

# IL TEMA

a cura di Elena Mattioli

## Malattia celiaca: la dieta senza glutine è la terapia

La malattia celiaca (MC), o semplicemente celiachia, è una patologia autoimmune su base genetica. È quindi una condizione permanente, nella quale il sistema immunitario di chi ne soffre reagisce in modo anomalo all'apporto alimentare di glutine.

Non si tratta di una malattia rara: al contrario, è una delle patologie umane permanenti più frequenti. È possibile, però, farla regredire e tenere sotto controllo i sintomi eliminando in modo rigoroso l'assunzione di glutine con la dieta per tutta la vita. L'eliminazione del glutine è l'unico trattamento efficace conosciuto: non esistono, infatti, a oggi, terapie farmacologiche efficaci per controllare la malattia o la sua evoluzione.

I fattori causali primari della celiachia sono quindi la predisposizione genetica e il consumo alimentare di cibi che contengono glutine.

### Dove si trova il glutine

Il glutine è un complesso proteico presente in molti cereali di largo consumo come frumento, segale, orzo, farro, spelta e grano kamut. Sono peraltro numerosi anche i cereali che non lo contengono, e che possono essere consumati liberamente dai pazienti (riso, mais, grano saraceno, miglio, quinoa, sorgo, teff, fonio). I piatti preparati utilizzando questi cereali consentono ai pazienti celiaci di non dover ricorrere esclusivamente ai prodotti specifici formulati per loro (Tabella).

### Epidemiologia

In Italia sono oltre 250.000 i casi di MC diagnosticati, ma si stima che il numero delle persone che ne sono affette senza saperlo sia maggiore di quelle con MC diagnosticata<sup>1</sup>. La prevalenza nel mondo è infatti di circa l'1% della popolazione: i casi complessivi di MC nel nostro paese dovrebbero quindi essere circa 600.000. La MC si riscontra con maggiore frequenza nelle donne rispetto agli uomini, con un rapporto 2:1.

**Tabella. Cereali e pseudocereali che sono naturalmente privi di glutine e cereali che contengono glutine**

Non contengono glutine		Contengono glutine	
Nome comune	Specie	Nome comune	Specie
Riso	<i>Oryza sativa</i>	Frumento duro/tenero	<i>Triticum durum (aestivum o vulgare)</i>
Mais	<i>Zea mays</i>	Farro mococco	<i>Triticum monococcum</i>
Grano saraceno	<i>Fagopyrum esculentum</i>	Farro dicocco	<i>Triticum dicoccum</i>
Amaranto	<i>Amaranthus cruentus</i>	Spelta	<i>Triticum spelta</i>
Miglio	<i>Panicum miliaceum</i>	Kamut® (Khorasan)	<i>Triticum turgidum ssp. turanicum</i>
Quinoa	<i>Chenopodium quinoa</i>	Segale	<i>Secale cereale</i>
Sorgo	<i>Sorghum vulgare</i>	Triticale	<i>Triticosecale</i>
Teff	<i>Eragrostis tef</i>	Orzo	<i>Hordeum vulgare</i>
Fonio	<i>Digitaria exilis</i>	Avena*	<i>Avena sativa</i>

\*Per quanto riguarda l'avena le evidenze sperimentali indicano che la stragrande maggioranza dei celiaci la tollera, ma si preferisce in via precauzionale non includerla nella dieta priva di glutine (per il rischio di contaminazione da altri cereali e per la dimostrazione che esistono pazienti celiaci sensibili all'avena)

La malattia celiaca colpisce principalmente l'intestino tenue, ma le manifestazioni cliniche sono ampie e comprendono sintomi sia intestinali che extra-intestinali, che possono manifestarsi in persone di tutte le età, a partire dallo svezzamento. Nelle donne la mancata diagnosi può portare a problemi di fertilità, a poli-abortività e a osteoporosi (per possibile malassorbimento della vitamina D); anche per questo motivo è importante individuare chi è a rischio, fare diagnosi precoce e intervenire quanto prima con la dieta senza glutine. La celiachia è infatti una delle cause più frequenti di malassorbimento intestinale cronico.

L'associazione italiana celiachia (AIC), che è nata nel 1979 su iniziativa di alcuni genitori di bambini celiaci, ha tra gli obiettivi il sostegno alla ricerca scientifica sulla patologia in Italia, per migliorare la qualità della vita delle persone celiache, anche favorendone la conoscenza e la diagnosi.

### La diagnosi a tutte le età

Storicamente si riteneva che la celiachia fosse una patologia caratteristica dell'età pediatrica. Al contrario, oggi è stata dimostrata un'aumentata incidenza dopo i 50 anni, e un terzo dei soggetti riceve una diagnosi dopo i 65 anni. Con l'avanzare dell'età è più difficile individuare la celiachia, perché i sintomi possono essere più sfumati e risultare meno suggestivi. Al posto della sintomatologia gastrointestinale tipica, infatti, possono manifestarsi solo flatulenza, meteorismo e disturbi addominali. I deficit di micronutrienti, invece, diventano più marcati nell'anziano, con possibili quadri di anemia micro o macrocitica, di ipotiroidismo, di osteoporosi e di ipoalbuminemia. Tutte queste condizioni sono già in sé tipiche della terza età e non fanno, quindi, pensare in prima battuta alla malattia celiaca.

### La reazione autoimmune

Nella persona celiaca il glutine scatena un meccanismo patologico specifico ben noto, mediato dal sistema immunitario. In particolare la prolamina, che rappresenta il 50% circa del glutine, è la frazione proteica responsabile dell'effetto tossico nelle persone con MC. La prolamina di ogni cereale ha un suo nome proprio: quella del frumento, per esempio, si chiama gliadina, quella della segale è la secalina, dell'orzo

è l'ordeina, dell'avena è l'avenina. È essenziale che il paziente capisca che anche minime quantità di glutine sono in grado di attivare i linfociti T (cellule del sistema immunitario) provocando le tipiche lesioni istologiche della malattia celiaca: atrofia progressiva dei villi che rivestono l'intestino tenue (che possono arrivare a scomparire del tutto), iperplasia delle cripte e linfocitosi intraepiteliale. Questi fenomeni interferiscono con l'assorbimento delle sostanze nutritive mediato dai villi stessi. È importante quindi non solo che il cibo che il paziente assume sia privo di glutine, ma anche che non sia stato "contaminato" dal contatto diretto o da residui di precedenti lavorazioni di alimenti che lo contengono.

### L'algoritmo diagnostico

Per diagnosticare la MC si eseguivano classicamente alcuni esami del sangue specifici, test sierologici, (anticorpi antitransglutaminasi e anticorpi anti-endomisio), seguiti da una biopsia intestinale per valutare il danno immuno-mediato tipico della malattia. Di recente è stato messo in discussione il fatto che la biopsia sia indispensabile. La condizione di questi pazienti, infatti, è complessa e non può essere imbrigliata all'interno di un algoritmo rigido. È stato quindi proposto un approccio alternativo definito "regola dei 4 criteri su 5", secondo il quale la diagnosi si considera confermata se almeno quattro tra i seguenti criteri risultano verificati: 1) segni clinici

## Regolamentazione europea sui prodotti gluten-free

Il Regolamento europeo 41 del 2009, sostituito dal 828 del 2014, a tutt'oggi in vigore, stabilisce che per poter utilizzare la dicitura senza glutine o gluten-free e il relativo logo con la spiga barrata, un prodotto deve garantire un contenuto di glutine inferiore a 20 mg/kg (o ppm = parti per milione) e l'assenza di contaminazione. Questo criterio vale sia per i prodotti confezionati che per quelli sfusi; il quantitativo di glutine in un alimento è ormai facilmente misurabile tramite la metodica ELISA.

Nel Regolamento UE che riguarda le "Sostanze o prodotti che provocano allergie o intolleranze" i "cereali contenenti glutine e i prodotti derivati" sono la prima delle 14 voci che indicano gli allergeni dei quali è obbligatorio indicare la presenza sulla confezione, sia dei cibi preconfezionati e sia dei non preconfezionati (preparati all'interno di attività come mense e ristoranti), indipendentemente dalla loro forma o quantità.

1. Cereali contenenti glutine, vale a dire: grano (tra cui farro e grano khorasan), segale, orzo, avena o i loro ceppi ibridati e prodotti derivati.
2. Crostacei e prodotti a base di crostacei.
3. Uova e prodotti a base di uova.
4. Pesce.
5. Arachidi e prodotti a base di arachidi.
6. Soia e prodotti a base di soia.
7. Latte e prodotti a base di latte (incluso lattosio).
8. Frutta a guscio.
9. Sedano e prodotti a base di sedano.
10. Senape e prodotti a base di senape.
11. Semi di sesamo e prodotti a base di semi di sesamo.
12. Anidride solforosa e solfiti (in concentrazioni superiori a 10 mg/kg o 10 mg/litro).
13. Lupini e prodotti a base di lupini.
14. Molluschi e prodotti a base di molluschi.

tipici, 2) positività della sierologia celiaca, 3) riscontro dei geni predisponenti, 4) evidenza di enteropatia celiaca e 5) risposta favorevole alla dieta senza glutine.

I test sierologici oggi disponibili, altamente affidabili, sono diventati largamente accessibili solo a partire dagli anni '80 del Novecento e hanno consentito di individuare un numero molto maggiore di casi rispetto al passato, anche quelli caratterizzati da sintomi atipici o senza sintomi. Questa maggiore accuratezza diagnostica è probabilmente uno dei motivi che spiegano perché, negli ultimi decenni, si sia registrato un incremento della prevalenza della MC.

### **Obiettivi terapeutici della dieta senza glutine e monitoraggio**

Gli obiettivi terapeutici della dieta priva di glutine dovrebbero essere fissati dal medico curante secondo un preciso piano temporale, che incomincia con la risoluzione dei sintomi, seguita dalla normalizzazione dei livelli degli anticorpi nel sangue e della mucosa intestinale, con l'obiettivo finale di prevenire l'insorgenza di comorbidità. Anche se i criteri diagnostici per questa patologia sono ben definiti, la fase di monitoraggio dei pazienti è stata meno studiata e si rileva una mancanza di raccomandazioni specifiche.

Per colmare questa lacuna, nel marzo del 2024 sono state pubblicate su "Nature reviews Gastroenterology and hepatology" le linee guida che suggeriscono il miglior approccio per monitorare i pazienti adulti con celiachia già diagnosticata<sup>2</sup>. Il documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro formato da gastroenterologi, patologi, nutrizionisti e biostatistici e ha ricevuto l'approvazione delle società scientifiche nordamericane ed europee che si occupano di MC.

Anche l'Istituto Superiore di Sanità affronta regolarmente l'argomento e, nel 2023, ha pubblicato le "Linee guida per la diagnosi, la terapia e il follow-up della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme"<sup>3</sup>.

Per valutare l'aderenza dei pazienti alla dieta gluten-free, che a tutti gli effetti rappresenta la terapia della MC, e la qualità nutrizionale della loro alimentazione nel complesso, gli autori suggeriscono di sottoporre i pazienti a interviste nutrizionali mirate e di far compilare loro diari alimentari. Questa fase deve prevedere l'intervento di personale specializzato, e cioè di dietisti o nutrizionisti con una specifica esperienza clinica nel campo della celiachia. Nel monitoraggio dell'andamento della patologia spesso si utilizzano gli stessi biomarcatori che si indagano per fare diagnosi. Un metodo di crescente interesse è la ricerca di peptidi immunogenici del glutine (GIP) nelle feci e/o nelle urine dei pazienti, come marcatori sensibili e specifici dell'assunzione di glutine. Purtroppo, la negatività di questi indicatori non garantisce il buono stato della mucosa. La biopsia duodenale è l'unico metodo efficace per valutare lo stato effettivo della mucosa di questa parte dell'intestino (gold standard), ma è invasiva e non è opportuno ripeterla con troppa frequenza.

### **Il database italiano della composizione dei prodotti privi di glutine**

La composizione ottimale dei cibi senza glutine appositamente preparati per i pazienti celiaci, e le loro caratteristiche nutrizionali in termini di apporto di energia e di macro e micronutrienti sono state oggetto di una significativa attività di ricerca. La

**Celiachia: una diagnosi tempestiva e una dieta senza glutine sono essenziali per controllare la malattia e migliorare la qualità di vita**

preoccupazione è che questi pazienti non riescano ad assumere una dieta complessivamente bilanciata a causa delle restrizioni alimentari imposte dalla patologia.

Nel 2022 un ampio lavoro in proposito ha aggiornato la precedente banca dati italiana dei prodotti senza glutine, confrontando tre diversi scenari dietetici a base di: 1) cereali raffinati, 2) cereali misti (raffinati e integrali) o 3) cereali integrali<sup>4</sup>. Tutti i menu gluten-free sono risultati più ricchi in acidi grassi polinsaturi, acido linoleico e vitamina E. Lo zinco è risultato più basso solo nello scenario senza glutine a base di cereali integrali. Applicando il database aggiornato, che comprende una lista completa di micronutrienti, gli autori di questo studio hanno tratto la conclusione che i pazienti celiaci possono raggiungere i requisiti nutrizionali indicati dalle linee guida per la popolazione generale semplicemente sostituendo i cereali assunti con la dieta con una pari quantità di prodotti a base di cereali senza glutine. L'importante è che non si facciano condizionare dalla patologia riducendo invece l'apporto di carboidrati, che dovrebbe rimanere intorno al 50% delle calorie totali introdotte ogni giorno nell'organismo (45-60%).

### Celiachia e dieta mediterranea

Uno studio italiano trasversale si è prefissato di capire quanto gli italiani con diagnosi di celiachia riescano ad aderire allo schema alimentare della Dieta mediterranea, tipico dell'Italia e dei Paesi mediterranei, che si è dimostrato protettivo rispetto allo sviluppo delle patologie non trasmissibili più diffuse e di maggiore impatto sulla salute (es. diabete, obesità, sindrome metabolica)<sup>5</sup>. Da un'analisi accurata è emerso che nell'insieme l'indice medio di adesione al modello mediterraneo, è significativamente più basso nel gruppo di soggetti con MC rispetto al gruppo controllo formato da pazienti sani ( $P < 0,001$ ), in conseguenza di un minore consumo di frutta ( $P = 0,017$ ), e di un maggiore consumo di patate ( $P = 0,003$ ) e di carne rossa e lavorata (es. insaccati) ( $P = 0,005$ ).

I risultati suggeriscono quindi la necessità di una maggiore attenzione relativamente alle scelte alimentari dei pazienti con MC e indicano l'importanza delle strategie utili per aiutare questi pazienti a seguire le raccomandazioni della dieta mediterranea, chiarendo soprattutto che è possibile farlo anche evitando l'assunzione di glutine.

## Alimenti senza glutine: reperibilità e canali di distribuzione

**La diagnosi di celiachia non è facile da accettare, perché impone di adottare a vita un cambiamento radicale delle proprie abitudini alimentari, di acquisto e di consumo. Per i celiaci, quindi, è molto importante la disponibilità di un'ampia gamma di prodotti che consenta loro di variare il più possibile la dieta. Il Prontuario degli alimenti pubblicato ogni anno dall'Associazione italiana celiachia, disponibile gratuitamente anche online o tramite App, riporta tutti i prodotti garantiti per l'assenza di glutine (oltre 20.000 prodotti, commercializzati da 600 diverse aziende). Quelli erogabili gratuitamente dal SSN sotto forma di assistenza sanitaria integrativa sono elencati nel Registro Nazionale dei prodotti senza glutine, consultabile direttamente sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo <http://www.salute.gov.it> e sono contraddistinti dall'apposito logo. In Italia i canali distributivi degli alimenti senza glutine comprendono le farmacie, le parafarmacie, i supermercati e gli ipermercati (GDO), i negozi specializzati, gli autogrill, i distributori automatici (vending machines) e internet. Le più grandi aziende del settore presidiano i principali canali, farmacia e GDO, anche se di solito con marchi diversi.**

L'impegno del medico curante è molto importante per facilitare la transizione alla dieta completamente priva di glutine che queste persone devono mantenere a vita, e che rappresenta l'unica terapia efficace. Ciò è ancora più cruciale se si considerano i potenziali effetti a lungo termine che la MC può indurre se non diagnosticata o non ben gestita, legati all'insorgenza di complicanze che hanno un impatto molto negativo sia sulla qualità della vita delle singole persone e sia sul Sistema sanitario nazionale.

### Punti chiave

- La malattia celiaca è una patologia autoimmune su base genetica, con oltre 250.000 casi diagnosticati in Italia, che si manifesta con una reazione immunitaria anomala al glutine, una proteina presente in molti cereali.
- I sintomi variano grandemente, colpendo principalmente l'intestino tenue, ma possono includere anche manifestazioni extra-intestinali.
- La diagnosi si basa su un approccio integrato che comprende la valutazione di segni clinici, test sierologici, genetici, la conferma di enteropatia celiaca e la risposta positiva alla dieta senza glutine.
- La dieta senza glutine è l'unico trattamento efficace conosciuto; va seguita attentamente e richiede una stretta collaborazione tra pazienti e professionisti della salute.
- La ricerca e le linee guida più recenti enfatizzano l'importanza del monitoraggio e della valutazione dell'aderenza dei pazienti alla dieta senza glutine, utilizzando interviste nutrizionali mirate e il monitoraggio di biomarcatori, per garantire una gestione ottimale della malattia celiaca e prevenire le complicazioni a lungo termine.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Ministero della Salute. *Relazione annuale al Parlamento sulla celiachia: i dati 2022*.
- <sup>2</sup> Istituto Superiore di Sanità. *Linee guida per la diagnosi, la terapia e il follow-up della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme*. Sistema nazionale linee guida, Roma; 2023.
- <sup>3</sup> Elli L, Leffler D, Cellier C, Lebowitz B, Ciacci C, Schumann M, et al. *Guidelines for best practices in monitoring established coeliac disease in adult patients*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(3):198-215.
- <sup>4</sup> Fiori F, Parpinel M, Morreale F, Pellegrini N. *The Update of the Italian Food Composition Database of Gluten-Free Products and Its Application in Food-Based Dietary Guidelines Menus*. *Nutrients*. 2022;7;14(19):4171.
- <sup>5</sup> Morreale F, Agnoli C, Roncoroni L, Sieri S, Lombardo V, Mazzeo T, et al. *Are the dietary habits of treated individuals with celiac disease adherent to a Mediterranean diet?* *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(11):1148-1154.