UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI AGRONOMIA, ANIMALI, ALIMENTI, RISORSE NATURALI E AMBIENTE

CORSO DI LAUREA IN:
SCIENZE E TECNOLOGIE ALIMENTARI

Benefici ed effetti avversi di una dieta senza glutine in assenza di celiachia

Relatore
Prof. Simone Vincenzi

Laureando
Matteo Badocco
Matricola n.
1221438

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO 3
ABSTRACT 5
CAPITOLO 1 7
1.1. STORIA DEI CEREALI 7
1.2. PREVALENZA DELLA CELIACHIA IN EUROPA 8
1.3 DIFFUSIONE DELLA DIETA SENZA GLUTINE 10
CAPITOLO 2 13
2.1. IL GLUTINE 13
2.2. LA CELIACHIA 13
2.3. L'ALLERGIA AL GRANO 15
2.4. LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA 15
CAPITOLO 3 17
3.1. LA DIETA 17
3.2. SINDROME METABOLICA 17
3.3. DIABETE DI TIPO 2 20
3.4. MALATTIE CARDIOVASCOLARI 23
3.5. QUALITÀ NUTRIZIONALE 27
3.6. ASSUNZIONE DI METALLI PESANTI 31
3.7. PRESTAZIONI ATLETICHE 34
3.8. SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE 36
3.9. FIBROMIALGIA 37
3.10. DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO 37
3.11. MALATTIE PSICHIATRICHE 38
CONCLUSIONE 40
BIBLIOGRAFIA 42

RIASSUNTO

Con il passare del tempo i cereali si sono diffusi globalmente e ad oggi rappresentano gli alimenti in assoluto più consumati in tutto il mondo. Contemporaneamente, tuttavia, sono aumentati i disturbi clinici legati all'assunzione di glutine (celiachia, allergia al grano, sensibilità al glutine non celiaca) che sono gradualmente emersi come un fenomeno epidemiologico rilevante richiamando l'attenzione della comunità scientifica.

Ad oggi, l'unico trattamento efficace per i pazienti affetti da queste patologie, è l'adesione a lungo termine ad una dieta priva di glutine (GFD). Quest'ultima ha guadagnato una crescente popolarità negli ultimi anni tanto che, attualmente, molte persone la seguono anche in assenza di patologie legate al glutine. Risulta dunque di fondamentale importanza una profonda valutazione sui possibili rischi e benefici di questo modello dietetico.

Uno studio clinico per determinare la relazione tra GFD e sindrome metabolica non ha mostrato effetti su colesterolo LDL, colesterolo totale, insulina a digiuno, livelli di pressione sistolica e diastolica. La GFD ha invece ridotto significativamente la glicemia a digiuno, la circonferenza della vita e la concentrazione sierica di trigliceridi rispetto alla dieta di controllo.

In un altro studio la GFD applicata a pazienti senza malattia celiaca, con diabete di tipo 1, ha migliorato la sensazione di nausea, pienezza, gonfiore, i sintomi dispeptici e nel complesso la qualità della vita. Non ci sono stati cambiamenti nello svuotamento gastrico, nel livello medio di glucosio nel sangue o nei livelli di HbA1c.

Un'ulteriore ricerca ha dimostrato che nei bambini con TD1 sottoposti ad una GFD il C-peptide è diminuito più lentamente rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, il gruppo in GFD necessitava di dosi di insulina inferiori (U/kg/die), aveva un IDAA1c inferiore e un HbA1c medio inferiore rispetto a quello di controllo.

I risultati di diversi studi hanno suggerito che non è chiaro se l'assunzione di glutine sia effettivamente associata ad un aumento di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e infarto del miocardio non fatale. Una riduzione della sua assunzione sembrava essere associata, però, ad un rischio leggermente aumentato di sviluppare il diabete di tipo 2. Anche per altri fattori di rischio cardiovascolare non è risultato chiaro se vi sia stata una differenza tra una GFD e una dieta normale.

Uno studio, confrontando i menù esempio contenenti glutine con gli equivalenti privi di esso, ha rilevato che quest'ultimi erano significativamente meno nutrienti. Inoltre, si è osservato in coloro che seguivano una GFD una bassa assunzione di vitamine e minerali, un maggior consumo di zuccheri e grassi e un minor apporto di fibre.

Studi recenti hanno rilevato, inoltre, concentrazioni più elevate di metalli pesanti nel sangue e nelle urine, in particolare arsenico e mercurio, tra le persone che seguivano una GFD. Ciò era dovuto probabilmente ad un elevato consumo di riso, il quale è maggiormente in grado di accumulare sostanze tossiche. Tuttavia, si trattava solo di un'associazione e ulteriori studi sono necessari per scoprire se possa esistere un rapporto di causalità.

L'adesione ad una GFD negli atleti non celiaci è diventata sempre più popolare come riportato da un sondaggio effettuato su 910 atleti. Chi vi aderiva riportava un miglioramento della salute e delle prestazioni atletiche, anche se questi dati non sono supportati da evidenze scientifiche.

È stato dimostrato che evitare il glutine può essere utile per alcuni pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile. Effetti controversi di questa dieta sono stati invece rilevati nel suo rapporto con la fibromialgia, la sindrome dello spettro autistico e le malattie psichiatriche.

I risultati degli studi sono quindi ancora contrastanti, non definitivi e non vi sono ancora prove convincenti che la GFD abbia reali benefici in pazienti non celiaci.

ABSTRACT

Over time, cereals have spread globally and today they represent the most consumed foods in the world. At the same time, however, clinical disorders related to gluten intake (celiac disease, wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity) have increased and they gradually emerged as a relevant epidemiological phenomenon attracting the attention of the scientific community.

Currently, the only effective treatment for patients with these conditions is long-term adherence to a gluten-free diet (GFD). In recent years it has gained increasing popularity and, because of this, many people follow it even in the absence of gluten-related disorders. Therefore, a thorough evaluation of the potential risks and benefits of this dietary model is very important.

A clinical study to determine the relationship between GFD and metabolic syndrome didn't show any effects on LDL cholesterol, total cholesterol, fasting insulin, systolic and diastolic blood pressure levels. GFD significantly reduced fasting blood glucose, waist circumference, and serum triglyceride concentrations compared to the control diet.

In another study, GFD applied to patients without celiac disease, but with type 1 diabetes, improved the feeling of nausea, fullness, bloating, dyspeptic symptoms and overall quality of life. There were no changes in gastric emptying, mean blood glucose level, or HbA1c levels.

Further research has shown that in children with type 1 diabetes who followed a GFD, C-peptide decreased more slowly than in the control group. In addition, the GFD group required lower insulin doses (U/kg/day), it had a lower IDAA1c, and a lower mean HbA1c compared to the control group.

Results of several studies have suggested that it is unclear whether gluten intake is actually associated with an increased risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and non-fatal myocardial infarction. However, a reduction in gluten intake appeared to be associated with a slightly increased risk of developing type 2 diabetes. It was also unclear if there was a difference in other cardiovascular risk factors between a GFD and a normal diet.

A study comparing sample menus containing gluten with their gluten-free equivalents found that the latter were significantly less nutritious. In addition, individuals following a GFD were observed to have a lower intake of vitamins and minerals, higher consumption of sugars and fats, and lower intake of fiber.

Recent studies have also found higher concentrations of heavy metals in blood and urine, particularly arsenic and mercury, among people following a GFD. This was probably due to a high consumption of rice, which is more capable of accumulating toxic substances. However, this was only an association, and further studies are needed to determine if there may be a causal relationship.

Adherence to a GFD in non-celiac athletes has become increasingly popular, as reported by a survey of 910 athletes. Those who followed the diet reported improvements in health and athletic performance, although these data are not supported by scientific evidence.

It has been shown that avoiding gluten can be helpful for some patients with irritable bowel syndrome. However, controversial effects of this diet have been found in its relationship with fibromyalgia, autism spectrum disorder, and psychiatric diseases. Therefore, study results are still conflicting, not definitive, and there is no convincing evidence yet that a gluten-free diet has real benefits in non-celiac patients.

CAPITOLO 1

1.1. STORIA DEI CEREALI

Originariamente l'uomo si nutriva di carne, frutta e verdura. I cereali non facevano parte della sua dieta, in quanto essi apparvero circa 10.000 anni fa, durante la rivoluzione neolitica, nella cosiddetta "Mezzaluna Fertile" nel sud-est asiatico (attuali Turchia, Palestina, Libano e Iraq settentrionale). La loro coltivazione risale agli albori dell'agricoltura, quando comparvero spontaneamente colture di frumento e orzo. L'avvento dell'agricoltura inoltre portò ad un cambiamento nello stile di vita dell'uomo, da nomade a stanziale. Essa si diffuse successivamente nell'area mediterranea, nell'Europa Centrale e nel 4000 a.C. era presente in tutto il Vecchio Continente e anche nel Nord Europa. Da allora, gli esseri umani consumarono quantità sempre maggiori di cereali, e quindi anche di glutine, soprattutto dopo aver imparato a cucinare e successivamente a trasformare impasti a base di frumento in pane [1].

Con il termine glutine si fa riferimento ad una famiglia di proteine di riserva nell'endosperma amidaceo di grano, segale e orzo [2]. L'argomento verrà trattato più approfonditamente nel secondo capitolo.

Un primo grande aumento della raccolta e del consumo di cereali avvenne tra la Prima e la Seconda guerra mondiale, quando nel 1941 fu costituita in Gran Bretagna la Nutrition Society, luogo di incontro comune per i lavoratori impegnati nei vari campi della nutrizione. Un suo obiettivo fu quello di aumentare la produzione mondiale di grano e conseguentemente di organizzare un sistema di razionamento per una popolazione in costante aumento [3].

La produzione dei cereali continuò ad aumentare negli anni successivi, ciò fu possibile grazie ad un cambiamento tecnologico comunemente etichettato come "rivoluzione verde", partita nel 1944 grazie allo sviluppo di grano resistente alla ruggine (malattia del frumento che può condizionare la capacità produttiva delle piante, causata dal fungo *Puccinia graminis*) e ad alto rendimento [4].

In periodi più recenti invece, il fenomeno della globalizzazione ha guidato una rivoluzione nei sistemi (fornitura, commercializzazione e distribuzione) e nei modelli alimentari. I grandi cambiamenti nella cultura del cibo sono strettamente associati all'urbanizzazione, all'aumento dei redditi, al flusso di capitali e alla liberalizzazione del mercato e sono caratterizzati dalla convergenza alimentare. Questo è un fenomeno che si verifica a seguito di una maggiore dipendenza da una cerchia ristretta di

alimenti di base, all'interno dei quali è presente anche il grano [5]. Inoltre, caratteristiche quali appetibilità, facilità di coltivazione su larga scala e prezzi bassi, hanno permesso la sua diffusione globale, anche nei paesi in via di sviluppo, in particolare quelli della regione asiatica. La crescente classe media, adottando diete di tipo occidentale con un maggior contenuto di prodotti a base di grano, ha contribuito infatti ad aumentarne il suo consumo [6].

Per concludere, l'abbondanza di applicazioni nell'industria alimentare e l'elevata domanda di alimenti ricchi di fibre e non carnei tra una popolazione sempre più attenta alla salute e vegana o vegetariana, sono considerati fattori chiave che hanno stimolato la crescita dell'industria del glutine di frumento nei paesi occidentali [7].

1.2. PREVALENZA DELLA CELIACHIA IN EUROPA

Contemporaneamente ad una sempre maggior presenza di cereali contenenti glutine nella dieta delle popolazioni di tutto il mondo, sono aumentate conseguentemente le persone affette da celiachia.

La celiachia (CD) è una patologia cronica dell'intestino tenue dovuta ad una reazione autoimmune del nostro organismo causata dall'assunzione di glutine negli individui predisposti geneticamente [8]. Verrà trattata con maggior dettaglio nel secondo capitolo.

È stato stimato, ad esempio, che già nel 1950, 1 persona su 8000 nel Regno Unito soffriva di questa patologia [9].

Nel 2010 Kirsi Mustalahti e colleghi hanno pubblicato uno studio che mirava ad una stima accurata della frequenza della celiachia nella popolazione europea e a capire se la sua prevalenza variasse significativamente tra le diverse aree del continente europeo [10].

Per lo studio sono stati campionati i sieri di 29.212 individui provenienti da quattro paesi: Finlandia, Germania, Italia e Regno Unito.

È importante specificare che questi sieri sono stati raccolti in un ampio arco temporale. Una parte di quelli utilizzati infatti, era già disponibile perché precedentemente raccolta per essere destinata ad altri studi, quali ad esempio MONICA I e II (monitoraggio multinazionale delle tendenze e dei determinanti nelle malattie cardiovascolari).

In Finlandia sono stati raccolti tra il 2000 e il 2001, in Germania nel 1990 e nel 2000, in Italia tra il 1997 e il 2002 e infine nel Regno Unito nel 1987 e nel 2000.

Il metodo utilizzato consisteva in analisi sierologiche per la ricerca dell'anticorpo anti-transglutaminasi (tTG). Questo è il primo test di screening che dovrebbe essere prescritto nei pazienti sospetti di CD e mostra una specificità e una sensibilità del 95% nel rilevare la patologia [11]. Si tratta di un enzima calcio-dipendente che catalizza la reazione di deaminazione dei peptidi del glutine [12].

Sulla base degli esiti del test sono stati assegnati valori negativi per i risultati inferiori a 7,0 AU/mL e positivi per quelli superiori o uguali a 7,0 AU/mL. Tutti i sieri positivi agli anticorpi tTG (≥7,0 AU/mL), così come i sieri con valori border-line (5-6,9 AU/mL), sono stati ulteriormente testati per gli anticorpi sierici anti-endomisio (EMA). Quest'ultimo ha una specificità più elevata (circa del 99%) e può essere utilizzato come test di conferma nei casi di diagnosi incerta [13]. L'endomisio è una proteina del tessuto connettivo che si trova tra le miofibrille nelle cellule muscolari lisce del tratto gastrointestinale dei primati [14].

Infine è stato raccomandato a tutti gli individui positivi agli anticorpi anti-tTG e agli individui che mostravano anticorpi anti-tTG border-line associati successivamente alla positività per il test EMA, la conferma della diagnosi di CD mediante biopsia dell'intestino tenue.

Com'è stato specificato precedentemente, l'analisi è stata fatta anche su sieri raccolti destinati ad altri studi; quindi, poiché i campioni prelevati dalla popolazione nei 4 paesi europei (Finlandia, Germania, Italia e Regno Unito) non erano comparabili per fascia d'età e tempo di campionamento, la prevalenza di CD è stata analizzata in un sottocampione omogeneo (n=10.703) comprendente solo adulti di età compresa tra i 30 e i 64 anni esaminati durante un breve periodo di tempo, tra il 1999 e il 2002. La Gran Bretagna è stata esclusa dallo studio in quanto i sieri prelevati dagli individui nel 1987 non potevano essere compresi, mentre quelli prelevati nel 2000 appartenevano a bambini di età compresa tra i 12 e i 15 anni.

I risultati hanno sottolineato che la prevalenza complessiva in Europa della CD, con un intervallo di confidenza al 95%, era dell'1,0%. Del 2,4% in Finlandia, dello 0,3% in Germania e dello 0,7% in Italia.

Lo studio ha quindi mostrato che la prevalenza di questa patologia nella popolazione adulta variava in modo marcato e significativo nei diversi paesi europei. Le ragioni di queste grandi differenze tra le nazioni non sono chiare, ma potrebbero essere correlate sia a fattori genetici che ambientali, come ad esempio il modello alimentare usato durante l'infanzia. Recenti studi hanno dimostrato che fattori nutrizionali come la durata dell'allattamento al seno, l'età di introduzione del glutine nella

dieta e la sua quantità consumata durante il primo anno di vita, possono influenzare non solo come si presenti la malattia, ma anche la prevalenza complessiva della stessa [15]. Non è stato notato alcun gradiente geografico Sud-Nord, in quanto è stata riscontrata una prevalenza intermedia di CD nel paese più a sud che ha partecipato a questo progetto (Italia, 0,7%). Questi risultati quindi mettono in dubbio la validità della teoria secondo la quale potrebbe esistere una relazione tra la frequenza della malattia in Europa con la diffusione dell'agricoltura in passato. Secondo questo modello, la lenta diffusione della coltura e del consumo di cereali ricchi di glutine dalla cosiddetta "Mezzaluna Fertile" nel Vicino Oriente, avrebbe dovuto esercitare una pressione selettiva negativa sui geni predisponenti alla CD durante gli ultimi 10.000 anni [16]. Quindi una maggiore prevalenza della patologia avrebbe dovuto essere riscontrata nei paesi del Nord Europa, dove i cereali ricchi di glutine sono stati introdotti più recentemente nella dieta quotidiana. Questa ipotesi non è stata confermata dai dati, in quanto il paese nel nostro studio raggiunto in precedenza dalle pratiche agricole, l'Italia, ha mostrato una prevalenza della CD più elevata rispetto alla Germania, un'area colonizzata solo successivamente dagli agricoltori.

Per concludere bisogna riconoscere anche le possibili limitazioni dello studio: i criteri di campionamento, come già detto, non sono stati omogenei per la distribuzione geografica e per età degli individui campionati. Per questo motivo i confronti tra i paesi sono stati limitati ad una fascia d'età ben definita (30-64 anni). Inoltre, un'eventuale paziente con CD, ma con deficit di anticorpi, sarebbe stato escluso dallo studio.

L'unico trattamento attualmente efficace nella remissione dei sintomi della celiachia è la dieta priva di glutine (GFD), che migliora la qualità della vita e permette la guarigione dell'intestino tenue danneggiato nei pazienti affetti da tale patologia.

1.3 DIFFUSIONE DELLA DIETA SENZA GLUTINE

Negli ultimi anni la GFD ha guadagnato una crescente popolarità e molte persone la seguono anche in assenza di patologie legate al glutine o di altre condizioni che la giustifichino [17]. Se in passato i prodotti senza glutine si potevano trovare solo nei negozi di alimenti naturali e nei negozi online, a causa della domanda moderata di solo un piccolo numero di pazienti celiaci, oggi i consumatori li scelgono anche nei comuni supermercati dove se ne trova un'ampia varietà. Nel corso del tempo si sono susseguite campagne di marketing mirate ad estendere l'appeal di questa tipologia di prodotti nonostante il loro alto costo. Inoltre, atleti e celebrità insieme ai messaggi dei mass media e delle

piattaforme dei social network, hanno contribuito ad aumentare la consapevolezza dell'intolleranza al glutine e ad alimentare l'interesse per i trattamenti dietetici [18]. Come conseguenza al giorno d'oggi, per molti consumatori, le dichiarazioni presenti sulla parte anteriore della confezione sono più importanti nelle scelte dei prodotti rispetto all'etichetta nutrizionale [19].

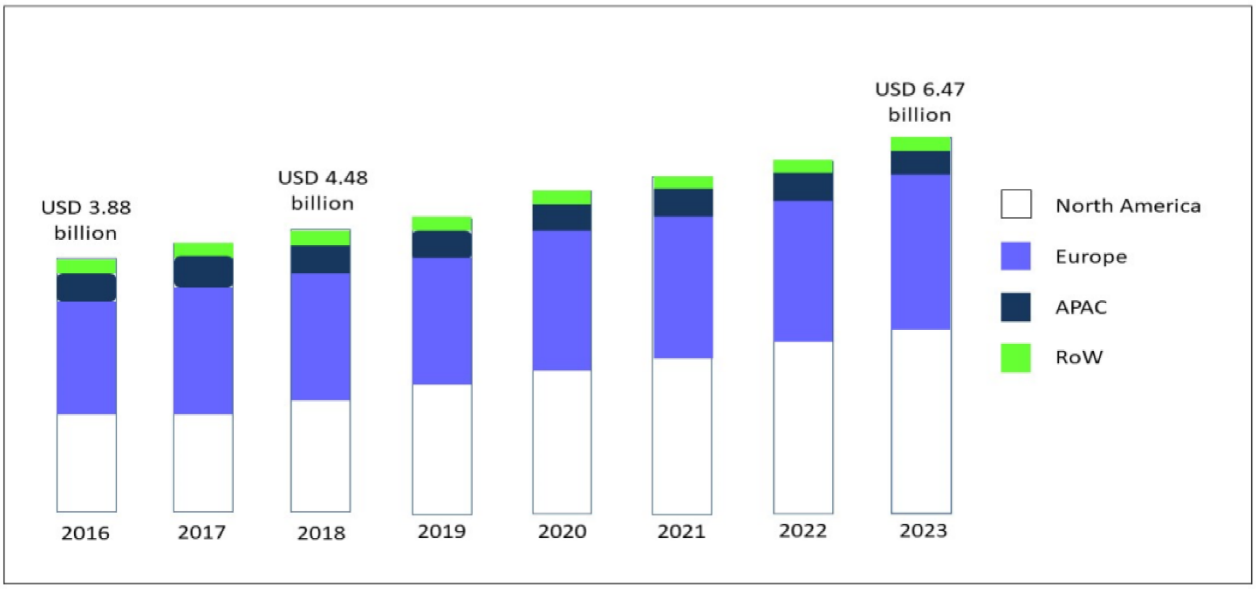
I sondaggi condotti tra la popolazione generale confermano che un numero crescente di consumatori in tutto il mondo evita alimenti contenenti glutine, indipendentemente dalla presenza di una malattia o allergia nota [20]. Negli Stati Uniti, un'analisi di follow-up del National Health and Nutrition Examination Survey (programma di ricerca condotto dal National Center for Health Statistics per valutare la salute e lo stato nutrizionale di adulti e bambini negli Stati Uniti e per tenere traccia dei cambiamenti nel tempo) ha rivelato che l'adozione autoimposta di una GFD senza una diagnosi di malattia celiaca è triplicata dal 2009-2010 (prevalenza 0,52%) al 2013-2014 (prevalenza 1,69%) [21].

Secondo un sondaggio Gallup (società americana di analisi e consulenza con sede a Washington) del 2018, il 21% degli americani ha tentato attivamente di includere alimenti senza glutine nella propria dieta [22] e un sondaggio di ricerca di mercato del 2017 ha rilevato che la GFD è seconda solo alle diete a basso contenuto di carboidrati in popolarità, con l'11% degli americani che ha provato la dieta entro l'anno precedente [23].

Un'ulteriore indagine su 1500 adulti statunitensi che hanno acquistato prodotti senza glutine ha messo in luce che il 35% lo ha fatto "senza motivo". Quest'opinione seguita da quella secondo la quale essi siano "un'opzione più sana" e "migliore per la salute dell'apparato digerente" [24]. Mentre solo un decennio fa i pazienti celiaci erano spesso fraintesi ed esclusi dalla vita sociale, negli ultimi anni è stata osservata una moda verso questa dieta. The Nielsen Company (società americana che si occupa di ricerche di mercato) ha interrogato 30.000 persone provenienti da tutto il mondo e il 21% dei partecipanti ha valutato il senza glutine come "molto importante" nelle decisioni di acquisto del cibo. I giovani costituiscono il gruppo più attratto da questa tipologia di prodotti e sono disposti a pagare un prezzo più elevato, che in media è più del doppio della controparte contenente glutine [25] [26].

Il loro mercato, guidato da Nord America ed Europa, è stato valutato 3,88 miliardi di dollari nel 2016 e si prevede che si espanda a 6,47 miliardi di dollari nell'anno attuale [27].

Figura 1. Mercato dei prodotti GF, per regione, durante il periodo di previsione dal 2016 al 2023. Abbreviazioni: GF: senza glutine; APAC: paesi dell'Asia-Pacifico; RoW: resto del mondo.



L'Italia è all'avanguardia nel settore europeo del senza glutine, passando dalla produzione di 280 tipologie differenti di prodotti alle attuali 7000 circa, con un mercato di 320 milioni di euro. Il lancio di prodotti innovativi non contenenti o contenenti meno glutine è in aumento e contribuisce a dare impulso a questo settore. I fornitori continuano a investire nell'innovazione per migliorare il gusto, la consistenza e la qualità complessiva delle formulazioni degli alimenti senza glutine [28].

CAPITOLO 2

2.1. IL GLUTINE

Il termine glutine si riferisce collettivamente ad una famiglia di proteine di riserva, contenute nell'endosperma amidaceo di grano, orzo, segale, avena e nei loro cereali incrociati [2]. Esso è composto da due frazioni proteiche principali: le prolamine e le gluteline. Nel frumento vengono rispettivamente chiamate gliadine e glutenine, nella segale secaline e secalinine, nell'avena avenine e avenaline e infine nell'orzo ordeine e ordenine. Nel frumento le gliadine sono ulteriormente suddivise sulla base della loro struttura primaria in alfa, beta, gamma e omega gliadine e le glutenine invece in subunità ad alto o basso peso molecolare [29]. I principali costituenti amminoacidici del glutine sono la prolina, la glutammina e gli amminoacidi idrofobici [30], che lo rendono resistente alla completa degradazione da parte degli enzimi gastrici e pancreatici [31].

2.2. LA CELIACHIA

L'ingestione di glutine, tuttavia, è associata ad un'ampia gamma di disturbi clinici. In questo contesto, dove i cereali che lo contengono rappresentano una componente principale dell'alimentazione sia dei paesi occidentali, che più recentemente di quelli orientali, i disturbi legati ad esso sono progressivamente emersi come un fenomeno epidemiologico rilevante, richiamando l'attenzione della comunità scientifica [32] [33] [34].

La patologia di maggior rilievo legata al consumo di glutine è la celiachia (CD). La suscettibilità a questa malattia implica una combinazione di fattori ambientali, genetici e di meccanismi immunologici. È caratterizzata da lesioni della mucosa dell'intestino tenue e malassorbimento dei nutrienti [8].

È attivata dall'ingestione delle prolammine (gliadine, secaline, ordeine) proteine dei cereali frumento, segale e orzo [35] [36]. Queste, infatti, hanno un alto contenuto amminoacidico di prolina e glutammina. In particolare l'alto contenuto di prolina le rende resistenti alla completa digestione proteolitica da parte degli enzimi gastrici [31]. Ciò può comportare l'accumulo di frammenti peptidici relativamente grandi (fino a 50 amminoacidi di lunghezza) con un alto contenuto di questi due amminoacidi nell'intestino tenue [37]. Tuttavia, la digestione relativamente scarsa di queste proteine è condizione necessaria ma non sufficiente a causare la CD, in quanto non vi è alcuna differenza

legata alla capacità di digerire queste proteine tra individui sani e quelli suscettibili di sviluppare la patologia.

La patogenesi infatti è radicata nei fattori genetici dell'ospite. Gli individui che sviluppano la CD presentano geni specifici chiamati HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (dove HLA fa riferimento al sistema dell'antigene leucocitario umano). C'è da specificare che fino al 40% della popolazione è portatrice del genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8, necessario per lo sviluppo della CD, tuttavia solamente il 2-3% dei loro portatori la sviluppa successivamente [38]. Questi geni sono molto importanti in quanto codificano per specifiche proteine HLA di classe II (DQ2 o DQ8), presenti sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (APC). Le APC sono una classe di cellule del sistema immunitario in grado di esporre antigeni sulla propria superficie tramite le proteine HLA.

Nella mucosa intestinale vi è presente la transglutaminasi tissutale, enzima calcio-dipendente che catalizza la reazione di deaminazione dei peptidi del glutine, che arrivano nell'intestino, ricchi di glutammina e prolina [12]. I peptidi deamidati, in virtù della presenza di residui di acido glutammico carichi negativamente, mostrano una grande affinità alle molecole HLA presenti sulla superficie delle APC e dunque si legano a loro [39].

Questi grandi complessi che si formano attivano i linfociti T CD4+ nella mucosa dell'intestino tenue che riconoscono questi complessi [40]. I linfociti T CD4+ sono linfociti T helper che regolano la risposta immunitaria mediante la produzione e liberazione di citochine, in particolare degli interferoni γ che amplificano la risposta infiammatoria [41]. Gli interferoni sono una famiglia di proteine prodotte sia da cellule del sistema immunitario che da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni. I linfociti stimolano inoltre la proliferazione delle cellule B, le quali iniziano a produrre anticorpi anti-gliadina (in caso di ingestione di farina di frumento), anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio, proteina del tessuto connettivo che si trova tra le miofibrille nelle cellule muscolari lisce del tratto gastrointestinale dei primati [14].

L'attivazione del sistema immunitario innato è importante nella patogenesi della CD e in alcune delle complicanze di questa malattia, ovvero l'atrofia dei villi intestinali e il malassorbimento dei nutrienti. In particolare, un aumento del numero di linfociti intraepiteliali nella mucosa dell'intestino tenue è una caratteristica degli individui con questa patologia [42]. Le citochine (proteine che fungono da segnali di comunicazione fra le cellule del sistema immunitario), chiamate interleuchine 15, sono al centro di questo processo e attivano i linfociti intraepiteliali dopo essere state prodotte dagli enterociti entrati in contatto con i peptidi del glutine. Dopo l'attivazione nei pazienti con CD,

questi cambiano da tipiche cellule T antigene-specifiche a cellule Natural Killer simili. Quest'ultime riconoscono e distruggono particolari molecole chiamate MICA E MICB. Esse sono antigeni prodotti dal complesso maggiore di istocompatibilità, indotti dallo stress dalle cellule epiteliali e presenti sulla loro superficie. Con la distruzione di questi antigeni vengono danneggiati gli enterociti e conseguentemente anche i villi della mucosa intestinale dei pazienti affetti dalla patologia [43] [44].

2.3. L'ALLERGIA AL GRANO

Un'ulteriore patologia legata al consumo di glutine è l'allergia al grano (WA).

Sebbene sia più comune nei bambini [45], la maggior parte dei quali la supera all'età di 16 anni [46], la WA può manifestarsi in qualsiasi fase della vita, compresa la tarda età adulta. La reazione immunitaria prevalente è mediata dalle immunoglobuline di classe E ed è contraddistinta da infiltrazione cronica di eosinofili e linfociti nella mucosa gastrointestinale [47].

È un'allergia alimentare caratterizzata da manifestazioni cutanee, gastrointestinali o respiratorie. Questi includono l'anafilassi indotta dall'esercizio fisico (WDEIA), causata dalla combinazione di ingestione di grano ed esercizio fisico, asma e rinite del fornaio, che si verificano dopo l'inalazione di farine di cereali e orticaria da contatto [48]. L'ingestione di grano può inoltre provocare orticaria IgE-mediata, angioedema, ostruzione bronchiale, nausea e dolore addominale [49]. I bambini con questa patologia mostrano principalmente dermatite atopica da moderata a grave, mentre gli adulti la WDEIA, in cui i sintomi vanno dall'orticaria alle reazioni sistemiche, inclusa l'anafilassi [50]. Molteplici allergeni sono coinvolti in questa allergia [51]: i sieri di pazienti con asma del panettiere e rinite reagiscono con gli inibitori dell'amilasi, l'agglutinina germinale e le proteine di trasferimento lipidiche [52]; la WDEIA è indotta dalle ω5-gliadine e infine le IgE di pazienti con dermatite atopica, orticaria e anafilassi sono reattive con α, β, γ, ω-gliadine e subunità a basso e alto peso molecolare [53]. Ha una prevalenza compresa tra lo 0,2% e l'1% [54].

2.4. LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA

L'ultima patologia legata al consumo di glutine è la sensibilità al glutine non celiaca (NCGS).

È una condizione caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali che si manifestano subito dopo l'ingestione di glutine e/o di altre proteine presenti in cereali come frumento, farro, triticale, segale, orzo e loro derivati in pazienti nei quali sono esclusi CD e WA [55]. Il quadro clinico varia da sintomi simili alla sindrome dell'intestino irritabile (quindi ad esempio gonfiore, dolore addominale,

diarrea o costipazione) a sintomi dell'intestino superiore (sintomi simili al reflusso gastro-esofageo, bruciore di stomaco, nonché altri più riconducibili a dispepsia funzionale come pienezza post-prandiale, sazietà precoce, nausea e vomito) o ancora a manifestazioni extraintestinali (mal di testa, ansia, depressione, mente annebbiata, sintomi simili a quelli della fibromialgia e dermatiti/eruzioni cutanee) [56].

Le prime descrizioni della NCGS sono apparse in letteratura negli anni '80 [57]. Al giorno d'oggi, la frequenza complessiva della condizione è molto difficile da stimare. Nel 2012, ad esempio, secondo un sondaggio basato su un questionario condotto sulla popolazione del Regno Unito, è emerso che la prevalenza autodichiarata della NCGS era del 13%, tuttavia meno dell'1% dei soggetti aveva una diagnosi medica di questa condizione [20].

L'attuale unico trattamento efficace nella remissione dei sintomi dell'allergia al grano, della sensibilità al glutine non celiaca e della celiachia è una dieta priva di glutine, che migliora la qualità della vita dei pazienti affetti da tali patologie.

CAPITOLO 3

3.1. LA DIETA

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una dieta è salutare quando contribuisce a proteggere dalla malnutrizione in tutte le sue forme e dalle malattie non trasmissibili, come il diabete, le malattie cardiache, l'ictus e il cancro, che rappresentano un problema importante per la salute pubblica e un onere per i sistemi sanitari nei paesi occidentali. Una dieta è sana quando è varia ed equilibrata. Deve essere ricca di frutta, verdura, cereali integrali, latticini senza, o a basso contenuto di grassi, pesce, legumi, noci e povera di cereali raffinati. Deve assicurare un elevato apporto di fibre alimentari, acidi grassi polinsaturi e un basso apporto di zuccheri, sale e acidi grassi saturi [58].

Una dieta senza glutine (GFD) richiede la completa esclusione di questa fonte proteica ed è riconosciuta come lo standard di cura per trattare pazienti con celiachia, allergia al grano e sensibilità al glutine non celiaca.

Tuttavia, persone senza queste problematiche cliniche ben definite, credono che l'ingestione di glutine porti ad effetti dannosi per il proprio benessere fisico e che l'adesione ad una GFD possa avere benefici immediati per la salute, prevenendo lo sviluppo di malattie [17].

Risulta dunque importante cercare di mettere in evidenza l'eventuale salubrità, i potenziali rischi e benefici di questa dieta sulla salute nelle persone non presentanti patologie legate al glutine.

3.2. SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica (MES) è un quadro clinico complesso determinato dalla presenza di fattori di rischio legati a disturbi cardiovascolari, quali ad esempio l'elevata pressione sanguigna, la dislipidemia, l'iperglicemia, l'eccesso di grasso a livello addominale e l'insulino-resistenza. Il National Cholesterol Education Program (programma gestito dal National Institutes of Health, il cui obiettivo è ridurre l'aumento dei tassi di malattie cardiovascolari negli Stati Uniti d'America) e l'Adult Treatment Panel III (un insieme di linee guida per la gestione della MES negli adulti negli Stati Uniti) hanno specificato le caratteristiche della MES: obesità addominale (circonferenza della vita ≥ 95 cm), elevata glicemia a digiuno (>100 mg/dL), livelli elevati di trigliceridi (>150 mg/dL), ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg e pressione arteriosa diastolica ≥ 85 mmHg) e colesterolo HDL basso (<40 mg/dL). La presenza di tre o più di questi fattori in un individuo è

essenziale per la sua diagnosi [59]. Il suo attuale trattamento è la modifica dello stile di vita che include dieta, attività fisica ed uso limitato di farmaci, quali ad esempio statine, metformine e farmaci antipertensivi [60].

Mehdi Ehteshami e colleghi hanno svolto uno studio clinico randomizzato selezionando 50 soggetti con diagnosi di MES, definita secondo i criteri dell'Adult Treatment Panel III, reclutati da cliniche di consulenza nutrizionale e case sanitarie del comune di Teheran, in Iran [61].

I criteri di inclusione dei pazienti selezionati sono stati: avere almeno tre componenti della MES, essere in una fascia di età compresa tra i 25 e i 70 anni e avere un indice di massa corporea compreso tra 25-35 kg/m^2, oltre che non aver usato insulina o altri farmaci per il diabete per il controllo della glicemia, non essere in gravidanza o in allattamento, non avere disturbi della ghiandola tiroidea, non aver usato farmaci bruciagrassi o dimagranti, multivitaminici o minerali, omega-3 e integratori a base di tè verde, nell'ultimo mese.

I soggetti sono stati successivamente randomizzati in due gruppi. Il primo ha ricevuto una GFD, all'interno della quale i pazienti hanno assunto meno di 2 grammi di glutine al giorno, mentre il secondo ha ricevuto una dieta regolare contenente glutine. A tutti i partecipanti è stato chiesto di non modificare le proprie abitudini di vita e l'assunzione di farmaci durante l'esperimento durato otto settimane.

Le caratteristiche antropometriche (altezza, peso, circonferenza della vita), i valori di pressione arteriosa, glicemia, insulina, colesterolo totale (HDL, trigliceridi e LDL) e insulino-resistenza sono stati misurati per tutti i partecipanti all'inizio e alla fine dello studio.

È stato stabilito il valore soglia $p=0,05$ per definire se i risultati trovati fossero influenzati da fattori casuali ($p \geq 0,05$) o se statisticamente significativi ($p \leq 0,05$) e quindi difficilmente spiegabili attraverso elementi casuali intercorsi tra l'inizio e la conclusione del trattamento.

Alla fine dell'esperimento i risultati hanno dimostrato che non ci sono state differenze significative nell'assunzione di energia e nell'apporto di nutrienti tra le due diete. Tuttavia, l'apporto energetico totale e l'assunzione di fibre erano leggermente diminuiti nel gruppo aderente alla GFD rispetto a quello di controllo. La perdita di peso, i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, insulina a digiuno, insulino-resistenza e di pressione arteriosa hanno subito modifiche in entrambi i gruppi, le quali, tuttavia, non erano statisticamente differenti tra loro. I valori medi della circonferenza della vita e dei trigliceridi plasmatici sono diminuiti significativamente ($p<0,03$) nel gruppo in GFD rispetto

all’altro gruppo. L’esclusione del glutine ha migliorato anche il controllo glicemico. Conseguentemente anche la glicemia a digiuno era significativamente più bassa in chi aveva aderito alla GFD rispetto a chi aveva seguito la dieta di controllo ($p<0.05$).

Per i benefici riscontrati nel gruppo dei pazienti aderenti alla GFD, la riduzione della circonferenza della vita, senza una significativa riduzione del peso corporeo, ha indicato una riduzione del volume delle cellule adipose e conseguentemente del tessuto adiposo periferico, in particolare nella zona addominale. Allo stesso motivo è stato attribuito anche il miglioramento della tolleranza al glucosio. L'ipertrofia degli adipociti, infatti, è uno dei principali fattori responsabili dello squilibrio dell'omeostasi del glucosio ed è probabile che gli approcci dietetici che limitano la loro espansione migliorino la resistenza all'insulina [62]. La significativa riduzione dei trigliceridi nel sangue è stata un risultato rilevante in quanto ha potuto contribuire a ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.

L'eliminazione di farina e cereali contenenti glutine, alimenti trasformati e prodotti a base di grano raffinato in coloro che avevano aderito alla GFD, potrebbe aver contribuito a questi risultati, nonostante studi precedenti avessero riportato che individui aderenti ad una GFD consumassero più carboidrati, zuccheri e grassi. In particolare essi hanno suggerito come un aumento nel consumo di lipidi da parte di chi seguiva questo modello dietetico, era causato dalla sostituzione di farine e cereali contenenti glutine, con alimenti ad alto tenore di grassi [63] [64]. È importante ribadire, tuttavia, come il presente studio abbia invece riportato un consumo simile di macronutrienti tra i due gruppi.

Il punto di forza dello studio è stato sicuramente la valutazione della conformità della dieta dei partecipanti attraverso incontri individuali settimanali tra pazienti e dietista.

Va comunque riportata una serie di importanti limitazioni. Prima di tutto, i pazienti non sono stati sottoposti a test specifici per il rilevamento dei disturbi correlati al glutine prima dell’inizio dell’analisi (celiachia, allergia al grano e sensibilità al glutine non celiaca), che quindi non si sono potuti escludere completamente. In secondo luogo, l'adesione dei soggetti alla GFD ha potuto essere valutata solo tramite intervista da parte di un dietista esperto ad ogni visita, in quanto non ci sono linee guida chiare e specifiche per valutare la conformità alla GFD da parte di un individuo. In terzo luogo, sono stati valutati solo gli effetti metabolici a breve termine di questa dieta nei soggetti con MES. Infine, come con la maggior parte degli studi clinici sugli interventi dietetici, dopo la randomizzazione dei partecipanti nei due gruppi, lo studio non è stato condotto in cieco.

Quello descritto è ancora uno studio preliminare per la valutazione della GFD a breve durata. Sarebbe dunque necessario un follow-up a lungo termine con un campione di dimensione maggiore per valutare gli effetti della restrizione del glutine sulle variabili metaboliche e sull'obesità negli individui non celiaci.

3.3. DIABETE DI TIPO 2

Nello studio pubblicato nel "*Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*" Miranda e colleghi si sono occupati di indagare il ruolo di una GFD in pazienti non celiaci con diabete di tipo 1 e in particolare l'effetto della dieta nella gestione dei sintomi dispeptici (dolore addominale, gonfiore, sazietà precoce, nausea e vomito) di cui spesso soffrono i soggetti con questa patologia [65].

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una patologia cronica, autoimmune, dipendente da un'alterazione del sistema immunitario, che comporta la distruzione delle cellule del pancreas, che producono insulina, chiamate cellule beta, riconosciute come estranee e conseguentemente attaccate da anticorpi prodotti dal nostro organismo.

La celiachia e il T1D sono contraddistinti da un elemento in comune, ovvero la presenza in entrambe le patologie dei geni HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nel soggetto malato. Questi non ne indicano la presenza vera e propria ma una predisposizione genetica che potrebbe in futuro portare alla manifestazione di una patologia, di entrambe o di nessuna delle due [66].

I pazienti T1D con concomitante celiachia beneficiano di una GFD, che migliora lo svuotamento gastrico (il passaggio del chimo dallo stomaco al duodeno) e l'infiammazione dell'intestino tenue. Tuttavia, non è noto se questo modello dietetico porti qualche beneficio nei pazienti con T1D senza malattia celiaca, presentanti sintomi di dispepsia o gastroparesi.

Sono stati arruolati 13 soggetti adulti con T1D, in cui è stata esclusa la malattia celiaca, affetti da disturbi del tratto gastrointestinale superiore (quali ad esempio bruciore e mal di stomaco, difficoltà di deglutizione, nausea e vomito). Essi sono stati istruiti ad aderire ad una rigorosa GFD per un periodo di 1 mese, sotto la supervisione di un dietista. I livelli glicemici sono stati monitorati per 2 settimane, all'inizio e alla fine dello studio. Sono stati utilizzati questionari per valutare i sintomi del tratto gastrointestinale superiore, la qualità generale della vita, l'ansia e la depressione. Sono stati raccolti campioni di sangue per valutare l'Hb1Ac. Esso è un parametro che misura l'emoglobina glicosilata nel sangue, il cui valore rispecchia le concentrazioni medie di glucosio nel sangue negli

ultimi 3 mesi. Infine, la scintigrafia e la videofluoroscopia sono state utilizzate per valutare lo svuotamento gastrico.

È stato stabilito il valore soglia p=0,05 per definire se i risultati trovati fossero influenzati da fattori casuali (p≥0,05) o se statisticamente significativi (p≤0,05).

Dopo un mese di GFD, i partecipanti con T1D hanno riportato un miglioramento significativo dei sintomi di nausea (p<0,05), ansia (p<0,01), depressione (p<0,05), della sensazione di pienezza (p<0,001) e gonfiore (p<0,0001). I disturbi legati alla dispepsia sono migliorati (p<0,01) nel 92% dei pazienti ed è stato riscontrato un incremento della qualità generale della vita (p<0,01). Non ci sono stati cambiamenti nello svuotamento gastrico, nel livello medio di glucosio e nei livelli di HbA1c. È interessante notare che, un anno dopo la fine dello studio, il 63,6% dei partecipanti ha continuato a seguire una GFD, in quanto questa aveva migliorato i loro sintomi gastrointestinali.

Concludendo, questo modello dietetico potrebbe quindi essere utilizzato come strumento terapeutico per i pazienti con T1D, anche in assenza di malattia celiaca, come evidenziato dagli autori dello studio.

Un'ulteriore ricerca di Vit Neuman e colleghi mirava a verificare se una GFD potesse rallentare il declino della capacità delle cellule beta del pancreas di secernere insulina, in risposta all'aumento della glicemia, nei bambini non celiaci con T1D di recente diagnosi [67].

In questo studio sono stati reclutati 45 bambini con nuova diagnosi di T1D. Nessuno dei soggetti aveva precedenti esperienze riguardanti una GFD. Essi sono stati suddivisi in due gruppi. Il gruppo di intervento (26 soggetti) ha iniziato con una GFD rigorosa, mentre quello di controllo (19 soggetti) ha continuato a seguire una dieta standard contenente glutine.

Lo studio ha previsto l'esecuzione di test di tolleranza al pasto misto (MMTT) eseguiti a 1, 6 e 12 mesi dal suo inizio. Questo test richiede di bere un ''pasto misto'' (in questo caso della farina liquida Guarantee Plus formulata negli Abbott Laboratories, a Zwolle nei Paesi Bassi) contenente proteine, carboidrati e grassi. L'obiettivo è quello di misurare la quantità di insulina prodotta dal pancreas in risposta al cibo ingerito. Tutti gli MMTT sono stati eseguiti dopo il digiuno notturno e i livelli di C-peptide (peptide che viene misurato dal sangue per valutare la capacità di produzione di insulina da parte delle cellule beta) e glicemia dei bambini sono stati misurati al basale e ogni 30 minuti fino a 150 minuti dopo il pasto misto.

Per ogni paziente sono state programmate visite a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio dello studio in cui sono stati raccolte informazioni riguardanti la dose giornaliera totale di insulina utilizzata (0,43 U/Kg/giorno di media per il primo gruppo rispetto a 0,57 U/Kg/giorno di media per il secondo), il peso corporeo, l'altezza e l'HbA1c dei soggetti. Prima dell'inizio del test questo valore era in media di 65,6 mmol/mol nel gruppo GFD e di 66,3 mmol/mol in quello di controllo. Questo parametro è fondamentale in quanto permette di determinare l'IDAAc, calcolato come HbA1c (%) più (quattro volte la dose di insulina [unità per chilogrammo per 24 ore]). Il suo valore ≤9 è stato quindi utilizzato come marcatore di remissione clinica parziale. La remissione clinica parziale del diabete è definita da un fabbisogno insulinico minore o uguale a 0,5 U/kg/giorno in concomitanza ad un valore di Hab1c inferiore o uguale al 7,5% (59 mmol/mol) [68].

Il C-peptide è diminuito più lentamente nel gruppo GFD rispetto a quello di controllo, passando mediamente da 303 pmol/L a 260 pmol/L nel primo e da 372 pmol/L a 207 pmol/L nel secondo, dopo il trattamento (p=0,59). Dopo 12 mesi, il gruppo di intervento aveva un HbA1c significativamente più basso dello 0,7% (P=0,02) rispetto al gruppo di controllo (6,2% contro 6,9%). Rispetto ai pazienti in dieta standard, quelli in GFD necessitavano, in media, di dosi di insulina inferiori di 0,25 U/kg/giorno (0,50 U/Kg/giorno contro 0,75 U/Kg/giorno; p=0,07). Inoltre in tre soggetti appartenenti a questo gruppo, la terapia insulinica ha potuto essere interrotta per 3, 6 e 10 mesi a causa della normoglicemia di lunga durata, che nel gruppo di controllo non è stata raggiunta da nessun paziente. Il marker di remissione clinica parziale IDAA1c era in media inferiore di 1,70 nel gruppo GFD rispetto al gruppo di controllo (8,20 rispetto a 9,90; p=0,01) dopo 12 mesi. A quel punto, il 71% dei bambini nel gruppo di intervento ha raggiunto una remissione clinica parziale, definita da IDAA1c ≤9, rispetto al 32% di quelli nel gruppo di controllo (p=0,03). I gruppi non differivano significativamente nel valore di glicemia media (7,7 mmol/L del gruppo GFD vs. 7,4 mmol/L del gruppo di controllo; p=0,69).

I risultati dello studio hanno indicato che una GFD può essere associata ad un ritmo più lento del declino della capacità delle cellule beta, a un migliore controllo metabolico e ad un periodo di remissione clinica parziale più lungo e più pronunciato. È stato osservato un tasso significativamente più lento di declino del C-peptide nel gruppo GFD alla fine del trattamento. La riduzione del tasso di declino del C-peptide è di grande importanza clinica perché suoi livelli più elevati sono associati a un migliore controllo glicemico [69]. Inoltre uno stretto controllo glicemico durante i primi anni

dopo l'insorgenza è noto per portare ad un migliore controllo metabolico a lungo termine e ad una minore prevalenza di complicanze del T1D [70] [71] [72] [73].

Sebbene di dimensioni ancora modeste, questo è il più grande studio pubblicato sull'influenza di una GFD istituita poco dopo l'insorgenza del T1D. Tuttavia, anch'esso presenta alcune limitazioni. Quello principale è la mancanza di randomizzazione. In secondo luogo, lo studio non ha raggiunto la dimensione del campione necessaria per poter arrivare a risultati certi e la sua durata potrebbe essere stata troppo breve per la valutazione dell'effetto a lungo termine della GFD sul decorso del T1D.

In conclusione, i dati mostrano che la GFD istituita subito dopo l'insorgenza del T1D potrebbe avere un beneficio clinico. È stata significativamente associata ad una migliore HbA1c e ad un prolungato periodo di remissione parziale. Tuttavia, l'ipotesi che porti ad un ritmo più lento della perdita di capacità residua delle cellule beta non può essere confermata completamente in quanto sarebbe necessario uno studio randomizzato e più ampio per poterla dimostrare.

3.4. MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Christine Schmucker e colleghi, nel loro lavoro pubblicato nel marzo 2020, hanno effettuato un'operazione di ricerca, selezione e raccolta di studi precedentemente pubblicati per poter riuscire a determinare gli effetti di una dieta a ridotto contenuto di glutine, o priva di glutine, sulla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nella popolazione generale [74].

Le malattie cardiovascolari sono un gruppo di patologie a carico del cuore e dei vasi sanguigni e comprendono eventi coronarici e cerebrovascolari acuti, quali ad esempio infarto del miocardio e ictus. Sono inoltre una delle principali cause di disabilità e la principale causa di morte in tutto il mondo. Per ridurre la mortalità e la morbilità, sono cruciali strategie di prevenzione tra cui, ad esempio, l'attività fisica regolare, il mantenimento di un peso sano, la riduzione dello stress e l'adesione ad una dieta ottimale.

Le ricerche sono state effettuate sui principali database scientifici (CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL e Web of Science) senza restrizioni linguistiche o relative allo stato della pubblicazione.

Sono stati presi in esame solo esperimenti randomizzati, con durata di 12 settimane o più, perché questo periodo di tempo sarebbe sufficiente per stimare i cambiamenti comportamentali dei

soggetti partecipanti al trattamento, l'effettiva aderenza ad esso e i potenziali cambiamenti nei partecipanti.

Le ricerche che hanno soddisfatto i criteri di inclusione descritti sono state uno studio controllato randomizzato (RCT) e tre studi di intervento non randomizzati (NRSI) che hanno riportato i risultati relativi alle malattie cardiovascolari di quattro grandi studi di coorte. Questi erano:

l'Health Professionals Follow-up Study (HPFS), il cui scopo era quello di valutare la relazione tra dieta e incidenza di malattie cardiache, cardiovascolari e il cancro nella popolazione americana.

I Nurses' Health Study I e II (NHS-I e NHS-II), ampie indagini svolte sulle infermiere statunitensi, per indagare i fattori di rischio per le principali malattie croniche nelle donne e l'ultimo, lo studio UK Biobank che ancora oggi indaga i contributi della predisposizione genetica e dell'esposizione ambientale allo sviluppo di malattie nella popolazione inglese.

I due NRSI (relativi ai tre studi di coorte, HPFS, NHS-I, NHS-II) sono stati condotti negli Stati Uniti. Il primo, realizzato da Lebwohl e colleghi, è iniziato nel 1986 e terminato nel 2010. Ha analizzato l'associazione tra l'assunzione abituale di glutine, il rischio di mortalità cardiovascolare e quello di infarto al miocardio fatale e non fatale [75].

Il secondo, eseguito da Zong e colleghi, ha avuto luogo tra il 1984 e il 2013. Ha studiato l'associazione tra l'assunzione abituale di glutine e il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 [76].

I due studi presentavano variazioni sia nel numero, che nel tipo di partecipanti reclutati, in quanto facevano parte di studi di coorte differenti tra loro: HPFS ha incluso 51.529 professionisti nell'ambito sanitario di sesso maschile di età compresa tra i 40 e i 75 anni; NHS-I ha arruolato 121.700 infermiere di età compresa tra i 30 e i 55 anni e NHS-II 116.671 infermiere di età compresa tra i 24 e i 44 anni. I partecipanti di tutte e tre le coorti (HPFS, NHS-I, NHS-II) sono stati seguiti per avere informazioni sulla loro dieta e per raccogliere altri dati relativi alla salute, comprese informazioni sul loro stile di vita e sulla loro storia clinica. La dieta dei partecipanti è stata valutata ogni 4 anni, fino alla fine dello studio, attraverso dei questionari di frequenza alimentare, nei quali è stata registrata la frequenza di consumo per ciascun alimento in riferimento all'anno precedente. Le risposte variavano da "mai" o "meno di una volta al mese" a "sei o più volte al giorno". Successivamente, tramite l'uso di tabelle nutrizionali, sono stati calcolati i nutrienti per ogni cibo consumato e anche la quantità di glutine assunta dai pazienti. Per quelli a cui è stata diagnosticata malattia coronarica, cancro o diabete durante il follow-up, il valore medio cumulativo di glutine assunto fino al momento della diagnosi è

stato riportato alla fine dello studio. 110.017 partecipanti (64.714 donne (NHS-I) e 45.303 uomini (HPFS)) sono stati analizzati per stimare l'incidenza di esiti cardiovascolari e 202.114 (160.206 donne (NHS-I, NHS-II) e 41.908 uomini (HPFS)) per stimare il rischio di diabete di tipo 2.

L'NRSI di Behrendt e colleghi si è basato sui dati della UK Biobank ed è stato avviato nel 2006 in Gran Bretagna. Lo studio ha esaminato l'associazione tra l'assunzione di glutine nella dieta e la mortalità per tutte le cause, nonché la mortalità cardiovascolare (compresa la mortalità per cardiopatia ischemica e per ictus) su 159.265 partecipanti per 4 anni (2006-2010). La valutazione comprendeva colloqui personali e misurazioni fisiche. I partecipanti durante il colloquio dovevano compilare un questionario relativo alle assunzioni dietetiche nelle 24 ore precedenti attraverso il quale veniva stimato il consumo di glutine [77].

L'RCT di Campagna e colleghi è stato condotto da novembre 2016 a marzo 2017 in Italia. In totale, sono stati inclusi 60 partecipanti sani in normopeso, di cui 30 sono stati randomizzati a una GFD e 30 a una dieta di controllo per 6 mesi. Sono stati registrati i fattori di rischio cardiovascolare (pressione sanguigna, livello di lipoproteine a bassa densità, indice di massa corporea) prima e dopo la dieta, valutando le eventuali differenze tra i due gruppi alla fine dello studio [78].

Lebwohl e colleghi hanno analizzato gli esiti della mortalità cardiovascolare e di 110.017 partecipanti, 2.286 (2,1%) sono deceduti a causa di infarto del miocardio mentre 4.243 (3,9%) sono stati colpiti da un infarto al miocardio non fatale. Gli autori hanno anche riportato i risultati di una analisi dose-risposta che combinava casi di infarto al miocardio non fatale e fatale con l'assunzione di glutine. La riduzione di quest'ultima a 5 g/giorno non ha mostrato alcuna associazione con questa patologia. Inoltre, anche quando sue assunzioni più alte (oltre i 10 g/giorno) sono state confrontate con dosi di riferimento più basse, (3,1g/giorno) non è stata notata alcuna associazione [75].

Zong e colleghi hanno riportato che su un totale di 202.114 partecipanti (79% donne), 15.947 (8,0%) hanno sviluppato il diabete di tipo 2. È stato indicato che una maggiore assunzione di glutine rispetto alla dose di riferimento di 3,1g/giorno abbassava il rischio di contrarre questa patologia [76].

Behrendt e colleghi hanno riportato che su un totale di 159.265 partecipanti, 1.078 (0,7%) sono deceduti a causa di diverse malattie cardiovascolari tra cui cardiopatia ischemica e ictus, mentre 6.259 (3,9%) sono deceduti per tutte le cause [77].

Campagna e colleghi hanno rilevato che non c'è stata alcuna differenza tra i due gruppi di studio per i fattori di rischio coronarico: pressione arteriosa diastolica, livelli di lipoproteine a bassa densità e

indice di massa corporea. Inoltre, non era chiaro se l'assunzione di glutine influenzasse la pressione arteriosa sistolica [78].

Nessuno degli studi ha riportato esiti sugli altri endpoint predefiniti (intervento coronarico percutaneo, angina, ictus, endoarterectomia carotidea e arteriopatia periferica).

I risultati osservati hanno sottolineato che non è chiaro se l'assunzione di glutine sia effettivamente associata ad un aumento di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e infarto al miocardio non fatale. Prove a bassa certezza hanno suggerito inoltre che una riduzione della sua assunzione sembrerebbe essere associata ad un leggero aumento dell'incidenza di diabete di tipo 2, un importante fattore di rischio cardiovascolare. Il glutine non è sembrato influenzare i valori di pressione arteriosa diastolica, di lipoproteine a bassa densità e di indice di massa corporea e non era chiaro se esso influisse sui valori di pressione arteriosa sistolica.

È fondamentale spiegare la ragione per cui si utilizzi il termine "prove a bassa certezza" quando si definiscono i risultati. Il declassamento della certezza è dovuto alla presenza di rischi di bias, che sono particolarmente elevati nei tre studi di NRSI analizzati. Questi costituiscono inoltre i loro principali limiti. Non sono state considerate variabili quali età, etnia, indice di massa corporea, attività fisica, abitudine al fumo, uso di multivitaminici, storia familiare di diabete, stato menopausale, uso di ormoni postmenopausali ed uso di contraccettivi orali. La maggior parte dei partecipanti agli NRSI erano professionisti sanitari statunitensi che avrebbero potuto, oltre che essere meglio istruiti sui rischi delle malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale, essere anche maggiormente attenti alla dieta. In questo modo l'applicabilità delle prove alla popolazione generale poteva essere limitata. Inoltre, poiché i principali alimenti contenenti glutine consumati negli Stati Uniti e nel Regno Unito sono a base di grano, generalizzare i risultati a popolazioni che lo assumono da altre fonti alimentari (come ad esempio la segale) sarebbe inappropriato. È stata valutata l'assunzione di glutine attraverso questionari di frequenza alimentare e successivamente calcolata utilizzando tabelle nutrizionali. Tuttavia, si trattava di una stima e non di un valore preciso, in quanto non è stato possibile stabilire se il glutine fosse presente in tracce negli altri alimenti consumati, il che avrebbe potuto influenzare la valutazione dei risultati. Infine, non essendoci stato un controllo costante del glutine consumato dai pazienti, è possibile che la sua assunzione non fosse rimasta costante per tutta la durata degli studi fino alla loro conclusione.

Nel complesso, a causa dei risultati limitati di queste revisioni, non è possibile fornire raccomandazioni pratiche riguardo al consumo di glutine. Sono necessari ulteriori studi che

approfondiscano la relazione tra una GFD e i rischi di malattie cardiovascolari per formulare raccomandazioni più precise e basate su evidenze più solide.

3.5. QUALITÀ NUTRIZIONALE

Per una dieta è fondamentale la capacità di fornirci la giusta quantità di macro e micronutrienti, entrambi indispensabili per la crescita e la regolazione del metabolismo del nostro organismo.

Con lo studio presentato di seguito, Amy Taetzsch e colleghi hanno analizzato i modelli alimentari gluten-free (GF) dimostrando come sia quelli autoselezionati che quelli raccomandati fossero meno nutrienti rispetto a quelli contenenti glutine (GC) [79].

Innanzitutto sono stati esaminati gli esempi dei menù salutari GC, basati sui principi delle Linee Guida Dietetiche pubblicate nel 2015 dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani e da quello dell'Agricoltura degli Stati Uniti, pubblicati in MyPlate. MyPlate è l'attuale guida nutrizionale pubblicata dal Center for Nutrition Policy and Promotion del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti e funge da raccomandazione basata sulle linee guida dietetiche per gli americani [80].

Sulla base di questi esempi sono stati selezionati sette menù di riferimento per un modello alimentare di 2000 calorie. Le loro composizioni nutritive di riferimento sono state successivamente calcolate utilizzando il database nazionale dei nutrienti del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti d'America.

Il confronto tra le due diete è stato possibile sostituendo gli alimenti GC dei modelli dietetici utilizzati, con i prodotti GF equivalenti, identificati da un dietista registrato. L'avena è stata inclusa nei menù privi di glutine equivalenti.

È stata quindi successivamente calcolata la composizione nutrizionale media giornaliera delle due tipologie di diete per trovare le eventuali differenze di energia totale, carboidrati, proteine, grassi totali, grassi saturi, fibre, vitamina A, C, E, folati, calcio, magnesio, potassio e sodio.

I risultati trovati hanno indicato che la versione della GFD di MyPlate era significativamente più bassa (valore soglia $p=0,05$) in proteine totali, vitamina E, acido folico, magnesio, potassio e sodio rispetto a quella GC. Inoltre, sono state osservate tendenze ad un minor contenuto di calcio ($p=0,08$) e ad un aumento del grasso totale ($p=0,06$) nel menù GF. Nessun altro confronto tra i nutrienti è stato statisticamente significativo.

Riguardo l'assunzione di fibre, l'analisi ha indicato un loro apporto simile tra le due diete solo quando all'interno della GFD venivano consumati cereali naturalmente privi di glutine, inclusa l'avena, la quale tuttavia è esclusa da questa tipologia di dieta. Se così non fosse la sua assunzione sarebbe considerevolmente inferiore, risultato coerente con studi precedenti su pazienti celiaci che ne riportavano un basso apporto [63] [81].

La limitazione importante dello studio è che ha trattato solamente di un confronto puramente teorico, ma non pratico, tra le due tipologie di diete. Ancora oggi purtroppo non sono stati condotti studi sulla composizione nutrizionale delle GFD in individui sani, ma solamente su soggetti con una diagnosi di celiachia o di intolleranza al glutine.

Anche altri studi suggeriscono che nei soggetti celiaci aderenti alla GFD, l'assunzione di macro e micronutrienti è comunemente alterata. Per quanto riguarda le vitamine, l'assunzione di folato, piridossina, vitamina B6 e vitamina B12 era ridotta nei pazienti con celiachia in GFD rispetto ai dati del Second German National Nutrition Survey (NVSII) e ai valori di riferimento DACH stabiliti dalle società di nutrizione di Germania, Austria e Svizzera [82]. L'NVSII è un'indagine nazionale tedesca che mirava a valutare il consumo di cibo e altri aspetti del comportamento nutrizionale di un campione rappresentativo della popolazione tedesca.

Shepherd e Gibson, studiando le inadeguatezze nutrizionali della GFD, hanno osservato che più di 1 paziente su 10 presentava un apporto inadeguato di minerali, in particolare magnesio, calcio in entrambi i sessi, zinco nei maschi e ferro nelle donne [81].

Martin e collaboratori hanno dimostrato che l'assunzione di micronutrienti, in particolare di magnesio e ferro, in pazienti adulti di sesso maschile e femminile, erano inferiori rispetto a quelli rilevati dall'NVSII e dai valori di riferimento DACH [82].

Uno studio condotto da Wild e colleghi, valutando un diario alimentare di 5 giorni di 93 pazienti affetti da celiachia, ha rilevato una carenza di minerali, in particolare ferro, magnesio, selenio, zinco e folati nelle donne, confrontando i dati ottenuti dalla loro analisi con quelli del National Diet and Nutrition Survey of Adults (studio che valuta la dieta, l'assunzione di nutrienti e lo stato nutrizionale della popolazione generale del Regno Unito) e del UK Women's Cohort Study (studio che investiga la relazione tra dieta e salute delle donne nel Regno Unito).

Negli uomini con celiachia invece, l'assunzione di magnesio e selenio non raggiungeva i livelli stabiliti dal "Reference Nutrient Intake" del Regno Unito [63].

Le carenze sopra riportate, com'è stato specificato, sono relative a pazienti celiaci ed è importante specificare che potrebbero non essere riportate da individui sani che decidono di intraprendere una GFD, in quanto legate alle conseguenze stesse della celiachia. La patologia infatti, come spiegato nel capitolo 2, provoca un assorbimento compromesso e un'infiammazione intestinale cronica che limita l'assorbimento dei micronutrienti [8].

Tuttavia, in questo contesto, è importante sottolineare che alcune carenze nutrizionali possono persistere, anche a distanza di anni dall'inizio di una GFD, nei pazienti in cui è stata ripristinata la funzionalità della mucosa intestinale. Ciò suggerisce che questi deficit nutrizionali potrebbero essere una caratteristica intrinseca della dieta stessa.

Mariani e colleghi hanno riportato infatti carenze di ferro e calcio in studi su pazienti aderenti ad una GFD a lungo termine [83].

Hallert e collaboratori hanno anche osservato un minore apporto di vitamina B12 e folati nella metà dei soggetti celiaci aderenti ad una GFD da 10 anni rispetto al gruppo di quelli su una dieta di controllo [84].

L'ipotesi di una scarsa qualità nutrizionale di questa dieta trova ulteriore conferma nella carenza di fibre talvolta riscontrata sia alla diagnosi, che durante la GFD. Alla diagnosi, è correlata al malassorbimento dovuto all'atrofia dei villi intestinali, mentre, durante la dieta è sicuramente correlata alla scarsa qualità dei prodotti GF e, naturalmente, all'evitamento di diversi tipi di alimenti naturalmente ricchi di fibre che questa dieta comporta (es. cereali).

Il prodotto GF è solitamente realizzato con amidi e/o farine raffinate. Durante il processo produttivo, in particolare il processo di raffinazione, lo strato esterno dei grani viene rimosso lasciando la parte interna amidacea. Com'è noto, lo strato esterno contiene la maggior parte della fibra quindi il processo di raffinazione è correlato ad una sua diminuzione [85].

Per valutare i macronutrienti forniti dalla GFD, Nancy e colleghi hanno progettato uno studio in cui 98 soggetti con celiachia (età 10-23 anni) sono stati abbinati per età, sesso e indice di massa corporea con 98 partecipanti non celiaci. Il primo gruppo ha seguito una GFD (casi) mentre il secondo una dieta contenete glutine (controllo). È stata quindi valutata l'assunzione di cibo, energia e nutrienti per entrambi i gruppi. Nonostante non vi fossero differenze significative nel consumo di carboidrati tra casi e controlli, i soggetti celiaci consumavano quantità maggiori di zuccheri aggiunti e minori

quantità di amido. Oltre a ciò la loro dieta era più ricca di grassi totali e proteine (carne, pesce e uova) [86].

Gli studi che hanno evidenziato la scarsa qualità nutrizionale della GFD trovano riscontro nella composizione degli alimenti privi di glutine.

Infatti, Myhrstad e colleghi con un loro studio hanno indagato la qualità nutrizionale di 423 prodotti GF confrontandoli con 337 equivalenti GC disponibili nel mercato norvegese [87].

Durante l'autunno 2019 è stato sviluppato un database contenente informazioni sul contenuto di nutrienti, tra cui energia, grassi totali, grassi saturi, proteine, carboidrati, zuccheri, fibre e sale dei prodotti con e senza glutine di cinque negozi alimentari nell'area di Oslo e Viken. Se disponibile, è stato registrato anche il contenuto di grassi mono e polinsaturi. Per ogni prodotto GF, ne è stato selezionato uno GC, che corrispondesse maggiormente alla tipologia e all'uso previsto dal primo.

I prodotti selezionati sono stati successivamente classificati in 11 diverse categorie alimentari: pane, pane croccante, alimenti a base di cereali per la colazioni, farina, mix di farine, mix per dolci, pasta, prodotti per la cena (zuppe e salse), pizza, torte e snack.

Lo studio ha mostrato che gli alimenti GF, rispetto a quelli equivalenti GC, contengono meno proteine e fibre e più carboidrati, grassi saturi e sale. I risultati non sono casuali e sono in linea con ricerche simili condotte in altri paesi [88] [89].

Nel presente studio, il contenuto di fibre era inferiore in tutti i prodotti GF e in particolare nelle categorie cereali per la colazione, pane croccante e pasta rispetto a quelli simili GC.

È stata osservata anche una quantità proteica inferiore in tutto il GF rispetto agli alimenti simili GC e ciò era evidente nella maggior parte delle categorie, ad eccezione di quelle corrispondenti a cereali per la colazione, farina e dolci. Questo indica che il glutine influisce molto sul contenuto proteico complessivo nei cibi che lo contengono. I principali alimenti che contribuiscono all'assunzione di proteine nella dieta (carne, pesce, uova e latticini) sono naturalmente privi di glutine e il contenuto proteico inferiore nei prodotti GF potrebbe quindi non destare preoccupazione per quanto riguarda un apporto adeguato di questo macronutriente. Tuttavia, coloro che, oltre ad essere limitati ad una GFD, seguono uno stile di vita vegano, potrebbero essere a rischio di un'assunzione proteica inadeguata. Il contenuto di carboidrati era superiore nei prodotti GF in tutte le categorie eccetto quelle di torte e snack. Anche quello dei grassi saturi era più alto in

tutto il GF rispetto alla controparte GC. Ciò può essere causato da differenze nel contenuto di grassi degli ingredienti GF utilizzati o dall'aggiunta di grassi, soprattutto saturi, per migliorare la consistenza del cibo [90]. Complessivamente i cibi GF contenevano più sale rispetto a quelli di riferimento GC, in particolare nelle categorie pane, cereali per la colazione, farine e nei prodotti per la cena.

Per concludere, anche i prezzi dei prodotti GF erano del 113% più costosi rispetto a quelli GC comparabili. Essi avevano un prezzo più alto rispetto agli alimenti GC in tutte le categorie ad eccezione delle torte, dal 46 al 443%. Le maggiori differenze di prezzo sono state identificate nelle categorie mix di farine e farina, dove i prodotti GF costavano rispettivamente il 421 e il 443% in più rispetto a quelli simili GC.

3.6. ASSUNZIONE DI METALLI PESANTI

Studi recenti hanno rilevato concentrazioni più elevate di metalli pesanti (in particolare arsenico e mercurio) in campioni di sangue e urine appartenenti a soggetti che seguivano una GFD rispetto alle persone che invece aderivano ad una dieta classica [91].

Il motivo va probabilmente ricercato nel fatto che chi segue una GFD tende a consumare prodotti GF dove i cereali sono sostituiti dal riso o da prodotti a base di riso. Questo cereale è in grado di accumulare maggiormente le sostanze tossiche arsenico, mercurio, cadmio e piombo, che sono tra le "dieci sostanze chimiche di maggiore preoccupazione per la salute pubblica" dichiarate dall'OMS [92]. La loro concentrazione è massima nella crusca, che viene rimossa per ottenere il riso bianco da quello integrale che conseguentemente ha maggiore probabilità di contenere metalli pesanti [93].

L'arsenico inorganico è un grave problema per la salute umana in molti paesi dove è presente in alte concentrazioni nelle acque sotterranee. Più di 100 milioni di persone soffrono di varie forme di cancro, lesioni cutanee ed effetti neurologici legate ad una sua elevata esposizione [94].

Riso e prodotti a base di riso sono stati segnalati con elevate concentrazioni di arsenico inorganico in molti studi, in parte superiori alle normative stabilite dalla Commissione Europea [95].

Gli impatti sono particolarmente drammatici durante la gravidanza e la prima infanzia e sia neonati che bambini costituiscono la sottopopolazione più vulnerabile agli effetti tossici, anche a basse dosi,

di questo metallo. Proprio per questo motivo è sempre sconsigliato nutrire i lattanti esclusivamente con questo cereale, soprattutto se non affetti da intolleranze [96].

Il grano, il mais e l'avena accumulano l'arsenico in quantità molto inferiori rispetto al riso e dunque i prodotti a base di questi cereali mostrano concentrazioni inferiori di questa sostanza [97].

A conferma di ciò, diversi studi hanno analizzato i prodotti GF per determinare il loro contenuto di arsenico. I campioni di alimenti senza riso, principalmente a base di mais, erano quasi privi di esso, mentre quelli che lo contenevano, come pane e pasta, ne mostravano le più alte concentrazioni [98]. Risultati analoghi sono stati trovati anche nell'analisi di prodotti senza glutine per i bambini [99].

È presto detto che con la crescente popolarità della GFD, ed essendo il riso il più comune sostituto del grano utilizzato da chi la segue, il problema dell'arsenico sta diventando sempre più presente tra chi decide di aderire a questa dieta.

Il valore di riferimento HBM-I per la quantità di arsenico presente nelle urine è fissato a 15 µg/L [100]. Il valore HBM-I rappresenta la concentrazione di una sostanza nel materiale biologico umano al di sotto della quale, secondo le conoscenze e il giudizio della Human Biomonitoring Commission, non vi è alcun rischio di effetti nocivi per la salute e, di conseguenza, non è necessario intervenire.

Raehsler e colleghi hanno analizzato i campioni di sangue e urina di 32 pazienti su una GFD, utilizzando i dati rappresentativi del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) raccolti dal 2009 al 2012, confrontandone i risultati con i dati di 3901 individui assumenti glutine.

L'arsenico urinario totale medio nei soggetti in una GFD era pari a 15,15 µg/L ed era quindi superiore dell'80% rispetto ai soggetti che non lo erano, aventi una media di 8,38 µg/L [101].

In un recente studio Bulka e il suo team hanno ottenuto i dati di NHANES raccolti tra il 2009 e il 2014. Le concentrazioni di metalli pesanti nel sangue e nelle urine di persone che erano in GFD (auto-riferite, n=73) sono state confrontate con quelle di individui che consumavano regolarmente alimenti con il glutine (n=7.398). La concentrazione urinaria totale di arsenico era significativamente più alta nel primo gruppo, con un aumento del 55% (12,1 µg/L contro 7,8 µg/L) [102].

Il mercurio è presente ovunque nell'ambiente, è considerato un inquinante e quindi altamente tossico per l'uomo. Una sua esposizione avviene principalmente attraverso le otturazioni dentali in amalgama e tramite pesci e molluschi dove è presente in forma organica definita

metilmercurio. Una volta assorbito nel corpo, il metilmercurio si accumula nel cervello e può attraversare la placenta e la barriera emato-encefalica.

I bambini non ancora nati rappresentano il gruppo più vulnerabile alla sua esposizione e le donne incinte, possono danneggiare i loro feti senza sviluppare sintomi propri [103]. L'esposizione al metilmercurio nell'utero materno costituisce un rischio di gravi danni allo sviluppo neurologico del feto, con conseguente compromissione del linguaggio, della memoria, delle capacità motorie e cognitive [104].

Sebbene la principale fonte alimentare di metilmercurio sia il pesce, anche l'impatto del riso è stato riconosciuto negli ultimi anni e in uno studio su una dieta cinese il suo contributo sull'assunzione totale di questo metallo era del 96% in quattro località nella provincia del Guizhou in Cina [105] [106].

Il valore di riferimento HBM-I per la quantità di mercurio presente nelle urine è fissato a 5 µg/L [107].

Raehsler e colleghi hanno rilevato che il mercurio totale nel sangue era superiore del 47% nei soggetti in GFD (1,37 µg/L) rispetto a quelli che consumavano abitualmente glutine (0,93 µg/L) [101].

Bulka e il suo team hanno osservato che la quantità totale di mercurio nel sangue era superiore del 60% nelle persone che hanno riferito di essere in GFD (1,3 µg/L) rispetto a quelle che non lo erano (0,8 µg/L) [102].

Sebbene le concentrazioni riportate di questo metallo fossero significativamente più elevate nelle persone in GFD, ciò non significava che questi risultati fossero effettivamente clinicamente rilevanti. Le quantità misurate di mercurio nel sangue erano infatti inferiori rispetto al livello raccomandato.

Il cadmio è associato a tumori ai polmoni, ai reni, al fegato e alla prostata [108] e si è dimostrato nefrotossico [109]. Il riso può contribuire alla sua assunzione come mostrato dalla rivista tedesca per i consumatori Ökotest [110].

Raehlser e colleghi hanno osservato che le quantità di cadmio nel sangue erano più elevate del 25% (0,42 µg/L) in persone in GFD rispetto a quelle in una dieta regolare (0,34 µg/L). Il livello di HBM-I per il cadmio nel sangue è fissato a 1,0 µg/L per gli adulti e 0,5 µg/L per i bambini, quindi le

concentrazioni misurate in questo studio erano ancora all'interno dell'intervallo di sicurezza [101] [107].

Il piombo si accumula nel fegato, nei reni, nelle ossa e influisce negativamente sul sistema cardiovascolare e nervoso, anche a basse dosi. È particolarmente dannoso per le donne incinte, i neonati e i bambini, nei quali un aumento delle concentrazioni ematiche è associato a un QI inferiore e a effetti avversi sullo sviluppo neurologico [111] [112]. Le conseguenze degli elevati valori di questo metallo riportate nei soggetti con GFD da Raehsler e colleghi non sono chiare. Sebbene la concentrazione misurata di 1,42 µg/L delle persone in GFD sia aumentata rispetto alle persone che non la seguivano (1,13 µg/L), non è stato previsto un effetto negativo sulla salute umana in quanto il valore di riferimento è di 35 µg/L, come affermato dall'US Centers for Disease Control and Prevention, importante organismo di controllo sulla sanità pubblica degli Stati Uniti d'America [101] [113].

Per concludere dunque, possiamo affermare che alcuni degli effetti avversi associati a una GFD sono dovuti ai prodotti senza glutine appositamente progettati disponibili sul mercato. Quest'ultimi infatti, se a base di riso, possono portare ad un aumento dell'assunzione di metalli pesanti. È però molto importante ricordare che la correlazione non implica necessariamente una relazione di causalità diretta. Ulteriori studi sono dunque necessari per confermare questa ipotesi.

3.7. PRESTAZIONI ATLETICHE

Con il passare del tempo la GFD è diventata sempre più popolare anche negli atleti non celiaci (NCA).

Le ragioni principali dovute ad una sua adesione sono sicuramente la sensibilità al glutine non celiaca diagnosticata clinicamente o in modo autonomo dall'atleta, il quale percepisce i tipici sintomi intestinali ed extraintestinali caratteristici della patologia; la convinzione che l'assenza di glutine sia più salutare o che l'eliminazione di esso possa diminuire l'infiammazione gastrointestinale e la dispepsia [114]; infine, che essa porti ad un miglioramento della prestazione, della salute e ad una maggiore motivazione durante l'allenamento [115].

Tuttavia, è giusto mettere in luce anche alcuni dei potenziali aspetti negativi che circondano l'adesione ad una GFD negli NCA. Questi possono includere: la natura restrittiva della dieta; il rischio di non assumere il giusto quantitativo di nutrienti; maggiori difficoltà nell'ottenere cibo ottimale all'estero per l'atleta itinerante e infine il loro aumento del costo [116] [27].

Su questo tema è importante riportare due sondaggi fatti ad atleti che danno una panoramica concreta sulla loro adesione a questa tipologia di dieta.

Fritscher e colleghi hanno intervistato 279 ciclisti, i quali hanno indicato che la GFD è la dieta "speciale" più popolare in questo gruppo. Sebbene soltanto circa il 12% degli intervistati fosse celiaco, il 43% ha riferito di aver seguito una GFD e l'84% di questo gruppo ha riportato come l'allontanamento da essa avesse creato sintomi dannosi per l'allenamento [115].

Il secondo, svolto da Lis e colleghi, è stato un ampio studio in cui atleti sono stati reclutati per completare un sondaggio online basato su questionari [117].

Lo scopo di quest'ultimi è stato quello di determinare i dati demografici degli sportivi (età, sesso, sport, livello di competizione), il livello di adesione ad una potenziale/ipotetica GFD, il tasso di insorgenza di eventuali sintomi gastrointestinali e infine la salute e le percezioni delle prestazioni atletiche in relazione a questa dieta.

L'analisi è stata condotta su 910 soggetti (femmine=528, maschi=377, nessun genere selezionato=5), di età compresa tra i 18 e i 50 anni. Essi praticavano sport di diverse categorie (attività di resistenza, potenza, ad intermittenza, nuoto e attività che rientrano nel macro-gruppo del fitness) e a diversi livelli competitivi (ricreativo, provinciale, nazionale, internazionale e mondiale).

Il 59% degli sportivi ha seguito una GFD meno del 50% delle volte (GFD<50), quindi la seguiva sporadicamente (pochi giorni al mese) o 1-2 settimane prima della gara.

Il 41,2% (n=375) degli atleti ha seguito una GFD più del 50% delle volte (GFD>50). Di questi, il 50% ha aderito ad essa per il 90-100% delle volte, il 7,5% per il 75-89% e il 42,5% per il 50-74% del tempo.

Gli sportivi nella GFD>50 erano principalmente atleti di sport di resistenza, partecipanti ad attività a livello ricreativo con un'età compresa tra i 31 e i 40 anni.

I risultati del sondaggio hanno evidenziato che la decisione di aderire ad una GFD spesso non è stata presa sulla base di raccomandazioni cliniche, ma è stata una scelta personale degli atleti, motivata dalla presenza di problemi legati all'assunzione di glutine (57%). Altre ragioni che hanno spinto gli sportivi a seguire una GFD includevano la percezione di una riduzione del disagio gastrointestinale, una riduzione dell'infiammazione e un miglioramento delle prestazioni fisiche. Si tratta comunque di benefici alla salute che sono stati percepiti ma non confermati e data la natura restrittiva di questa dieta e gli effetti sconosciuti dovuti ad una sua aderenza a lungo termine negli atleti, gli autori hanno

sottolineato che ulteriori ricerche in questo settore sono essenziali, in particolare sarebbe di fondamentale importanza valutare gli effetti sui parametri relativi alle prestazioni fisiche e alla salute dell'organismo.

3.8. SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

Numerosi studi hanno valutato sia l'esposizione al glutine che i benefici clinici dell'implementazione di una GFD in pazienti con la sindrome dell'intestino irritabile (IBS).

La IBS è un comune disturbo gastrointestinale. I sintomi includono dolore addominale, gonfiore, costipazione e/o diarrea. Dal 10 al 20% della popolazione adulta soffre di questa condizione, che è due volte più frequente tra le donne [118]. Sebbene la IBS sia comune, la sua causa rimane poco conosciuta e i trattamenti comprendono l'uso di farmaci, l'assunzione di fibre, probiotici, modifiche dietetiche e allo stile di vita che mirano alla riduzione dei sintomi.

Biesiekierski e colleghi hanno dimostrato che l'ingestione di glutine è stata associata a disturbi sia gastrointestinali che non gastrointestinali in 34 pazienti con IBS senza malattia celiaca. Essi sono stati randomizzati a ricevere una dieta con o senza glutine per 6 settimane e sono stati monitorati sintomi, marcatori biologici (anticorpi anti-transglutaminasi tissutale, anti-endomisio e anti-gliadina, lattoferrina fecale, proteina C-reattiva), permeabilità e lesioni intestinali e attivazione del sistema immunitario. Il 68% dei pazienti nel gruppo che assumeva glutine ha riportato un controllo inadeguato dei sintomi della IBS rispetto al 40% nel gruppo della GFD. Inoltre, i soggetti che assumevano glutine erano significativamente peggiori per sintomi generali, dolore intestinale, gonfiore e stanchezza già entro la prima settimana. È importante sottolineare come dall'inizio alla fine dello studio nei pazienti non siano stati rilevati cambiamenti significativi nei marcatori biologici, nella permeabilità e nell'infiammazione intestinale che offrissero una spiegazione per il peggioramento dei disturbi causati dal glutine. Gli autori hanno quindi concluso spiegando come fosse proprio quest'ultimo ad essere il fattore scatenante dei sintomi intestinali e della stanchezza [119].

Vazquez-Roque e colleghi hanno riportato gli effetti di uno studio randomizzato di 4 settimane di una GFD (23 partecipanti) rispetto a una dieta contenente glutine (23 partecipanti) sulla funzionalità intestinale quotidiana, sul transito intestinale, sulla permeabilità della mucosa e sulla produzione di citochine da parte del sistema immunitario nei pazienti che soffrivano di sindrome dell'intestino irritabile con forte presenza di diarrea (IBS-D). In questi era stata precedentemente esclusa la

celiachia attraverso la ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio. È stata fatta inoltre, su un campione di sangue da loro prelevato, la tipizzazione degli HLA per la ricerca di HLA-DQ2 E HLA-DQ8. Questi aplotipi sono stati trovati in 11 individui che aderivano alla GFD e in 11 che aderivano alla GCD.

I risultati hanno mostrato che i pazienti aderenti alla dieta contenente glutine avevano più movimenti peristaltici intestinali al giorno, una maggiore permeabilità intestinale e maggiori livelli di citochine infiammatorie rispetto a quelli in GFD. Non è stato riscontrato invece alcun effetto sul transito intestinale. È stato inoltre osservato che gli effetti avversi del glutine erano più elevati nei pazienti positivi a HLA-DQ2/8. Una sua esposizione in questi soggetti causava una risposta immunitaria adattativa che provocava sia una maggiore infiammazione, che una maggiore alterazioni della permeabilità intestinale [120].

3.9. FIBROMIALGIA

Slim e colleghi hanno riportato i risultati di una GFD applicata al trattamento della fibromialgia. In questo studio randomizzato, 75 pazienti con fibromialgia che presentavano disturbi gastrointestinali o extraintestinali correlati all'ingestione di glutine, sono stati suddivisi in due gruppi. Uno ha ricevuto una GFD mentre l'altro una dieta ipocalorica (≤1500 kcal/giorno) per 24 settimane. Entrambe hanno portato ad un miglioramento dei sintomi legati alla sensibilità al glutine e alla fibromialgia. Tuttavia, è importante specificare, come non siano state osservate differenze significative tra i due gruppi di pazienti in termini di cambiamenti nei sintomi. Gli effetti benefici sono persistiti durante tutto il periodo di studio dalla durata di 6 mesi [121].

3.10. DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo dello sviluppo neurologico caratterizzato da deficit persistenti nella comunicazione e nell'interazione sociale, nonché da modelli di comportamento e attività ristrette e ripetitive. L'ASD è molto comune e colpisce 1 bambino su 59 negli Stati Uniti, secondo le stime più recenti dei Centers for Disease Control and Prevention degli USA [122]. Il 28% dei genitori di soggetti nel registro dei pazienti dell'Autism Treatment Network (rete di ospedali, medici, ricercatori e famiglie in 17 sedi negli Stati Uniti e in Canada che lavorano per sviluppare l'approccio più efficace all'assistenza medica per bambini e adolescenti affetti da autismo) ha riferito di utilizzare terapie di medicina complementare e alternativa, inclusi integratori alimentari e diete restrittive. Il 17% utilizzava diete speciali, di cui circa la metà erano prive di glutine

[123]. L'uso di questo modello dietetico nell'ASD deriva dall'ipotesi che il comportamento autistico sia causato dal passaggio di glutine e caseina, inadeguatamente metabolizzati dall'intestino, al flusso sanguigno e al sistema nervoso centrale, portando a un eccesso di molecole ad attività oppioide simile che interferiscono anche con la trasmissione del segnale nervoso [124] [125].

Uno studio iniziale del 1991, che ha posto sette bambini con ASD su una GFD per 6 mesi, senza un gruppo di controllo, non ha trovato alcuna connessione tra glutine e autismo [126]. Più recentemente, uno studio controllato randomizzato su 80 bambini con ASD ha rilevato una diminuzione dei sintomi gastrointestinali e un piccolo miglioramento del comportamento stereotipato e della comunicazione tra i bambini nel gruppo GFD [127]. Tuttavia, come con molti degli studi dietetici sull'ASD, il comportamento e i sintomi sono stati valutati da genitori che non erano all'oscuro dell'intervento.

3.11. MALATTIE PSICHIATRICHE

Un possibile legame tra l'ingestione di glutine e lo sviluppo di malattie psichiatriche interessa i ricercatori da oltre mezzo secolo. La relazione tra glutine e schizofrenia, un disturbo cerebrale caratterizzato da allucinazioni, deliri, discorsi e comportamenti disorganizzati, è stata studiata già durante la seconda guerra mondiale quando Dohan F.C. aveva osservato una diminuzione dei primi ricoveri per schizofrenia nelle donne direttamente proporzionale alla riduzione del consumo di grano [128].

Un altro studio, condotto da Dohan F.C. e colleghi ha assegnato in modo casuale 102 pazienti maschi ricoverati con schizofrenia a una dieta senza cereali e senza latte (CFMF) o ad una ad alto contenuto di cereali (HC) in modo non cieco. Dopo 7 giorni, il 62% dei partecipanti in CFMF ha avuto miglioramenti significativi, rispetto al 36% di quelli in HC [129] e dopo 90 giorni, il 37% dei pazienti nel gruppo in CFMF è stato dimesso dall'ospedale, rispetto al 16% nel gruppo in HC [128]. In uno studio crossover in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 14 settimane, 14 pazienti ricoverati con schizofrenia hanno mostrato un miglioramento quando trattati con farmaci antipsicotici e una dieta CFMF. Questo progresso terapeutico si è interrotto quando il glutine è stato reintrodotto per poi riprendere quando è stato nuovamente rimosso dalla dieta [130]. Va precisato, tuttavia, che i risultati di ricerche successive sono stati contrastanti o negativi [131] [132] [133]. Inoltre, le revisioni recenti hanno concluso che non ci sono evidenze sufficienti per stabilire una

relazione tra schizofrenia, celiachia e l'effetto della restrizione del glutine sui sintomi di questa patologia [134] [135].

Anche la relazione tra glutine e depressione è stata molto studiata sebbene la stragrande maggioranza degli studi sia stata condotta su pazienti con malattia celiaca. Uno studio crossover in cieco su 22 soggetti con IBS, in cui è stata esclusa la malattia celiaca, ha rilevato che l'ingestione di glutine è stata associata ad un maggior grado di depressione rispetto ad una GFD [136]. Un risultato simile è stato trovato in un altro studio crossover in cieco che ha coinvolto 61 soggetti con sensibilità al glutine non celiaca [137]. Sebbene questi studi suggeriscano che una GFD possa essere utile per i pazienti con depressione in assenza di malattia celiaca, potrebbero non essere generalizzabili poiché sono stati entrambi condotti in soggetti che si erano autoidentificati come sensibili al glutine.

CONCLUSIONE

Negli ultimi anni la dieta senza glutine (GFD) si è ampiamente diffusa nella popolazione generale grazie a campagne di marketing, social media, social network, atleti e celebrità che hanno fortemente contribuito ad aumentarne la popolarità.

Questa dieta finora rimane l'unico vero trattamento efficace e sicuro per tutte le patologie legate al consumo di glutine (celiachia, allergia al grano, sensibilità al glutine non celiaca) e un numero sempre maggiore di persone senza queste entità cliniche decidono di aderirvi nonostante la loro reale conoscenza relativa alle implicazioni di questa sostanza sulla salute sia ancora limitata.

Sebbene venga definita una ricerca preliminare dagli autori stessi, Mehdi Ehteshami e colleghi, nel loro studio della durata di 8 settimane, hanno indicato che la GFD ha migliorato alcuni fattori chiave (circonferenza della vita, trigliceridi plasmatici e glicemia a digiuno) della sindrome metabolica. Tuttavia, per giungere a conclusioni definitive, sono necessari interventi di durata più lunga e su campioni di dimensioni maggiori che valutino gli effetti della restrizione del glutine sulle variabili metaboliche e sull'obesità negli individui non celiaci.

Mentre in uno studio pubblicato sul "*Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*" Miranda e colleghi concludono dicendo come l'uso di una GFD su pazienti affetti da T1D possa essere uno strumento terapeutico efficace, Vit Neuman e colleghi spiegano che nonostante questa dieta, istituita nei bambini subito dopo l'insorgenza del T1D, possa portare ad un beneficio clinico, rallentando il declino della funzionalità delle cellule beta del pancreas, sia necessario condurre uno studio ampio e randomizzato per poter confermare pienamente questa ipotesi.

Secondo Christine Schmucker e colleghi, la relazione tra il glutine e i principali fattori di rischio delle malattie cardiovascolari non è ancora chiara, pertanto non è possibile formulare raccomandazioni pratiche riguardanti il suo consumo. Gli autori suggeriscono la necessità di condurre uno studio randomizzato che confronti una dieta a ridotto contenuto di glutine con una dieta abituale valutando un'ampia gamma di esiti (es. mortalità cardiovascolare, per tutte le cause, infarto al miocardio, angina, ictus…) nella popolazione generale.

Pur essendo stata dimostrata una carenza di macro e micronutrienti nella GFD, tali risultati sono emersi principalmente da studi condotti su pazienti con diagnosi di celiachia o di intolleranza al glutine. Pertanto, sarebbe importante valutare se queste carenze si estendano anche agli individui sani che scelgono di aderire a questa dieta.

I prodotti GF, rispetto agli equivalenti GC, sono caratterizzati da un minor contenuto proteico e di fibre e da uno maggiore di carboidrati, grassi saturi e sale. Sarà dunque necessario un notevole impegno da parte dei tecnologi alimentari, dei nutrizionisti e dell'industria alimentare, nel produrre alimenti GF di maggiore qualità al fine di migliorare la salute di chi decidesse di aderire a questa dieta.

Chi segue una GFD tende a consumare prodotti GF a base di riso. Questo cereale è in grado di accumulare maggiori quantità di metalli pesanti che vengono rilevate in concentrazioni superiori negli individui che aderiscono a questo regime alimentare. Il rapporto di causalità non è ancora stato rilevato, così come l'impatto sulla salute meriterebbe maggiori approfondimenti. Indipendentemente dal fatto che una GFD venga prescritta o meno dal medico è importante consumare una grande varietà di alimenti per limitare l'assunzione di queste sostanze attraverso i prodotti GF.

La decisione di aderire ad una GFD da parte degli atleti non celiaci è spesso una scelta personale motivata da una riduzione del disagio gastrointestinale, dell'infiammazione e da un miglioramento delle prestazioni atletiche. Tuttavia non sono state effettuate analisi sui parametri relativi alle prestazioni fisiche e alla salute dell'organismo che possano confermare o smentire le loro percezioni.

La sindrome dell'intestino irritabile è migliorata nei pazienti in GFD rispetto a quelli in una dieta regolare. Effetti contrastanti sono stati trovati nel rapporto tra il glutine e altre patologie quali la schizofrenia, la fibromialgia e il disturbo dello spettro autistico e necessitano di ulteriori studi. Le stesse conclusioni valgono anche per le malattie psichiatriche, anche se risultati positivi sono stati riscontrati dall'associazione tra GFD e depressione.

Concludendo, è possibile affermare come la GFD sia sicuramente necessaria per i pazienti che soffrono di patologie legate al glutine. Tuttavia, per coloro che non rientrano in questa categoria, risulta ancora difficile stabilire se possano ottenere un reale beneficio a lungo termine adottando questa dieta, in quanto le conoscenze attuali non sono ancora sufficienti per raccomandarla come una scelta alimentare efficace e sicura.

BIBLIOGRAFIA

(1) Greco L. From the neolithic revolution to gluten intolerance: benefits and problems associated with the cultivation of wheat. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1997. 24, 14-17.

(2) Shewry, P. R., Tatham, A. S., Forde, J., Kreis, M., Miflin, B. J. The classification and nomenclature of wheat gluten proteins: a reassessment. Journal of cereal science. 1986. 4, 97-106.

(3) Copping, A. M. The history of the nutrition society. Proceedings of the Nutrition Society. 1978. 37, 105-139.

(4) Karim, M. B. The green revolution. An international bibliography. 1986.

(5) Kennedy, G., Nantel, G., Shetty, P. Globalization of food systems in developing countries: impact on food security and nutrition. 2004.

(6) Enghiad, A., Ufer, D., Countryman, A. M., Thilmany, D. D. An overview of global wheat market fundamentals in an era of climate concerns. International Journal of Agronomy. 2017.

(7) Tiwari, H. Wheat Gluten Market: Global Industry Analysis 2014–2018 and Opportunity Assessment 2019–2029. Future Market Insights. 2020.

(8) Kagnoff, M. F. Overview and pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology. 2005. 128, S10-S18.

(9) Davidson, L. S. P., Fountain, J. R. Incidence of the sprue syndrome. British medical journal. 1950. 1, 1157.

(10) Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., Murray, L., Metzger, M., Gasparin, M., Bravi, E., Mäki, M. & the members of the Coeliac EU Cluster, Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project, Annals of medicine. 2010. 42, 587-595.

(11) Van der Windt, D. A., Jellema, P., Mulder, C. J., Kneepkens, C. F., van der Horst, H. E. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. Jama. 2010. 303, 1738-1746.

(12) Di Sabatino A., Vanoli, A., Giuffrida, P., Luinetti, O., Solcia, E., Corazza, G. R. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. Autoimmunity reviews. 2012. 11, 746-753.

(13) Leffler, D. A., Schuppan, D. Update on serologic testing in celiac disease. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2010. 105, 2520-2524.

(14) Kanthi, Y., Persley, K. M. Endomysial and Related Antibodies. Encyclopedia of Gastroenterology. 2004. 681-682.

(15) Carlsson, A., Agardh, D., Borulf, S., Grodzinsky, E., Axelsson, I., Ivarsson, S. A. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. Scandinavian journal of gastroenterology, 2006. 41, 553-558.

(16) Cronin, C. C., Shanahan, F. Why is celiac disease so common in Ireland?. Perspectives in biology and medicine. 2001. 44, 342-352.

(17) Rostami, K., Bold, J., Parr, A., Johnson, M. W. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. Nutrients. 2017. 9, 846.

(18) Gorgitano, M. T., Sodano, V. Gluten-free products: From dietary necessity to premium price extraction tool. Nutrients. 2019. 11, 1997.

(19) Zysk, W., Głąbska, D., Guzek, D. Role of Front-of-Package Gluten-Free Product Labeling in a Pair-Matched Study in Women with and without Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. Nutrients. 2019. 11, 398.

(20) Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., Newrick, L., Sanders, D. S. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. European journal of gastroenterology & hepatology. 2014. 26, 33-39.

(21) Unalp-Arida, A., Ruhl, C. E., Brantner, T. L., Everhart, J. E., Murray, J. A. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. Mayo Clinic Proceedings. 2017. 92, 30-38.

(22) Brenan M. Most Americans Try to Eat Locally Grown Food. https://news.gallup.com/poll/240515/americans-try-eat-locally-grown-foods.aspx.

(23) The Hartman Group. Health + Wellness 2017 Report. https://www.hartman-group.com/acumenPdfs/gluten-free-9_13_18.pdf.

(24) Hartman Group, Inc. The Hartman Group's Health & Wellness 2015 and Organic & Natural 2014 Reports. 2015.

(25) Nielsen, N. V. We are what we eat: Healthy eating trends around the world. The Nielsen Company. Retrieved July, 1. 2015.

(26) Stevens, L., Rashid, M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. Canadian journal of dietetic practice and research. 2008. 69, 147-150.

(27) Research and Markets. Global Gluten-Free Food Market (2018–2023) Report. Research and Markets: Dublin, Ireland, 2019. 2019.

(28) Mumolo, M. G., Rettura, F., Melissari, S., Costa, F., Ricchiuti, A., Ceccarelli, L., de Bortoli, N., Marchi, S., Bellini, M. Is gluten the only culprit for non-celiac gluten/wheat sensitivity?. Nutrients. 2020. 12, 3785.

(29) Shewry, P. R., Halford, N. G., Belton, P. S., Tatham, A. S. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences. 2002. 357, 133-142.

(30) Stern, M., Ciclitira, P. J., van Eckert, R., Feighery, C., Janssen, F. W., Méndez, E., Mothes, T., Troncone, R., Wieser, H. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2001. 13, 741-747.

(31) Hausch, F., Shan, L., Santiago, N. A., Gray, G. M., Khosla, C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2002. 283, G996-G1003.

(32) Catassi, C., Bai, J. C., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., Castillejo, G., Ciacci, C., Cristofori, F., Dolinsek, J., Francavilla, R., Elli, L., Green, P., Holtmeier, W., Koehler, P., Koletzko, S., Meinhold, C., Sanders, D., Schumann, M., Schuppan, D., Ullrich, R., Vecsei, A., Volta, U., Zevallos, V., Sapone, A., Fasano, A. A. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013. 5, 3839-3853.

(33) Inomata, N. Wheat allergy. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009. 9, 238-243.

(34) Buscarini, E., Conte, D., Cannizzaro, R., Bazzoli, F., De Boni, M., Delle Fave, G., Farinat, F., Ravelli, P., Testoni, P. A., Lisiero, M., Spolaore, P. White paper of Italian Gastroenterology: delivery of services

for digestive diseases in Italy: weaknesses and strengths. Digestive and Liver Disease. 2014. 46, 579-589.

(35) Shewry, P. R., Tatham, A. S., Kasarda, D. D. Cereal proteins and coeliac disease. Coeliac disease. 1992. 305, 348.

(36) Molberg, Ø., Solheim flÆte, N., Jensen, T., Lundin, K. E., Arentz-Hansen, H., Anderson, O. D., Uhlen, A. C., Sollid, L. M. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. Gastroenterology. 2003. 125, 337-344.

(37) Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G. M., Sollid, L. M., Khosla, C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002. 297, 2275-2279.

(38) Leonard, M. M., Serena, G., Sturgeon, C., Fasano, A. Genetics and celiac disease: the importance of screening. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2015. 9, 209-215.

(39) Lundin, K. E., Sollid, L. M., Qvigstad, E., Markussen, G., Gjertsen, H. A., Ek, J., Thorsby, E. T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis-or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. Journal of immunology. 1990. 145, 136-139.

(40) Molberg, Ø., Mcadam, S. N., Körner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L., Fugger, L., Scott, H., Norén, O., Roepstorff, P., Lundin, K. E. A., Sjöström, H., Sollid, L. M. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nature medicine. 1998. 4, 713-717.

(41) Nilsen, E. M., Jahnsen, F. L., Lundin, K. E., Johansen, F. E., Fausa, O., Sollid, L. M., Jahnsen, J., Scott, H., Brandtzaeg, P. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. Gastroenterology. 1998. 115, 551-563.

(42) Hüe, S., Mention, J. J., Monteiro, R. C., Zhang, S., Cellier, C., Schmitz, J., Verkarre, V., Fodil, N., Bahram, S., Cerf-Bensussan, N., Caillat-Zucman, S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. Immunity. 2004. 21, 367-377.

(43) Meresse, B., Chen, Z., Ciszewski, C., Tretiakova, M., Bhagat, G., Krausz, T. N., Raulet, D. H., Lanier, L. L., Groh, V., Spies, T., Rbert, E. C., Green, P. H., Jabri, B. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. Immunity. 2004. 21, 357-366.

(44) Maiuri, L., Ciacci, C., Auricchio, S., Brown, V., Quaratino, S., Londei, M. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. Gastroenterology. 2000. 119, 996-1006.

(45) Matricardi, P. M., Bockelbrink, A., Beyer, K., Keil, T., Niggemann, B., Grüber, C., Wahn, U., Lau, S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. Clinical & Experimental Allergy. 2008. 38, 493-500.

(46) Keet, C. A., Matsui, E. C., Dhillon, G., Lenehan, P., Paterakis, M., Wood, R. A. The natural history of wheat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2009. 102, 410-415.

(47) Anvari, S., Miller, J., Yeh, C. Y., Davis, C. M. IgE-mediated food allergy. Clinical reviews in allergy & immunology. 2009. 57, 244-260.

(48) Ricci, G., Andreozzi, L., Cipriani, F., Giannetti, A., Gallucci, M., Caffarelli, C. Wheat allergy in children: a comprehensive update. Medicina. 2019. 55, 400.

(49) Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., Roncoroni, L., Bardella, M. T. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World journal of gastroenterology: WJG. 2015. 21, 7110.

(50) Scherf, K. A., Brockow, K., Biedermann, T., Koehler, P., Wieser, H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clinical & Experimental Allergy. 2016. 46, 10-20.

(51) Tatham, A. S., Shewry, P. R. Allergens to wheat and related cereals. Clinical & Experimental Allergy. 2008. 38, 1712-1726.

(52) Salcedo, G., Quirce, S., Diaz-Perales, A. 1 Wheat Allergens Associated With Baker's Asthma. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2011. 21, 81.

(53) Xu, Y. Y., Jiang, N. N., Wen, L. P., Li, H., Yin, J. Wheat allergy in patients with recurrent urticaria. World Allergy Organization Journal. 2019. 12, 100013.

(54) Zuidmeer, L., Goldhahn, K., Rona, R. J., Gislason, D., Madsen, C., Summers, C., Sodergren, E., Dahlstrom, J., Lindner, T., Sigurdardottir, S. T., McBride, D., Keil, T. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008. 121, 1210-1218.

(55) Catassi, C., Alaedini, A., Bojarski, C., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., De Magistris, L., Dieterich, W., Di Liberto, D., Elli, L., Fasano, A., Hadjivassiliou, M., Kurien, M., Lionetti, E., Mulder, C. J., Rostami, K., Sapone, A., Scherf, K., Shuppan, D., Trott, N., Volta, U., Zevallos, V., Zopf, Y., Sanders, D. S. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): an update. Nutrients. 2017. 9, 1268.

(56) Volta, U., Bardella, M. T., Calabrò, A., Troncone, R., Corazza, G. R., & Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC medicine. 2014. 12, 1-8.

(57) Cooper, B. T., Holmes, G. K., Ferguson, R., Thompson, R. A., Allan, R. N., Cooke, W. T. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. Gastroenterology. 1981. 81, 192-194.

(58) Healthy Diet. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet.

(59) Expert Panel on Detection, Evaluation. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001. 285, 2486.

(60) Lebovitz, H. E. Type 2 diabetes mellitus—current therapies and the emergence of surgical options. Nature Reviews Endocrinology. 2011. 7, 408-419.

(61) Ehteshami, M., Shakerhosseini, R., Sedaghat, F., Hedayati, M., Eini-Zinab, H., Hekmatdoost, A. The effect of gluten free diet on components of metabolic syndrome: a randomized clinical trial. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018. 19, 2979.

(62) Soares, F. L. P., de Oliveira Matoso, R., Teixeira, L. G., Menezes, Z., Pereira, S. S., Alves, A. C., Batista, N. V., de Faria, A. M. C., Cara, D. C., Ferreira, A. V. M., Alvarez-Leite, J. I. Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. the Journal of nutritional Biochemistry. 2013. 24, 1105-1111.

(63) Wild, D., Robins, G. G., Burley, V. J., Howdle, P. D. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010. 32, 573-581.

(64) García-Manzanares, Á., Lucendo, A. J., González-Castillo, S., Moreno-Fernández, J. Resolution of metabolic syndrome after following a gluten free diet in an adult woman diagnosed with celiac disease. World journal of gastrointestinal pathophysiology. 2011. 2, 49.

(65) Miranda, P. M., Rueda, G. H., Seiler, C., Pinto-Sanchez, M. I., Bercik, P. A34 GLUTEN-FREE DIET IMPROVES DYSPEPTIC SYMPTOMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES IN WHOM CELIAC DISEASE WAS EXCLUDED. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 2022. 5, 40-41.

(66) Tollefsen, S., Arentz-Hansen, H., Fleckenstein, B., Molberg, Ø., Ráki, M., Kwok, W. W., Jung, G., Lundin, K. E. A., Sollid, L. M. HLA-DQ2 and-DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. The Journal of clinical investigation, 2006. 116, 2226-2236.

(67) Neuman, V., Pruhova, S., Kulich, M., Kolouskova, S., Vosahlo, J., Romanova, M., Petruzelkova, L., Obermannova, B., Funda, D. P., Cinek, O., Sumnik, Z. Gluten-free diet in children with recent-onset type 1 diabetes: A 12-month intervention trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020. 22, 866-872.

(68) Mortensen, H. B., Hougaard, P., Swift, P., Hansen, L., Holl, R. W., Hoey, H., Bjoerndalen, H., de Beaufort, C., Chiarelli, F., Danne, T., Schoenle, E. J., Åman, J. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes care. 2009. 32, 1384-1390.

(69) Buckingham, B., Cheng, P., Beck, R. W., Kollman, C., Ruedy, K. J., Weinzimer, S. A., Slover, R., Bremer, A. A., Fuqua, J. & Tamborlane. W. for the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) and Type 1 Diabetes TrialNet Study Groups. CGM-measured glucose values have a strong correlation with C-peptide, HbA1c and IDAAC, but do poorly in predicting C-peptide levels in the two years following onset of diabetes. Diabetologia. 2015. 58 1167-1174.

(70) Madsbad, S., Alberti, K. G., Binder, C., Burrin, J. M., Faber, O. K., Krarup, T., Regeur, L. Role of residual insulin secretion in protecting against ketoacidosis in insulin-dependent diabetes. Br Med J. 1979. 2, 1257-1259.

(71) Sørensen, J. S., Johannesen, J., Pociot, F., Kristensen, K., Thomsen, J., Hertel, N. T., Kjaersgaard, P., Brorsson, C., Birkebaek, N. H. & the Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Residual β-cell function 3–6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. Diabetes Care. 2013. 36, 3454-3459.

(72) Steffes, M. W., Sibley, S., Jackson, M., Thomas, W. β-Cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes care. 2003. 26, 832-836.

(73) Luppi, P., Cifarelli, V., Wahren, J. C-peptide and long-term complications of diabetes. Pediatric diabetes. 2011. 12, 276-292.

(74) Schmucker, C., Eisele-Metzger, A., Meerpohl, J. J., Lehane, C., de Gaudry, D. K., Lohner, S., Schwingshackl, L. Effects of a gluten-reduced or gluten-free diet for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022. 2.

(75) Lebwohl, B., Cao, Y., Zong, G., Hu, F. B., Green, P. H., Neugut, A. I., Rimm, E. B., Sampson, L., Dougherty, L. W., Giovanucci, E., Willet, W. C., Sun, Q., Chan, A. T. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. Bmj. 2017. 357.

(76) Zong, G., Lebwohl, B., Hu, F. B., Sampson, L., Dougherty, L. W., Willett, W. C., Chan, A. T., Sun, Q. Gluten intake and risk of type 2 diabetes in three large prospective cohort studies of US men and women. Diabetologia. 2018. 61, 2164-2173.

(77) Behrendt, I., Fasshauer, M., Eichner, G. Gluten intake and metabolic health: conflicting findings from the UK Biobank. European Journal of Nutrition. 2021. 60, 1547-1559.

(78) Campagna, G., Tatangelo, R., La Fratta, I., Rizzuto, A., Ballerini, P., Cocco, D., Savi, S., Rotunno, A., Rotunno, P. F., Speranza, L., Franceschelli, S., Grilli, A., Pesce, M. Insights in the evaluation of gluten dietary avoidance in healthy subjects. Journal of the American College of Nutrition. 2020. 39, 178-186.

(79) Taetzsch, A., Das, S. K., Brown, C., Krauss, A., Silver, R. E., Roberts, S. B. Are gluten-free diets more nutritious? An evaluation of self-selected and recommended gluten-free and gluten-containing dietary patterns. Nutrients. 2018. 10, 1881.

(80) US Department for Agriculture. MyPlate. https://www.myplate.gov.

(81) Shepherd, S. J., Gibson, P. R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2013. 26, 349-358.

(82) Martin, J., Geisel, T., Maresch, C., Krieger, K., Stein, J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. Digestion. 2013. 87, 240-246.

(83) Mariani, P., Viti, M. G., Montouri, M., La Vecchia, A., Cipolletta, E., Calvani, L., Bonamico, M. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease?. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1998. 27, 519-523.

(84) Hallert, C., Grant, C., Grehn, S., Grännö, C., Hultén, S., Midhagen, G., Ström, M., Svensson, H., Valdimarsson, T. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2002. 16, 1333-1339.

(85) Penagini, F., Dilillo, D., Meneghin, F., Mameli, C., Fabiano, V., Zuccotti, G. V. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. Nutrients. 2013. 5, 4553-4565.

(86) Babio, N., Alcázar, M., Castillejo, G., Recasens, M., Martínez-Cerezo, F., Gutiérrez-Pensado, V., Masip, G., Vaqué, C., Vila-Martí, A., Torres-Moreno, M., Sánchez, E., Salas-Salvadó, J. Patients with celiac disease reported higher consumption of added sugar and total fat than healthy individuals. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017. 64, 63-69.

(87) Myhrstad, M. C., Slydahl, M., Hellmann, M., Garnweidner-Holme, L., Lundin, K. E., Henriksen, C., Telle-Hansen, V. H. Nutritional quality and costs of gluten-free products: a case-control study of food products on the Norwegian marked. Food & nutrition research. 2021. 65.

(88) Jamieson, J. A., Weir, M., Gougeon, L. Canadian packaged gluten-free foods are less nutritious than their regular gluten-containing counterparts. PeerJ. 2018. 6, e5875.

(89) Fry, L., Madden, A. M., Fallaize, R. An investigation into the nutritional composition and cost of gluten-free versus regular food products in the UK. Journal of human nutrition and dietetics. 2018. 31, 108-120.

(90) El Khoury, D., Balfour-Ducharme, S., Joye, I. J. A review on the gluten-free diet: Technological and nutritional challenges. Nutrients. 2018. 10, 1410.

(91) Wünsche, J., Lambert, C., Gola, U., Biesalski, H. K. Consumption of gluten free products increases heavy metal intake. NFS journal. 2018. 12, 11-15.

(92) World Health Organization. Ten chemicals of major public health concern. https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern.

(93) Sohn, E. Contamination: The toxic side of rice. Nature. 2014. 514, S62-S63.

(94) World Health Organization, Arsenic: Fact sheet. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/arsenic.

(95) Williams, P. N., Price, A. H., Raab, A., Hossain, S. A., Feldmann, J., Meharg, A. A. Variation in arsenic speciation and concentration in paddy rice related to dietary exposure. Environmental science & technology. 2005. 39, 5531-5540.

(96) EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. EFSA panel on contaminants in the food chain (CONTAM). EFSA Journal. 2009. 7, 1351.

(97) Williams, P. N., Villada, A., Deacon, C., Raab, A., Figuerola, J., Green, A. J., Feldmann, J., Meharg, A. A. Greatly enhanced arsenic shoot assimilation in rice leads to elevated grain levels compared to wheat and barley. Environmental science & technology. 2007. 41, 6854-6859.

(98) Munera-Picazo, S., Burló, F., Carbonell-Barrachina, Á. A. Arsenic speciation in rice-based food for adults with celiac disease. Food Additives & Contaminants: Part A. 2014. 31, 1358-1366.

(99) Munera-Picazo, S., Ramírez-Gandolfo, A., Burló, F., Carbonell-Barrachina, Á. A. Inorganic and total arsenic contents in rice-based foods for children with celiac disease. Journal of food science. 2014. 79, T122-T128.

(100) https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/4031/dokumente/tab._referenzwerte_-_metalle_30._september_2019_aktualisiert.pdf.

(101) Raehsler, S. L., Marietta, E. V., Murray, J. A. Accumulation of heavy metals in people on a gluten-free diet. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018. 16, 244-251.

(102) Bulka, C. M., Davis, M. A., Karagas, M. R., Ahsan, H., Argos, M. The unintended consequences of a gluten-free diet. Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2017. 28, e24.

(103) EFSA Panel on contaminants in the food chain (CONTAM), scientific opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methyl mercury in food. EFSA J. 2012. 10, 2985.

(104) Shamlaye, C. F., Marsh, D. O., Myers, G. J., Cox, C., Davidson, P. W., Choisy, O., Cernichiari, E., Choi, A., Tanner, M. A., Clarkson, T. W. The Seychelles child development study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: background and demographics. Neurotoxicology. 1995. 16, 597-612.

(105) Zhang, H., Feng, X., Larssen, T., Qiu, G., Vogt, R. D. In inland China, rice, rather than fish, is the major pathway for methylmercury exposure. Environmental health perspectives. 2010. 118, 1183-1188.

(106) Qiu, G., Feng, X., Li, P., Wang, S., Li, G., Shang, L., Fu, X. Methylmercury accumulation in rice (Oryza sativa L.) grown at abandoned mercury mines in Guizhou, China. Journal of agricultural and food chemistry. 2008. 56, 2465-2468.

(107) https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Sonstiges/Paed._Allergologie_3-13_Umwelt.pdf.

(108) International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres and dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012.

(109) Huff, J., Lunn, R. M., Waalkes, M. P., Tomatis, L., Infante, P. F. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. International journal of occupational and environmental health. 2007. 13, 202-212.

(110) Verpufft Ökotest. Krebserregendes Arsen in Snacks für Kleinkinder. Ökotest. 2016. 89-95.

(111) EFSA, Scientific Opinion on Lead in Food: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2013.

(112) Hartwig, A., Jahnke, G. Metalle und ihre Verbindungen als Kontaminanten in Lebensmitteln. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2017. 60, 715-721.

(113) Centers for Disease Control and Prevention, CDC - Lead - Blood Lead Level Value.

(114) Harris, M. M., Meyer, N. Go gluten-free: diets for athletes and active people. ACSM's Health & Fitness Journal. 2013. 17, 22-26.

(115) Fritscher, K., Harris, M., Meyer, N. Survey of Gluten-free diet and its effects on performance amongst cyclists. Proceedings of the ACSM. 2012.

(116) Saturni, L., Ferretti, G., Bacchetti, T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. Nutrients. 2010. 2, 00016-00034.

(117) Lis, D. M., Stellingwerff, T., Shing, C. M., Ahuja, K. D., Fell, J. W. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. International journal of sport nutrition and exercise metabolism. 2015. 25, 37-45.

(118) Müller-Lissner, S. A., Bollani, S., Brummer, R. J., Coremans, G., Dapoigny, M., Marshall, J. K., Muris, L. W. M., Wolthuis, A. O., Pace, F., Rodrigo, L., Stockbrügger, R., Vatn, M. H. Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America. Digestion. 2001. 64, 200-204.

(119) Biesiekierski, J. R., Newnham, E. D., Irving, P. M., Barrett, J. S., Haines, M., Doecke, J. D., Shepherd, S. J., Muir, J. G., Gibson, P. R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2011. 106, 508-514.

(120) Vazquez–Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J. A., Marietta, E., O'Neill, J., Carlson, P., Lamsam, J., Janzow, D., Eckert, D., Burton, D., Zinsmeister, A. R. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology. 2013. 144, 903-911.

(121) Slim, M., Calandre, E. P., Garcia-Leiva, J. M., Rico-Villademoros, F., Molina-Barea, R., Rodriguez-Lopez, C. M., Morillas-Arques, P. The Effects of a gluten-free diet versus a hypocaloric diet among patients with fibromyalgia experiencing gluten sensitivity–like symptoms. Journal of clinical gastroenterology. 2017. 51, 500-507.

(122) Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodn, W., Rosenberg, C. R., White, T., Durkin, M. S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp,

M., Lee, L., Harrington, R., Lopez, M., Fitzgerald, R. T., Hewitt, A., Pettygrove, S., Constantino, J. N., Vehorn, A., Shenouda, J., Hall-Lande, J., Braun, K. V. N. Dowling, N. F. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. MMWR Surveillance Summaries. 2018, 67, 1.

(123) Perrin, J. M., Coury, D. L., Hyman, S. L., Cole, L., Reynolds, A. M., Clemons, T. Complementary and alternative medicine use in a large pediatric autism sample. Pediatrics. 2012. 130, S77-S82.

(124) Reichelt, K. L. Gluten-free diet in infantile autism. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 1991. 111, 1286-1287.

(125) Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A. M., Seim, A., Reichelt, K. L., Todd, L., Carr, K., Hooper, M. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. Frontiers in Human Neuroscience. 2012. 6, 344.

(126) Sponheim, E. Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, NY raekke. 1991. 111, 704-707.

(127) Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A., Ostadrahimi, A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World Journal of Pediatrics. 2016. 12, 436-442.

(128) Dohan, F. C. Wheat" consumption" and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. American Journal of Clinical Nutrition. 1966. 18, 7-10.

(129) Dohan, F. C., Grasberger, J. C., Lowell, F. M., Johnston, H. T., Arbegast, A. W. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk-and cereal-free diet. The British Journal of Psychiatry. 1969. 115, 595-596.

(130) Singh, M. M., Kay, S. R. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. Science. 1976. 191, 401-402.

(131) Rice, J. R., Ham, C. H., Gore, W. E. Another look at gluten in schizophrenia. The American Journal of Psychiatry. 1978.

(132) Storms, L. H., Clopton, J. M., Wright, C. Effects of gluten on schizophrenics. Archives of General Psychiatry. 1982. 39, 323-327.

(133) Osborne, M., Crayton, J. W., Javaid, J., Davis, J. M. Lack of effect of a gluten-free diet on neuroleptic blood levels in schizophrenic patients. Biological psychiatry. 1982.

(134) Ergün, C., Urhan, M., Ayer, A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause?. Nutritional Neuroscience. 2018. 21, 455-466.

(135) Brietzke, E., Cerqueira, R. O., Mansur, R. B., McIntyre, R. S. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018. 84, 368-375.

(136) Peters, S. L., Biesiekierski, J. R., Yelland, G. W., Muir, J. G., Gibson, P. R. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity–an exploratory clinical study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014. 39, 1104-1112.

(137) Di Sabatino, A., Volta, U., Salvatore, C., Biancheri, P., Caio, G., De Giorgio, R., Di Stefano, M., Corazza, G. R. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015. 13, 1604-1612.