

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

**CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
Presidente Prof.ssa Valérie Tikhonoff**

TESI DI LAUREA

**Celiachia, allergia al grano, sensibilità al glutine
non celiaca: la valutazione nutrizionale nella
dieta senza glutine**

Relatrice

Dott.ssa Alice Toniolo

Laureanda

Alessia Dal Bello

Anno accademico 2021-2022

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
1 GLUTEN RELATED DISORDERS (GRDs).....	5
1.1 Il glutine.....	5
1.2 Definizione gluten related disorders (GRDs).....	7
1.3 Epidemiologia.....	12
1.4 Celiachia (CD).....	15
1.4.1 Eziopatogenesi.....	15
1.4.2 Sintomatologia.....	17
1.4.3 Diagnosi.....	19
1.5 Allergia al grano (WA).....	21
1.5.1 Eziopatogenesi.....	22
1.5.2 Sintomatologia.....	24
1.5.3 Diagnosi.....	25
1.6 Sensibilità al glutine non celiaca (NCGS).....	26
1.6.1 Eziopatogenesi.....	27
1.6.2 Sintomatologia.....	28
1.6.3 Diagnosi	29
1.7 Dieta senza glutine (GFD).....	31
1.7.1 La GFD come terapia.....	32
1.7.2 Le criticità nutrizionali.....	34
1.7.3 I prodotti dietetici specifici.....	35
1.7.4 L'impatto psicologico.....	36
1.7.5 Il modello mediterraneo applicato alla GFD.....	37
2 LO STUDIO.....	39
2.1 Descrizione e obiettivi.....	39
2.2 Materiali e metodi.....	40
2.2.1 Popolazione.....	40
2.2.2 Strumenti.....	40
2.2.2.1 Diario alimentare.....	41
2.2.2.2 Questionario PREDIMED.....	42

2.2.2.3	Questionario su abitudini alimentari e socialità.....	43
2.2.2.4	Software Gedip Solution.....	44
2.2.3	Procedimento.....	44
2.3	Risultati.....	46
2.3.1	Risultati diario alimentare.....	47
2.3.2	Risultati questionario PREDIMED.....	49
2.3.3	Risultati questionario abitudini alimentari e socialità.....	50
2.4	Discussione.....	55
2.5	Conclusione	59
3	ALLEGATI.....	61
4	BIBLIOGRAFIA.....	71
5	RINGRAZIAMENTI.....	77

ABSTRACT

Introduzione/scopo dello studio: la dieta senza glutine (GFD) costituisce ad oggi il trattamento cardine di gluten related disorders (celiachia, allergia al grano, non celiac gluten sensitivity) ed è spesso caratterizzata da limitazioni nutrizionali e/o sociali.

Lo studio considera pazienti con tali patologie e lo scopo è valutarne gli apporti nutrizionali a T0 e T1, l'adesione alla dieta mediterranea e la gestione della GFD in termini di impatto psicologico, convivialità e consumo di prodotti dietetici specifici.

Materiali e metodi: lo studio ha previsto un diario alimentare quali/quantitativo di 5 giorni, questionario PREDIMED, indagine su prodotti GF e socialità.

Risultati: sono stati osservati 33 pazienti, 26 femmine e 7 maschi, 11 affetti da WA (3 M 8 F), 5 da CD (2 M 3 F) e 17 NCGS (2 M 15 F). Nella quasi totalità dei casi l'apporto energetico, glucidi e fibre è scarso, mentre quello proteico è maggiormente adeguato rispetto ai fabbisogni del singolo (69% T0, 60% T1); il 100% non soddisfa il fabbisogno di calcio. Prevale una media aderenza al modello mediterraneo con punteggio di 6.

Seguire la GFD risulta da abbastanza a molto difficile per 80% dei pazienti: il 90% trova difficoltà a partecipare ad eventi sociali e l'85% a reperire alternative GF in viaggio.

Discussioni/conclusioni: dalla nostra casistica emerge come le patologie che beneficiano di GFD siano più diffuse nella popolazione femminile, specie la NCGS, e come seguire la GFD possa impattare sugli apporti nutrizionali nonché sulla qualità di vita. Ulteriori studi saranno necessari per confermare tali dati preliminari e valutare inoltre gli aspetti psicosociali.

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale della presente tesi consiste nella valutazione da un punto di vista quantitativo e qualitativo della dieta di esclusione del glutine in pazienti affetti da allergia al grano (WA), celiachia (CD) e sensibilità al glutine non celiaca (NCGS). Tali patologie sono raggruppate sotto la denominazione di gluten related disorders (GRDs, patologie correlate al glutine), poiché l'esposizione al glutine è alla base della manifestazione dei sintomi, principalmente di tipo gastrointestinale (1).

I meccanismi da cui scaturiscono le reazioni al glutine differiscono nelle tre patologie: l'allergia al grano è caratterizzata da una risposta di tipo immunitario mediata da anticorpi IgE; la celiachia, invece, in quanto patologia autoimmune, vede coinvolti anticorpi sierologici, quali gli anti transglutaminasi e gli anti endomisio; nella NCGS, essendo una patologia di più recente diffusione, non vi è ancora la definizione precisa della modalità in cui si manifestano i sintomi tipici (1).

Nonostante le differenze, un punto comune nella terapia di queste patologie è l'aderenza alla dieta senza glutine (*gluten free diet*, GFD): questo tipo di dieta esclude come fonti amidacee tutti i cereali che contengono glutine e i prodotti che ne derivano, sostituendoli con quelli che ne sono naturalmente prive (2,3).

Tuttavia, se da un lato la GFD consente un notevole miglioramento della sintomatologia delle GRDs, in particolare delle manifestazioni gastrointestinali e delle alterazioni della mucosa intestinale, dall'altro può essere causa di carenze nutrizionali se non opportunamente bilanciata (3,4). Infatti, numerosi studi riportano che i soggetti che seguono una GFD presentano generalmente un ridotto apporto di fibre e di micronutrienti, a fronte di un aumentato apporto di zuccheri semplici e di acidi grassi saturi e/o idrogenati: ciò è attribuibile all'esclusione di diversi alimenti ma anche al consumo di prodotti dietetici formulati per sostituire gli analoghi con glutine, soprattutto panificati e prodotti da forno, che spesso presentano un profilo nutrizionale non equilibrato (3). Infine, questo tipo di dieta richiede un'aderenza costante, risultando così una limitazione dal punto di vista psicologico e sociale del paziente (3).

Nello studio su cui si sviluppa questa tesi, sono stati valutati gli aspetti nutrizionali della dieta di esclusione e le abitudini alimentari dei pazienti coinvolti, confrontandoli in due momenti diversi, prima e dopo la consulenza dietistica, per verificarne l'eventuale ruolo migliorativo. Si è valutata anche l'aderenza alla dieta mediterranea secondo

questionario PREDIMED (5) e anche la gestione della GFD in termini di impatto psicologico, convivialità e consumo di prodotti dietetici specifici, tramite questionario ad hoc.

La tesi è organizzata in due capitoli. Nel primo capitolo sono descritte le tre patologie considerate, definendone i meccanismi alla base, le metodiche diagnostiche e il modo in cui possono inficiare sullo stato di salute dell'individuo. È approfondito inoltre il valore terapeutico della GFD e l'importanza di bilanciarne correttamente i nutrienti, anche secondo i principi della dieta mediterranea.

Nel secondo capitolo è esposto lo studio pilota svolto presso il Centro Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova e le modalità con cui è stato condotto. Si descrive quindi il campione coinvolto, composto da pazienti del Centro, affetti da una delle tre patologie e attualmente in dieta di esclusione del glutine, valutati in seguito alla compilazione di un diario alimentare quali-quantitativo di 5 giorni. Si riportano infine i risultati ottenuti dall'analisi statistica dei dati raccolti, commentati secondo quanto emerso durante lo studio e quanto riportato in letteratura.

1 GLUTEN RELATED DISORDERS (GRDs)

1.1 Il glutine

Il glutine è una proteina di riserva (6) caratteristica di alcuni cereali, specialmente del grano (*Triticum aestivum L.*) e di altri che ne sono affini, come farro, spelta, triticale, kamut, ma anche di orzo, segale e talvolta avena (7,8).

Esso costituisce dall'85 al 90% della frazione proteica contenuta nel chicco del grano, la quale complessivamente costituisce dall'8 al 15% della cariosside (8). Il restante 10-15% è invece rappresentato dalla presenza di altre proteine, le albumine e le globuline (8).

Il termine glutine deriva dal sostantivo latino *gluten*, che significa "colla": ciò allude alla consistenza elastica e viscosa di tale composto (4). Tale caratteristica lo rende un elemento fondamentale nel processo di panificazione, poiché conferisce estensibilità, consistenza e resistenza agli impasti (8). Il glutine si presenta con l'aspetto di una maglia proteica complessa, responsabile della formazione della tipica struttura alveolata durante la lievitazione dell'impasto (8). Se sottoposto ad alte temperature, inoltre, esso si stabilizza, contribuendo anche nel determinare una buona resa in cottura (8). Il glutine si contraddistingue inoltre per la sua insolubilità in acqua, infatti corrisponde al residuo che si ottiene dopo aver sottoposto a un lavaggio con acqua un impasto realizzato con farina di grano, in modo da rimuoverne le componenti solubili e i granuli di amido (4,9).

In realtà, il glutine è definibile più precisamente come un composto proteico, poiché è costituito da centinaia di componenti proteiche, caratterizzate dall'elevata presenza di glutammina e prolina (8). Tali proteine sono suddivise in due macrocategorie a seconda del loro comportamento in soluzione idro-alcolica: le gluteline, che risultano insolubili, e le prolamine, che sono invece solubili (8,9). Nonostante tali proteine siano caratteristiche della frazione proteica di tutti i cereali, nelle diverse tipologie variano le sequenze polipeptidiche (10). Per questo, le due classi di proteine assumono denominazioni differenti a seconda del cereale considerato.

Le gluteline, indicate con il termine glutenine se appartenenti al grano, sono responsabili dell'elasticità dell'impasto e della buona resa in cottura, conferendo volume e forza al reticolo glutinico (7,9). Sono costituite da subunità legate tra loro da ponti disolfuro e sono solitamente classificate in due categorie a seconda del loro peso molecolare: subunità a basso peso molecolare (LMW-GS) e ad elevato peso molecolare (HMW-GS) (9,10).

Le prolammine, denominate gliadine nel grano, ordeine nell'orzo, secaline nella segale e avenine nell'avena, sono invece la componente glutinica responsabile della viscosità e dell'estendibilità dell'impasto (7,8). Le gliadine si presentano in forma monomerica e si suddividono in quattro sottogruppi a seconda della loro mobilità elettroforetica, i quali differiscono anche per la composizione amminoacidica: α -, β -, γ - e ω -gliadine (9). La proporzione in cui sono presenti le varie tipologie di gliadine nel grano è fortemente correlata con la varietà di grano presa in considerazione, con le condizioni e le modalità di coltivazione e con i processi tecnologici a cui è sottoposto il cereale (9). Le gliadine sono inoltre caratterizzate da un'elevata resistenza ai processi digestivi che avvengono nel tratto gastroenterico (8): a causa dell'incompleta proteolisi nel lume intestinale permangono quindi frammenti peptidici ad alto peso molecolare, definiti epitopi, che sono responsabili della risposta immunitaria alla base delle manifestazioni tipiche della celiachia e dell'allergia al grano (6,8).

Il legame tra prolammine e gluteline avviene grazie alla formazione di legami non covalenti, come ponti a idrogeno, legami ionici e legami idrofobici, che ricoprono un ruolo cruciale nella determinazione della struttura del glutine e delle sue peculiarità sopra citate (9).

Da un punto di vista nutrizionale, il glutine isolato non possiede proprietà particolarmente rilevanti (4): tuttavia, i cereali che ne contengono naturalmente rappresentano una valida fonte di diversi nutrienti (4), specie se consumati nella loro versione integrale. Essi apportano in particolare carboidrati complessi e fibra, che costituiscono rispettivamente un valido substrato energetico per l'organismo e una fonte di nutrimento per il microbiota intestinale (8,11). Possiedono inoltre una buona quota di minerali, come ferro, magnesio e, in misura minore, calcio, e vitamine, soprattutto del gruppo B e vitamina E (11).

Tra i cereali contenenti glutine è maggiormente diffuso il grano, che si colloca al terzo posto tra i cereali più coltivati a livello mondiale (7): esso è infatti considerato un alimento base in numerose culture ed è largamente utilizzato anche per la produzione di prodotti derivati, ad esempio pasta, prodotti da forno dolci e salati (8). Si stima che la *Western diet*, un tipo di alimentazione emergente nei Paesi occidentali, sia caratterizzata da un'assunzione media di 5-20 g di glutine al giorno: tale quantitativo potrebbe però

aumentare in futuro, per via della modifica delle tecnologie impiegate nella coltivazione e dei processi produttivi, specie nell'ambito della panificazione (8).

Tuttavia, l'assunzione alimentare di glutine non deriva solamente dal consumo di grano o, più ampiamente, di altri cereali che lo contengono. Esso infatti è frequentemente utilizzato anche nell'industria alimentare, sotto forma di isolato proteico: grazie alle sue proprietà fisico-chimiche, è impiegato come additivo per migliorare la consistenza, il sapore e la conservazione dei prodotti processati (4,8), oppure come ingrediente principale di preparazioni sostitutive della carne (8), prima tra tutte il *seitan*. Viene infine impiegato anche nell'industria farmaceutica, come eccipiente per alcuni farmaci (8).

1.2 Definizione gluten related disorders (GRDs)

Il termine *gluten related disorders* (patologie correlate al glutine, GRDs) si riferisce a un gruppo di patologie i cui sintomi si manifestano in seguito all'ingestione di glutine o, più ampiamente, di alimenti contenenti grano (12).

Si tratta di patologie particolarmente complesse, infatti oggi sono ancora oggetto di studi e di approfondimenti per riuscire a descrivere più chiaramente i processi patologici che ne sono alla base, ancora non del tutto delucidati, e a definirne più chiaramente le metodiche diagnostiche e terapeutiche (13,14). Nonostante l'attuale spiccato interesse per le GRDs, in passato non erano considerate una problematica rilevante e la loro conoscenza era piuttosto lacunosa: in particolare, una di queste, la celiachia, era ritenuta essere molto rara al di fuori dell'Europa e perciò non era oggetto di particolari attenzioni da parte dei professionisti di ambito sanitario (2,15). Con l'avanzare del tempo, però, un momento di svolta fu rappresentato dalla scoperta e dall'identificazione degli aspetti fondamentali caratterizzanti la celiachia, che ha aumentato notevolmente l'interesse per questa patologia a livello mondiale (2,15). In seguito, si osservò che, oltre a questa patologia, nella popolazione si potevano manifestare altre reazioni di diversa entità sempre derivanti dall'ingestione di glutine: fu maturata quindi la consapevolezza dell'esistenza di un più ampio spettro di GRDs, accomunate dallo stesso fattore scatenante, ma differenti per quanto concerne la patogenesi (2,15). Per descriverle sulla base delle loro peculiarità e differenziarle in base al processo eziopatogenetico, nel 2011 a Londra è stato formulato un consensus, con cui è stata stabilita anche la nomenclatura per indicarle (2,15), come illustrato nella *figura 1.1*

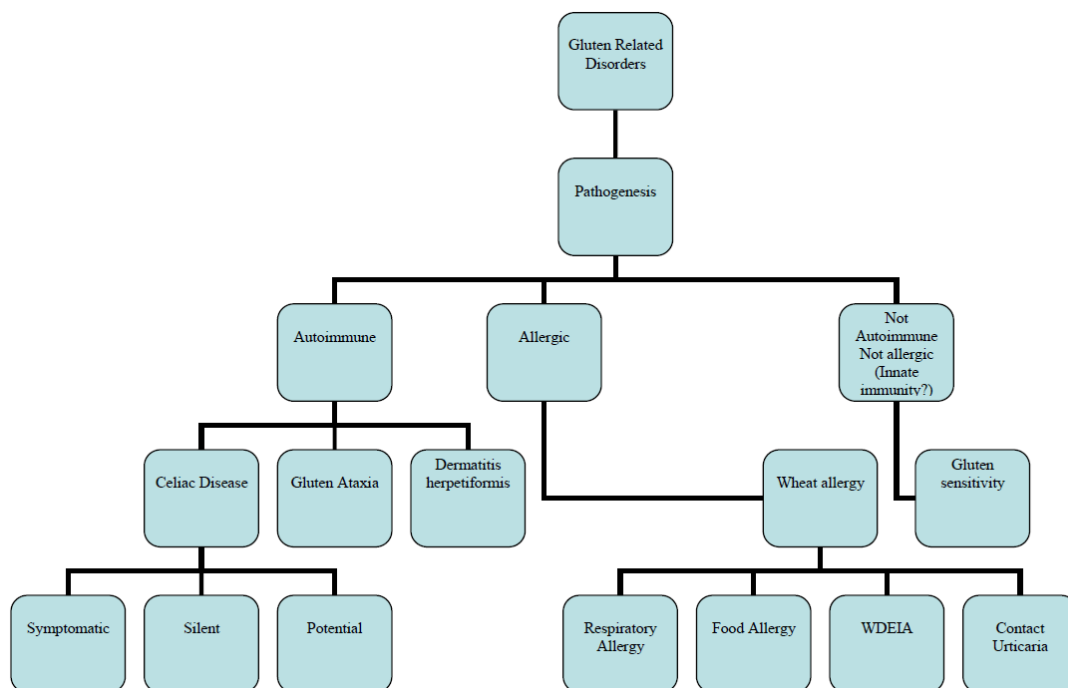


Figura 1.1 (fonte: (2)).: nomenclatura delle GRDs e loro classificazione secondo fisiopatologia e sintomatologia.

Abbreviazioni utilizzate: WDEIA: anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico

Si distinguono cinque GRDs: la celiachia (CD), la dermatite erpetiforme (DH), l'atassia da glutine (GA), l'allergia al grano (WA) e la sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) (2). Tali patologie, nonostante insorgano a seguito dell'esposizione al glutine, che costituisce di fatto un vero e proprio fattore scatenante di tipo ambientale (2), differiscono per le modalità con cui avviene la risposta patologica dell'organismo (16). La CD, la DH e la GA sono considerate patologie di tipo autoimmune, caratterizzate cioè dalla presenza di autoanticorpi sierologici specifici, in particolare gli anti-transglutaminasi (tTG) e gli anti-endomisio (EMA) (2). La manifestazione di queste patologie può verificarsi anche a distanza di anni dall'inizio dell'esposizione del tratto gastrointestinale al glutine (2), per cui possono insorgere anche in età adulta. La WA è invece definita una reazione allergica, causata dall'attività delle immunoglobuline di tipo IgE, ossia di particolari anticorpi contro il glutine e anche altre frazioni proteiche del grano (2,13). La WA può anche non essere mediata da IgE ed essere provocata da una reazione linfocitica (17). La NCGS, infine, non è caratterizzata da un processo né di tipo

autoimmune né di tipo allergenico (1): essendo una patologia di più recente identificazione per la quale sono ancora necessari numerosi studi di approfondimento, non è ancora stato possibile individuare con precisione il tipo di meccanismo responsabile della reazione avversa al glutine (13,14). Si presuppone comunque si tratti di una reazione di tipo immuno-mediato (2).

Così come le risposte fisiopatologiche, anche la sintomatologia può differire nelle diverse patologie. In particolare, nella CD si possono manifestare sintomi intestinali, come diarrea, gonfiore e dolore addominale, ed extraintestinali, tra cui anemia ferropriva, riduzione della densità minerale ossea (BMD), dolore muscolare o articolare, perdita di peso (15). Nelle GRDs si osserva inoltre che i pazienti possono presentare anche manifestazioni di tipo neurologico: nella CD, infatti, l'esposizione al glutine può provocare la comparsa della sindrome da fatica cronica o, nei casi più gravi, epilessia e neuropatie periferiche (15). Nei pazienti con CD si osserva anche la tipica enteropatia correlata a malassorbimento, caratterizzata dall'atrofia dei villi intestinali a causa della localizzazione a livello intestinale della risposta autoimmune infiammatoria (14). Nella DH, invece, le manifestazioni sono principalmente di tipo extraintestinale: si caratterizza infatti per l'accumulo di anticorpi IgA, cellule infiammatorie e citochine a livello cutaneo (13), che generano piccole macule eritematose che evolvono rapidamente in orticaria papulosa (2). Questa si presenta con lesioni vescicolose e pruriginose che si dispongono in maniera simmetrica (2), insorgendo principalmente a livello dei gomiti, dove è presente nel 90% dei casi, delle natiche, delle ginocchia e delle scapole (2,13). Nonostante nei pazienti con DH i sintomi gastrointestinali non siano frequenti, con incidenza solo del 10%, nel 65-75% dei casi si osserva un'atrofia intestinale simile a quella della CD (15) e spesso si verificano anche le complicanze che ne sono caratteristiche, come l'anemia sideropenica e l'osteoporosi (2).

Similmente, anche nei pazienti affetti da GA non si riscontrano frequentemente sintomi di tipo gastroenterico (solo in circa 10% dei casi, (2)), nonostante si rilevi l'atrofia intestinale in circa un terzo dei casi (15): nella GA infatti è maggiormente implicato il sistema nervoso e in modo particolare le cellule del Purkinje (13), che perdono la loro funzionalità con l'avanzare della patologia (13). Si assiste quindi ad una progressiva disfunzione cerebellare, le cui manifestazioni cliniche prevalenti sono la presenza di nistagmo, disartria, atassia degli arti superiori e inferiori, e atassia ottica, riscontrabile nel

100% dei pazienti (2,13). La progressione della GA è spesso rapida e solitamente irreversibile (2,13).

Nella WA, invece, si osservano più frequentemente i sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito, dolore addominale e diarrea, che sono tipici delle allergie mediate da anticorpi IgE e che non causano danni permanenti alla mucosa, contrariamente a quanto accade nella CD (13,15). Ciononostante, anche in questo caso può non esserci il coinvolgimento del solo tratto gastroenterico: possono manifestarsi anche sintomi di tipo respiratorio, come rinite e asma, che insorgono principalmente in seguito all'inalazione delle polveri delle farine di grano o di altri cereali contenenti glutine (2,13). Altre reazioni possono essere di tipo cutaneo, che possono presentarsi sotto forma di orticaria da contatto, eczemi o dermatite atopica, o addirittura di tipo sistemico come l'anafilassi, che può essere molto severa e potenzialmente mortale (2,13,15). In generale, tutti i sintomi possono insorgere immediatamente dopo l'ingestione di grano oppure dopo un intervallo di tempo più prolungato, solitamente qualche ora, e la loro gravità dipende dalla severità con cui avviene la reazione (13).

Nella NCGS, infine, l'ingestione del glutine può provocare una sintomatologia intestinale e/o extraintestinale, caratterizzata da dolore addominale, diarrea, nausea, stipsi, ma anche da dolore muscolare o articolare, anemia, dermatite e rash cutaneo (15). Come per la CD e la GA, anche nella NCGS si riconoscono meccanismi fisiopatologici che interessano il sistema nervoso, che determinano il manifestarsi di disturbi dell'umore, ansia, astenia, sindrome della fatica cronica ed emicrania (15). Vi sono ancora dati contrastanti per quanto riguarda la permeabilità della mucosa intestinale in pazienti affetti da NCGS, che però generalmente non sono considerati ad alto rischio di complicanze nel lungo termine o carenze nutrizionali (13), diversamente per quanto accade per quelli con diagnosi di GRDs di tipo autoimmune.

Nonostante le GRDs siano patologie sostanzialmente differenti, si può notare come in alcuni casi la sintomatologia possa sovrapporsi, soprattutto per quanto riguarda quella a carico del tratto gastroenterico: ciò rende più complessa l'individuazione di una diagnosi differenziale (13,15). È pertanto evidente la necessità di approfondire ulteriormente gli aspetti eziologici e fenotipici di tali patologie, al fine di riuscire a formulare protocolli diagnostici più accurati, che richiedono un approccio multimodale

basato sulla storia clinica del paziente, sulla sintomatologia e sul risultato di eventuali test sierologici e immunologici (13,14).

Attualmente, sebbene nel corso degli anni sia avvenuto un sostanziale miglioramento in quest'ambito, non sono state ancora individuate metodiche diagnostiche definitive per alcune patologie: ad esempio, nel caso della NCGS si tratta principalmente di una diagnosi di esclusione (14), sottoponendo il paziente a una dieta priva di glutine seguita da una *open challenge*, ossia la reintroduzione dello stesso sotto monitoraggio medico, per accertare l'insorgenza di sintomi correlati in assenza di meccanismi tipici della CD e della WA (1,2).

Anche per quanto riguarda la GA la diagnosi non è sempre immediata: infatti, si stima che gli anticorpi IgA caratteristici di questa patologia, gli anti-tTG2, siano presenti in solo il 38% dei pazienti e che in realtà quelle di tipo IgG siano maggiormente frequenti (2). Inoltre, gli anti-tTG2 combinati con gli anticorpi anti tTG6 (una transglutaminasi espressa a livello cerebrale) sono riscontrabili nell'85% dei pazienti con GA, ma non è chiaro se la loro presenza identifichi in modo univoco gli individui affetti da GA (2).

Per la CD, invece, sono già stati individuati esami sierologici specifici, tra cui la ricerca degli anticorpi IgA contro l'enzima transglutaminasi (tTG), che è considerato il test principale, e il dosaggio degli anticorpi IgA anti-endomisio (EMA), che funge da conferma al risultato emerso dal test dell'anti-tTG (2). Il gold standard rimane comunque la biopsia intestinale, che è volta ad individuare le tipiche alterazioni della mucosa provocate dall'ingestione del glutine (15): per questo motivo è fondamentale che tale procedura sia effettuata quando il paziente segue ancora una dieta libera (13). Per una diagnosi accurata è in ogni caso essenziale effettuare una valutazione completa anche degli aspetti clinici e genetici, oltre a quelli sierologici e istologici (15): infatti, la prevalenza di CD aumenta in presenza di storia familiare positiva e di altre patologie genetiche e/o autoimmuni, specialmente la tiroidite e il diabete mellito di tipo 1 (2).

La DH, essendo una patologia di localizzazione prettamente cutanea, si avvale della biopsia cutanea analizzata con l'immunofluorescenza come metodo diagnostico (2). Essa consente di identificare i neutrofili e gli eosinofili situati sulle cresche sub-epidermiche, nonché gli anticorpi IgA presenti sulla cute, che sono raggruppati in depositi granulari o fibrillare: questa particolare disposizione consente di distinguere la DH da patologie con IgA lineari, che non sono dipendenti dal glutine (2,13). Questa indagine può essere

completata dalla ricerca degli anticorpi EMA, che ha una sensibilità e specificità del 90% (13).

Infine, anche per la diagnosi di WA si utilizzano dei test diagnostici, quali la ricerca degli anticorpi IgE, totali e specifici per il grano, e i *prick test*, ossia dei test in cui si punge la cute, solitamente dell'avambraccio, e si osserva la reazione al contatto con alcune gocce di un preparato contenente l'allergene (13,18). Essi, però, possiedono una bassa sensibilità e specificità (15), perciò per una diagnosi più accurata è raccomandabile l'esecuzione del test di provocazione orale (TPO), in cui si somministra al paziente una quantità sempre crescente di grano a intervalli regolari sotto supervisione medica al fine di registrare eventuali reazioni avverse (13).

Sebbene siano presenti marcate differenze anche nelle procedure diagnostiche, un elemento in comune in queste patologie è sicuramente il ruolo terapeutico della dieta di esclusione del glutine (2). Essa esclude le proteine del grano e degli altri cereali contenenti glutine e può includere anche prodotti commerciali specificatamente formulati, sostitutivi degli analoghi con glutine (2). Sono comunque necessari ulteriori studi per chiarire se le componenti innescanti la reazione siano le stesse in tutte le patologie e per identificare di conseguenza i cereali che devono essere effettivamente esclusi nei diversi casi (2). L'aderenza alla dieta senza glutine dev'essere costante e in alcuni casi particolarmente accurata, in quanto può esserci su indicazione medica la necessità di escluderne anche le tracce (2) inferiori alle quantità di 20 ppm.

1.3 Epidemiologia

I cereali contenenti glutine hanno un ruolo centrale nell'alimentazione umana sin dall'antichità: si pensa infatti che la loro introduzione risalga a 10000 anni fa, in concomitanza con la diffusione dell'agricoltura, e da allora hanno sempre rappresentato una delle principali fonti di sostentamento per numerose popolazioni (2,14). Durante l'evoluzione, la prolungata e costante esposizione dell'organismo umano alle diverse componenti dei cereali, in particolare al glutine, ha creato quindi le condizioni per lo sviluppo delle patologie correlate al glutine (13). Nonostante questa consapevolezza, fino a due decenni fa le GRDs erano ritenute estremamente rare, in particolare al di fuori dell'Europa (15). In realtà, al giorno d'oggi le GRDs possono essere considerate un fenomeno rilevante dal punto di vista epidemiologico: si stima infatti che la loro

prevalenza globale si aggiri attorno al 5% e la loro incidenza sembra essere ancora in accrescimento (13,14).

Si possono individuare diverse ragioni per spiegare questo continuo incremento, prima tra tutte la crescita dell'interesse nei confronti di queste patologie, che ha incoraggiato lo sviluppo di specifici test sierologici, i quali hanno permesso di diagnosticarle più facilmente e più frequentemente (13).

Un ulteriore motivo è rappresentato dalla modifica delle abitudini alimentari a livello mondiale (13,14), che vede un consistente aumento del consumo di grano pro capite non solo nei Paesi in cui era già diffuso (14). Si sta infatti assistendo a una progressiva "occidentalizzazione" della dieta, per cui anche in Medio Oriente, in Asia e in parte in Nord Africa altri cereali tipicamente consumati, in particolare il riso, vengono gradualmente sostituiti con il frumento (14,15).

Altri fattori che hanno contribuito alla diffusione delle GRDs sono rappresentati dalla meccanizzazione dell'agricoltura, dall'impiego di pesticidi industriali e di fertilizzanti azotati, nonché dalla diffusione dell'ingegneria genetica: queste tecniche hanno portato a un incremento nella produzione di cereali e soprattutto alla selezione di specie di grano con un maggiore contenuto di glutine rispetto a quelle coltivate in passato (13,15).

Infine, la consistente crescita dell'incidenza di queste patologie è attribuibile anche all'industrializzazione della produzione alimentare. L'uso delle proteine del frumento come additivo e la modernizzazione delle tecniche di panificazione, in cui il processo di lievitazione è più breve e avviene prevalentemente per mezzo di agenti chimici, ha determinato un aumento del contenuto di glutine in numerosi prodotti (8,15).

Per quanto riguarda le singole patologie, la stima della loro incidenza non è sempre accurata, per via delle difficoltà nella diagnosi differenziale (13) e per la presenza di un elevato numero di soggetti affetti che non vengono individuati e trattati, in particolare nella CD (14).

Studi epidemiologici stimano che la CD abbia una prevalenza globale di 1-2% nella popolazione generale e di 0,3-2,9% nei pazienti pediatrici (13): è particolarmente comune nelle aree geografiche popolate prevalentemente da individui di origine europea, come l'Australia e l'America settentrionale e meridionale, sebbene si stia espandendo anche in

altri Paesi, a causa del fenomeno di diffusione di abitudini dietetiche occidentali descritto in precedenza (2).

Similmente, anche i pazienti con DH e GA sono più frequentemente di origine europea (2,13). Si stima infatti che nel Regno Unito e negli Stati Uniti 1 persona su 10000 sia affetta da DH e la prevalenza più elevata è registrata per i popoli scandinavi: si raggiungono 4 o addirittura 6 individui su 10000 in Svezia e Finlandia, rispettivamente (2,13). In aggiunta, la DH tende ad insorgere tra i 15 e i 40 anni di età ed è maggiormente diffusa nella popolazione maschile rispetto a quella femminile, con un rapporto di 3:2 (13).

La GA, invece, si manifesta tipicamente in soggetti oltre i 50 anni. In uno studio condotto a Sheffield, in Regno Unito, che ha valutato 800 pazienti con atassia progressiva per un periodo di quindici anni, è emerso che il 23% dei pazienti con atassia spontanea presentavano una sensibilizzazione per il glutine (2). Si stima inoltre che la GA costituisca il 15% di tutte le atassie (13).

La WA ha una prevalenza globale di 0,5-1% (13). La WA di tipo IgE mediata è più frequente in età pediatrica perché nella maggior parte dei pazienti sembra risolversi entro il sedicesimo anno di età (17). Le manifestazioni non IgE mediate sono invece più rare e più frequenti nella popolazione adulta: la più comune è l'esofagite eosinofila, che consiste nell'accumulo a livello esofageo di eosinofili (un particolare tipo di leucociti coinvolto nelle reazioni allergiche) con un'incidenza di 1 caso su 2000 individui (17).

La prevalenza della NCGS, in conclusione, rimane ancora sconosciuta, data la mancanza di studi epidemiologici, imputabile al recente riconoscimento di questa patologia da parte della comunità scientifica e alla mancanza di un metodo diagnostico validato (1). Si stima comunque una prevalenza dallo 0,6 fino al 13% nella popolazione generale e una maggiore diffusione nella popolazione femminile, negli adulti nella quarta decade e negli individui provenienti da aree urbanizzate (1).

La prevalenza delle diverse GRDs è riassunta in *figura 1.2*, assieme alla patogenesi e ai trigger ambientali coinvolti (19).

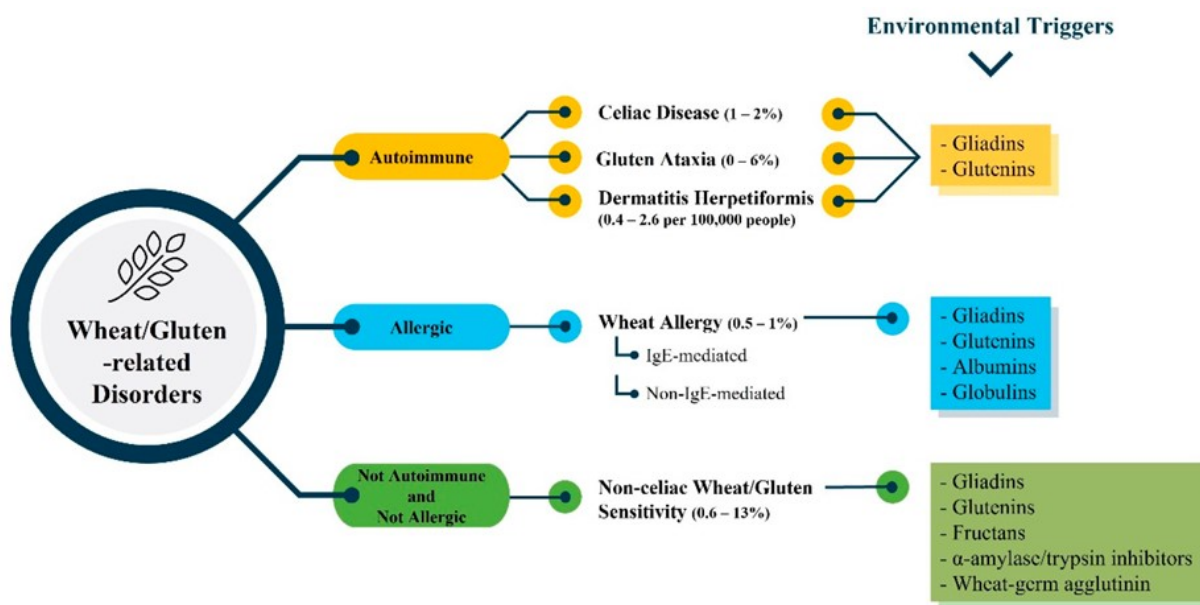


Figura 1.2 (fonte: (19)): diagramma riassuntivo delle GRDs, suddivise per eziopatogenesi, epidemiologia e *trigger* ambientali.

Nello studio su cui si sviluppa la presente tesi, sono stati considerati pazienti con CD, WA, NCGS. Esse sono infatti le GRDs più diffuse (20) e per le quali l’approccio dietetico ha un ruolo terapeutico più esclusivo rispetto alla DH, nella quale è solitamente necessario integrarlo con la farmacoterapia (13), e alla GA, nella quale non porta a una risoluzione del quadro clinico, ma solo a una sua stabilizzazione o talvolta al un miglioramento (2). Per questo motivo, la CD, la WA e la NCGS saranno trattate in maniera più approfondita nei paragrafi seguenti.

1.4 Celiachia (CD)

La celiachia è una patologia autoimmune che insorge in individui geneticamente predisposti, i cui sintomi si manifestano in seguito all’esposizione al glutine. Si distingue inoltre per uno specifico profilo sierologico ed istologico (21), la cui identificazione fa parte del processo diagnostico.

1.4.1 Eziopatogenesi

Negli ultimi anni, vi sono stati progressi nella descrizione della patogenesi e della storia naturale della CD, che hanno consentito lo sviluppo di test più specifici e sensibili

e quindi una più precisa individuazione di questa patologia (21). Nonostante ciò, si stima ancora che per ogni persona che viene diagnosticata, cinque/sei che ne sono affette non sono riconosciute come tali, andando a costituire il cosiddetto *celiac iceberg*: si tratta perlopiù di pazienti adulti che non possiedono le tipiche manifestazioni gastroenteriche della CD (15). La diagnosi rimane infatti spesso molto complessa, poiché la CD può insorgere a qualsiasi età e con un'ampia gamma di sintomi differenti (15).

In ogni caso, in tutte le varie forme con cui può apparire, l'eziopatogenesi è condivisa e combina la genetica, il *trigger* ambientale, cioè il glutine, e i fattori predisponenti (15). Questi ultimi possono essere familiarità per celiachia e/o per altre patologie autoimmuni, l'età di introduzione del glutine durante lo svezzamento, eventuali infezioni in età neonatale e la composizione del microbiota intestinale (13,22). Gli individui che sviluppano la CD possiedono necessariamente gli alleli codificanti gli antigeni leucocitari umani (*human leukocyte antigen*, HLA) e dunque un genotipo specifico, che può essere di tipo HLA-DQ2 e/o HLA-DQ8: si stima essi si rilevino rispettivamente nel 95% e nel 5% dei pazienti celiaci. Se da un lato l'assenza di questi genotipi esclude la CD, dall'altro la loro sola presenza non è sufficiente a confermare la diagnosi (14,23): sono infatti riscontrabili nel 25-35% della popolazione generale ma di questi solo il 3% svilupperà poi la CD (21). In questi individui, quindi, l'introduzione del glutine produce una risposta immunitaria anomala caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi sierologici contro la transglutaminasi tissutale (anti-tTG), un enzima collocato sugli enterociti coinvolto nella reticolazione delle proteine (24), e contro l'endomisio (anti-EMA), il sottile strato di connettivo lasso che riveste le fibre muscolari della parete intestinale (25), provocando un danno tissutale (1,14). Data la mancanza di endopeptidasi adeguate, una volta giunto nel lume intestinale il glutine non è completamente degradato ma è scisso in peptidi che si legano alle molecole DQ2 o DQ8 della classe II dei geni HLA (4). Si ritiene che la gliadina sia la frazione glutinica maggiormente responsabile: infatti, il peptide più immunogenico è un frammento di gliadina composto da 33 amminoacidi, resistente all'idrolisi da parte delle peptidasi gastriche, pancreatiche e dell'orletto a spazzola (2).

Si attiva così una risposta inappropriata mediata da T cellule con rilascio di zonulina, una proteina che determina l'incremento della permeabilità intestinale: il risultato è un'enteropatia malassorbitiva caratterizzata da alterazione delle cellule

dell'epitelio intestinale, linfocitosi, iperplasia delle cripte, atrofia dei villi, alterazione delle *tight junctions* con modifica della permeabilità intestinale (2,4,21).

1.4.2 Sintomatologia

Si ipotizza che i molteplici sintomi con cui la CD si può presentare dipendano da numerosi aspetti, in particolare da fattori immunologici, dall'età di esordio, dalla durata temporale della malattia, dal grado di flogosi della mucosa intestinale, dal sesso del paziente e dalla sua storia familiare (13).

Nel 2011 fu formulata la classificazione di Oslo, in cui tutte le possibili manifestazioni sintomatiche sono raggruppate e caratterizzate in diverse categorie, ognuna corrispondente a una forma diversa di celiachia (26). Si distinguono pertanto: celiachia asintomatica (o silente), sintomatica, classica, non classica, potenziale, refrattaria, subclinica (26). Nella classificazione si fa riferimento anche alla CD atipica e tipica, latente, *overt*, ma si sconsiglia l'utilizzo di questi termini data l'esistenza di altri maggiormente inclusivi e descrittivi o equivalenti (26).

La celiachia sintomatica è caratterizzata dalla presenza di sintomi clinicamente rilevanti in seguito all'ingestione del glutine (26). Si distingue ulteriormente in classica e non classica (2). La CD classica comporta la presenza di sintomi gastrointestinali, come diarrea e steatorrea, con conseguenti segni di malassorbimento, ad esempio calo ponderale e malnutrizione (26). Oltre a questi sintomi, nel paziente pediatrico si assiste a distensione addominale, ipoessia con conseguente ritardo della crescita e *wasting*, e spesso anche ad alterazioni dell'umore e letargia (26). La CD non classica, invece, si presenta con sintomi gastrointestinali senza segni di malassorbimento (ed esempio stipsi) oppure con sintomi extraintestinali. (2,26). Questi ultimi sono comuni sia nell'adulto che nel bambino e comprendono, ad esempio, anemia microcitica sideropenica nel 40% dei casi o, più raramente, macrocitica dovuta alla carenza di acido folico e vitamina B12, ridotta densità minerale ossea nel 70% dei pazienti per malassorbimento di calcio e vitamina D, risultante in osteopenia e osteoporosi, e neuropatie (21,26).

La celiachia asintomatica o silente, al contrario, non provoca l'insorgenza di alcun tipo di sintomi tipici e responsivi all'eliminazione del glutine, oppure talvolta sono piuttosto lievi, tali che il paziente riconosce di averli avuti solo dopo miglioramento, una volta iniziata la dieta di esclusione (26). Per questo motivo, essa è solitamente

diagnosticata tramite programmi di screening sierologico in popolazioni considerate a rischio (2,26). Questa forma di CD in passato era spesso identificata con il termine “subclinica”, che si utilizzava anche in caso di mancanza di sintomi gastrointestinali. In realtà, con i progressi fatti nella conoscenza di questa patologia, si è capito che la CD subclinica è più correttamente definibile come una forma di CD inferiore alla soglia di rilevazione clinica e priva di sintomi che farebbero ipotizzare la sua presenza, che porterebbero allo svolgimento degli appositi test diagnostici per individuarla (26).

Gli esami sierologici sono fondamentali per identificare anche i casi di CD potenziale: in questa forma, infatti, l’aspetto della mucosa intestinale è normale, mentre la sierologia è positiva, data la rilevazione degli anticorpi specifici (2,26). Tuttavia essa non ha valore diagnostico, ma è indicativa solo di aumentato rischio di sviluppare la CD attiva, come nel caso di pazienti con familiarità (26). In alcuni casi, però, può trattarsi di CD vera e propria, poiché a volte l’esclusione dell’atrofia dei villi non avviene correttamente: possono infatti essere necessarie fino a quattro biopsie per individuarla e talvolta può essere presente solo a livello duodenale (26).

Ancora più complesso, infine, è il caso della CD refrattaria. Si assiste a sintomi gastrointestinali, segni di malassorbimento e atrofia dei villi, che permangono nonostante l’aderenza a una dieta senza glutine da più di 12 mesi e l’assenza di altre cause a cui ricondurre le alterazioni della mucosa (26). Di conseguenza, proprio per la sua persistenza, può portare all’insorgenza di gravi complicanze, tra cui digiunoileiti ulcerative e linfomi intestinali (21). Si riconoscono due forme, in base all’assenza o alla presenza di linfociti intraepiteliali a livello intestinale, e nella maggior parte dei casi vi è negatività per gli anticorpi anti-tTG e anti-EMA (23,26). È diagnosticata prevalentemente in adulti sopra ai cinquant’anni e prima di confermarla è fondamentale una scrupolosa anamnesi alimentare per individuare qualsiasi possibile episodio di ingestione di glutine (23,26). Questo tipo di CD è descritto anche nelle linee guida dell’*European Society for the Study of Coeliac Disease* (ESsCD), che identificano anche un altro gruppo di pazienti per i quali la denominazione “refrattaria” non è adeguata (23). Si tratta dei cosiddetti *slow-responders*, nei quali i sintomi non si risolvono dopo almeno 6-12 mesi di dieta di esclusione. Costituiscono tra il 7 e il 30% di tutti i pazienti celiaci adulti, ma nel 35-50% dei casi la loro condizione è attribuibile solo a una scarsa aderenza dietetica, sia volontaria che accidentale (23).

Più recentemente, sono state identificate ulteriori possibili modalità di presentazione della CD, che però non compaiono nella classificazione di Oslo (21). È il caso, ad esempio, della celiachia sieronegativa, presente solo in una piccola percentuale di pazienti (2-3%): essi risultano positivi all'istologia, presentando atrofia dei villi, ma negativi ai test per i marker sierologici (21). È quindi difficile distinguerla da altre condizioni che comportano un danno alla mucosa, di cui alcuni esempi sono le infezioni da parassiti o batteriche, le enteropatie autoimmuni, le MICI: per questo, per la diagnosi è imprescindibile il test genetico per individuare l'aplotipo proprio della CD (21).

In rari casi può manifestarsi una condizione denominata crisi celiaca: si distingue per un esordio acuto e per sintomi gastrointestinali che si aggravano rapidamente, tali da rendere necessaria l'ospedalizzazione del paziente (23). Spesso si verificano anche segni di disidratazione, perciò normalmente è trattata tramite il ripristino dei livelli di elettroliti e di liquidi in via intravenosa, oltre all'aderenza della dieta priva di glutine (23). Non è tuttora chiaro il fattore responsabile, ma nel 50% dei pazienti si è manifestata dopo un evento di stress per l'organismo, come un intervento chirurgico, un'infezione o la gravidanza (23).

1.4.3 Diagnosi

La diagnosi completa della CD prevede la valutazione di aspetti clinici, sierologici e istopatologici e si raccomanda che i pazienti che ne presentano i sintomi si sottopongano ai test adeguati (13). È fondamentale incoraggiare ad effettuare lo screening anche in pazienti asintomatici o paucisintomatici che hanno maggiore probabilità di svilupparla, come chi ha familiarità per CD, chi presenta la sindrome di Down o chi possiede altre patologie autoimmuni (25% dei casi totali), in particolare le tiroiditi autoimmuni (10% dei casi) e il diabete mellito di tipo 1 (3% dei casi) (14). Ciò è ribadito anche nel caso di pazienti pediatrici dalla *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (27). Una mancata diagnosi, specialmente nelle forme con caratteristiche atipiche, espone il paziente a un aumentato rischio di complicanze in futuro, specialmente infertilità e linfomi (2).

Tra i test sierologici, è raccomandato come prima scelta il dosaggio degli anticorpi di tipo anti-transglutaminasi: essi infatti si individuano tramite la metodologia ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), che possiede un'alta riproducibilità, una

sensibilità e una specificità del 95%, a basso costo (14,23). È disponibile anche il test degli anticorpi anti-EMA, che ha una specificità ancora maggiore (99%), ma con lo svantaggio di essere operatore dipendente e più costoso, perciò è utilizzato solo per confermare la diagnosi in popolazioni ad alto rischio (14,23). Più recentemente è stato introdotto un altro test, che riguarda il dosaggio degli anticorpi contro i peptidi deamidati della gliadina (anti-DPG): questi sono prevalentemente di tipo IgG pertanto sembra essere più accurato nei pazienti con deficit di IgA totali, ma anche nel caso di bambini di età inferiore ai tre anni (2,14).

Per convalidare i risultati dei test sierologici è solitamente necessario lo svolgimento di una biopsia intestinale, che rimane il gold standard dell'iter diagnostico (13). La mucosa nella CD assume un aspetto distintivo, caratterizzato da fessurazione, presenza di noduli (mosaicismo), atrofia duodenale e riduzione delle valvole di Kerckring, ossia le tipiche pliche circolari della parete intestinale (23). Sarebbe opportuno effettuare almeno quattro biopsie, anche nei casi in cui la mucosa appare normale all'endoscopia (23), previa esclusione di altre condizioni che possono causare atrofia dei villi (14). A seconda del loro aspetto e della loro severità, le lesioni individuate sono poi ripartite in cinque stadi sulla base della classificazione di Marsh, in seguito semplificata da Corazza e Villanacci (21,23). Secondo le linee guida europee, nei pazienti pediatrici non è necessaria la conferma tramite biopsia ma piuttosto con dosaggio degli anti-EMA (27).

Data la complessità della CD, per cui risulta difficile individuare algoritmi diagnostici che considerino ogni suo aspetto, ultimamente è stata proposta la “*four out of five rule*”, un metodo che consente di semplificare la conferma della diagnosi di CD. È richiesto che siano soddisfatti almeno quattro dei cinque criteri seguenti: presenza di sintomi tipici, positività per anticorpi IgA della CD, genotipo HLA, enteropatia individuata tramite biopsia e risposta alla dieta senza glutine (2).

È essenziale che la diagnosi sia effettuata quando il paziente si trova ancora in dieta libera, in modo che sia osservabile la reazione avversa all'assunzione del glutine (14). Nel caso di pazienti che seguono già una dieta di esclusione, si ricorre al test genetico per la presenza del genotipo HLA-DQ2/DQ8: se positivo, si programma la reintroduzione del glutine sotto controllo medico per ripristinare le condizioni necessarie per approfondire la diagnosi (14).

1.5 Allergia al grano (WA)

Per allergia alimentare si intende una reazione avversa agli alimenti, in particolare alla loro parte proteica, basata su meccanismi immunologici (2,6). L'allergia al grano, dunque, è innescata dall'attivazione del sistema immunitario a seguito di contatto per via alimentare, respiratoria o cutanea con le proteine del grano (2,28). Tra queste ultime è presente anche il glutine, ma in questo caso non è il solo *trigger* ambientale responsabile (1). Il grano fa parte degli otto allergeni più frequentemente responsabili di reazioni avverse, denominati, per l'appunto, *the big eight* (latte, uova, pesce, crostacei, frutta a guscio, arachidi, grano, soia) e l'allergia è particolarmente diffusa in età pediatrica (6).

L'insorgenza di WA non è solo influenzata dall'età del paziente, ma anche dalla sua genetica: si osserva infatti una maggiore incidenza in individui con una storia familiare per atopia (29). In concomitanza alla WA, questi pazienti, in particolare pediatrici, spesso presentano dermatite atopica, asma, rinite allergica, oppure sono sensibilizzati anche ad altri alimenti, soprattutto al latte vaccino e/o all'uovo (30). La sensibilizzazione alle graminacee rappresenta un ulteriore fattore di rischio di sviluppare WA, ma per cross reattività: si verifica quando gli anticorpi contro un determinato allergene riescono a riconoscerne un altro appartenente a una specie differente, innescando comunque una reazione avversa (30,31). Anche il *timing* di introduzione dei cereali con glutine e l'allattamento materno sono stati studiati come fattori protettivi o di rischio nei confronti della WA (30). Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che né l'evitamento né l'esposizione ad alimenti allergizzanti durante lo svezzamento può prevenire l'insorgenza di allergie alimentari, perciò ci si attiene all'indicazione della *World Health Organisation* (WHO) di iniziare verso il sesto mese di vita (30). Per quanto riguarda l'allattamento materno, i dati sono contrastanti: in alcuni studi si sostiene il suo ruolo protettivo, specie nei bambini con atopia, mentre in altri non sembra contribuire in maniera significativa al rischio di sviluppare allergie (30). Per questo, vi è la necessità che tale correlazione sia ulteriormente approfondita (30).

La WA, però, non è solo di origine alimentare: può essere anche inalatoria, come nel caso del *baker's asthma* (letteralmente, "asma del panettiere"), che insorge per inalazione di farine di cereali (2), oppure da contatto cutaneo, come la sensibilizzazione alle proteine idrolizzate del grano (HWP), che sono utilizzate come ingredienti nell'industria cosmetica (28). In questi pazienti infatti l'ingestione di grano cotto non

provoca sintomi, anche se potrebbero manifestarne qualora la pietanza fosse contaminata da farina di grano cruda (14,28).

1.5.1 Eziopatogenesi

Come precedentemente accennato, le reazioni allergiche al grano sono causate dalla sua componente proteica, che rappresenta il 10-18% della massa del grano (29). Si riconoscono quattro classi proteiche principali, in base al comportamento in determinati solventi: albumine (15%), globuline (7%), gliadine (33%) e glutenine (45%) (29). Le prime due sono proteine di struttura, mentre le ultime due sono i costituenti del glutine, e sono tutte coinvolte nella risposta immunitaria (29,30). La WHO ha descritto ben ventisette allergeni presenti in queste proteine, responsabili dei diversi tipi di reazione che si possono manifestare, anche se non per tutte è conosciuta la rilevanza dal punto di vista clinico (29).

Tra gli allergeni maggiormente coinvolti nella WA alimentare, vi sono la ω -5 gliadina, che è riscontrabile in tutti i casi di con anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico (WDEIA, *wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*) e nel 20-30% dei pazienti pediatrici con WA ed eczema atopico, Tri a 14, che è una lipid transfer protein (nsLTP) implicata in molte reazioni IgE mediate e WDEIA, e infine gli inibitori dell' α -amilasi/tripsina e Tri a 37, stabili al calore e responsabili di gravi reazioni sistemiche (17,29). In generale, però, la stessa proteina può essere coinvolta in reazioni differenti (14).

Non sempre, però, gli allergeni sono gli unici responsabili dell'insorgenza di una risposta avversa, poiché può esserci il contributo di alcuni cofattori (32). È il caso dell'anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico (WDEIA), una reazione IgE mediata che si manifesta in seguito all'assunzione di grano, ma solo se seguita da attività fisica (32). Normalmente il tempo tra l'ingestione e l'esercizio è tra 30 e 120 minuti e possono trascorrere tra i 10 e i 50 minuti prima della comparsa dei sintomi, anche se a volte può insorgere se l'alimento è consumato appena dopo lo sforzo fisico (15,32). Non è tuttavia chiaro come debba essere l'esercizio per favorire la comparsa della reazione (ad esempio, intensità, durata, frequenza cardiaca) e anche se la dose di grano necessaria possa variare di volta in volta per lo stesso individuo (32). Non sono disponibili nemmeno descrizioni esaustive dell'effetto dell'attività fisica sulla modificazione della parete intestinale, che

determina l'aumento dell'assorbimento degli allergeni (32). In alcuni casi, in realtà, anche cofattori differenti dall'attività fisica possono contribuire ad innescare la reazione: è l'esempio di alcuni farmaci, come l'acido acetilsalicilico (ASA) e gli antinfiammatori non steroidei (FANS), e dell'etanolo. È stato osservato che l'ASA altera le *tight junction* e l'etanolo aumenta la permeabilità gastrica agli allergeni nonché il rilascio dell'istamina, mentre non è ancora stato chiarito l'effetto preciso dei FANS (32).

È importante effettuare una distinzione per quanto riguarda i meccanismi patogenetici che inducono la reazione. Le allergie alimentari si distinguono, infatti, in IgE e non-IgE mediate, a seconda della tipologia di risposta immunitaria innescata, e presentano differenze anche nella manifestazione clinica (6), come si evince nella *figura 1.3*.

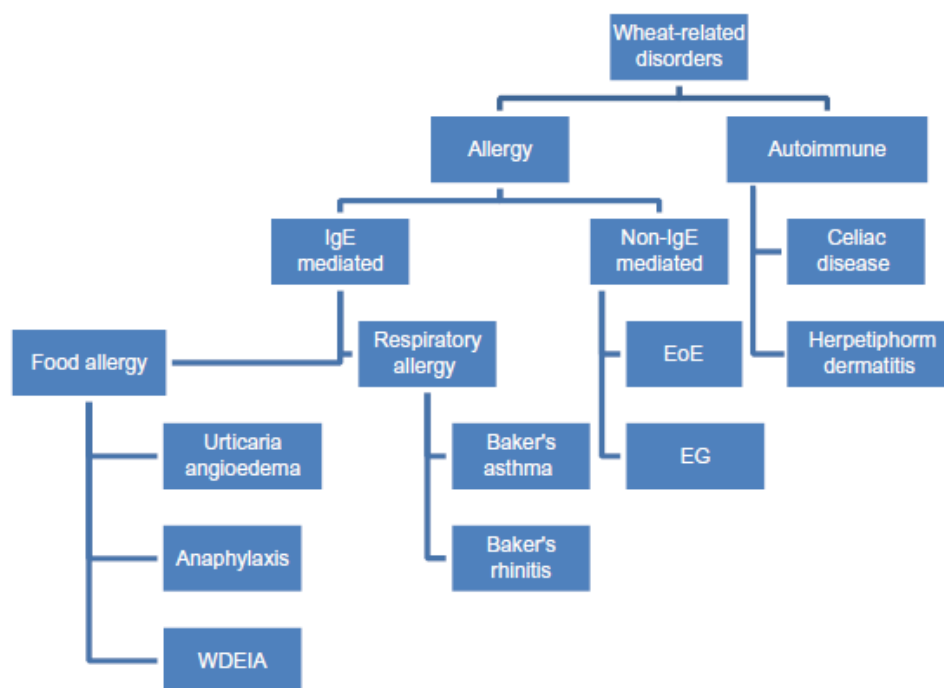


Figura 1.3 (fonte: (17)): schema delle reazioni di tipo immunitario al grano.

Abbreviazioni utilizzate: EG: gastrite eosinofila; EoE: esofagite eosinofila; IgE: immunoglobuline E; WDEIA: anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico

Le allergie IgE mediate sono caratterizzate dalla produzione da parte delle *mast-cells* e dai linfociti (basofili) di mediatori chimici, come l'istamina e i leucotrieni (17). Questo meccanismo provoca infiammazione e si attiva quando gli specifici recettori

captano gli anticorpi IgE, prodotti dal sistema immunitario in caso di interazione con alimenti non tollerati (17). Le allergie di tipo non-IgE mediate, invece, comportano sempre uno stato infiammatorio, ma principalmente innescato da una risposta linfocitica indipendente dal rilascio di IgE (17). Si distinguono inoltre per la presenza di alcuni tipi specifici di globuli bianchi, i linfociti T e gli eosinofili (17).

1.5.2 Sintomatologia

I diversi tipi di reazioni avverse provocate dalla WA IgE mediata possono essere raggruppate in quattro categorie principali: una forma di allergia alimentare con sintomi gastrointestinali, cutanei e respiratori; una forma di allergia agli inalanti (*baker's asthma*); una forma con anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico e una forma con orticaria da contatto (15).

I sintomi della WA alimentare possono comparire dopo un intervallo di tempo variabile: possono richiedere da pochi minuti fino a 1-2 ore in seguito all'assunzione di grano (29). Il tipo di manifestazioni osservabili differisce anche in base all'età del paziente (29). Nei bambini, si riscontrano principalmente sintomi gastrointestinali, come vomito, diarrea, talvolta dolore addominale, e nel 40% dei casi anche cutanei, per esempio orticaria, eritema, angioedema, dermatite atopica (29). Con la crescita, questi ultimi diventano prevalenti, a differenza delle manifestazioni a carico del tratto gastroenterico che diventano più rare (29). Nonostante ciò, aumenta anche la frequenza di sintomi respiratori e, nei casi più gravi, anche di anafilassi, specialmente tra gli adolescenti (29). Per anafilassi s'intende una reazione allergica sistemica che coinvolge più organi e sistemi, tra cui cute, apparato digerente, sistema respiratorio e cardiovascolare, e per questo potenzialmente mortale se non risolta tempestivamente tramite iniezione di adrenalina (32).

Negli adulti, invece, sono prevalenti i casi di WDEIA, la cui severità può variare di caso in caso (28,32). Possono manifestarsi orticaria, prurito e dispnea, e raramente anche complicanze come l'infarto miocardico acuto (32).

Nel caso della WA alimentare non-IgE mediata la sintomatologia è più aspecifica ed ha una durata cronica (6). Si verificano spesso patologie gastrointestinali da eosinofili (EGIDs, *eosinophilic gastrointestinal diseases*), dovute all'infiltrazione di eosinofili che

può essere riscontrata in diversi organi del tratto gastroenterico (17). Quelle per cui il grano costituisce il trigger principale sono l'esofagite eosinofila (EoE), che è maggiormente frequente, e la gastrite eosinofila (EG). L'EoE può comportare reflusso gastroesofageo non responsivo ai farmaci, dolore addominale, disfagia, vomito; l'EG invece provoca dolore e gonfiore addominale, può interessare maggiormente lo stomaco oppure il duodeno, causando in questo caso anche malassorbimento ed enteropatia proteino-disperdente e complicanze come ostruzione o perforazione (17). Possono manifestarsi anche sintomi extra-intestinali come emicrania e artralgia (13).

1.5.3 Diagnosi

La metodica diagnostica varia in base al tipo di allergia da cui è affetto il paziente.

Per le allergie alimentari IgE mediate, gli esami di primo livello sono i *prick test* e la ricerca *in vitro* delle IgE, sebbene in realtà il loro valore predittivo positivo non sia ottimale (75%) (2). Il dosaggio sierologico degli anticorpi IgE senza una precisa storia dei sintomi infatti non conferma la diagnosi, poiché può esserci una sensibilizzazione al grano ma con tolleranza all'ingestione conservata, come nel caso dei pazienti allergici ai pollini (17). Inoltre, la gran parte dei reagenti cutanei per i test epicutanei non contengono tutte le componenti della frazione proteica del grano: sono prive, ad esempio, di gliadina (2). In aggiunta, i range di riferimento per le IgE variano in base alla patologia che deve essere diagnosticata (17). La diagnosi è particolarmente complessa anche perché non si conoscono ancora tutti gli allergeni coinvolti nelle reazioni e, nonostante i numerosi progressi in quest'ambito, anche tra quelli descritti non si è riuscito ad individuarne qualcuno con alta specificità e sensibilità da utilizzare nel procedimento diagnostico (17,29).

Il gold standard rimane ancora il test di provocazione orale (*oral food challenge*, OFC), in cui al paziente è somministrata una dose crescente di alimento contenente proteine del grano in intervalli regolari per verificare l'eventuale comparsa di sintomi (13). Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato che questo tipo di esame è sicuro, non sono da escludersi episodi di anafilassi: è quindi fondamentale che venga eseguito sotto la supervisione di professionisti che sappiano gestire eventuali complicanze (13,17). Si stima che l'uso di adrenalina sia necessario in circa 10-20% dei casi (17).

Anche nel caso della WDEIA il metodo diagnostico più accurato è l'OFC, necessariamente seguita da esercizio fisico oppure dall'assunzione di ASA o FANS. Il test è svolto in ambiente controllato, sicché le condizioni possono essere differenti da quelle in cui si è manifestata originariamente la reazione: per questo, un risultato negativo non esclude totalmente la presenza di questa forma di WA (17). Spesso si assiste quindi un ritardo diagnostico da 32 fino a 62 mesi, anche perché può essere erroneamente scambiata per altre patologie, come orticaria acuta, anafilassi indotta da alimenti e anafilassi idiopatica (32). Si sottolinea comunque che, essendo una procedura potenzialmente rischiosa, l'OFC non è necessario nel caso in cui il paziente con progressi episodi di WDEIA presenti positività per le IgE (32).

La diagnosi delle allergie non-IgE mediate è generalmente complessa: la misurazione di IgE specifiche per il grano non ha infatti valore, per cui si deve ricorrere a metodiche diverse (17). Per l'EoE ci si basa sull'individuazione di eosinofili a livello esofageo tramite esofagogastroduodenoscopia (EGDS): essa dev'essere necessariamente effettuata in seguito al trattamento di otto settimane con farmaci inibitori di pompa protonica (PPI), per escludere che si tratti di reflusso gastroesofageo (GERD) (17). Il gold standard è però la dieta di esclusione seguita da EGDS, in cui ci si aspetta di rilevare la risoluzione dell'infiltrazione eosinofila (17).

Infine, anche per la diagnosi di EG è indicata la biopsia, in presenza dei sintomi indicativi: si considera positiva se si individua infiammazione causata da eosinofili (17).

1.6 Sensibilità al glutine non celiaca (NCGS)

La sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) è definibile come una patologia caratterizzata da sintomi gastrointestinali e extraintestinali conseguenti all'ingestione di glutine, che insorge in pazienti che non presentano né CD né WA (4).

È la GRD di più recente introduzione, per questo non è stata ancora definita in maniera esauriente da un punto di vista clinico, istologico e sierologico (33). In realtà, i primi casi di NCGS sono stati presentati in letteratura negli anni ottanta del secolo scorso da Cooper et al e da Ellis e Linaker, che hanno descritto alcune pazienti non affette da CD che però presentavano sintomi gastrointestinali soggetti a miglioramento dopo rimozione del glutine dalla dieta (15,33). Nonostante fosse stata scoperta questa nuova

condizione, non fu ulteriormente approfondita fino all'anno 2000, quando Kaukinen et al presentò un altro caso clinico analogo a quelli precedenti: in questa occasione si è capito l'importanza del ruolo del glutine nella patologia (15). Negli anni seguenti l'interesse nei confronti della NCGS è cresciuto notevolmente e si è arrivati anche all'individuazione dei primi casi pediatrici nel 2012 (15,34).

La NCGS inizialmente era chiamata solamente *gluten sensitivity* (GS, sensibilità al glutine): tale denominazione fu utilizzata per la prima volta nel 2011 in occasione del *First Expert Meeting on GS* (34). Nell'anno successivo, con la formulazione della nomenclatura di Oslo, fu deciso di modificare GS nell'attuale NCGS, per evidenziare la distinzione con la CD (34). Ciononostante, il termine NCGS è attualmente ancora oggetto di dibattito: si è infatti ipotizzato che il glutine non sia il solo il *trigger* di questa patologia (22). È stato quindi proposto il nome *non celiac wheat sensitivity* (NCWS, sensibilità al grano non celiaca), che contemplerebbe come eventuali cause della patologia anche altre componenti del grano, ma escluderebbe che altri cereali affini possano provocare lo stesso effetto (35).

1.6.1 Eziopatogenesi

Oltre al glutine, il grano contiene diversi costituenti proteici e non che possono comportarsi come fattori scatenanti della patologia (33). Un altro gruppo di proteine maggiormente imputate sono gli inibitori dell'amilasi-tripsina (ATIs) (13): essi fanno parte della classe delle albumine e costituiscono circa il 2-4% della frazione proteica totale del grano (8). Rivestono la funzione di proteine di difesa e sono altamente resistenti all'azione delle proteasi endoluminali (8,20). Recentemente, si è iniziato a considerare come fattore eziologico anche i cosiddetti FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide And Polyol*): sono un gruppo di carboidrati a corta catena, contenuti principalmente in alcuni cereali, frutti, ortaggi, legumi, latticini e dolcificanti (1). Ne fanno parte il fruttosio, il lattosio, il glucosio, i polioli, i fruttooligosaccaridi (FOS) e i galattooligosaccaridi (GOS) (1,20). Essi sono difficilmente digeribili e assorbibili a livello intestinale e possiedono per giunta un forte effetto osmotico: una volta ingeriti, nel lume intestinale vanno incontro a fermentazione eccessiva che provoca sintomi gastrointestinali, in particolare gonfiore e dolore addominale (1). Per questo motivo, sono considerati responsabili dell'insorgenza delle manifestazioni tipiche di diverse patologie

gastrointestinali, come le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) e la sindrome del colon irritabile (IBS, *irritable bowel syndrome*), la cui sintomatologia è spesso equivalente a quella della NCGS (1,20).

Attualmente, la patogenesi resta scarsamente riconosciuta: si escludono i meccanismi tipici di CD e WA e secondo le evidenze recenti si ipotizza la presenza di una risposta immunitaria sia di tipo innato che adattativo, con probabile aumento dei linfociti intraepiteliali (20,23). È stato osservato che questi pazienti sono negativi ai marker sierologici per la CD, ma circa 50% dei pazienti con NCGS comunque possiedono l'aplotipo caratteristico della CD (23,33). Nel 56,4% dei casi comunque si rileva positività per anticorpi antigliadina di tipo IgG (IgG AGA), che tendono a negativizzarsi una volta intrapresa la dieta priva di glutine (34).

L'effetto del glutine a livello intestinale non provoca atrofia dei villi e nella maggior parte degli studi la mucosa è considerata sostanzialmente normale. Tuttavia, recentemente si è ipotizzata la presenza di infiammazione lieve con lesioni minori, in seguito denominata enteropatia linfocitica, e di una possibile alterazione del microbiota (33,34,36). L'aspetto della mucosa differisce quindi da quello tipico della CD ed è più simile a quello dell'IBS, anche perché può essere riscontrabile lungo tutto il tratto gastroenterico (33). In alcuni casi, inoltre, sono state osservate anche infiltrazioni di eosinofili (33).

Per quanto riguarda la permeabilità intestinale, i dati attualmente disponibili sono contrastanti: in alcuni studi non sono riportati cambiamenti, mentre in altri se ne segnala l'incremento (13,34).

1.6.2 Sintomatologia

I sintomi della NCGS compaiono dopo l'ingestione di glutine, solitamente nel giro di qualche ora o di pochi giorni, e normalmente scompaiono con l'inizio della dieta di esclusione; possono essere molto simili a quelli della CD e anche dell'IBS (1,23).

Il gruppo dei pazienti con NCGS è molto eterogeneo perché le possibili manifestazioni sono molteplici e variano in base all'età del soggetto: esse si suddividono in gastrointestinali, come dolore addominale, diarrea, nausea, aerofagia, stomatite aftosa, stipsi, più frequenti nei pazienti pediatrici, ed extraintestinali (34). Queste ultime possono essere dolori articolari e muscolari, calo ponderale, rash cutanei e anemia, ma riguardano

anche la sfera neurologica, ad esempio fatica cronica, *foggy mind*, disturbi dell'umore, depressione (13,14,34). Alcuni studi suggeriscono anche l'associazione tra NCGS e alcune patologie psichiatriche ma sono necessari approfondimenti per definire meglio questa possibile correlazione (15).

La NCGS non sembra avere una forte ereditarietà ed è meno associata a patologie autoimmuni rispetto alla CD (23). Sembra però essere maggiormente presente in pazienti con familiari di primo grado affetti da CD (13% dei casi), anche se tuttora non è chiaro se vi sia il rischio di sviluppare complicanze tipiche della CD (34,36). In alcuni studi, tra i soggetti con NCGS si è riscontrata più elevata incidenza di manifestazioni caratteristiche della CD, come anemia, calo ponderale e osteoporosi, ma si è ipotizzato che potessero avere una forma precoce di CD (4).

1.6.3 Diagnosi

Così come la patogenesi, anche il percorso diagnostico non è ancora definito e si basa ancora su criteri di esclusione (2,13). Innanzitutto, è fondamentale effettuare una scrupolosa valutazione clinica del paziente ed escludere la presenza di CD e di WA, tramite le metodiche diagnostiche appropriate, nonché di altre condizioni che possono presentare una sintomatologia sovrapponibile (patologie autoimmuni, intolleranza al lattosio e al fruttosio, MICI) (33,36).

Non è ancora stato possibile individuare degli specifici marker biochimici, immunologici e istopatologici, dal momento che non sono stati ancora identificati un aspetto istologico e un profilo sierologico caratteristici e indicativi di patologia (23,33). Per questo, la biopsia intestinale può essere utile solo per escludere la CD ma non per diagnosticare la NCGS (33). Anche la ricerca degli IgG AGA non è significativa perché sono presenti solo in poco più della metà dei pazienti e perché sono riscontrabili anche in caso di altre patologie (15,34).

Data la necessità di standardizzare la metodica diagnostica, nel 2014 è stato proposto un nuovo approccio in occasione del terzo *Expert Meeting on Gluten Related Disorders* di Salerno (35). Sono quindi stati formulati i criteri di Salerno, la cui applicazione ha come obiettivo la valutazione della risposta a una dieta senza glutine e alla sua reintroduzione dopo un periodo di esclusione, in pazienti che presentano sintomatologia della NCGS (35). Come nel caso della CD e della WA, è importante che

tale procedura venga applicata quando i pazienti assumono ancora glutine tramite la dieta (23). La prima fase prevede la prosecuzione della dieta contenente glutine per sei settimane per registrare i sintomi del paziente, valutati anche tramite questionari (23,35). In seguito, si passa alla dieta di esclusione per osservare il miglioramento dei sintomi: qualora ciò non avvenisse, si esclude la NCGS (23,35). Nella seconda fase, si procede alla reintroduzione del glutine per confermare la diagnosi nei pazienti che hanno risposto alla dieta senza glutine (23,35). Per questo scopo si propone un test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo (DBPCFC, *double blind placebo controlled food challenge*), in cui somministrare al paziente due preparazioni organoletticamente identiche, ma una priva di glutine e una che lo contiene in dosi di almeno 8 g (35). È importante che quest'ultima sia priva di FODMAPs per evitare che possano influire sulla sintomatologia (35). Tale procedura è illustrata nel diagramma di flusso formulato dagli esperti di Salerno, presente nella *figura 1.4*. In realtà, nella pratica clinica è sufficiente la modalità in singolo cieco e recentemente si è anche discussa la possibilità di utilizzare del semplice pane comune in alternativa al preparato con glutine (23,35). Per una maggiore accuratezza, infine, dovrebbero essere eseguiti test di laboratorio specifici durante l'intera procedura (23).

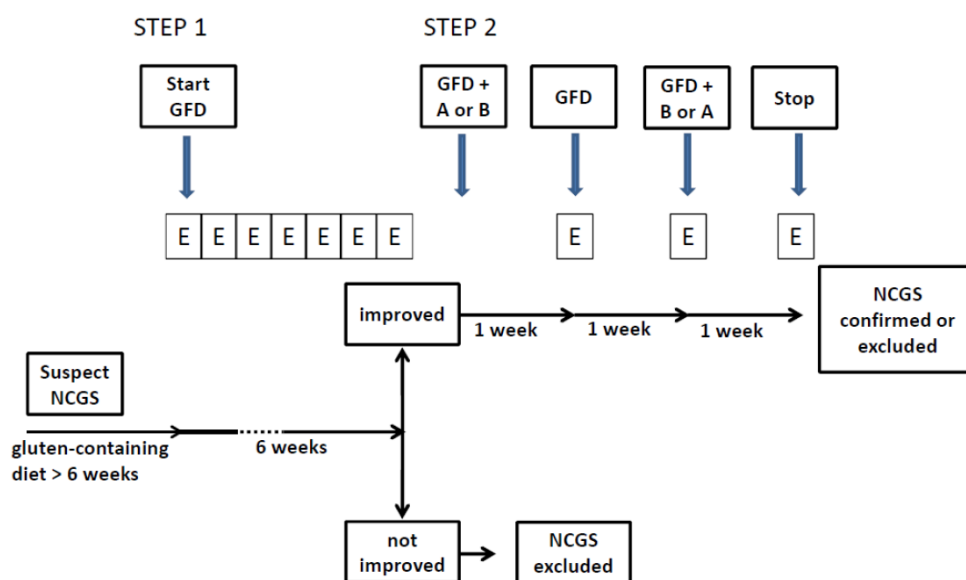


Figura 1.4 (fonte: (35)): procedimento diagnostico per la NCGS.

Abbreviazioni utilizzate: GFD: dieta senza glutine; A: prodotto A (glutine o placebo); B: prodotto B (glutine o placebo); E: valutazione (questionario)

Sebbene questo protocollo rappresenti un riferimento per la diagnosi di NCGS, presenta ugualmente degli svantaggi. Esso è infatti difficilmente applicabile nella pratica clinica perché gran parte dei pazienti si sottopongono a un processo di auto-diagnosi che li porta ad escludere autonomamente il glutine e a rifiutare di assumerlo nuovamente, oppure a percepire un effetto nocebo a seguito della sua reintroduzione (20). Inoltre, l'intera procedura si sviluppa attorno alla considerazione dell'effetto del solo glutine, nonostante non vi sia ancora la certezza di quali siano i *trigger* effettivi di questa patologia (20).

1.7 Dieta senza glutine (GFD)

La dieta senza glutine (GFD, *gluten free diet*), come si può intendere dalla denominazione, consiste in una dieta in cui è prevista l'esclusione di tutti gli alimenti contenenti glutine e anche dei prodotti trasformati che lo contengono (3). Il glutine si trova in alcuni cereali, primo tra tutti il grano, seguito da farro, orzo, kamut, segale e i loro derivati ibridi (3). Come fonte di amido alternativa, sono invece consentiti tutti i cereali che sono privi di glutine, come riso, mais, miglio, sorgo, teff, gli pseudocereali (amaranto, quinoa, grano saraceno), la tapioca, la castagna e le patate (37). In aggiunta a questi, possono essere consumati anche gli alimenti naturalmente senza glutine (carne fresca, pesce fresco, latte e derivati, legumi, frutta secca oleosa, semi, frutta fresca e ortaggi) (3). Vi sono invece pareri discordanti per quanto riguarda il consumo di avena: alcuni autori sostengono la sua sicurezza, altri invece la reputano nociva (4). Secondo il Codex Alimentarius l'avena è un cereale con glutine e quindi non adatto alla dieta di esclusione: in realtà, questo avviene perché spesso è contaminata da altri cereali durante i processi produttivi (4,38). L'avena infatti contiene l'avenina, un complesso proteico simile al glutine, ma presente in quantità molto inferiori agli altri cereali, di conseguenza essa può entrare a far parte della GFD previa la certificazione della sua sicurezza (4,38).

Nel 2008 la commissione del Codex Alimentarius (WHO) ha stabilito che un alimento per poter essere definito senza glutine, deve contenerne al massimo 20 ppm, valore soglia che sembra essere sicuro per i pazienti con CD (23). I prodotti senza glutine sono spesso contrassegnati con il marchio spiga barrata (39).

1.7.1 La GFD come terapia

La diffusione delle GRDs e la maggiore considerazione per queste condizioni ha aumentato l'interesse per la GFD non solo tra i professionisti in ambito sanitario, ma anche tra la popolazione generale (15). Nell'immaginario collettivo infatti la GFD è spesso considerata come un'alternativa più salutare all'alimentazione tradizionale, motivo per cui il consumo dei prodotti senza glutine è aumentato notevolmente anche tra chi non è affetto da GRDs (38). Nel 2010 si è stimato un ammontare delle vendite dei prodotti senza glutine pari a ben 2,5 miliardi di dollari nel mercato statunitense (33). In realtà, la GFD non porta alcun beneficio alla popolazione sana, anzi può addirittura essere causa di carenze nutrizionali, nonché costituire un ostacolo per la diagnosi di GRDs in individui affetti che però, avendo già escluso il glutine, non manifestano sintomi (27,33). La GFD è quindi indicata solo in alcune condizioni mediche specifiche, tra cui la CD, la WA e la NCGS, per le quali possiede una vera e propria valenza terapeutica (2,3).

Al giorno d'oggi la GFD è l'unica terapia validata per la CD poiché consente di evitare l'esposizione della mucosa intestinale al glutine, in particolare alla componente gliadinica, e conseguentemente di prevenire l'insorgenza dei sintomi (16). È fondamentale non solo che i pazienti aderiscano alla GFD a vita, per consentirne un'efficacia continua, ma anche che la seguano in maniera molto scrupolosa: infatti, è necessario prestare attenzione anche ad evitare tracce di glutine, poiché anche tracce potrebbero essere in grado di innescare la risposta patologica (2). La tolleranza a queste ultime è variabile tra i pazienti, ma normalmente non si rilevano alterazioni per assunzioni giornaliere fino a 10 mg (23). Si cominciano ad osservare effetti sulla mucosa intestinale con quantità pari a 100 mg, che diventano evidenti quando si raggiungono i 500 mg (23). Una volta iniziata la GFD, i benefici riscontrabili sono molteplici: si assiste innanzitutto al decremento degli anticorpi anti-tTG e anti-EMA entro 12 mesi e alla ricostituzione della mucosa, con crescita dei villi (21). Di conseguenza, vi è la scomparsa dei sintomi e la riduzione del malassorbimento, con aumento delle riserve dei micronutrienti e del ferro (4). Ciò permette il raggiungimento più facilmente un peso corporeo adeguato (IBW) e il miglioramento della mineralizzazione ossea, che è spesso carente nei pazienti con CD (4,23). Vi sono effetti positivi anche sulle possibili complicanze: si osserva una diminuzione degli eventi cardiovascolari, un più efficace controllo della glicemia, un miglioramento della fertilità con conseguente riduzione di casi di aborti spontanei (23).

Nel caso della WA, è indicata la GFD come terapia poiché consente di evitare il contatto del sistema immunitario con gli allergeni che altrimenti scaturirebbero la reazione avversa (17). Tuttavia, non sembrerebbe necessaria l'esclusione di altri cereali contenenti glutine, come segale, orzo e avena, poiché l'allergia si manifesta nei confronti delle proteine del grano: sarebbe quindi più accurato riferirsi a una dieta priva di grano (29). I pazienti con WA normalmente tollerano i prodotti certificati senza glutine a base di farine di cereali aglutinati, ma talvolta potrebbero non essere sicuri poiché non sufficientemente purificati dal contenuto di proteine del grano, specialmente se prodotti a partire da farine di frumento deglutinate (29). Questa dieta di esclusione ha un ruolo principale nella prevenzione delle reazioni di WDEIA, per le quali non è sufficiente raccomandare il solo evitamento dell'attività fisica: infatti, evitando l'assunzione di proteine del grano, si elimina il trigger eziologico e si azzerano così le possibilità di insorgenza di anafilassi, per esempio anche in caso di esercizio fisico non programmato (32). Anche per l'allergia alimentare non-IgE mediata la dieta ha un ruolo terapeutico importante, sebbene non esclusivo, poiché vi è la necessità anche di un trattamento farmacologico con steroidi per attenuare rapidamente i sintomi (17). Similmente, per quanto riguarda le allergie alimentari IgE mediate l'aderenza dietetica è fondamentale, ma può non essere sufficiente: per esempio, nel caso di una reazione di anafilassi, è necessario ricorrere tempestivamente a farmaci come l'epinefrina (17). Inoltre, la dieta permette di arginare l'insorgenza dei sintomi tramite evitamento del grano, ma non consente di sviluppare una tolleranza nei suoi confronti. A questo proposito, si potrebbe ricorrere a un altro tipo di approccio, quale l'immunoterapia orale (OIT, *oral immunotherapy*), che, tramite l'esposizione del paziente a dosi crescenti di alimenti a base di grano da mantenere nel lungo termine, determinerebbe una desensibilizzazione agli allergeni (17).

Per la NCGS, invece, la GFD costituisce l'unica terapia (13). Attualmente, infatti, essa è definita come una condizione caratterizzata da una risposta sintomatica intestinale ed extraintestinale in seguito all'ingestione di alimenti contenenti glutine, in assenza di CD e WA (20): è perciò evidente come l'esclusione dello stesso sia fondamentale. Differentemente dalla CD, la dieta può essere meno restrittiva, poiché i pazienti con NCGS non necessitano di escludere le tracce per notare benefici, anche se la tolleranza al glutine risulta comunque individuale (20,23). Non è ancora stato chiarito se sia necessaria

l'aderenza a vita, poiché non è noto se la NCGS sia una condizione temporanea o permanente: per questo, alcuni autori suggeriscono di tentare la reintroduzione del glutine dopo un periodo di circa 1-2 anni, progressivamente e in piccole dosi (20). Data la possibile presenza di altri *trigger* al di fuori del glutine, talvolta potrebbe essere necessaria l'esclusione di altre componenti (20). L'esempio più evidente sono i FODMAPs: si è verificato infatti un miglioramento dopo l'inizio di una dieta che ne era priva in alcuni pazienti, soprattutto in coloro che presentavano ancora sintomi nonostante la stretta aderenza alla GFD (20).

1.7.2 Le criticità nutrizionali

Sebbene l'aderenza alla GFD consenta il miglioramento dei sintomi nei pazienti con GRDs, spesso può risultare nutrizionalmente inadeguata (4). Si verificano spesso delle carenze di minerali e di vitamine, soprattutto di ferro, calcio, zinco, rame, vitamina D, B12, folati e piridossina (23). Il monitoraggio periodico di questi parametri è quindi molto importante, in particolare del calcio e della vitamina D, dato l'aumentato rischio di osteopenia e osteoporosi in questi pazienti (23). A differenza delle carenze che potevano manifestarsi nel corso della patologia, queste non sono più attribuibili al malassorbimento: infatti, esso generalmente si risolve grazie alla GFD, perciò la causa è principalmente l'inadeguatezza delle scelte alimentari dei pazienti (40). Per lo stesso motivo, si riscontrano spesso anche introiti sbilanciati di macronutrienti, in particolare un elevato apporto di lipidi, specie saturi, e di zuccheri semplici, contro un insufficiente apporto di fibra (23). Inoltre, spesso i prodotti senza glutine possiedono un più elevato indice glicemico rispetto alla controparte con glutine (23).

Per questo, in alcuni studi i pazienti con GRDs sono considerati a rischio di sviluppare sindrome metabolica e anche steatosi epatica, ma sono necessari ulteriori approfondimenti per poter confermare questa ipotesi (23). Infatti, ciò non accadrebbe se i pazienti seguissero una dieta bilanciata e uno stile di vita attivo: per questo, è fondamentale il supporto di un dietista sia nella fase di passaggio alla GFD, sia durante il monitoraggio (23). Il dietista, tramite la valutazione nutrizionale, può individuare le criticità nella gestione della GFD, nonché consigliare eventuali integrazioni in caso di carenze (21,23). Importante è anche il suo ruolo nell'educazione alimentare, tramite cui illustrare al paziente i principi della sana alimentazione e guidarlo nelle scelte degli

alimenti e dei prodotti dietetici specifici, al fine di rendere equilibrata la GFD (23). È opportuno raccomandare al paziente di garantire un basso apporto di zuccheri semplici e di acidi grassi saturi, a fronte di un più elevato apporto di acidi grassi polinsaturi e di fibra (3). A quest'ultimo proposito, è utile consigliare il consumo di cereali come miglio, sorgo e gli pseudocereali, che apportano circa 7-10 g di fibra ogni 100 g, aumentando così il valore nutrizionale della dieta, rispetto ai soli riso e mais, generalmente più poveri di nutrienti (38,40).

Il dietista può aiutare al paziente anche a mantenere una migliore aderenza alla dieta, educandolo nella lettura delle etichette e nell'evitare contaminazioni da glutine, suggerendo strategie per la preparazione dei pasti in famiglia (23). Infine, è indicato il supporto dietetico anche per il monitoraggio della GFD, tramite ad esempio la compilazione e la valutazione di un diario alimentare (41).

1.7.3 I prodotti dietetici specifici

Attualmente, oltre agli alimenti naturalmente privi di glutine, sono presenti sul mercato numerosi prodotti senza glutine specificatamente formulati per pazienti che seguono la GFD, per sostituire gli analoghi che lo contengono. Sono disponibili le tipologie più svariate di prodotti, dalla pasta ai panificati, come pane, piadine e crackers, fino ad arrivare ai prodotti da colazione e ai dolci: questi, però, spesso possiedono un profilo nutrizionale inadeguato, che contribuisce a rendere sbilanciati gli apporti da GFD (3). Ciò è principalmente imputabile agli ingredienti utilizzati nella preparazione, solitamente farine di riso e mais, più povere di fibre e proteine e con un indice glicemico più elevato (38), e all'aggiunta di zuccheri, grassi e sale per migliorarne la palatabilità. Ciò risulta in un più elevato apporto di lipidi, di zuccheri semplici e anche di sodio, e in un insoddisfacente apporto di proteine, di fibre e di micronutrienti (3,38). È evidente la necessità di formulare nuovi prodotti con caratteristiche nutrizionali più vantaggiose, valutando ad esempio la fortificazione tramite aggiunta di vitamine e minerali oppure sfruttando maggiormente nelle preparazioni le farine di cereali integrali, di pseudocereali e anche di legumi, per offrire un miglior profilo proteico (3,38).

Oltre agli svantaggi di tipo nutrizionale, i prodotti commerciali senza glutine in genere presentano anche altre problematiche. Una di queste è la difficoltà a raggiungere una qualità organolettica al pari dei prodotti con glutine. Infatti, quest'ultimo è

solitamente determinante per una buona resa del prodotto, specie nella panificazione, poiché consente di ottenere la giusta struttura dell'impasto, una corretta lievitazione e cottura (38). Poiché spesso è difficile conferire ai prodotti senza glutine un aroma e una consistenza simile, nella produzione industriale si ricorre all'aggiunta di additivi, come le gomme edibili oppure composti chimici (36,38). Tuttavia, nei pazienti con NCGS e patologie gastrointestinali, questi possono provocare l'esacerbazione dei sintomi, motivo per cui potrebbero non riscontrare beneficio dall'aderenza alla GFD se consumano prodotti confezionati, che andranno pertanto esclusi (36).

Un altro problema è l'impiego dello stesso glutine come additivo nascosto oppure la possibilità di accidentale contaminazione durante la produzione, la manipolazione e il trasporto dei prodotti, per cui anche quelli apparentemente sicuri possono risultare nocivi se consumati da pazienti con GRDs (3,38). Infine, un ulteriore limite di questi prodotti è sicuramente il prezzo, che può risultare più elevato addirittura del 159% rispetto ai prodotti classici (38). Tale massivo incremento è attribuibile alla complessità dei processi produttivi che richiedono anche un più attento monitoraggio, onde evitare contaminazioni, e anche all'impiego di materie prime più costose rispetto al frumento (38). Il costo dei prodotti rappresenta per molti un ulteriore ostacolo alla corretta aderenza alla GFD, per questo è previsto un sussidio per il loro acquisto in alcuni Paesi, tra cui l'Italia, anche se attualmente è erogabile solo per i pazienti con diagnosi accertata di CD (38,42).

1.7.4 L'impatto psicologico

Un'altra motivazione per cui la GFD può risultare difficoltosa è sicuramente il risvolto che spesso ha sulla sfera "personale, familiare, sociale, emozionale e finanziaria" dei pazienti (41). A causa delle restrizioni alimentari e sociali che comporta, i pazienti spesso riferiscono un'insoddisfacente qualità della vita, nonostante il sostanziale miglioramento nella sintomatologia (23).

I pazienti lamentano spesso la scarsa accessibilità economica dei prodotti specifici, nonché la difficoltà a partecipare ad eventi dove risulta complicato reperire alternative senza glutine, ad esempio nel consumare i pasti fuori casa, per lavoro o in occasioni sociali (41). In queste situazioni, riferiscono spesso sensazione di disagio e anche di paura di una possibile ingestione involontaria di glutine (21,41). Inoltre, i pazienti percepiscono

la mancanza di conoscenza delle GRDs tra la popolazione generale e talvolta anche un'insufficiente consapevolezza delle possibili difficoltà tra i professionisti, che quindi non sempre riescono a fornire un supporto adeguato (41). Alcuni autori suggeriscono pertanto anche la necessità per i pazienti di intraprendere un percorso psicologico, da affiancare a quello dietistico (21).

1.7.5 Il modello mediterraneo applicato alla GFD

Il termine dieta mediterranea indica il modello alimentare caratteristico dei Paesi del bacino del Mediterraneo. In questo modello è principale il consumo di alimenti di origine vegetale, come cereali integrali, legumi, frutta e verdura, a fronte di un limitato consumo di carne, specialmente rossa, e di alimenti raffinati e processati. È incoraggiato anche il consumo di pesce con frequenza settimanale e il consumo moderato di latticini, specialmente a basso tenore lipidico. È infatti limitato il consumo di grassi saturi di origine animale a favore dei lipidi insaturi, provenienti da fonti vegetali, come la frutta a guscio, i semi oleosi e l'olio di oliva, che costituisce il principale condimento (43).

Tali alimenti compaiono sono riassunti nella piramide mediterranea (44), in cui occupano una posizione specifica in base alla frequenza di consumo adeguata, ed è proprio la corretta combinazione tra questi che rendono il modello mediterraneo particolarmente vantaggioso. Grazie all'abbondanza di sostanze protettive provenienti principalmente da alimenti vegetali e minimamente processati, tale dieta risulta avere un ruolo preventivo nei confronti di diverse patologie croniche che favorisce l'aumento dell'aspettativa di vita (45,46). Nello specifico, essa risulta particolarmente efficace nella prevenzione delle patologie cardiovascolari, del diabete di tipo 2, delle patologie tumorali e dell'obesità, consentendo il mantenimento di un peso corporeo adeguato (43,45). Uno degli studi che ha valutato gli effetti della dieta mediterranea, il PREDIMED, ha anche formulato un questionario che permette di valutare l'aderenza dei pazienti, tramite l'attribuzione di un punteggio ricavato dalle risposte a quattordici domande relative ai suoi aspetti peculiari (5).

Per favorire il mantenimento di un buono stato di salute anche nei pazienti affetti da GRDs, obiettivo desiderabile è l'aderenza al modello mediterraneo, nonostante i cereali contenenti glutine siano alcuni degli alimenti che vi sono alla base e che invece la GFD esclude completamente. A questo proposito, Bascuñán et al hanno proposto un

modello di piramide mediterranea integrata con la GFD, illustrata nella *figura 1.5*: essa contiene tutti gli alimenti propri della piramide tradizionale, con le stesse frequenze e porzioni, ad eccezione del frumento, che è sostituito con i cereali consentiti, in particolare quelli con un profilo nutrizionale più completo (46). Non sono ancora disponibili studi di popolazione che indaghino l'effettiva efficacia della dieta mediterranea senza glutine, tuttavia vi sono già validi motivi per poterla già proporre a tutti i pazienti (46).

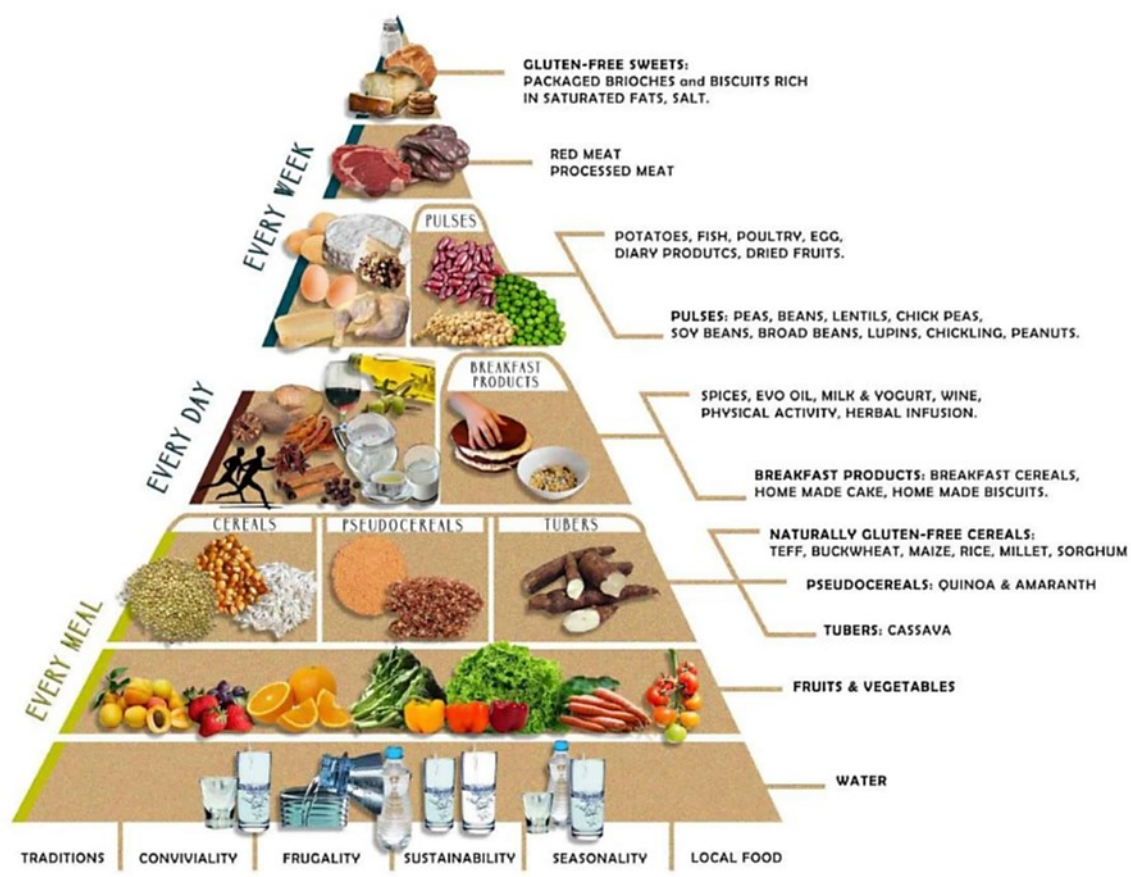


Figura 1.5 (fonte: (46)): la piramide mediterranea senza glutine.

2 LO STUDIO

2.1 Descrizione e obiettivi

Ad oggi la dieta senza glutine (GFD) ricopre ancora un ruolo indispensabile nella terapia di celiachia (CD), allergia al grano (WA) e sensibilità al glutine non celiaca (NGCS) (3). Una volta intrapresa questa dieta di esclusione, i benefici sperimentati dai pazienti sono molteplici, a partire dal miglioramento dei sintomi, tuttavia non di rado essi sono accompagnati da problematiche e difficoltà, che possono riguardare non solo l'ambito nutrizionale, ma anche psicologico e sociale, come dimostrato in diversi studi (3,4,17,23). Infatti, spesso la dieta senza glutine non risulta equilibrata ed è quindi inadeguata nella copertura dei fabbisogni dei pazienti (4): ciò provoca carenze o eccessi nutrizionali, che a lungo termine possono inficiare lo stato di salute del paziente (23).

In aggiunta, la GFD costituisce spesso un motivo di preoccupazione costante per i pazienti, proprio per le numerose limitazioni che può comportare, non solo relative all'alimentazione. La GFD richiede un'aderenza attenta e costante, da mantenere a domicilio e fuori casa, costringendo spesso i pazienti a rinunciare ad occasioni conviviali, specie se implicata la condivisione di cibo (41).

Gli studi inoltre riportano che tali esiti negativi sono prevenibili o contrastabili tramite un adeguato supporto professionale (21,23). L'ipotesi di partenza da cui si è sviluppato lo studio della presente tesi è infatti che la valutazione e il monitoraggio dello stato nutrizionale del paziente e una pianificazione bilanciata della dieta da parte di un dietista, che possa aiutarlo anche nella gestione della stessa, risultino fondamentali per una buona aderenza alla GFD e per la risoluzione di eventuali criticità nutrizionali riscontrate.

L'obiettivo principale dello studio era coinvolgere pazienti affetti dalle suddette patologie che seguono la GFD a scopi terapeutici, per valutare le loro abitudini alimentari e l'adeguatezza dietetica della GFD, in relazione alle linee guida. Tali aspetti erano considerati in due momenti differenti (tempo 0 e tempo 1), prima e dopo l'effettuazione di una consulenza dietistica, per osservare e confermare il suo eventuale contributo nel migliorare la qualità della GFD. In secondo luogo, si è pensato di verificare anche l'aderenza al modello mediterraneo tramite il questionario PREDIMED, di analizzare anche l'impatto della GFD sulla sfera psicologica e sociale, prendendo in esame le difficoltà riscontrate dai pazienti, la gestione di pasti fuori casa e in viaggio, nonché

l'acquisto e il consumo di prodotti alternativi a quelli contenenti glutine, utilizzando un questionario online specificatamente formulato.

Il reclutamento dei pazienti, le consulenze dietistiche, le valutazioni, la raccolta dei questionari e le relative valutazioni sono stati svolti presso l'UOSD Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Popolazione

Il campione è composto da pazienti in cura presso il Centro di riferimento della regione Veneto per lo Studio e la Cura delle Allergie e Intolleranze Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova, reclutati telefonicamente o tramite posta elettronica. Sono stati coinvolti pazienti con diagnosi di CD, WA o NCGS e attualmente in dieta di esclusione del glutine. Sono stati inclusi solo pazienti adulti (>18 anni), non affetti da altre patologie che potessero richiedere specifica dietoterapia, disponibili per la compilazione del questionario online e di due diari alimentari, uno al tempo 0 e uno per il tempo 1 (follow up), entrambi seguiti da consulenza dietistica per una restituzione di quanto emerso.

Hanno partecipato al T0 dello studio 33 pazienti, 5 affetti da CD, 11 da WA e 17 da NCGS: in particolare, il campione era composto da 26 femmine e 7 maschi, di età compresa tra 19 e 62 anni (età media 36 anni). 15 di questi pazienti hanno poi partecipato al follow up, nello specifico 12 femmine e 3 maschi, di età tra 19 e 59 anni (età media 39 anni): di questi, vi erano 2 con CD, 5 con WA e 8 con NCGS.

2.2.2 Strumenti

Per la raccolta e l'elaborazione dei dati sono stati utilizzati diversi strumenti e alcuni specifici software:

- diario alimentare quali-quantitativo di 5 giorni, specificatamente formulato per i pazienti dello studio (*allegato 1*);
- questionario PREDIMED proposto dallo studio omonimo (5), per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea (*allegato 2*);

- questionario creato ad hoc e somministrato online su abitudini alimentari, consumo di prodotti senza glutine e socialità, realizzato appositamente per i pazienti con l'applicazione Google Moduli (*allegato 3*);
- software Gedip Solution per l'elaborazione dei diari alimentari e il calcolo degli apporti emersi;
- programma Microsoft Excel, per la raccolta e l'organizzazione dei dati in un database;
- software per l'elaborazione statistica RStudio.

2.2.2.1 Diario alimentare

Il diario alimentare è uno strumento che permette al dietista la valutazione e il monitoraggio degli apporti nutrizionali del paziente (47). La sua compilazione richiede la registrazione di tutti gli alimenti e bevande assunti quotidianamente in un dato periodo di tempo. In questo caso, era richiesta una compilazione di cinque giorni, di cui almeno uno festivo. È fondamentale che il paziente compili il diario non appena consumato il pasto, in modo che riporti tutte le informazioni in modo quanto più sincero ed accurato possibile, al fine di consentire al dietista una quanto più precisa stima degli introiti e l'individuazione di eventuali incongruenze rispetto ai fabbisogni stimati. Per questo, è necessario che siano annotati tutti gli alimenti (compresi spuntini, caramelle ecc.), le bevande e anche i condimenti utilizzati (olio, parmigiano, zucchero...), specificando la quantità precisa in grammi o millilitri, anche quando utilizzati all'interno della preparazione di pietanze. È importante indicare se gli alimenti si sono pesati a crudo o a cotto e anche se si è avanzata una parte della dose inizialmente preparata. Per i pasti fuori casa, è opportuno stimare visivamente la quantità dei piatti, confrontandola con i volumi di alimenti solitamente consumati oppure con misure casalinghe (cucchiai, piatti, bicchieri...). Nel caso di preparazioni casalinghe composte da più porzioni, è richiesta la trascrizione di tutti gli ingredienti utilizzati con le relative dosi. Gli alimenti devono essere descritti in maniera più precisa possibile (ad esempio, specificando latte scremato anziché solo latte), riportando anche il metodo di cottura utilizzato (bollitura, lessatura, frittura...) ed eventualmente la marca di prodotti confezionati. Ai pazienti era inoltre richiesto di registrare eventuali integrazioni assunte e attività fisica svolta, specificando il tipo, la durata e l'intensità, nonché eventuali sintomi, specialmente in occasione dell'assunzione

alimentare. Per gli obiettivi di questo studio, infine, i pazienti erano tenuti a specificare la GRD da cui erano affetti ed eventuali esclusioni di altri alimenti, per allergie o intolleranze concomitanti.

2.2.2.2 Questionario PREDIMED

Il questionario PREDIMED è uno strumento validato che consente la valutazione dell'aderenza dietetica al modello alimentare mediterraneo. Si compone di 14 domande relative a diversi aspetti peculiari e protettivi di tale modello, che se rispettati consentono l'attribuzione di un punto. La somma dei punti ottenuti permette la classificazione dell'aderenza del paziente, collocandola in una delle tre possibili categorie: per punteggi inferiori o pari a 5 si considera scarsa, da 6 a 9 media, superiori o uguali a 10 buona (5).

Il questionario fu ideato per la prima volta nel 2002 da Martínez-González et al, in uno studio caso-controllo sull'infarto miocardico (48). Inizialmente era composto da soli 8 *items*, a cui ne fu successivamente aggiunto un nono (49), ed erano relativi al consumo di olio di oliva, di frutta e verdura, di prodotti a base di carne, di legumi, di burro, margarina e panna, di bevande zuccherate e alcoliche.

In seguito, nello studio PREDIMED (5), tali *items* sono stati mantenuti e integrati con altre 5 domande, riguardanti altri aspetti considerati rilevanti, come il consumo preferenziale di carne bianca, di prodotti della pesca, di frutta secca a guscio, di dolci e di pietanze con il soffritto come base. L'obiettivo di questo studio era indagare l'eventuale ruolo protettivo della dieta mediterranea nei confronti di numerose patologie metaboliche ed è stato utilizzato questo questionario per valutare l'aderenza dei partecipanti. Si è visto che l'accuratezza del questionario PREDIMED nella stima dei risultati era paragonabile a quella di un questionario di frequenza composto da ben 137 domande, e che effettivamente a punteggi più alti si associava una minore prevalenza di diabete, ipertensione e obesità (5). Inoltre, tale questionario dava ai pazienti la possibilità di sapere i risultati immediatamente e richiedeva poco tempo per la compilazione, caratteristiche che rendevano la *compliance* molto più alta (5).

In conclusione, data la praticità nel somministrarlo e la precisione nello stimare l'aderenza, nello studio si è rinforzata la sua validità come test di screening e si è suggerito il suo utilizzo anche in altri contesti (5).

2.2.2.3 Questionario su abitudini alimentari e socialità

Il questionario online formulato ad hoc per i pazienti coinvolti nello studio è uno strumento che è servito per la valutazione della gestione della GFD in termini di impatto psicologico, convivialità e consumo di prodotti dietetici specifici. La compilazione era richiesta preferibilmente precedentemente alla prima valutazione con diario alimentare. Esso era composto da 26 domande a risposta multipla, che andavano ad indagare diversi aspetti della GFD: oltre alle informazioni basilari, come la diagnosi, la durata dell'adesione della dieta in atto, l'esclusione di altri alimenti oltre ai cereali con glutine (in particolare i quattordici allergeni principali da Regolamento (UE) 1169/2011 (50): cereali contenenti glutine, crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte, frutta a guscio, sedano, senape, sesamo, anidride solforosa e solfiti, lupini, molluschi), erano richieste informazioni circa gli alimenti principalmente consumati e le diverse difficoltà comunemente riscontrate da chi segue una GFD.

Nello specifico, erano richieste le frequenze (scegliendo tra mai, raramente, a volte, spesso, sempre) di preparazione casalinga di prodotti senza glutine e di consumo delle diverse tipologie cereali senza glutine, nonché delle alternative commerciali disponibili, in particolare delle varie tipologie di pasta e di alternative al pane. Dei prodotti confezionati, si sono inoltre indagati i limiti principalmente riscontrati, la facilità nella reperibilità e i luoghi di acquisto più comuni. Si è richiesto poi di quantificare la difficoltà ad aderire alla GFD su una scala da 1 a 5 (per nulla/poco/abbastanza/molto/moltissimo difficile), di specificare le problematiche più rilevanti ed eventuali episodi di trasgressione, volontaria o non.

Dal punto di vista della socialità, ci si è concentrati specialmente sul consumo dei pasti fuori casa: era richiesto ai pazienti di dichiararne la frequenza (mai, 1 volta al mese, 1 volta a settimana, 2-3 volte a settimana, tutti i giorni), distinguendo tra colazione, pranzo e cena. Si chiedeva anche di specificare il motivo del consumo fuori casa tra scuola/lavoro e motivi sociali e di indicare i luoghi più frequentemente scelti (ad esempio, bar, ristorante, casa di amici, mensa oppure pasto portato da casa). Per i pazienti che usufruivano abitualmente del servizio di mensa e/o che frequentano locali era richiesta una valutazione di diversi aspetti del servizio di ristorazione con una scala da 1 a 5 (pessimo, scarso, sufficiente, buono, ottimo), tra cui la qualità, la sicurezza e il gusto delle pietanze senza glutine offerte, la varietà e la validità delle alternative proposte e la

competenza e disponibilità del personale. Si richiedeva anche di specificare come affrontano situazioni conviviali in cui è implicata la condizione del cibo, ad esempio avvisando in anticipo della necessità di evitare il glutine, o se partecipano portando il pasto da casa, oppure se preferiscono partecipare rinunciando però a mangiare o addirittura evitare l'evento. Infine, si è posta attenzione anche sull'influenza della GFD sulla possibilità di viaggiare, domandando ai pazienti dove preferiscono alloggiare solitamente per essere sicuri di avere a disposizione dei pasti senza glutine, valutando anche la difficoltà a reperirli, oppure se si sentono costretti a rinunciare.

2.2.2.4 Software Gedip Solution

Le registrazioni dei diari alimentari sono state effettuate con l'utilizzo di un programma nutrizionale è stato effettuato con l'apposito programma Gedip Solution. Esso consente di inserire tutti gli alimenti riportati dal paziente nel diario alimentare, scegliendoli da una lista di alimenti preinseriti nel software con le relative tabelle nutrizionali, a cui sono stati aggiunti prodotti speciali per la gestione della dieta senza glutine. Inserendo poi la specifica quantità, il software calcola autonomamente i valori nutrizionali corrispondenti: nel nostro caso, sono stati considerati proteine, lipidi, carboidrati totali e semplici, fibre, kilocalorie e calcio. Infine, consente anche di calcolare automaticamente una media degli apporti delle diverse giornate inserite.

2.2.3 Procedimento

Lo studio si è articolato in due parti: un tempo 0 (T0), in cui è stata effettuata una prima valutazione, successivamente ripetuta in follow up a un tempo 1 (T1), a distanza di almeno 1 mese, fino ad un massimo di circa 12 mesi.

A T0 è stata richiesta la compilazione del diario alimentare quali-quantitativo di 5 giorni ai pazienti che hanno aderito allo studio. Successivamente si sono calcolati gli apporti di macro e micronutrienti sulla base di quanto riportato nei diari, utilizzando il software Gedip Solution e ricavando così una media degli apporti emersi. Si è effettuata anche una valutazione qualitativa dell'alimentazione dei pazienti, individuando le criticità nelle loro abitudini alimentari.

Contestualmente, è stato somministrato il questionario PREDIMED, da cui si è ricavato il punteggio di aderenza alla dieta mediterranea.

In seguito, si è proposto ai pazienti una consulenza dietistica in modalità telematica. In questa occasione, si è effettuata la valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti, a partire dai dati antropometrici riferiti (peso, altezza, BMI), prendendo in considerazione anche eventuali variazioni ponderali nell'ultimo periodo. Sulla base di questi dati, si sono successivamente calcolati i fabbisogni nutrizionali: per la stima del dispendio energetico si è ricorso all'equazione di Harris-Benedict, moltiplicata per il coefficiente di attività fisica corrispondente allo stile di vita del paziente, mentre per il fabbisogno dei macronutrienti e del calcio, ci si è riferiti a quanto stabilito dai Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN 2018) (51,52). Nello specifico, si è considerato:

- un fabbisogno proteico giornaliero pari a 1 g/kg peso corporeo attuale/die in caso di stile di vita moderatamente attivo e di 1,2 g/kg peso corporeo attuale/die in caso di un livello di attività fisica più elevato. Per i pazienti sottopeso e sovrappeso è stato utilizzato il peso ideale, ottenuto a partire da BMI di 21,5-22;
- un fabbisogno lipidico giornaliero pari al 25-30% delle kilocalorie totali;
- un fabbisogno glucidico giornaliero totale pari al 45-60% delle kilocalorie totali e un fabbisogno di zuccheri semplici inferiore al 15% delle kilocalorie totali;
- un fabbisogno di fibra giornaliero pari a 12,6-16,7 g ogni 1000 kcal;
- un fabbisogno di calcio giornaliero pari a 1000 mg.

I fabbisogni ottenuti sono stati confrontati con gli apporti stimati da diario alimentare, riferendo ai pazienti eventuali discrepanze e le criticità che potevano esserne alla base. In seguito, si riportava un riscontro sulla qualità nutrizionale delle abitudini alimentari deducibili dal diario, rinforzando gli aspetti positivi e discutendo quelli negativi. Talvolta era necessario un approfondimento tramite recall delle 24 ore: essa è una metodica di anamnesi alimentare con cui si registra quanto assunto dal paziente nell'arco della giornata appena trascorsa, che permette quindi di stimare gli apporti nutrizionali di una giornata tipo (47).

Successivamente, si sono affrontati con i pazienti i loro dubbi e difficoltà nella gestione della GFD, cercando di individuare delle soluzioni concrete e attuabili nel quotidiano per consentire un miglioramento. Si fornivano consigli per quanto riguarda la suddivisione dei pasti nella giornata alimentare, per la composizione equilibrata degli stessi, per una scelta dei prodotti confezionati più consapevole e nutrizionalmente valida. Si suggerivano

anche alcune idee per alternative senza glutine veloci e bilanciate per facilitare la preparazione dei pasti, specie quelli da portare a scuola o lavoro.

Infine, si è richiesta ai pazienti la compilazione del questionario online.

A T1, ai pazienti che hanno aderito al follow up, è stata richiesta la compilazione di un nuovo diario alimentare, a cui seguiva una seconda consulenza dietistica svolta con le medesime modalità. In questo caso, però, l'attenzione era rivolta principalmente al confronto degli apporti e delle abitudini alimentari osservate con quelle precedenti, commentando con i pazienti le modifiche implementate ed eventuali miglioramenti osservati. È stato ripetuto anche il questionario PREDIMED.

Le informazioni ricavate dal questionario, dal diario e dalla consulenza dietistica, sia a T0 e a T1, sono state poi raccolte in un database Excel. A partire dai dati raccolti si sono poi calcolate anche le percentuali di soddisfazione dei fabbisogni stimati e si è proceduto con l'analisi statistica.

2.3 Risultati

Dell'analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione è emerso che a T0, dei 33 pazienti coinvolti, 26 erano di sesso femminile e 7 di sesso maschile, costituendo rispettivamente il 79% e il 21%. L'età media era di 36 anni (età minima: 19 anni; età massima: 62 anni) e il BMI medio di 20,8 (BMI minimo: 14,4; BMI massimo: 29,4). Quest'ultimo era noto per 31 pazienti, di cui 23 erano normopeso (74,2%), 4 sottopeso (12,9%) e 4 sovrappeso (12,9%).

Per quanto concerne la diagnosi, è emerso che:

- 5 pazienti (15%) erano affetti da CD, in particolare: 3 femmine (60%) e 2 maschi (40%);
- 11 pazienti (33%) erano affetti da WA, in particolare: 8 femmine (72,7%) e 3 maschi (27,3%);
- 17 pazienti (52%) erano affetti da NCGS, in particolare: 15 femmine (88,2%) e 2 maschi (11,8%).

A T1, la numerosità del campione si è ridotta a 15 pazienti, di cui 12 femmine (80%) e 3 maschi (20%). L'età media era di 39 anni (età minima: 19 anni; età massima: 59 anni) e BMI medio di 20,3 (BMI minimo: 14,9; BMI massimo: 29,4), nello specifico 10

pazienti normopeso (66,7%), 4 sottopeso (26,7%) e 1 sovrappeso (6,7%). Le diagnosi al follow up erano così distribuite:

- 2 pazienti (13,3%) erano affetti da CD, in particolare: 1 femmina (50%) e 1 maschio (50%);
- 5 pazienti (33,3%) erano affetti da WA, in particolare: 4 femmine (80%) e 1 maschio (20%);
- 8 pazienti (53,3%) erano affetti da NCGS, in particolare: 7 femmine (87,5%) e 1 maschio (12,5%).

2.3.1 Risultati diario alimentare

Dal calcolo delle percentuali medie di soddisfacimento dei fabbisogni a T0, è emerso che l'unico interamente coperto è quello proteico (103%), mentre quello lipidico lo è quasi totalmente (92%). Le percentuali degli altri nutrienti, invece, sono inferiori a quanto stimato, con i valori più bassi per fibra (45%) e calcio (39%).

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti che soddisfano i fabbisogni, anche in questo caso si registra quella maggiore per le proteine (69%), seguite sempre dai lipidi, ma con un distacco di 34,5 punti percentuali. Le percentuali più basse si registrano per i fabbisogni di carboidrati totali e di fibre, entrambi coperti solo nel 3,4% dei casi, e soprattutto di calcio, soddisfatto da nessun paziente (0%) (tabella 2.1).

Tabella 2.1: T0: percentuale media di soddisfacimento dei fabbisogni stimati secondo LARN 2018 (IV revisione) e percentuale di pazienti che soddisfa i fabbisogni

Nutriente	% media di soddisfacimento del fabbisogno (T0)	% di pazienti che soddisfano il fabbisogno (T0)
Proteine	103%	69%
Lipidi	92%	34,5%
Carboidrati totali	69%	3,4%
Carboidrati semplici	62%	13,8%
Fibre	45%	3,4%
Energia	75%	6,9%
Calcio	39%	0%

Anche a T1 (dopo la consulenza dietistica) si sono considerate le medesime percentuali calcolate a T0 (*tabella 2.2*).

Il fabbisogno con più alta percentuale media di soddisfacimento rimane quello proteico (107%), ma a differenza di T0 anche quello lipidico è completamente coperto (100%). I fabbisogni meno soddisfatti si riconfermano quelli di fibre e calcio, con percentuali pressoché invariate (rispettivamente, 44% e 42%).

Proteine e lipidi rimangono anche i nutrienti il cui fabbisogno è soddisfatto dalla maggior parte dei pazienti, in ambedue i casi 60%. Come per T0, i nutrienti il cui fabbisogno è meno frequentemente soddisfatto sono i carboidrati totali (6,7%), le fibre e il calcio (entrambi 0%).

Tabella 2.2: T1: percentuale media di soddisfacimento dei fabbisogni stimati secondo LARN 2018 (IV revisione) e percentuale di pazienti che soddisfa i fabbisogni

Nutriente	% media di soddisfacimento del fabbisogno (T1)	% di pazienti che soddisfano il fabbisogno (T1)
Proteine	107%	60%
Lipidi	100%	60%
Carboidrati totali	75%	6,7%
Carboidrati semplici	69%	13,3%
Fibre	44%	0%
Energia	80%	6,7%
Calcio	42%	0%

Dal un confronto tra i dati raccolti a T0 e T1, è emerso che per tutti i nutrienti, le percentuali medie copertura dei fabbisogni stimati sono quasi invariate, con differenza maggiore nella quota lipidica (differenza dell'8%) (*figura 2.1*).

Nelle percentuali di pazienti che soddisfano i fabbisogni, si registra un aumento del 25,5% da T0 a T1 per quello lipidico e una diminuzione del 9% per quello proteico. I valori restanti rimangono simili nei due tempi (*figura 2.2*).

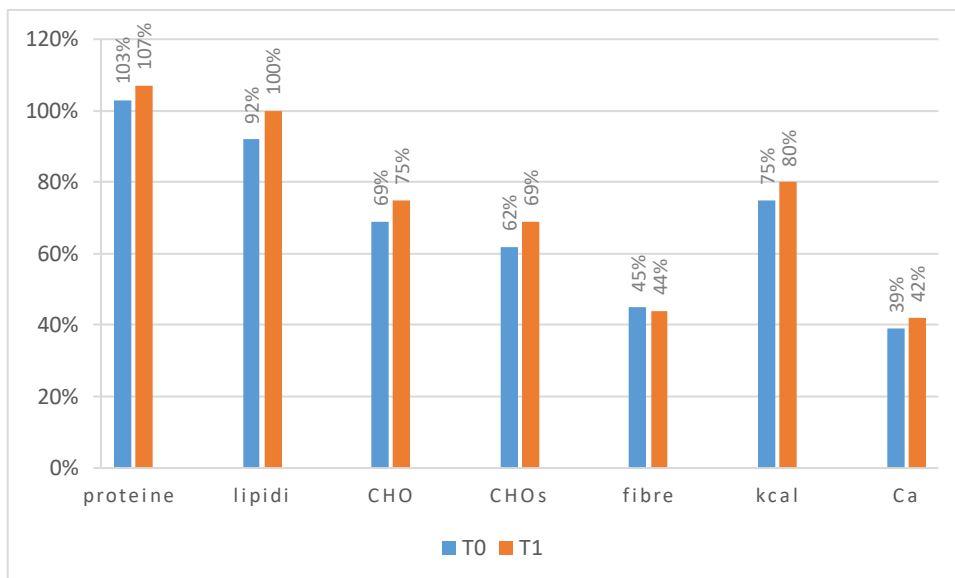


Figura 2.1: percentuali medie di soddisfacimento dei fabbisogni stimati secondo LARN 2018 (IV revisione) a T0 e T1 (abbreviazioni utilizzate: CHO: carboidrati, CHOs: carboidrati semplici, kcal: kilocalorie; Ca: calcio).

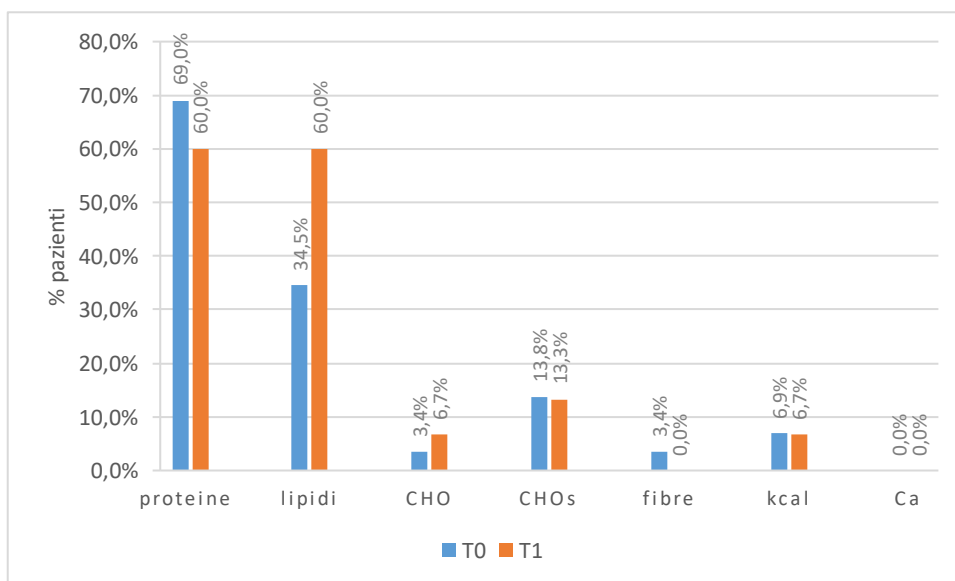


Figura 2.2: percentuale di pazienti che soddisfano i fabbisogni dei diversi nutrienti a T0 e T1 (abbreviazioni utilizzate: CHO: carboidrati, CHOs: carboidrati semplici, kcal: kilocalorie; Ca: calcio).

2.3.2 Risultati questionario PREDIMED

Dai risultati del questionario PREDIMED, prevale una media aderenza sia a T0 (62,1%) che a T1 (73,3%), (figura 2.3), con punteggio di aderenza più ricorrente pari a 6

(figura 2.4), riscontrato rispettivamente nel 34,5% dei casi a T0 e nel 46,7% a T1. La percentuale minore è stata registrata per la buona aderenza, sia a T0 (3,4%) che a T1, dove essa era addirittura pari allo 0%.

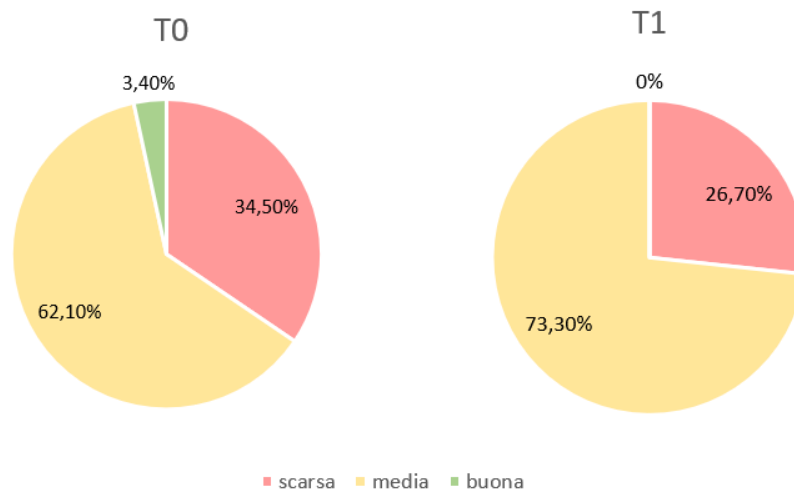


Figura 2.3: percentuale di pazienti che aderiscono alla dieta mediterranea secondo questionario PREDIMED a T0 e T1.

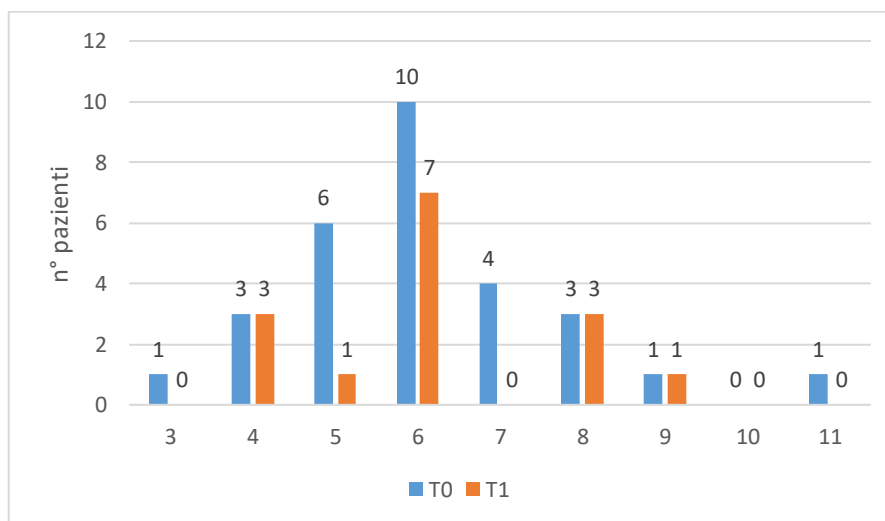


Figura 2.4: numero di pazienti in base al punteggio PREDIMED a T0 e T1.

2.3.3 Risultati questionario abitudini alimentari e socialità

Dei pazienti che hanno compilato il questionario, il 78,8% esclude ulteriori alimenti oltre ai cereali con glutine e l'alimento più frequentemente escluso è il latte e i suoi derivati (18 pazienti, 60%).

Le tracce di glutine, invece, sono escluse da poco più della metà dei pazienti (19 pazienti, 63%) ed è emersa una correlazione significativa con il tipo di GRD (p-value= 0,049): il 100% dei pazienti con CD le esclude, mentre la percentuale si riduce per chi è affetto da WA (80%) e soprattutto per chi è affetto da NCGS (43,8%).

Dall'analisi specifica del consumo dei prodotti senza glutine, emerge che la fonte amidacea più frequentemente scelta in sostituzione del grano è il riso, utilizzato sempre o spesso dall'80% dei pazienti (sempre: 40%, spesso: 40%). In ordine decrescente vi sono poi il mais (sempre: 33%, spesso: 27%), le patate (sempre: 17%, spesso: 37%) e il grano saraceno (sempre: 10%, spesso: 17%) (figura 2.5). Per contro, il cereale meno consumato è il sorgo, che non è mai scelto dall'83% dei pazienti.

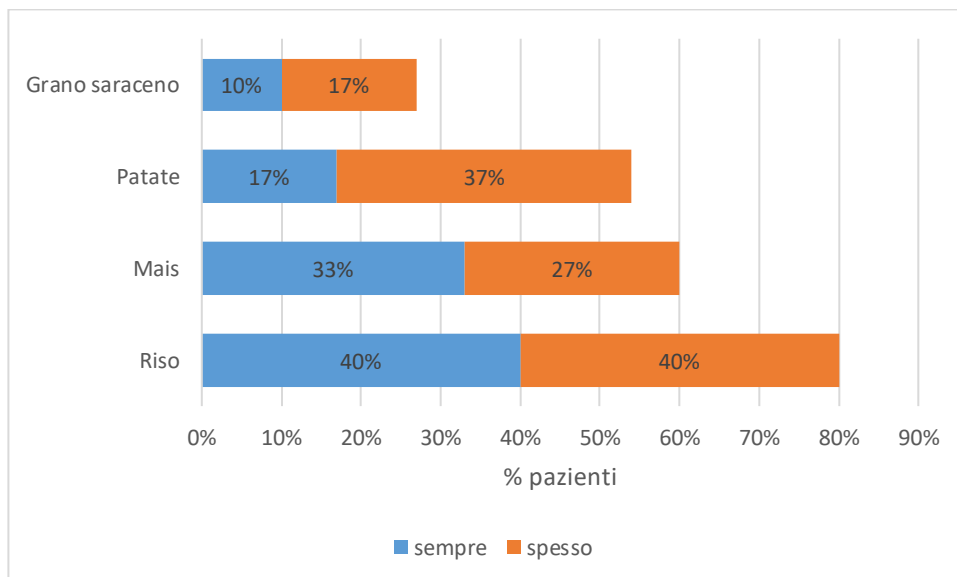


Figura 2.5: percentuali della frequenza di consumo delle quattro fonti amidacee prevalenti.

L'83% dei pazienti acquista abitualmente prodotti confezionati senza glutine, principalmente presso supermercati della GDO (67% dei pazienti). Tuttavia, si è osservato che i pazienti che escludono anche altri alimenti, tendono a preparare più frequentemente i prodotti sostitutivi in casa, anche se la correlazione è significativa solo per la preparazione di pizza (p-value=0,048). Ciò potrebbe essere attribuibile a una maggiore difficoltà a reperire prodotti che soddisfino requisiti di sicurezza e che non provochino reazione.

Il prodotto più utilizzato è la pasta, consumata tutti i giorni dal 43% dei pazienti: prevalgono le tipologie a base di mais e riso, scelte con frequenza “sempre” rispettivamente da 25% e 24% dei pazienti. Il tipo di pasta meno consumata è quella di avena, che non è mai scelta da quasi la totalità del campione (96%).

Anche il consumo di sostituti del pane è ben rappresentato (tutti i giorni dal 30% dei pazienti), tra cui prevalgono le gallette, anche in questo caso a base di riso (sempre: 23%) e mais (sempre: 13%). I terzi sostituti più consumati sono il pane e i crackers senza glutine, anche se con una differenza del 6,1% rispetto alle gallette di mais e di ben 16,1% rispetto a quelle di riso.

I dolci confezionati sono invece la categoria di prodotti meno consumati: il 43% dei pazienti non li acquista mai (*tabella 2.3*).

Tabella 2.3: frequenze di consumo più rilevanti suddivise per tipologia di prodotto confezionato

Variabile	Prodotti confezionati	Tipi di pasta senza glutine	Tipi di sostituti del pane
1° prodotto più consumato	Pasta (tutti i giorni: 43%)	Pasta di mais (sempre: 25%)	Gallette di riso (sempre: 23%)
2° prodotto più consumato	Prodotti da colazione (tutti i giorni: 40%)	Pasta di riso (sempre: 24%)	Gallette di mais (sempre: 13%)
3° prodotto più consumato	Alternative al pane (tutti i giorni: 30%)	Pasta multicereale (sempre: 11%)	Pane/crackers senza glutine (sempre: 6,9%)
Prodotto meno consumato	Dolci confezionati (mai: 43%)	Pasta di avena (mai: 96%)	Gallette multicereale (mai: 69%)

Tra i possibili limiti dei prodotti senza glutine, il maggiore risulta essere il prezzo (moltissimo: 50%), per il quale vi è evidenza significativa (p-value=0,031), seguito dalla qualità degli ingredienti (moltissimo: 18%).

Sull'etichetta dei prodotti, l'aspetto principale che i pazienti tendono a controllare sempre è il contenuto di glutine (83%), seguito dagli ingredienti (sempre: 60%) e la provenienza (sempre: 23%). I valori bromatologici sono l'aspetto meno frequentemente verificato (sempre: 20%).

Per quanto riguarda l'aderenza alla GFD, 80,3% dei pazienti la reputa da abbastanza a molto difficile: in genere, i pazienti con NCGS hanno riportato una difficoltà di aderenza minore (31,2% dei pazienti la ritiene poco o per nulla difficile) rispetto a CD e WA (in entrambi i casi, per il 50% dei pazienti è molto difficile). La difficoltà maggiormente percepita è risultata la limitazione negli eventi sociali, riportata dal 90% dei pazienti. Il 43% dei pazienti, inoltre, ha trasgredito la dieta volontariamente almeno una volta: tuttavia, ciò è stato riscontrato solo per i pazienti con WA (45%) e NCGS (47,1%).

Nel grafico in *figura 2.6* sono confrontate le frequenze di consumo di pasti fuori casa: quello meno consumato è la colazione (non consumata mai fuori casa dal 70% dei pazienti), mentre quello che lo è di più è il pranzo (dal 60% almeno 1 volta a settimana).

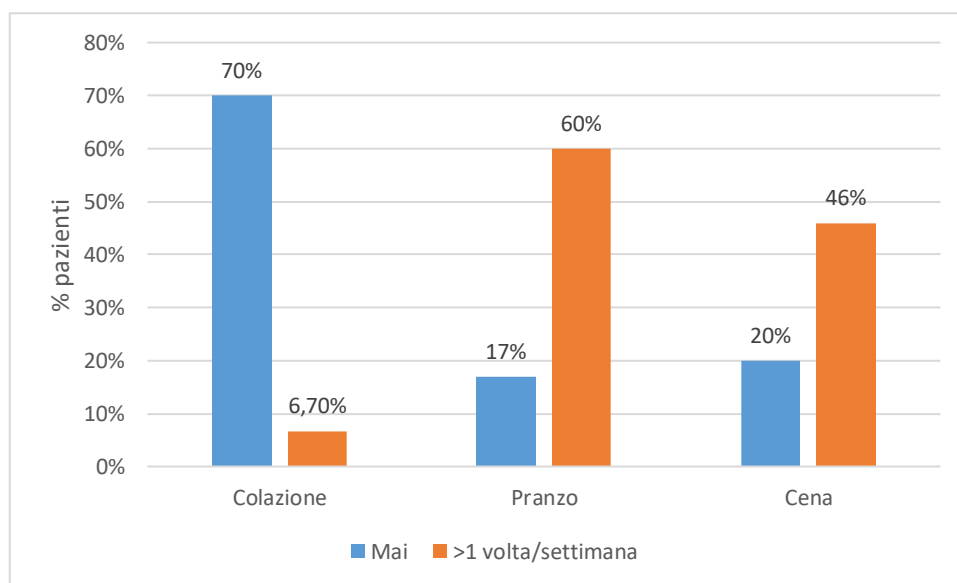


Figura 2.6: percentuale di pazienti che non consumano mai i pasti fuori casa che li consumano almeno 1 volta a settimana.

Dei pazienti che consumano i pasti fuori casa almeno una volta a settimana, il 69% lo fa per motivi lavorativi, mentre il 54% per motivi sociali. Si osserva che una maggiore

difficoltà di aderenza alla GFD correla significativamente con la rinuncia a consumare il pranzo fuori casa (p-value=0,006).

Chi consuma il pasto fuori casa per lavoro, nella maggior parte dei casi preferisce portarlo da casa, o in secondo luogo sceglie il ristorante oppure di mangiare a casa di amici o parenti. Chi, invece, per motivi sociali solitamente si reca a casa di amici o parenti, che offrono loro un pasto preparato in casa, oppure al ristorante o in un locale di fiducia, come seconda e terza opzione.

Nella valutazione del servizio di ristorazione, gli aspetti emersi come più critici sono la validità di offerta dei pasti senza glutine (scarsa o pessima secondo 58% dei pazienti), la sicurezza dei pasti (scarsa secondo il 54% dei pazienti), la possibilità di consultare la lista ingredienti (scarsa o pessima secondo 46% dei pazienti) e la competenza del personale (scarsa secondo 39% dei pazienti) (figura 2.7).

L'aspetto migliore è invece la possibilità di consultare il menù online in anticipo, ritenuta buona o ottima dal 35% dei pazienti.

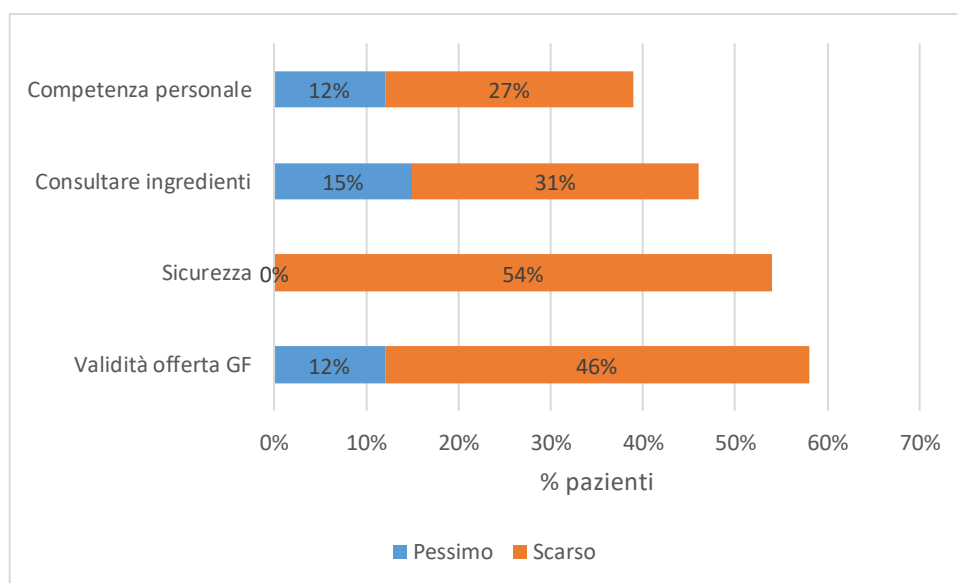


Figura 2.7: percentuali di pazienti che ritengono pessimi o scarsi i parametri della ristorazione.

Per quanto riguarda il comportamento dei pazienti alle occasioni conviviali, si è individuata un'evidenza significativa per cui raramente partecipano agli eventi senza consumare nulla (p-value=0.018). Solitamente, infatti, tendono a partecipare e mangiare

ciò che è senza glutine, chiedendo e avvisando in anticipo (sempre: 38%), mentre tendono in misura minore a partecipare senza informarsi preventivamente (mai: 68%).

L'85% dei pazienti ritiene la reperibilità di alternative senza glutine all'estero da abbastanza a molto difficile: la maggior parte dei pazienti che viaggiano (47%), infatti, preferisce affittare un appartamento con angolo cottura per preparare autonomamente i pasti. È frequente anche la scelta di alloggiare in albergo, ma consumando i pasti in ristoranti senza glutine (40%), rispetto a quelli offerti dalla struttura ospitante (27%).

Il 20% rinuncia però a viaggiare: questo aspetto correla significativamente con una maggiore difficoltà di aderenza della dieta ($p\text{-value}=0,049$). Infine, dei pazienti che non viaggiano, il 20,7% possiede altre allergie e/o intolleranze.

2.4 Discussione

Considerando gli aspetti descrittivi della popolazione, essi rispecchiano quanto riportato in letteratura (1,23). Anche dal nostro campione, si può evincere che le GRDs sono più diffuse nella popolazione femminile, in particolare la NCGS: la maggior parte dei pazienti, infatti, erano proprio donne con diagnosi di NGCS.

Osservando i dati ricavati dall'elaborazione dei diari alimentari, il quadro che si presenta a T0 è simile a quello riscontrato a T1. Gli apporti più adeguati risultano in entrambi i casi quello proteico e quello lipidico. Il fabbisogno proteico è l'unico coperto interamente in entrambi i tempi (T0: 103%; T1: 107%) e dalla maggior parte dei pazienti (T0: 69%; T1: 60%), mentre quello lipidico è pressoché soddisfatto a T0 (92%) e totalmente a T1 (100%) e si registra inoltre un aumento dei pazienti che lo coprono a T1 (T0: 34,5%; T1: 60%). Ciò è spiegabile dal fatto che generalmente nella GFD non vi è necessità di escludere i secondi piatti e i grassi da condimento.

Viceversa, gli apporti maggiormente deficitari risultano essere quello di fibra (T0: 45%; T1: 44%) e in particolare di calcio (T0: 39%; T1: 42%), risultato insufficiente per la totalità dei pazienti in ambedue i tempi. Il basso apporto di fibra è probabilmente dovuto al consumo di alimenti a basso tenore di fibra come riso e mais, tipico nella GFD. Lo scarso apporto di calcio, invece, è attribuibile alla necessità di molti pazienti di escludere i latticini dalla dieta per allergia e/o intolleranza o per altre patologie gastrointestinali con sintomi simili alla NCGS che si accentuano in seguito alla sua assunzione.

I risultati ottenuti, però, non sempre corrispondono a quanto suggerito dalle attuali evidenze (3,23): gli apporti di carboidrati totali e semplici sono infatti inferiori rispetto a quanto atteso e i fabbisogni sono coperti interamente da una piccola percentuale di pazienti, in particolare quello di carboidrati totali (T0: 3,4%; T1: 6,7%). Ciò è giustificabile dal fatto che i pazienti frequentemente non includevano una fonte amidacea ai loro pasti, in particolare fuori casa, e generalmente il consumo di dolci senza glutine confezionati non era particolarmente spiccato rispetto ad altri prodotti sostitutivi.

Anche il fabbisogno calorico era rispettato totalmente solo in poco meno del 7% dei casi in entrambi i tempi.

Nonostante la variazione nella percentuale di pazienti che soddisfa i fabbisogni a T0 e a T1 sia minima (escluso quello lipidico), in seguito alla consulenza dietistica si è comunque registrato un lieve miglioramento seppur non statisticamente significativo nell'adeguatezza degli apporti di ciascun nutriente, ad esclusione della fibra.

L'aderenza alla dieta mediterranea tra questi pazienti è generalmente discreta, con prevalenza di punteggio pari a 6, e non è quasi mai buona, specialmente a T1 dove è pari allo 0%. Si registra comunque un miglioramento tra i due tempi, poiché si osserva una diminuzione dei casi di scarsa adesione (T0: 34,5%; T1: 26,7%), a favore di un aumento della media aderenza. Tuttavia, è bene specificare che il punteggio PREDIMED potrebbe non rispecchiare l'effettiva qualità della dieta dei pazienti perché stimato su diario di 5 giorni anziché 7. Sono state riscontrate alcune criticità anche nella struttura del questionario in sé. Esso, infatti, contrassegna come positive alcune abitudini come il consumo quotidiano di vino e l'utilizzo del soffritto, che non sono invece incoraggiate dalle Linee Guida per la sana alimentazione (CREA) (11). Inoltre, il questionario si basa su frequenze di consumo, portando a una valutazione più schematica dei diversi aspetti qualitativi, e trascura l'analisi di alcuni aspetti, ad esempio la colazione. Infine, data la frequente presenza di allergie e/o intolleranze oltre alla GRD, per alcuni pazienti è indicato escludere alcuni degli alimenti che si trovano alla base della dieta mediterranea, perdendo di conseguenza dei punti di aderenza. In realtà, in questi casi l'aspetto più rilevante a fini terapeutici è proprio l'osservanza di una dieta di esclusione, che può rendere più difficile l'adesione al modello mediterraneo.

Nel nostro campione le fonti amidacee più consumate erano il riso e il mais, poiché più diffusi e largamente impiegati anche nei prodotti confezionati, coerentemente con

quanto affermato anche in letteratura (38). Anche le patate erano spesso scelte per sostituire il frumento: in realtà, dato l'indice glicemico molto elevato, anche per pazienti in GFD non sarebbe indicata una frequenza di consumo maggiore di 2 porzioni a settimana, come consigliato dalle Linee Guida CREA (53). Abbastanza ricorrente era anche il consumo di grano saraceno, ma comunque inferiore agli altri cereali precedentemente citati, probabilmente perché meno economico e meno impiegato come alternativa senza glutine, anche nella ristorazione. Tuttavia, l'incremento del suo consumo sarebbe però vantaggioso poiché consentirebbe di migliorare la qualità nutrizionale della GFD, grazie al maggiore tenore di fibra, al miglior profilo proteico e di micronutrienti, come sostenuto in alcuni studi (3,38).

La maggior parte dei pazienti include nella propria alimentazione prodotti commerciali senza glutine e la frequenza di consumo più elevata si registra per la pasta senza glutine, verosimilmente perché oltre ad essere un prodotto versatile e pratico da preparare, consente ai pazienti di mantenere una certa continuità con le abitudini alimentari che avevano prima di iniziare la GFD. Quasi la totalità degli intervistati, però, non acquista mai la pasta di avena, perché non sempre è certificata come senza glutine e perché difficilmente reperibile nella GDO.

Tra i prodotti alternativi al pane comune, spiccano invece le gallette, anche rispetto a pane e crackers senza glutine. Questi ultimi sono spesso meno gradevoli dal punto di vista organolettico e più cari economicamente in rapporto alle gallette. Il prezzo è infatti ritenuto il principale limite dei sostituti senza glutine: la maggior parte dei pazienti coinvolti deve inoltre provvedere autonomamente all'acquisto, dal momento che il sussidio economico erogato dal Sistema Sanitario Nazionale è usufruibile solo dai pazienti con CD, costituenti solo il 15% del campione.

Nonostante una delle maggiori problematiche dei prodotti senza glutine evidenziate in letteratura sia l'inadeguata qualità nutrizionale (3,38), i pazienti tendevano a verificare sull'etichetta più frequentemente la provenienza rispetto ai valori nutrizionali, anche se vi era un buon interesse per gli ingredienti. L'eventuale presenza di glutine è invece l'aspetto maggiormente controllato, anche se non sempre da tutti i pazienti.

Sorprendentemente, anche l'esclusione delle tracce si riscontra in poco più della metà dei casi e quasi la metà di pazienti con WA e NCGS ha anche trasgredito la GFD almeno una volta. Tuttavia, se ciò era prevedibile per gli individui affetti da NCGS, per i quali è

solitamente sufficiente un'aderenza meno rigida (23), si è rivelato piuttosto inaspettato per quelli affetti da WA, per i quali anche prodotti con piccole quantità di proteine del grano possono scaturire una reazione (29).

Come visto negli studi (23,41), seguire la GFD si conferma difficile nella gran parte dei casi, anche se tendenzialmente in misura minore per quelli di NCGS, probabilmente per la maggior permissività della GFD rispetto a CD e WA.

La GFD costituisce un limite per la partecipazione ad eventi sociali per il 90% dei pazienti, ma la maggior parte comunque pranza e/o cena fuori casa almeno una volta a settimana. La colazione, invece, è raramente consumata fuori casa, ipoteticamente per la scarsa reperibilità delle alternative senza glutine ai classici prodotti di pasticceria (croissant, brioches) e per il fatto che il pranzo è più frequentemente consumato fuori casa per necessità lavorative e la cena è scelta come occasione conviviale.

Tuttavia, chi consuma il pranzo fuori casa per motivi lavorativi preferisce comunque portarlo da casa, probabilmente per questione di praticità e di sicurezza: in questo modo, è certa l'assenza di contaminazione da glutine, che diventerebbe un rischio quotidiano qualora si usufruisse sempre del servizio di ristorazione. La scarsa sicurezza dei prodotti offerti dai ristoranti e da altri locali è infatti uno degli aspetti ritenuti maggiormente critici dai pazienti, assieme all'inadeguata competenza del personale e all'insufficiente varietà dell'offerta delle alternative senza glutine.

Ciononostante, i pazienti che partecipano alle occasioni conviviali in cui è implicata la condivisione di cibo, raramente rinunciano a mangiare ma tendono piuttosto ad avvisare in anticipo, per assicurarsi della presenza di alternative senza glutine.

Anche viaggiare può risultare complicato per chi soffre di GRDs: gran parte dei pazienti che viaggiano trovano difficile reperire alternative senza glutine all'estero e preferiscono alloggiare in appartamento dove gestire autonomamente la preparazione dei pasti. Chi sceglie l'albergo preferisce comunque cercare ristoranti che offrano alternative senza glutine, perciò si può ipotizzare che non siano facilmente reperibili strutture che riescono ad offrire un servizio completo. Il 20% inoltre rinuncia a viaggiare, specie coloro che trovano la gestione della GFD particolarmente difficile. Di questi pazienti, il 20,7% è ulteriormente limitato anche dalla presenza di altre allergie/intolleranze, probabilmente per la necessità di un'attenzione ancora più scrupolosa nella preparazione dei pasti, specialmente in quelli fuori casa.

Dall'analisi degli apporti da diario alimentare e dei risultati del questionario ad hoc si evince come ai pazienti con GRDs l'aderenza alla GFD comporti diverse criticità, per le quali il contributo del dietista potrebbe essere rilevante. In primo luogo, potrebbe favorire l'adeguamento degli apporti nutrizionali ai fabbisogni e supportare il paziente nel mantenimento di un'alimentazione bilanciata. In secondo luogo, tramite l'educazione alimentare, potrebbe aiutare il paziente nell'adesione quotidiana alla GFD, guidandolo nelle scelte alimentari, rendendole quanto più varie possibile, nell'acquisto di prodotti senza glutine tramite la corretta lettura delle etichette e anche nell'individuazione di strategie che facilitino la gestione dei pasti in famiglia e fuori casa.

Per indagare più approfonditamente l'efficacia dell'intervento dietistico, sarebbe stato auspicabile coinvolgere nello studio un gruppo di controllo da non sottoporre alla consulenza dietistica, per confrontare i loro apporti nutrizionali con quelli del gruppo di intervento ed evidenziare eventuali discrepanze.

2.5 Conclusioni

Oggigiorno le GRDs, nello specifico CD, WA e NCGS, sono considerabili un vero e proprio fenomeno in continua diffusione (14). Per queste patologie la GFD costituisce ancora il caposaldo della terapia, in attesa dello sviluppo di nuovi trattamenti alternativi che possano prescindere da essa (4,13). Nonostante il ruolo principale della dieta di esclusione nel controllo e nella risoluzione dei sintomi causati dall'ingestione di glutine, essa può presentare molteplici criticità, non solo di ambito psicologico-sociale, ma anche nutrizionale (3,4).

Nello studio svolto, la situazione che è stata osservata rispecchia su numerosi fronti quanto riportato in letteratura. Anche dalla nostra casistica, seppur di numerosità limitata, si evince come le tali patologie siano maggiormente diffuse tra la popolazione femminile e come l'adesione alla GFD impatti sugli apporti nutrizionali e sulla qualità di vita. I nutrienti più critici risultano essere i carboidrati, soprattutto i carboidrati complessi e amidi, la fibra e il calcio, i cui apporti sono spesso deficitari rispetto ai fabbisogni, e si è frequentemente riscontrata anche un'insufficienza nell'apporto energetico. Le limitazioni principali sono state evidenziate nella partecipazione ad eventi sociali, in viaggio e nel consumo dei pasti fuori casa, data la frequente inadeguatezza della ristorazione nel proporre alternative senza glutine valide e sicure. Per questi pazienti, il regolare supporto

del dietista risulterebbe quindi fondamentale per il miglioramento delle loro abitudini alimentari, tramite la predisposizione di una dieta equilibrata, l'educazione alimentare e il supporto nella gestione delle difficoltà non solo in ambiente domestico, ma anche nelle occasioni sociali e nella ristorazione.

Tuttavia, data la limitata numerosità del campione coinvolto, le evidenze trovate non sono sufficienti: vi è pertanto la necessità di ulteriori studi per approfondire i diversi aspetti analizzati e per eventualmente confermare i risultati ottenuti.

3 ALLEGATI

Allegato 1: Modulo registrazione diario alimentare



Regione del Veneto
AZIENDA OSPEDALE – UNIVERSITA' PADOVA

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – www.aopd.veneto.it – P.E.C.: protocollo.aopd@pecveneto.it

DIPARTIMENTO DIDATTICO-SCIENTIFICO-ASSISTENZIALE INTEGRATO

SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

UOSD Allergie Alimentari Pediatriche e dell'Adulto

Direttore: Dr.ssa Antonella Muraro

Cognome nome:

Data di nascita: / / Numero di telefono.....

E-mail:.....

Peso attuale:..... Altezza attuale:.....

Esclusione del glutine per:

- Allergia al grano
- Celiachia
- Sensibilità al glutine non celiaca

Esclusione di altri alimenti

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Crostacei e derivati | <input type="checkbox"/> Uova e derivati | <input type="checkbox"/> Pesce e derivati |
| <input type="checkbox"/> Arachidi e derivati | <input type="checkbox"/> Soia e derivati | <input type="checkbox"/> Latte e derivati |
| <input type="checkbox"/> Frutta a guscio e derivati | <input type="checkbox"/> Sedano e derivati | <input type="checkbox"/> Senape e derivati |
| <input type="checkbox"/> Sesamo e derivati | <input type="checkbox"/> Anidride solforosa | <input type="checkbox"/> Lupino e derivati |
| <input type="checkbox"/> Molluschi e derivati | <input type="checkbox"/> Altri alimenti..... | |

Indicazioni per una corretta compilazione del diario alimentare (vedi allegato ultima pagina)

Da inviare alla Dietista Toniolo via e-mail segreteria.allergiealimentari@aopd.veneto.it (Oggetto: Dietista).

ORA E LUOGO	GIORNO 1: / /
	Dose preparata	Dose avanzata
Attività fisica:		
Modificazioni abitudini:		
Sintomi:		
Integrazioni:		

Esempio: **Diario alimentare** di

Data di nascita: .../.../.....

Esclusione del glutine per:

- Allergia al grano
- Celiachia
- Sensibilità al glutine non celiaca

Esclusione di altri alimenti

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Crostacei e derivati | <input type="checkbox"/> Uova e derivati | <input checked="" type="checkbox"/> Pesce e derivati |
| <input type="checkbox"/> Arachidi e derivati | <input type="checkbox"/> Soia e derivati | <input checked="" type="checkbox"/> Latte e derivati |
| <input type="checkbox"/> Frutta a guscio e derivati | <input type="checkbox"/> Sedano e derivati | <input type="checkbox"/> Senape e derivati |
| <input type="checkbox"/> Sesamo e derivati | <input type="checkbox"/> Anidride solforosa | <input type="checkbox"/> Lupino e derivati |
| <input type="checkbox"/> Molluschi e derivati | <input type="checkbox"/> Altri alimenti..... | |

Esempi di compilazione tabella

ORA E LUOGO	GIORNO 1: lunedì	10/01/2022
	Dose preparata	Dose avanzata
7.00, a casa	Una tazza di latte di soia XXX (200 ml) + 4 biscotti al cioccolato senza glutine YYY (35 g)	/
10.00, a lavoro	1 pacchettino di crackers di mais ZZZ (30 gr)	/
12.30, in mensa	Un piatto di riso con sugo di pomodoro, mezzo piatto di carote e piselli lessati, una fettina media di petto di pollo, 1 bustina di olio di oliva	/
....
Attività fisica:	Spostamento casa-lavoro a piedi 30 minuti	
Modificazioni abitudini:	Nessuna	
Sintomi:	Nessuno	
Integrazioni:	Calcio 1 fiala da 500 mg	

ORA E LUOGO	GIORNO 1: martedì	12/01/2022
	Dose preparata	Dose avanzata
7.00, a casa	Un vasetto di yogurt di soia XXX (125 g) + 2 fette biscottate senza glutine YYY (15 g), due cucchiaini colmi di confettura	/
10.00, a lavoro	Un caffè con un cucchiaino di zucchero	/
12.30, a casa	Pasta di mais 70 g (a crudo) con 4 cucchiaini di sugo di pomodoro + lenticchie secche 50 g (a crudo), carote lesse 50g (a cotto), 2 cucchiaini di olio d'oliva	Metà piatto di pasta
15.30, a lavoro	Yogurt di soia alla vaniglia 125g – 1 mela (150g)	/
Attività fisica:	1 ora di palestra (esercizi a corpo libero a media intensità)	
Modificazioni abitudini:	Pranzato a casa anziché in mensa	
Sintomi:	Gonfiore addominale prima del pranzo	
Integrazioni:	Vitamina D (xyyy) 1 compressa	

Allegato 2: Questionario PREDIMED

Questionario PREDIMED

Domande	Criterio per 1 punto
Utilizza olio extravergine di oliva come principale condimento in cucina?	Sì
Quanto olio utilizza in un giorno (compreso l'olio usato per friggere, nelle insalate, nei pasti fuori casa, ecc.)?	≥4 cucchiaini da tavola
Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (1 porzione: 200 g, considerare i contorni come mezza porzione)	≥2 (≥1 porzione cruda o di verdura a foglia)
Quanti frutti (compresi i succhi di frutta naturali) consuma al giorno?	≥3
Quante porzioni di carne rossa, hamburger, o di prodotti a base di carne (prosciutto, salsicce, ecc.), consuma al giorno? (1 porzione: 100-150 g)	<1
Quante porzioni di burro, margarina o panna consuma al giorno? (1 porzione: 12 g)	<1
Quante bevande zuccherate o gassate beve al giorno?	<1
Quanto vino beve alla settimana?	≥7 bicchieri
Quante porzioni di legumi consuma a settimana? (1 porzione: 150 g)	≥3
Quante porzioni di pesce o frutti di mare consuma a settimana? (1 porzione: 100-150 g di pesce o 4-5 unità o 200 g di frutti di mare)	≥3
Quante volte alla settimana consuma dolci o prodotti di pasticceria commerciali (non fatti in casa), come torte, biscotti, biscotti o crema pasticcera?	<2
Quante porzioni di frutta secca (incluse le arachidi) consuma a settimana? (1 porzione 30 g)	≥3
Consuma preferibilmente carni bianche quali pollo, tacchino o coniglio al posto delle carni rosse quali vitello, maiale, hamburger o salsicce?	Sì
Quante volte alla settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti conditi con soffritto (salsa fatta con pomodoro e cipolla, porro o aglio e cotto con olio d'oliva)?	≥2

Score:

≤5: scarsa aderenza

6 – 9: media aderenza

≥10: buona aderenza

Allegato 3: Questionario abitudini alimentari e socialità

Questionario Consumo prodotti senza glutine e socialità

1. Per quale motivo esclude grano e cereali con glutine dalla dieta?

- Allergia al grano Celiachia Sensibilità al glutine non celiaca

2. Da quanto tempo segue una dieta senza glutine?.....

3. Pone attenzione anche ad evitare le tracce di glutine?

- sì no

4. Esclude altri alimenti oltre ai cereali contenenti glutine?

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Crostacei e derivati | <input type="checkbox"/> Uova e derivati | <input type="checkbox"/> Pesce e derivati |
| <input type="checkbox"/> Arachidi e derivati | <input type="checkbox"/> Soia e derivati | <input type="checkbox"/> Latte e derivati |
| <input type="checkbox"/> Frutta a guscio e derivati | <input type="checkbox"/> Sedano e derivati | <input type="checkbox"/> Senape e derivati |
| <input type="checkbox"/> Sesamo e derivati | <input type="checkbox"/> Anidride solforosa | <input type="checkbox"/> Lupino e derivati |
| <input type="checkbox"/> Molluschi e derivati | | |

5. Quanto ritiene difficile l'aderenza alla dieta senza glutine?

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Per niente | Poco | Abbastanza | Molto | Moltissimo |
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |

6. Quali sono gli aspetti che trova particolarmente difficili?

- Non sapere cosa preparare
- Difficile reperibilità dei prodotti
- Difficoltà a preparare i pasti in famiglia
- Paura costante di contaminazione
- Paura di provare nuovi alimenti
- Limitazioni negli eventi sociali
- Altro (specificare:.....)

7. Vi sono state situazioni in cui ha trasgredito la dieta?

- Sì, volontariamente Sì, accidentalmente No

8. Quali cereali/amidi senza glutine utilizza in sostituzione a quelli con glutine?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Riso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grano saraceno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miglio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorgo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teff	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quinoa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amaranto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tapioca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Castagna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Consuma prodotti confezionati senza glutine?

	Mai (1)	1 volta al mese (2)	1 volta a settimana (3)	2-3 volte a settimana (4)	Tutti i giorni (5)
Panificati salati senza glutine (pane, focaccia, piadina...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternative al pane senza glutine (crackers, grissini...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prodotti da colazione senza glutine (biscotti, fette biscottate...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolci confezionati senza glutine (brioche, muffin...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Quali tipologie di pasta senza glutine utilizza in alternativa alla pasta di semola?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Pasta di riso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di mais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di grano saraceno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di avena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pasta di teff	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di quinoa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di amaranto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta multicereale senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta di legumi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Quali sostituti del pane consumi?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Pane senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galette di riso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galette di mais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galette di grano saraceno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galette multicereali senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grissini senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crackers senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piadina senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polenta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Reperisce con facilità i prodotti confezionati senza glutine?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Panificati salati senza glutine (pane, focaccia, piadina...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternative al pane senza glutine (crackers, grissini...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prodotti da colazione senza glutine (biscotti, fette biscottate...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolci confezionati senza glutine (brioche, muffin...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Dove acquista i prodotti senza glutine?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Supermercato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Negozio biologico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Negozio specializzato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farmacia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Online	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro (specificare:.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Quali ritiene siano i limiti dei prodotti confezionati senza glutine?

	Per niente (1)	Poco (2)	Abbastanza (3)	Molto (4)	Moltissimo (5)
Gusto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consistenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingredienti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prezzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Consulta l'etichetta di un prodotto prima di acquistarlo?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Per controllare se contiene glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per controllare la qualità degli ingredienti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per controllare i valori nutrizionali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per controllare la provenienza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Prepara in casa alimenti per sostituire i prodotti con glutine?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Panificati salati senza glutine (pane, focaccia, piadina...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternative al pane senza glutine (crackers, grissini...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prodotti da colazione senza glutine (biscotti, fette biscottate...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolci senza glutine (torte, muffin...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. Quando consuma il pasto a casa condivide ciò che prepara senza glutine con gli altri commensali?

- Mai (1)

 Raramente (2)

 A volte (3)

 Spesso (4)

 Sempre (5)

18. Consuma pasti fuori casa?

	Mai (1)	1 volta al mese (2)	1 volta a settimana (3)	2-3 volte a settimana (4)	Tutti i giorni (5)
Colazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pranzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Per quale motivo consuma i pasti fuori casa?

	Mai (1)	1 volta al mese (2)	1 volta a settimana (3)	2-3 volte a settimana (4)	Tutti i giorni (5)
Per scuola/lavoro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per eventi sociali (feste, ricorrenze, uscite con amici...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Se mangia fuori casa per scuola/lavoro, dove consuma il pasto?

	Mai (1)	1 volta al mese (2)	1 volta a settimana (3)	2-3 volte a settimana (4)	Tutti i giorni (5)
Mensa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ristorante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fast food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In un locale di fiducia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Porto il pasto da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A casa di amici/parenti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Se accede a servizi di mensa, come valuta i seguenti parametri del pasto senza glutine?

	Pessimo (1)	Scarso (2)	Sufficiente (3)	Buono (4)	Ottimo (5)
Qualità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sicurezza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varietà	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gusto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Se mangia fuori casa per motivi sociali (feste, ricorrenze, uscite con amici...), dove consuma il pasto?

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Bar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ristorante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pub/paninoteca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fast food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In un locale di fiducia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A casa di amici/parenti con cibo preparato in casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A casa di amici/parenti con cibo d'asporto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Nelle occasioni sociali e conviviali in cui è implicata la condivisione di un pasto, di solito...

	Mai (1)	Raramente (2)	A volte (3)	Spesso (4)	Sempre (5)
Partecipa e mangia ciò che è senza glutine, senza chiedere e avvisare in anticipo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Partecipa e mangia ciò che è senza glutine, chiedendo e avvisando in anticipo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Partecipa, ma porta il cibo da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Partecipa e non mangia nulla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non partecipa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Come valuta la ristorazione nel soddisfare le sue esigenze legate alla dieta senza glutine nei seguenti ambiti?

	Pessimo (1)	Scarso (2)	Sufficiente (3)	Buono (4)	Ottimo (5)
Competenza e disponibilità del personale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validità e varietà dell'offerta dei pasti senza glutine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Possibilità di controllare la lista ingredienti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Possibilità di informarsi in anticipo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Possibilità di vedere in anticipo il menù online	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Garantire l'effettiva sicurezza dei prodotti offerti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Quando viaggia, presso quale struttura alloggia di solito?

- In un hotel che garantisca dei pasti senza glutine
- In hotel, ma cerca ristoranti che offrano pasti senza glutine
- In appartamento e cerca ristoranti che offrano pasti senza glutine
- In appartamento con angolo cottura dove preparare autonomamente i pasti
- In una struttura di fiducia
- Rinuncia a viaggiare

26. Quando viaggia all'estero, trova difficoltà a reperire alternative senza glutine?

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mai | Raramente | A volte | Spesso | Sempre |
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |

4 BIBLIOGRAFIA

1. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Med Kaunas Lith.* 28 maggio 2019;55(6):E222.
2. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 7 febbraio 2012;10:13.
3. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 15 gennaio 2019;11(1):E170.
4. Naik RD, Seidner DL, Adams DW. Nutritional Consideration in Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Clin North Am.* marzo 2018;47(1):139–54.
5. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. Peiró C, curatore. *PLoS ONE.* 14 agosto 2012;7(8):e43134.
6. Rivellese, Annuzzi, Capaldo, Vaccaro, Riccardi. Intolleranza al glutine ed allergie alimentari. In: *Nutrizione Umana.* Napoli: Idelson Gnocchi 1908; 2017. p. 421–35.
7. Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf KA. Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. Sestak K, curatore. *PLOS ONE.* 24 febbraio 2017;12(2):e0172819.
8. Biesiekierski JR. What is gluten?: What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* marzo 2017;32:78–81.
9. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* aprile 2007;24(2):115–9.
10. Balakireva A, Zamyatnin A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients.* 18 ottobre 2016;8(10):644.
11. Linee guida per una sana alimentazione CREA- Revisione 2018. In: 2018^a ed.

12. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med.* 3 ottobre 2017;49(7):569–81.
13. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* dicembre 2020;20(1):258.
14. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol.* 21 giugno 2015;21(23):7110–9.
15. Tovoli F. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):275.
16. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, et al. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* 1 ottobre 2019;11(10):2325.
17. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016;9:13–25.
18. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents.* febbraio 2018;32(1 Suppl. 1):19–24.
19. Sabença C, Ribeiro M, Sousa T de, Poeta P, Bagulho AS, Igrejas G. Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet Misconceptions: A Review. *Foods.* 30 luglio 2021;10(8):1765.
20. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Med Kaunas Lith.* 24 maggio 2021;57(6):526.
21. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* dicembre 2019;17(1):142.
22. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero A Y. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev Chil Pediatría.* giugno 2017;88(3):417–23.
23. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac

disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* giugno 2019;7(5):583–613.

24. Istituto superiore di Sanità. Test degli anticorpi anti-transglutaminasi (analisi cliniche) [Internet]. ISSalute - Informarsi conoscere scegliere. 2022 [citato 19 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/analisi-cliniche/test-degli-anticorpi-anti-transglutaminasi>

25. Saladin KS. L'apparato muscolare I. In: De Caro R, Galli S, curatori. *Anatomia umana. 2. ed. italiana sulla 5. americana.* Padova: Piccin; 2017. p. 237.

26. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* gennaio 2013;62(1):43–52.

27. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* gennaio 2021;160(1):63–75.

28. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* giugno 2009;9(3):238–43.

29. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients.* 4 gennaio 2017;9(1):35.

30. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Mex).* 23 luglio 2019;55(7):400.

31. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 26 giugno 2015;5(2):31–50.

32. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* gennaio 2016;46(1):10–20.

33. Sergi C, Villanacci V, Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol.* 6 gennaio 2021;21(1):5.

34. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr.* aprile 2015;34(2):189–94.

35. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 18 giugno 2015;7(6):4966–77.
36. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol*. settembre 2013;10(5):383–92.
37. AIC-Associazione Italiana Celiachia [Internet]. [citato 26 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.celiachia.it/dieta-senza-glutine/gestire-dieta-senza-glutine/i-cereali-permessi/>
38. Khairuddin MAN, Lasekan O. Gluten-Free Cereal Products and Beverages: A Review of Their Health Benefits in the Last Five Years. *Foods*. 21 ottobre 2021;10(11):2523.
39. AIC-Associazione Italiana Celiachia [Internet]. [citato 30 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.celiachia.it/dieta-senza-glutine/marchio-spiga-barrata/cosa-comunica-il-marchio-spiga-barrata/>
40. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. dicembre 2016;35(6):1236–41.
41. Rodríguez Almagro J, Rodríguez Almagro D, Solano Ruiz C, Siles González J, Hernández Martínez A. The Experience of Living With a Gluten-Free Diet: An Integrative Review. *Gastroenterol Nurs*. 2018;41(3):189–200.
42. AIC-Associazione Italiana Celiachia [Internet]. [citato 30 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.celiachia.it/diritti-e-norme/assistenza-alla-dieta/>
43. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol*. 1 aprile 2019;48(2):387–388o.
44. La piramide alimentare [Internet]. Fondazione dieta mediterranea. 2022 [citato 15 novembre 2022]. Disponibile su: <https://www.fondazionedietamediterranea.it/dieta/la-piramide-alimentare/>
45. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. luglio 2015;58(1):50–60.

46. Bascuñán KA, Elli L, Vecchi M, Scricciolo A, Mascaretti F, Parisi M, et al. Mediterranean Gluten-Free Diet: Is It a Fair Bet for the Treatment of Gluten-Related Disorders? *Front Nutr.* 2 dicembre 2020;7:583981.
47. Rivellese, Annuzzi, Capaldo, Vaccaro, Riccardi. Valutazione delle abitudini alimentari. In: *Nutrizione Umana*. Napoli: Idelson Gnocchi 1908; 2017. p. 163–76.
48. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr.* agosto 2002;41(4):153–60.
49. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* novembre 2004;58(11):1550–2.
50. Regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2011, relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai consumatori, che modifica i regolamenti (CE) n. 1924/2006 e (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga la direttiva 87/250/CEE della Commissione, la direttiva 90/496/CEE del Consiglio, la direttiva 1999/10/CE della Commissione, la direttiva 2000/13/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le direttive 2002/67/CE e 2008/5/CE della Commissione e il regolamento (CE) n. 608/2004 della Commissione. Testo rilevante ai fini del SEE. :46.
51. Energia e Macronutrienti. In: *LARN: livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. 4. rev., 2. rist. Milano: SICS; 2018. p. 33–186.
52. Minerali macro - Calcio. In: *LARN: livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. 4. rev., 2. rist. Milano: SICS; 2018. p. 390–410.
53. Dossier scientifico; Capitolo 10 - Varia la tua alimentazione. In: *Linee Guida per una sana alimentazione - CREA*. 2017^a ed. 2017.

5 RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare alla dott.ssa Alice Toniolo, che per me è stata non solo tutor di tirocinio e relatrice di questa tesi, ma anche e soprattutto una guida in questi anni di studio: con i suoi consigli preziosi, mi ha sempre supportata e incoraggiata a mettermi alla prova e a migliorare.

Grazie anche a tutti i professori e docenti che hanno messo a disposizione le loro conoscenze, contribuendo in maniera significativa alla mia formazione. In particolare, ringrazio la coordinatrice e tutor di tirocinio dott.ssa Romina Valentini e la tutor dott.ssa Giorgia Gugelmo, sempre disponibili per me e per i miei compagni.

Ringrazio tutta l'équipe del Centro di Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova per avermi ospitata negli ultimi due anni e durante lo svolgimento di questo progetto di tesi, e da cui ho potuto apprendere utili insegnamenti.

Ringrazio anche i miei compagni di corso con cui ho condiviso questo percorso durante i tre anni trascorsi assieme, soprattutto Anna, amica e compagna dei migliori ripassi prima degli esami e di lunghe camminate alla stazione.

Infine, un ringraziamento speciale ai miei genitori, alle mie sorelle Federica e Giulia e a tutte le persone a me care.