \pm 6,7$ g, $p=0,02$) e polinsaturi, in particolare della classe $\omega 6$ ($5,1 \pm 2,2$ vs $3,4 \pm 1,5$ g, $p=0,016$).

Durante lo studio è stato inoltre evidenziato un notevole incremento nell'apporto di acidi grassi saturi, nonostante la variazione non sia risultata significativa ($p=0,08$). (Tabella 6.10)

Tabella 6.10: Apporti lipidici alla diagnosi e dopo 3, 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T1 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Colesterolo (mg)	163,8 \pm 61,5 (55,5 – 292)	133,8 \pm 44,7 (43,5 – 236)	0,011	145,2 \pm 50,2 (57,4 – 268)	0,023	147,2 \pm 23,6 (114,8 – 180)	NS
Saturi (g)	19,6 \pm 4,5 (11,2 – 28,3)	21,8 \pm 5 (13,0 – 32,1)	0,059	23,5 \pm 6 (13,5 – 33,9)	NS	23,5 \pm 2,2 (21,0 – 26,5)	0,08
Monoinsaturi (g)	24,6 \pm 7,6 (15,1 – 43,4)	20,4 \pm 7,9 (9,6 – 37,3)	0,022	20,6 \pm 6,7 (8,2 – 35,8)	0,02	27,1 \pm 3,5 (22,0 – 32,2)	NS
Polinsaturi (g)	6,2 \pm 2,2 (3,9 – 13,6)	4,5 \pm 2,1 (1,9 – 9,7)	0,004	4,1 \pm 1,8 (1,9 – 7,9)	0,004	5 \pm 1 (3,9 – 6,4)	NS
ω 3 (g)	0,78 \pm 0,3 (0,4 – 1,4)	0,59 \pm 0,3 (0,2 – 1,6)	0,051	0,58 \pm 0,3 (0,2 – 1,3)	NS	0,81 \pm 0,4 (0,5 – 1,5)	NS
ω 6 (g)	5,1 \pm 2,2 (3,2 – 12,3)	3,3 \pm 1,4 (1,5 – 6,4)	0,009	3,4 \pm 1,5 (1,5 – 6,6)	0,016	3,9 \pm 0,5 (3,5 – 4,8)	NS

6.5.3 Micronutrienti

All'analisi dei diari alimentari dopo 3 mesi di dieta aglutinata è stata evidenziata una riduzione significativa nell'apporto dei minerali principali quali ferro ($p < 0,001$), sodio ($p = 0,013$), potassio ($p = 0,009$), fosforo ($p < 0,001$) e magnesio ($p < 0,001$). In tale contesto l'apporto di zinco ha subito una notevole riduzione, sebbene non raggiunga livelli di significatività statistica ($p = 0,007$).

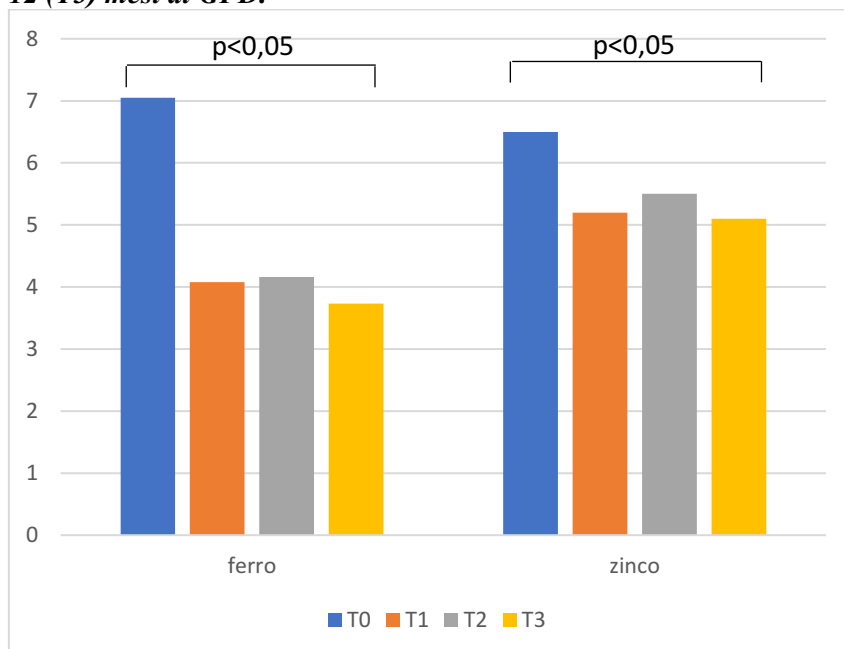
Tali trend vengono mantenuti dopo 6 mesi di GFD ad eccezione dell'apporto di sodio, la cui variazione perde di significatività.

A 12 mesi dalla diagnosi è stata confermata una riduzione significativa dell'apporto di ferro ($7,05 \pm 2,4$ vs $3,73 \pm 0,9$ mg, $p = 0,043$) e zinco ($6,5 \pm 1,9$ vs $5,1 \pm 0,8$, $p = 0,043$). (Tabella 6.11) (Figura 6.6)

Tabella 6.11: Apporto di minerali alla diagnosi e dopo 3, 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T3 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Calcio (mg)	455 \pm 156 (200 – 723)	385 \pm 134 (95 – 633)	NS	416 \pm 194 (95 – 824)	NS	430 \pm 97 (312-536)	NS
Ferro (mg)	7,05 \pm 2,4 (4,0 – 12,9)	4,08 \pm 1,5 (1,8 – 6,7)	<0,001	4,16 \pm 1,7 (1,2 – 7,8)	0,001	3,73 \pm 0,9 (2,4 – 5,3)	0,043
Sodio (mg)	1230 \pm 408 (634-2111)	939 \pm 354 (374-2056)	0,013	1188 \pm 543 (686-2936)	NS	1253 \pm 331 (942-1759)	NS
Potassio (mg)	1781 \pm 652 (719-3182)	1375 \pm 520 (410-2213)	0,009	1399 \pm 490 (337-2255)	0,015	1462 \pm 492 (780-2290)	NS
Fosforo (mg)	790 \pm 187 (481-1092)	589 \pm 150 (279-790)	<0,001	626 \pm 233 (287-1068)	0,008	623 \pm 132 (436-842)	NS
Magnesio (mg)	133 \pm 44 (56,6 – 246)	98,6 \pm 38 (47,2 – 157,7)	<0,001	103,7 \pm 46,4 (24,2-215,8)	0,031	102,2 \pm 34,9 (50,9– 157,5)	NS
Zinco (mg)	6,5 \pm 1,9 (3,7 – 9,6)	5,2 \pm 1,3 (3,0 – 7,2)	0,007	5,5 \pm 2,4 (2,8 – 10,1)	0,06	5,1 \pm 0,8 (4,1 – 6,3)	0,043
Selenio (μ g)	24,7 \pm 6,9 (11,2 - 36,5)	22,3 \pm 9,7 (8,1 – 41,3)	NS	23,1 \pm 9,5 (11,2 – 50,2)	NS	26,1 \pm 10,9 (12,3 – 41,8)	NS
Iodio (μ g)	56,1 \pm 28,2 (19,4-113,1)	48,1 \pm 20,9 (21,0 – 86,4)	NS	56,4 \pm 28,6 (14,9-113,3)	NS	66,9 \pm 15,4 (43,0 – 83,5)	NS

Figura 6.6: Confronto degli apporti di ferro e zinco alla diagnosi (T0) e dopo 3 (T1), 6 (T2) e 12 (T3) mesi di GFD.



Procedendo con l'analisi degli apporti vitaminici, dopo 6 mesi di GFD sono state riscontrate riduzioni significative negli apporti di vitamina E ($6,7 \pm 2,2$ vs $4,9 \pm 1,8$ mg, $p=0,003$), vitamina B6 ($1,2 \pm 0,4$ vs $0,9 \pm 0,4$ mg, $p=0,002$) e acido folico (168 ± 62 vs $95,7 \pm 38,6$ μg , $p=0,004$). L'apporto di vitamina B1 (tiamina) è risultato significativamente ridotto ($0,8 \pm 0,3$ vs $0,5 \pm 0,3$ mg, $p=0,002$) solo nell'analisi dei diari alimentari a 3 mesi dalla diagnosi. Tale riduzione viene mantenuta al controllo a 6 mesi, nonostante la perdita di significatività ($p=0,06$).

La perdita di significatività dei risultati dopo 12 mesi di GFD è dovuta probabilmente alla notevole riduzione del campione di pazienti. (Tabella 6.12)

Tabella 6.12: Apporti vitaminici alla diagnosi e dopo 3, 6 e 12 mesi di GFD, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	T1 N=22	P-value (T1 vs T0)	T2 N=16	P-value (T2 vs T0)	T3 N=6	P-value (T3 vs T0)
Vitamina A (μg)	606 ± 350 (167 – 1211)	523 ± 292 (48,4 – 1191)	NS	516 ± 321 (42,9 – 1150)	NS	551 ± 231 (433 – 1018)	NS
Vitamina C (mg)	$65,1 \pm 38,2$ (3,2 – 136,8)	$50,9 \pm 27,7$ (8,3 – 123,7)	NS	$43,8 \pm 21,2$ (1,1 – 73)	NS	$58,5 \pm 34,7$ (25,5-123,6)	NS
Vitamina E (mg)	$6,7 \pm 2,2$ (3,5 – 11,2)	$5,5 \pm 2,5$ (2,5 – 10,9)	NS	$4,9 \pm 1,8$ (1,5 – 7,9)	0,003	$7,2 \pm 1,7$ (5,0 – 9,1)	NS
Vitamina D (μg)	$1,4 \pm 0,8$ (0,6 – 3,6)	$1,4 \pm 1,3$ (0,2 – 5,9)	NS	$1,4 \pm 1,1$ (0,3 – 4,5)	NS	$2 \pm 1,9$ (0,6 – 5,7)	NS
Tiamina, B1 (mg)	$0,8 \pm 0,3$ (0,4 – 1,2)	$0,5 \pm 0,3$ (0,2 – 1,1)	0,002	$0,6 \pm 0,3$ (0,3 – 1,2)	0,06	$0,6 \pm 0,1$ (0,4 – 0,7)	NS
Vitamina B6 (mg)	$1,2 \pm 0,4$ (0,5 – 2,2)	$0,9 \pm 0,4$ (0,4 – 1,7)	0,003	$0,9 \pm 0,4$ (0,3 – 1,6)	0,002	$0,9 \pm 0,4$ (0,4 – 1,6)	NS
Vitamina B12 (μg)	$2,6 \pm 1,5$ (0,9 – 7,3)	$2,3 \pm 0,9$ (0,5 – 5,0)	NS	$2,6 \pm 1,2$ (0,5 – 5,0)	NS	$2,6 \pm 0,9$ (1,3 – 3,4)	NS
Acido folico (μg)	168 ± 62 (67,8 – 285)	$98,6 \pm 40,5$ (37 – 155)	0,001	$95,7 \pm 38,6$ (22,0 – 151)	0,004	$120,1 \pm 41,9$ (87,1 – 197)	NS

6.6 Confronto degli apporti nutrizionali con i LARN

6.6.1 Macronutrienti

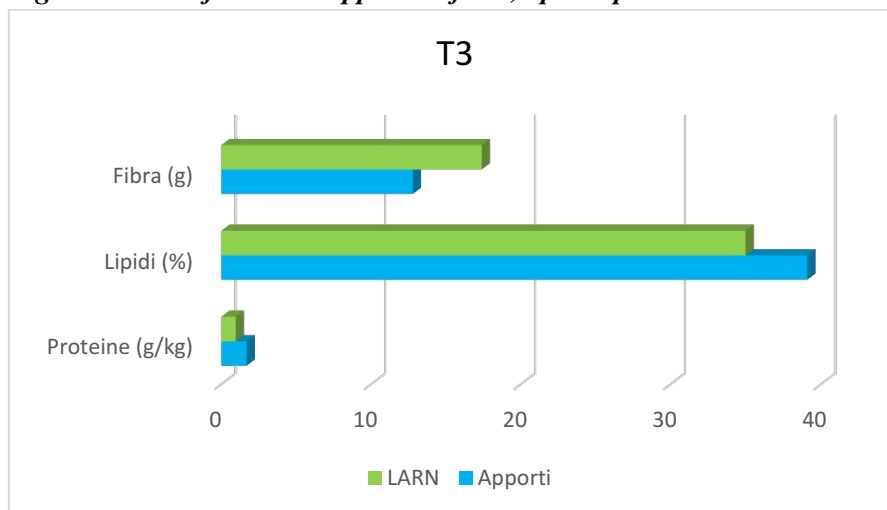
Confrontando gli apporti nutrizionali a 12 mesi dalla diagnosi di CD con i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione Italiana (LARN)^[67] è stato evidenziato un significativo eccesso proteico ($1,7 \pm 0,6$ vs $0,97 \pm 0,02$ g/kg, $p=0,028$) nonostante la riduzione progressiva di quest'ultimo durante lo studio, un significativo eccesso lipidico ($39,1 \pm 3,8$ vs 25-35%, $p=0,046$), parallelamente ad un

deficit in fibra alimentare ($12,8 \pm 3,0$ vs $17,4 \pm 5,3$ g, $p=0,028$). (Tabella 6.13) (Figura 6.7)

Tabella 6.13: Confronto tra apporti di macronutrienti e LARN, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	P-value (T0 vs LARN)	T1 N=22	P-value (T1 vs LARN)	T2 N=16	P-value (T2 vs LARN)	T3 N=6	P-value (T3 vs LARN)	LARN
Kcal	1625 ± 285 (1050-2115)	0,004	1639 ± 296 (1212-2421)	<0,001	1664 ± 335 (1135-2165)	0,008	1669 ± 180 (1449-1957)	NS	1964 ± 362 (1350-2600)
Proteine (g/kg)	$2,1 \pm 0,6$ (0,9 – 3,1)	<0,001	$1,9 \pm 0,5$ (1,0 – 2,8)	<0,001	$1,8 \pm 0,5$ (0,9 – 2,8)	<0,001	$1,7 \pm 0,6$ (1,1 – 2,8)	0,028	$0,97 \pm 0,02$ (0,9 – 0,99)
Carboidrati (%)	$50,6 \pm 3,9$ (44,4 – 59,7)	<0,001	$49 \pm 4,5$ (40,1 – 55,9)	0,001	$49,2 \pm 5,4$ (37,4 – 58,8)	0,007	$47,2 \pm 2,5$ (44,2 – 50,1)	NS	45-60%
Glucidi Sol. (%)	$14,7 \pm 5,1$ (6,6 – 24,0)	NS	$12,5 \pm 4,3$ (6,4 – 20,7)	0,02	$13,1 \pm 3,9$ (7,5 – 21,0)	0,079	$12,7 \pm 2,4$ (9,2 – 15,8)	NS	<15%
Lipidi (%)	$34,5 \pm 4$ (26,1 – 41,3)	NS	$37,1 \pm 4,3$ (30,9 – 47,7)	0,042	$36,6 \pm 4,9$ (29,4 – 43,9)	NS	$39,1 \pm 3,8$ (33,9 – 44,7)	0,046	25-35%
Fibra (g)	$12,8 \pm 4$ (5,0 – 19,9)	0,005	$11,8 \pm 3,3$ (4,3 – 19,7)	<0,001	$12,6 \pm 4,4$ (5,3 – 21,8)	0,005	$12,8 \pm 3$ (9,0 – 18,2)	0,028	$17,4 \pm 5,3$ (11,3 – 35,0)

Figura 6.7: Confronto tra apporti di fibra, lipidi e proteine e LARN a 12 mesi dalla diagnosi.



Al confronto tra gli apporti nutrizionali a 12 mesi e i LARN calcolati su ogni singolo paziente in base a sesso ed età viene confermato l'eccesso proteico ed il deficit di fibra alimentare nella totalità dei pazienti. L'apporto calorico risulta superiore ai LARN nel 30% dei casi e nel 50% dei pazienti quello glucidico è ridotto o borderline rispetto al limite inferiore LARN, pari al 45%. (Tabella 6.15)

Infine, l'apporto lipidico risulta superiore ai LARN nell'85% dei casi, dato prevedibile in seguito al trend descritto al paragrafo 6.5.1.

6.6.2 Micronutrienti

Al confronto tra apporti di micronutrienti provenienti dalla dieta a 12 mesi dalla diagnosi e LARN è emersa una significativa carenza di calcio ($p=0,028$), ferro ($p=0,028$), zinco ($p=0,028$), vitamina D ($p=0,028$) e acido folico ($p=0,028$).

Tali carenze erano presenti già alla diagnosi ed il trend viene mantenuto durante tutto lo studio. (Tabella 6.14) (Figure 6.8 e 6.9)

Tabella 6.14: Confronto tra apporti di micronutrienti e LARN, espressi come media \pm DS (range).

	T0 N=20	P-value (T0 vs LARN)	T1 N=22	P-value (T1 vs LARN)	T2 N=16	P-value (T2 vs LARN)	T3 N=6	P-value (T3 vs LARN)	LARN
Ca (mg)	455 \pm 156 (199,6-723)	<0,001	385 \pm 134 (95-632,6)	<0,001	416 \pm 194 (95-823,5)	<0,001	430 \pm 97 (312-536)	0,028	1120 \pm 119 (900-1300)
Fe (mg)	7,05 \pm 2,4 (4,0 – 12,9)	<0,001	4,08 \pm 1,5 (1,8 – 6,7)	<0,001	4,16 \pm 1,7 (1,2 – 7,8)	<0,001	3,7 \pm 0,9 (2,4 – 5,3)	0,028	12,9 \pm 2,1 (10 – 18)
Zn (mg)	6,5 \pm 1,9 (3,7 – 9,6)	0,005	5,2 \pm 1,3 (3,0 – 7,2)	<0,001	5,5 \pm 2,4 (2,8 – 10,1)	0,002	5,1 \pm 0,8 (4,1 – 6,3)	0,028	8,3 \pm 1,3 (6 – 12)
Vit. D (μ g)	1,4 \pm 0,8 (0,6 – 3,6)	<0,001	1,4 \pm 1,3 (0,2 – 5,9)	<0,001	1,4 \pm 1,1 (0,3 – 4,5)	<0,001	2 \pm 1,9 (0,6 – 5,7)	0,028	15 \pm 0 (15 – 15)
Vit.B1 (mg)	0,8 \pm 0,3 (0,4 – 1,2)	NS	0,5 \pm 0,3 (0,2 – 1,1)	<0,001	0,6 \pm 0,3 (0,3 – 1,2)	0,011	0,6 \pm 0,1 (0,4 – 0,7)	NS	0,8 \pm 0,2 (0,5 – 1,1)
Vit.B6 (mg)	1,2 \pm 0,4 (0,5 – 2,2)	0,006	0,9 \pm 0,4 (0,4 – 1,7)	NS	0,9 \pm 0,4 (0,3 – 1,6)	NS	0,9 \pm 0,4 (0,4 – 1,6)	NS	0,97 \pm 0,2 (0,6 – 1,3)
Vit.B12(μ g)	2,6 \pm 1,5 (0,9 – 7,3)	0,005	2,3 \pm 0,9 (0,5 – 5,0)	0,01	2,6 \pm 1,2 (0,5 – 5,0)	0,02	2,6 \pm 0,9 (1,3 – 3,4)	0,074	1,7 \pm 0,4 (1,0 – 2,4)
A.folico(μ g)	168 \pm 62 (68 – 285)	0,002	98,6 \pm 40,5 (37 – 155)	<0,001	95,7 \pm 38,6 (22 – 151)	<0,001	120,1 \pm 42 (87 – 197)	0,028	276,8 \pm 64 (160 – 400)

Figura 6.8: Confronto tra apporti di calcio ed acido folico e LARN a 12 mesi dalla diagnosi.

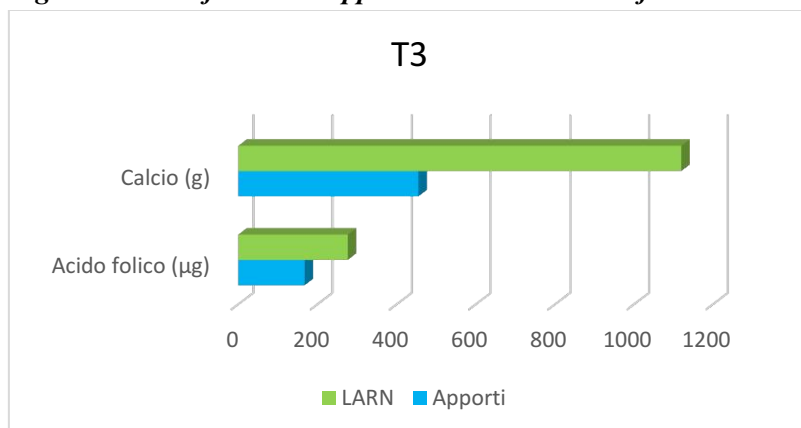
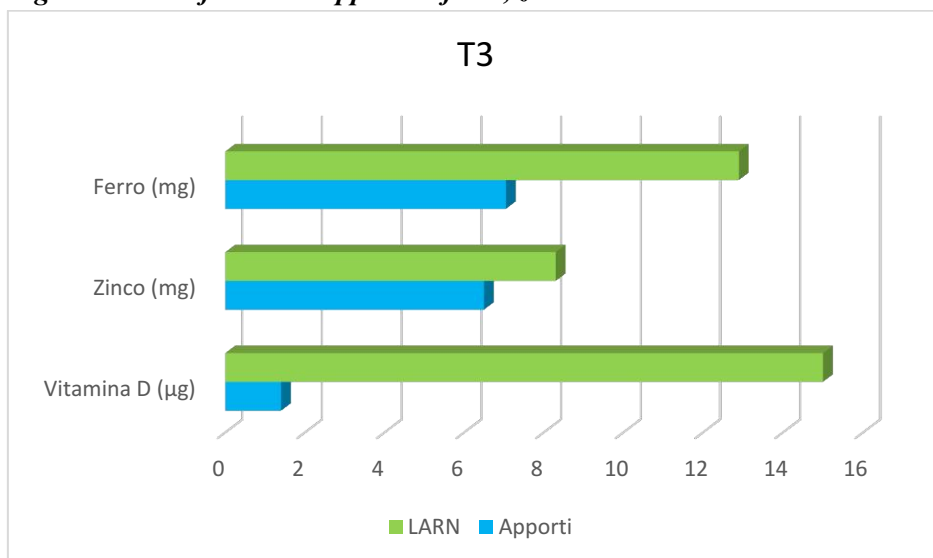


Figura 6.9: Confronto tra apporti di ferro, zinco e vitamina D e LARN a 12 mesi dalla diagnosi.



Al confronto tra gli apporti nutrizionali a 12 mesi e i LARN calcolati su ogni singolo paziente in base a sesso ed età vengono confermate le carenze di calcio, ferro, zinco, vitamina D e acido folico nella totalità dei pazienti. Da tale analisi è inoltre emersa una carenza di vitamina B1 nell'85% dei casi, di vitamina B6 nel 50% dei casi, mentre i fabbisogni di vitamina B12 sono soddisfatti ad eccezione di un paziente. (Tabella 6.16)

Tabella 6.15: Confronto singolo degli apporti di macronutrienti a 12 mesi dalla diagnosi con i LARN. *Fuori range

Paziente	Età	Apporto energetico (Kcal/die)	Fabbisogno energetico AR (Kcal/die)	Proteine (g/kg/die)	Proteine PRI (g/kg/die)	Carboidrati (%)	Carboidrati RI (%)	Lipidi (%)	Lipidi RI (%)	Fibra totale (g)	Fibra totale AI (g)
10	6,75	1637	1750	1,7*	0,98	44,24*	45-60%	44,68*	25-35%	11,69*	14,7
12	7,25	1957*	1750	1,9*	0,98	50,12	45-60%	33,86	25-35%	12,91*	14,7
13	12,04	1518	2340	1,1*	0,96	46,31*	45-60%	37,64*	25-35%	18,21*	19,7
19	12,10	1721	2600	1,3*	0,97	49,38	45-60%	37,57*	25-35%	12,10*	21,8
22	12,27	1732	2340	1,7*	0,96	48,35	45-60%	38,78*	25-35%	13,08*	19,7
23	3,79	1449*	1350	2,8*	0,93	44,60*	45-60%	42,10*	25-35%	8,98*	11,3

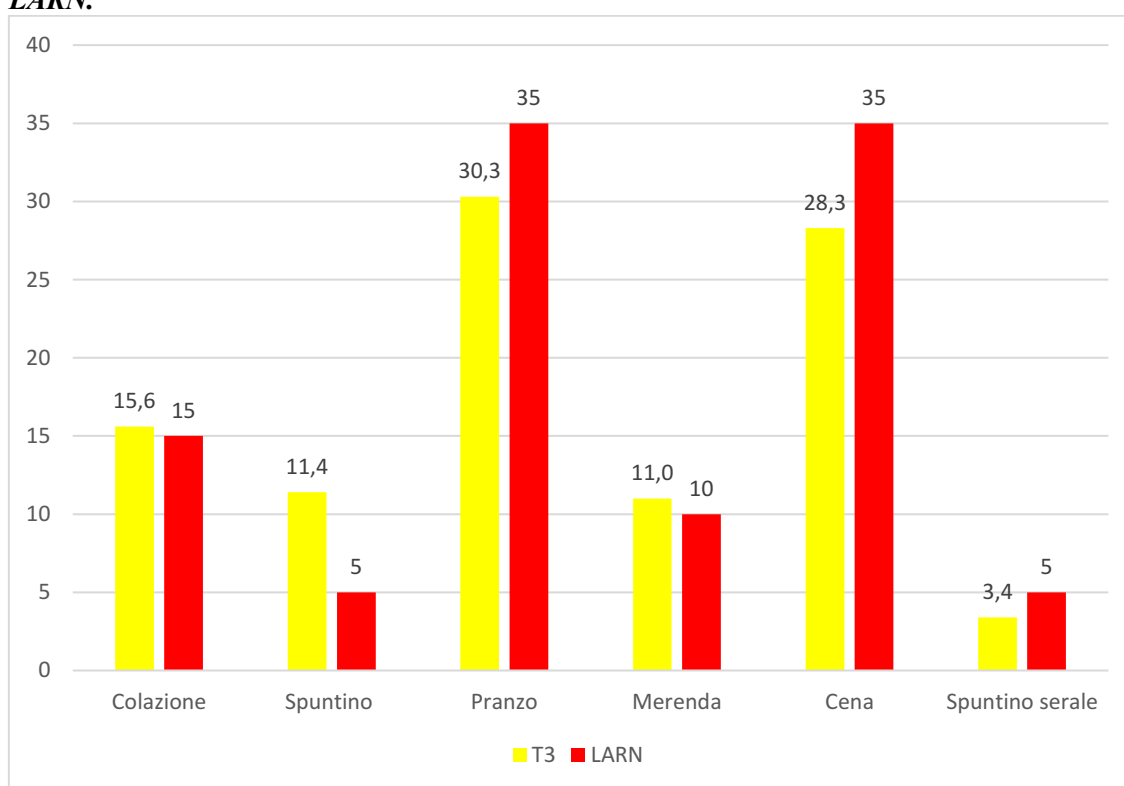
Tabella 6.16: Confronto singolo degli apporti di micronutrienti a 12 mesi dalla diagnosi con i LARN. *Fuori range

Paziente	Età	Calcio (mg/die)	Calcio PRI (mg/die)	Ferro (mg/die)	Ferro PRI (mg/die)	Zinco (mg/die)	Zinco PRI (mg/die)	Vitamina D (µg/die)	Vitamina D PRI (µg/die)
10	6,75	311,75*	1000	2,37*	12	4,05*	7	0,87*	15
12	7,25	313,55*	1100	3,78*	13	5,29*	8	5,67*	15
13	12,04	514,92*	1300	5,32*	14	6,32*	9	1,07*	15
19	12,10	444,27*	1300	3,83*	10	5,17*	12	2,75*	15
22	12,27	458,8*	1300	3,59*	10	5,49*	9	1,28*	15
23	3,79	535,45*	900	3,54*	10	4,53*	6	0,56*	15
		Tiamina (mg/die)	Tiamina PRI (mg/die)	Vitamina B6 (mg/die)	Vitamina B6 PRI (mg/die)	Vitamina B12 (µg/die)	Vitamina B12 PRI (µg/die)	Acido folico (µg/die)	Acido folico PRI (µg/die)
10	6,75	0,44*	0,7	0,44*	0,8	1,25*	1,5	87,08*	230
12	7,25	0,66*	0,8	0,88	0,9	3,44	1,6	94,15*	250
13	12,04	0,61*	1	1,61	1,2	2,38	2,2	196,86*	350
19	12,10	0,53*	1,1	0,86*	1,2	3,29	2,2	102,27*	350
22	12,27	0,44*	1	0,76*	1,2	3,24	2,2	99,85*	350
23	3,79	0,66	0,5	0,9	0,6	2,09	1	140,38*	160

6.6.3 Ripartizione calorica dei pasti

Per quanto concerne la ripartizione calorica dei pasti, nell'analisi dei diari a 12 mesi dalla diagnosi è stato evidenziato un eccessivo apporto calorico proveniente da colazione, spuntino mattutino e merenda pomeridiana rispetto alle percentuali raccomandate dai LARN, parallelamente ad insufficienti apporti in pranzo e cena rispetto alle raccomandazioni. (Figura 6.10)

Figura 6.10: Confronto tra ripartizione calorica dei pasti a 12 mesi dalla diagnosi (T3) e LARN.



6.7 Correlazioni

Il nostro studio ha evidenziato alcune correlazioni significative tra gli apporti nutrizionali di macro e micronutrienti, in particolare a 6 mesi dalla diagnosi di CD. (Tabella 6.17)

Tabella 6.17: Correlazioni di Pearson tra macro e micronutrienti a 6 mesi dalla diagnosi (T2).
****La correlazione è significativa a livello 0,01. *La correlazione è significativa a livello 0,05.**

	Lattosio (g)	Colesterolo (mg)	Saturi (g)	Calcio (mg)	Ferro (mg)	Magnesio (mg)	Zinco (mg)	Vitamina D (µg)	Tiamina (mg)	Vitamina B6 (mg)	Acido folico (µg)
Proteine (%)	0,011	0,601*	-0,052	0,278	0,593*	0,533*	0,537*	0,612*	0,424	0,642**	0,317
Lipidi (%)	-0,599*	0,224	0,583*	-0,217	-0,320	-0,478	0,081	-0,092	0,315	-0,258	-0,504*
Carboidrati (%)	0,569*	-0,502*	-0,519*	0,076	-0,001	0,197	-0,341	-0,191	-0,538*	-0,074	0,324
Glucidi Sol. (%)	0,753**	-0,063	-0,152	0,690**	0,523*	0,615*	0,368	0,111	-0,046	0,415	0,755**

Per quanto concerne l'apporto proteico percentuale, è stata riportata una correlazione positiva con gli apporti di colesterolo ($p < 0,05$), ferro ($p < 0,05$), magnesio ($p < 0,05$), zinco ($p < 0,05$), vitamina D ($p < 0,05$) e vitamina B6 ($p < 0,01$).

Allo stesso tempo la percentuale lipidica è risultata essere correlata negativamente con l'apporto di lattosio ($p < 0,05$) e positivamente con l'apporto di grassi saturi ($p < 0,05$), come già anticipato al paragrafo 6.5.2. In contemporanea è stata osservata una correlazione negativa tra apporto lipidico e apporto di acido folico dalla dieta ($p < 0,05$).

Per quanto riguarda l'apporto glucidico percentuale, esso correla in modo positivo con l'apporto di lattosio ($p < 0,05$) ed in modo negativo con l'apporto di colesterolo e grassi saturi ($p < 0,05$). In tale contesto è stata inoltre evidenziata una correlazione negativa con l'apporto di tiamina ($p < 0,05$).

Nell'analisi dettagliata degli apporti glucidici, è emersa una correlazione positiva tra la percentuale di glucidi solubili e gli apporti di lattosio ($p < 0,01$), calcio ($p < 0,01$), ferro ($p < 0,05$), magnesio ($p < 0,05$) e acido folico ($p < 0,01$).

La valutazione dei diari alimentari a 12 mesi dalla diagnosi di CD conferma la significatività delle correlazioni, in particolare quelle presenti tra apporto proteico percentuale e apporti di ferro, magnesio e vitamina B6.

7 DISCUSSIONE

Il risultato principale emerso dal nostro studio è il riscontro di una modifica degli apporti in macronutrienti nella dieta di bambini al passaggio da dieta contenete glutine a dieta aglutinata nel primo anno dalla diagnosi di celiachia, in particolare un aumento del contributo energetico percentuale in lipidi ed una riduzione di quello in glucidi e protidi.

A fronte della modifica nelle quote percentuali dei macronutrienti, nel nostro studio non abbiamo riscontrato variazioni per quanto riguarda invece la composizione corporea.

La prima parte della nostra analisi riguarda la variazione della composizione dietetica in macronutrienti.

Il confronto tra i diari alimentari su 7 giorni raccolti nel periodo precedente l'inizio della dieta e il diario raccolto dopo 12 mesi dalla diagnosi ha evidenziato un aumento del contributo energetico percentuale in lipidi ed una riduzione di quello in glucidi e protidi, a fronte di un apporto energetico giornaliero simile.

In letteratura sono stati riscontrati dati non sempre concordi a proposito della composizione dei prodotti commerciali senza glutine e l'effetto che l'assunzione di questi ha sul bilancio nutrizionale del bambino.

In accordo con la letteratura ^[51,85,94], nel nostro studio non è stata osservata una sostanziale variazione nell'apporto energetico giornaliero tra dieta con e senza glutine.

Di particolare interesse sono invece risultate le variazioni relative al contributo energetico dei singoli macronutrienti.

Differenti studi hanno testimoniato un incremento nel consumo di grassi, in maniera congrua rispetto a quanto atteso da un maggiore contenuto di lipidi nei prodotti GF. ^[51,85,94,97]. La nostra analisi ha confermato un aumento dell'apporto di lipidi e in particolare di grassi saturi con l'inizio della GFD. La causa di tale incremento è attribuibile solo parzialmente al consumo di alimenti processati senza glutine, i quali hanno subito notevoli miglioramenti negli ultimi anni in termini bromatologici ^[93]. Allo stesso tempo l'inizio di una dieta aglutinata e quindi l'esclusione volontaria di prodotti cerealicoli porta verosimilmente all'aumento del consumo di prodotti di origine animale, ricchi di grassi saturi e poveri di grassi mono e polinsaturi. Tale caratteristica è propria della Western Diet, nota per il suo ruolo infiammatorio e aterosclerotico.

In letteratura esistono pareri contrastanti circa la correlazione diretta tra GFD e sviluppo di sindrome metabolica in età adulta; tuttavia è noto come un aumentato consumo di grassi saturi e colesterolo porti ad un maggior rischio cardiovascolare a causa dell'aumento dei valori ematici di colesterolo LDL ^[98], parametro diagnostico di sindrome metabolica. ^[109]

Per quanto riguarda l'apporto glucidico, il nostro studio ha riportato un aumento del contributo calorico percentuale di carboidrati. Il risultato si trova parzialmente in disaccordo con la letteratura esistente, che documenta un minor contenuto di carboidrati nei prodotti commerciali GF. ^[93]

Tale riscontro è tuttavia attribuibile ad una volontaria riduzione degli alimenti cerealicoli da parte dei pazienti al fine di aderire rigorosamente alla dieta, con una preferenza nei confronti degli alimenti naturalmente privi di glutine, di composizione prevalentemente proteica e lipidica. Oltre a tale aspetto è da considerare la riduzione dei pasti fuori casa a causa dell'assenza di certificazione da parte di diversi punti di ristorazione, che porta ad un minor consumo di prodotti tipici italiani, per la maggior parte di origine cerealicola.

A fronte di tale variazione non è stata tuttavia osservata una riduzione nell'apporto di fibra alimentare, nonostante alcuni studi evidenzino una maggiore carenza di fibre nella dieta dei pazienti celiaci rispetto ai controlli ^[51,85,97] e un minor contenuto di fibre nei prodotti aglutinati. ^[55] Ciò è probabilmente dovuto al progressivo miglioramento delle caratteristiche bromatologiche dei prodotti commerciali GF. Allo stesso tempo è da evidenziare come i pazienti presentassero già al momento della diagnosi un apporto deficitario in fibre rispetto alle raccomandazioni LARN, che si è mantenuto con il passaggio alla GFD.

È stata infine riscontrata una correlazione negativa tra apporto glucidico e apporto di tiamina, nonostante sia noto come quest'ultima sia contenuta prevalentemente nei cereali.

Tale discordanza potrebbe essere dovuta alla preferenza da parte dei pazienti di prodotti cerealicoli commerciali senza glutine, processati e impoveriti dal punto di vista vitaminico, a discapito dei cereali naturalmente privi di glutine che ne sono ricchi.

Per quanto concerne l'apporto proteico, il nostro studio ne evidenzia una riduzione significativa. Tale aspetto è attribuibile prevalentemente al ridotto contenuto proteico dei cereali aglutinati rispetto a quelli con glutine (circa 7g/100g vs 14g/100g), ma anche al minor contenuto di proteine nei prodotti commerciali senza glutine rispetto agli equivalenti comuni, a causa della natura proteica del glutine. ^[93]

La riduzione nell'apporto proteico non risulta tuttavia sufficiente alla normalizzazione degli apporti rispetto ai LARN. È noto infatti come l'assunzione proteica risulti superiore alle raccomandazioni a qualsiasi età e come ciò sia correlato all'aumento dell'adiposità, causa diretta di obesità e delle rispettive conseguenze cardio-metaboliche in età adulta. ^[99]

Al confronto della ripartizione calorica dei pasti nella dieta dei pazienti a 12 mesi dalla diagnosi (T3) rispetto ai LARN emerge un eccessivo apporto calorico proveniente da colazione, spuntino mattutino e merenda pomeridiana rispetto alle percentuali raccomandate, parallelamente ad insufficienti apporti in pranzo e cena rispetto alle raccomandazioni. Il risultato è attribuibile ad un maggior consumo di snack commerciali senza glutine durante gli spuntini, a discapito degli alimenti naturali.

Tali snack possiedono una densità calorica notevole e sono ricchi di zuccheri semplici e grassi, in particolare saturi, ad ulteriore dimostrazione dei risultati sopra discussi.

Eccessivi apporti nei pasti intermedi determinano inoltre una riduzione dell'appetito ai pasti principali, nei quali infatti gli introiti risultano insufficienti rispetto alle raccomandazioni LARN.

Per quanto concerne i micronutrienti, il nostro studio evidenzia una riduzione nell'apporto di ferro, zinco, acido folico e vitamina B6 a 6 mesi dall'inizio della GFD. La significatività dei risultati viene confermata a 12 mesi solo per ferro e zinco, probabilmente a causa della riduzione del campione in oggetto.

La riduzione dell'apporto di ferro, zinco e vitamina B6 è imputabile alla riduzione dell'apporto proteico totale, in quanto abbiamo osservato una correlazione positiva tra tali parametri.

Le fonti principali di ferro, zinco e vitamina B6 sono principalmente alimenti di origine animale quali carne, pesce e uova, ricchi in proteine, a spiegazione del fatto che alla riduzione dell'apporto proteico è correlata una riduzione dell'apporto di tali micronutrienti. Allo stesso tempo, coerentemente con l'aumento dell'apporto di grassi saturi, è ipotizzabile un aumento del consumo di alimenti di origine animale ma di scarsa qualità, quali salumi e pesce conservato, a discapito degli alimenti contenenti proteine ad alto valore biologico e micronutrienti, quali uova, carne e pesce freschi.

Per quanto riguarda l'acido folico, la riduzione è attribuibile alla ridotta assunzione di prodotti vegetali da parte dei pazienti. Inoltre è stata riscontrata una correlazione negativa tra apporto lipidico e apporto di folati, a dimostrazione del fatto che gli alimenti ricchi di grassi siano privi di acido folico.

Al confronto con i LARN emerge una generale carenza di micronutrienti già alla diagnosi, a testimonianza di una dieta non adeguatamente bilanciata ed aggravata dalle restrizioni alimentari portate dalla GFD.

Sebbene la letteratura sia concorde nel testimoniare una generale riduzione dell'apporto di oligoelementi e vitamine una volta intrapresa la GFD a causa delle restrizioni e delle caratteristiche bromatologiche degli alimenti commerciali GF ^[94,95,96], il glutine non è naturalmente contenuto in nessuno degli alimenti di base che contengono i micronutrienti osservati carenti nel nostro studio, quindi il deficit riscontrato non è attribuibile alle limitazioni alimentari della GFD, ma più probabilmente alle abitudini alimentari scorrette dei bambini al giorno d'oggi. ^[110]

La seconda parte dello studio è focalizzata sull'analisi delle variabili antropometriche ed auxologiche al passaggio a dieta aglutinata.

Durante i 12 mesi di osservazione i pazienti hanno presentato un regolare accrescimento in termini di peso e altezza, con variazioni attribuibili al fisiologico processo di crescita proprio del bambino, dal momento che percentili di peso e altezza non hanno subito variazioni significative.

Tale riscontro si trova in accordo con altri studi che riportano un'assenza di variazione del BMI durante la GFD, a fronte di un apporto calorico simile tra casi e controlli. ^[51]

Dopo 12 mesi di dieta aglutinata è stata osservata una generale normalizzazione del BMI, provata dalla riduzione dei tassi di sottopeso e sovrappeso (entrambi da 12% a 10%) e da un aumento del tasso di normopeso (da 76% a 80%), parallelamente al mantenimento di un tasso di obesità nullo ad un anno e molto ridotto nei controlli intermedi.

Analizzando i parametri bioimpedenziometrici, abbiamo rilevato un incremento della massa grassa, magra, muscolare, ossea e della TBW in valore assoluto, mentre non sono state osservate variazioni significative delle loro percentuali. Tale riscontro risulta coerente con l'aumento di peso e altezza, attribuibile alla crescita.

I nostri risultati si sono trovati in accordo con quanto evidenziato negli studi finora effettuati sulla variazione della composizione corporea in pazienti pediatrici sottoposti a GFD, con la differenza che questi ultimi paragonano la popolazione celiaca ad un gruppo di controllo sano. ^[86,87] Seppure il nostro risultato potrebbe essere inficiato dalla ridotta dimensione del campione a 12 mesi dalla diagnosi, altri studi a lungo termine sono concordi nel riscontare assenza di variazioni significative della composizione corporea a seguito dell'assunzione di una dieta senza glutine. ^[88,89]

Infine, la terza ed ultima parte del nostro studio riguarda l'analisi dei parametri ematochimici, dalla quale abbiamo potuto osservare una riduzione significativa del valore di superamento dell'Upper Limit Normal (ULN) di TGA2-IgA, a dimostrazione dell'efficacia di una dieta aglutinata nel trattamento della malattia celiaca. A 6 mesi dalla diagnosi è stato inoltre riscontrato un aumento dei valori medi di emoglobina, attribuibile ad un miglioramento dell'assorbimento di ferro grazie alla guarigione della mucosa gastrointestinale. Tale parametro ha subito una perdita di significatività a 12 mesi dalla diagnosi, probabilmente a causa della riduzione del campione in esame.

Limiti dello studio

Il nostro studio presenta alcuni limiti, primo fra i quali la ridotta dimensione del campione analizzato a 12 mesi dalla diagnosi, corrispondente a 10 pazienti.

Durante il periodo di reclutamento dei partecipanti allo studio, numerose diagnosi di celiachia ottenute tramite metodica sierologica sono state effettuate in soggetti con età inferiore rispetto al nostro criterio di inclusione, fattore che ha senz'altro rappresentato

un limite per la numerosità del campione. Tale riscontro è da attribuire alle migliorate capacità diagnostiche ed al miglioramento delle conoscenze relative alla malattia celiaca che permettono di effettuare diagnosi sempre più precocemente e ad una maggior incidenza della celiachia nei bambini in età prescolare. ^[8]

È tuttavia da sottolineare che questo studio è tra i primi a confrontare i soggetti in maniera prospettica anziché compararli con una popolazione sana, consentendo di avere maggiore sensibilità su quelle che sono le possibili modifiche, anche di piccola entità, che si possono avere nell'arco di 12 mesi a carico dello stesso individuo.

Per quanto concerne l'analisi nutrizionale, possiamo affermare che il gold standard per la valutazione di macro e micronutrienti assunti con la dieta rimane il diario alimentare su 7 giorni. Tuttavia, tale metodica da noi utilizzata presenta alcune limitazioni, tra cui la necessità di accuratezza da parte della famiglia durante la compilazione, fattore che ha sicuramente limitato la compliance allo studio e causato la riduzione del campione. In secondo luogo abbiamo riscontrato la difficoltà di acquisire, in alcuni casi, i marchi commerciali dei prodotti senza glutine. In quest'ultimo caso è stato necessario il loro inserimento in MètaDieta come media di vari prodotti o come prodotti disponibili nel database del software più simili per composizione.

Inoltre, abbiamo rilevato che numerosi alimenti confezionati riportano in etichetta soltanto i principali macronutrienti e, al fine di avere informazioni nutrizionali più dettagliate, si porrebbe la necessità di richiedere le schede tecniche alle aziende produttrici.

In prospettiva futura sarebbe interessante ampliare il campione ed analizzare le differenze dietetiche in termini qualitativi e quantitativi tra dieta aglutinata nel paziente pediatrico studiando le differenze nelle diverse fasce d'età rispetto all'adulto, al fine di avere maggiori informazioni riguardo l'impatto del consumo dei prodotti senza glutine e delle generali abitudini alimentari sulla variazione degli apporti nutrizionali e dei parametri antropometrici.

8 CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma l'assenza di effetti negativi quantomeno a breve termine sulla composizione corporea, dimostrando allo stesso tempo che l'assunzione di una GFD è in grado di migliorare lo stato nutrizionale dei pazienti celiaci che seguono una dieta di tipo mediterraneo.

Tuttavia, dall'analisi dei diari alimentari possiamo affermare che la GFD ponga a rischio il soggetto di seguire un regime alimentare più simile alla Western Diet, ricco di grassi saturi, ponendo il bambino a rischio di sviluppo di sindrome metabolica in età adulta. Per tale motivo la società europea di gastroenterologia e nutrizione pediatrica (ESPGHAN) raccomanda un costante follow-up nutrizionale e gastroenterologico del bambino celiaco anche dopo la diagnosi.

Per quanto riguarda il riscontro di apporti di macro e micronutrienti non aderenti ai LARN nei bambini in dieta senza glutine, tale dato non differisce dalla restante popolazione pediatrica.

In conclusione, a fronte di tassi di obesità mondiali sempre più elevati, obiettivo dei professionisti della nutrizione sarà adeguare la GFD ad un modello mediterraneo, promuovendo l'assunzione di cereali naturalmente privi di glutine a discapito dei prodotti commerciali, il mantenimento di un peso corporeo adeguato secondo l'età ed uno stile di vita sano.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Husby S, *et al.* European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 136-160.
2. Kang J. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013.
3. Rostom A. *Gastroenterology.* 2005; 128(4): S38-S46.
4. Aggarwal S. *Therapeutic advances in gastroenterology.* 2012.
5. Caio G, *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019; 17(1): 142.
6. Gasbarrini G, *et al.* *Malattie del canale digerente; Volume VIII.* 2009, 651-665.
7. P. Collin, A. *et al.* Review article: coeliac disease in later life must not be missed *Aliment Pharmacol Ther,* 47 (2018), 563-572.
8. E. Liu, *et al.* High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes *Gastroenterology,* 152 (2017), 1329-1336.
9. C. Andrén Aronsson, *et al.* Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk *JAMA,* 322 (6) (2019).
10. Lionetti E, *et al.* SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): 1295-1303.
11. Serena G. *et al.* Genetic and Environmental Contributors for Celiac Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(9): 1-10.
12. Kahrs CR, *et al.* Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ.* 2019; 364: 1-8.
13. Fewtrell M, *et al.* Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 119-132.
14. Cenit MC, *et al.* Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015; 7(8): 6900-6923.
15. Vancamelbeke M, *et al.* The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(9): 821-834.

16. Drago S, *et al.* Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(4): 408-419.
17. Lebowitz B, *et al.* Coeliac disease. *Lancet.* 2018; 391(10115): 70-81.
18. Dunne MR, *et al.* Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol.* 2020; 11: 1374.
19. du Pré MF, *et al.* T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29(3): 413-423.
20. Kurppa K, *et al.* European society paediatric Gastroenterology, Coeliac Disease 2020. 2020; 70(1): 141-157.
21. Setty M, *et al.* Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12(5): 289-298.
22. Gasbarrini G, *et al.* Celiac disease: what's new about it? *Dig Dis.* 2008; 26(2): 121-127.
23. Gallegos C, *et al.* Current evidence in the diagnosis and treatment of children with celiac disease. *Gastroenterol Nurs.* 2019; 42(1): 41-48.
24. Troncone R, *et al.* Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51 Suppl 3: S137-138.
25. Jericho H, *et al.* Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients.* 2018; 10(6): 755.
26. Jericho H, *et al.* Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(1): 75-79.
27. Bottaro G, *et al.* The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(3): 691-696.
28. Villavicencio Kim J, *et al.* Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2021; 9(1): 116-124.
29. Auricchio R, *et al.* Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(6): 913-921.
30. Leeds JS, *et al.* Coeliac disease. *Br Med Bull.* 2008; 88(1): 157-170.
31. Setty M, *et al.* Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12(5): 289-298.

32. Husby S, *et al.*; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease 2020. *JPGN*. 2020; 70: 141-156.
33. Hujoel IA, *et al.* Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019; 48(1): 19-37.
34. Marsh MN, *et al.* Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. 1995; 273-293.
35. Oberhuber G, *et al.* The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11(10): 1185-1194.
36. Kurppa K, *et al.* European society paediatric Gastroenterology, Coeliac Disease 2020. 2020; 70(1): 141-157.
37. Szakács Z, *et al.* Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11).
38. Biagi F, *et al.* Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(3): 227-230.
39. Lucendo AJ, *et al.* Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105(3): 154-162.
40. J. Askling, *Gastroenterology* 2002.
41. Catassi C, *JAMA* 2002.
42. Corrao G, *Lancet* 2001.
43. Brousse N, *et al.* Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(3): 401-412.
44. Liacouras A, *et al.* *Pediatric Gastroenterology*. 2007, 24-29.
45. Itzlinger A, *et al.* Gluten-Free Diet in Celiac Disease-Forever and for All? *Nutrients*. 2018; 10(11): 1796.
46. Akobeng AK, *et al.* Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(11): 1044-1052.
47. Mandile R, *et al.* L'effetto della dieta senza glutine sui sintomi clinici e la mucosa intestinale di pazienti con potenziale Celiachia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018; 66 :654–656.

48. Alhassan E, *et al.* Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019; 8(3): 335-345.
49. Valitutti F, *et al.* Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight. *Adv Nutr.* 2017; 8(2): 356-361.
50. Hujoel IA, *et al.* Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(4): 18.
51. Lionetti E, *et al.* Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients.* 2020; 12(1): 143.
52. Fric P, *et al.* Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev.* 2011; 69(2): 107-115.
53. Ojetti V, *et al.* High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005; 71(2): 106-110.
54. Stephan CB, *et al.* ESPEN practical guideline Clinical Nutrition and inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition.* 2020. 39: 632-653.
55. Vici G, *et al.* Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr.* 2016; 35(6): 1236-1241.
56. Varjú P, *et al.* La dieta a bassa fermentazione di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli (FODMAP) migliora i sintomi negli adulti affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) rispetto alla dieta IBS standard: una meta-analisi di studi clinici. *PLoS ONE.* 2017; 12.
57. Priven M, *et al.* L'influenza di un'etichetta fittizia di prodotti alimentari privi di alimenti sulle percezioni di salubrità dei consumatori. *J.Acad. Nutr. Dieta.* 2015; 115: 1808–1814.
58. Xiao F, *et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV. *Gastroenterologia.* 2020; 158: 1831–1833.
59. Werneck AO, *et al.* Associazioni di comportamenti sedentari e incidenza di dieta malsana durante la quarantena COVID-19 in Brasile. *Salute pubblica Nutr.* 2020; 22: 1-12.
60. D Flanagan EW, *et al.* L'impatto degli ordini di soggiorno a casa COVID-19 sui comportamenti sanitari negli adulti. *Obesità.* 2020.

61. B Monzani A, *et al.* Adherence to the Gluten-Free Diet during the Lockdown for COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey of Italian Subjects with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3467.
62. Lee SY, *et al.* "Assessment Methods in Human Body Composition." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, vol. 11. 2008; 566–572.
63. Kyle UG, *et al.* Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69(12): 1298-1305.
64. McCarthy HD, *et al.* Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Apr; 30(4): 598-602.
65. Dellinger JR, *et al.* Agreement of bioelectrical resistance, reactance, and phase angle values from supine and standing bioimpedance analyzers. *Physiol Meas*. 2021; 42(3).
66. da Silva TK, *et al.* Phase angle as a prognostic marker in patients with critical illness. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30(2): 261-265.
67. LARN. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana – IV revisione. 2014; 45.
68. Lohman TG, *et al.* Body composition in children. *Pediatr Exerc Sci*. 2013; 25(4): 573-590.
69. Talma H, *et al.* Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev*. 2013; 14(11): 895-905.
70. Borga M, *et al.* Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018; 66(5): 1-9.
71. Cacciari E, *et al.* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(2): 171-180.
72. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450: 76-85.
73. Weir CB, *et al.* BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 2022.

74. Pietrobelli A, *et al.* Predicting fat-free mass in children using bioimpedance analysis. *Acta Diabetol.* 2003; 40(1): 212-215.
75. Chula de Castro JA, *et al.* Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22(1): 134-146.
76. Setavand Z, *et al.* Evaluation of malnutrition status and clinical indications in children with celiac disease: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 147.
77. Diamanti A, *et al.* Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients.* 2014; 6(1): 207-220.
78. Dickey W, *et al.* Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(10): 2356-2359.
79. Tortora R, *et al.* Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(4): 352-359.
80. Valletta E, *et al.* Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(11): 1371-1372.
81. Brambilla P, *et al.* Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(3): 177-182.
82. Siddh L, *et al.* Body mass index in celiac disease and effect of a gluten-free diet on body mass index. *Int J Adv Med.* 2016; 3(4): 813-815.
83. Reilly NR, *et al.* Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(5): 528-531.
84. Ukkola A, *et al.* Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(4): 384-388.
85. Dennis M, *et al.* Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019; 48(1): 53-72.
86. Więch P, *et al.* The Relationship between Body Composition and a Gluten Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1817.
87. Capristo E, *et al.* Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1): 76-81.

88. Carbone MC, *et al.* Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. *Acta Diabetol.* 2003; 40(1): 171-173.
89. Barera G, *et al.* Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1): 71-75.
90. Chiarioni G, *et al.* Letter: metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(8): 795-796.
91. Rybak A, *et al.* Long term follow up of celiac disease-is atherosclerosis a problem? *Nutrients.* 2014; 6(7): 2718-2729.
92. De Marchi S, *et al.* Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(2): 162-169.
93. Cornicelli M, *et al.* Nutritional composition of gluten-free food versus regular food sold in the Italian market. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(12): 1305-1308.
94. Babio N, *et al.* Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 63-69.
95. Zuccotti G, *et al.* Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and the role of commercially available gluten-free products. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26(5): 436-444.
96. Ballester Fernández C, *et al.* Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2329.
97. Kautto E, *et al.* Nutrient intake in adolescent girls and boys diagnosed with coeliac disease at an early age is mostly comparable to their non-coeliac contemporaries. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27(1): 41-53.
98. Harrison S, *et al.* Diet Quality, Saturated Fat and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2020; 12(11): 3232.
99. Hörnell A, *et al.* L'assunzione di proteine da 0 a 18 anni e la sua relazione con la salute: una revisione sistematica della letteratura per le 5 raccomandazioni sulla nutrizione nordica. *Cibo Nutr Ris.* 2013; 57.

10 SITOGRAFIA

100. www.epicentro.iss.it/celiachia/epidemiologia-italia (d.c. 14/04/22)
101. www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/gluten-free-products
(d.c. 11/05/22)
102. www.salute.gov.it (d.c. 05/05/22)
103. www.celiachia.it (d.c. 05/05/22)
104. www.gazzettaufficiale.it (d.c. 05/05/22)
105. www.dsmedica.info (d.c. 04/08/22)
106. www.efsa.europa.eu (d.c. 04/08/22)
107. www.dietistavalentinrossi.it (d.c. 04/08/22)
108. <http://www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3> (d.c. 15/12/21)
109. www.issalute.it (d.c. 04/11/22)
110. <https://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/> (d.c. 04/11/22)

d.c.: data di consultazione

Ringraziamenti

Ringrazio infinitamente la Dott.ssa Claudia Banzato per avermi offerto l'opportunità di svolgere lo studio presso l'Ambulatorio di Gastroenterologia pediatrica e la Dott.ssa Rita Piccoli in quanto mia seconda correlatrice.

I miei più sinceri ringraziamenti vanno inoltre alla Prof.ssa Valerie Tikhonoff in quanto mia relatrice, nonché Presidente del Corso di Laurea.

Ringrazio la Dott.ssa Romina Valentini, coordinatrice delle attività didattiche, e le Dott.sse Giorgia Gugelmo e Alice Toniolo che hanno rivestito un ruolo fondamentale come tutor di tirocinio durante il corso di studi.

Infine, un riconoscimento speciale va alla mia famiglia e Andrea per l'essenziale supporto fornitomi durante questo percorso.