

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

Polo Universitario S. Paolo

SCUOLA DI DOTTORATO:

Scienze biochimiche, nutrizionali e metaboliche

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA:

Fisiopatologia, farmacologia, clinica e terapia delle Malattie Metaboliche

CICLO: XXV

**EFFETTO DELLA DIETA PRIVA DI GLUTINE SU
ADIPOSITÀ, PROFILO LIPIDICO E METABOLISMO
GLUCIDICO IN BAMBINI AFFETTI DA MALATTIA
CELIACA: STUDIO MULTICENTRICO CONDOTTO
IN ITALIA E IN ISRAELE**

Dott.ssa Diana GHISLENI

Matricola R08822

TUTOR E COORDINATORE DEL DOTTORATO:

Chiar.mo Prof. Alfredo Gorio

Anno Accademico 2011-2012

INDICE GENERALE

INTRODUZIONE	pag. 4
LA MALATTIA CELIACA	pag. 8
• Cenni storici	pag. 9
• Definizione	pag. 9
• Il glutine	pag. 9
• Epidemiologia	pag. 10
• Manifestazioni cliniche	pag. 10
• Complicanze	pag. 10
• Patogenesi	pag. 11
• Diagnosi	pag. 14
• Dieta senza glutine	pag. 15
• Aspetti legislativi in Italia	pag. 16
I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE	pag. 18
• La cardiovasculopatia aterosclerotica	pag. 19
• Fattori di rischio cardiovascolare	pag. 20
QUADRO LIPIDICO IN ETA' PEDIATRICA	pag. 22
• Screening dei soggetti a rischio	pag. 23
• Alterazioni del metabolismo lipidico secondarie ad obesità – la sindrome metabolica	pag. 25
OBESITA' IN ETA' PEDIATRICA	pag. 26
• Definizione di obesità	pag. 27
• Fattori di rischio ed eziologia	pag. 28
• Caratteristiche dell'alimentazione del bambino obeso	pag. 30
• Il ruolo degli alimenti ad alto indice glicemico	pag. 30
• Attività fisica	pag. 31
• Complicanze dell'obesità	pag. 32
• Prevenzione e trattamento dell'obesità	pag. 34

L'INSULINO-RESISTENZA	pag. 34
L'IPERTENSIONE IN ETA' PEDIATRICA	pag. 35
• Epidemiologia	pag. 36
• Ipertensione primaria e valutazione delle comorbidità	pag. 36
• Obesità ed ipertensione	pag. 37
• Prevenzione dell'ipertensione arteriosa	pag. 38
LO STUDIO: OBIETTIVI, METODI, RISULTATI	pag. 39
• Obiettivi dello studio	pag. 40
• Disegno e descrizione dello studio	pag. 40
• Metodi	pag. 42
• Analisi statistica	pag. 44
• Risultati	pag. 44
• Indagini in corso	pag. 51
DISCUSSIONE	pag. 52
CONCLUSIONI	pag. 59
TABELLE E GRAFICI	pag. 62
ALLEGATO 1 – scheda del paziente	pag. 84
ALLEGATO 2 – consensi	pag. 93
BIBLIOGRAFIA	pag. 104

INTRODUZIONE

La malattia celiaca è una patologia infiammatoria autoimmune a carico dell'intestino tenue, caratterizzata da un danno della mucosa scatenato e mantenuto dall'ingestione del glutine in soggetti geneticamente predisposti. Le manifestazioni cliniche della malattia celiaca sono estremamente variabili. Dalla letteratura più moderna si evince che negli ultimi anni la presentazione "classica" della malattia celiaca, caratterizzata da malassorbimento, diarrea e perdita di peso, è sempre meno frequente (Green, 2005). I dati di uno studio prospettico condotto negli Stati Uniti e pubblicato nel 1998 riporta che solo una minoranza dei pazienti con celiachia attualmente si presenta alla diagnosi con una condizione di sottopeso, a fronte di una buona percentuale di soggetti con BMI uguale o superiore a 25 kg/m² (Dickey e Bodkin, 1998; Arslan N et al., 2009; Czaja-Bulsa et al., 2001; Oso e Fraser, 2006).

Questa inversione di tendenza può essere imputabile ad una crescente conoscenza e più frequente diagnosi della patologia celiaca e ai cambiamenti in termini di alimentazione e stile di vita della società negli ultimi decenni, responsabili di un incremento della prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione generale.

Poiché studi retrospettivi e prospettici hanno evidenziato come le malattie cardiovascolari dell'età adulta siano condizionate da fattori di rischio potenzialmente presenti sin dall'infanzia, quali l'obesità, l'alterato profilo lipidico, l'alimentazione poco equilibrata e lo stile di vita sedentario (Guo et al., 2000; Eriksson et al., 2001; Kelder et al., 1994; Beaglehole, 1999), risulta fondamentale proporre e attuare nel bambino, fin dai primi anni di vita, un adeguato modello alimentare che consenta di prevenire lo sviluppo di tali patologie.

In questo contesto, in letteratura appaiono contrastanti gli effetti di una alimentazione priva di glutine sul peso, sul BMI e sul profilo lipidico dei pazienti con celiachia a dieta stretta.

Secondo uno studio condotto nel 2006 da Dickey W et al. la dieta priva di glutine può comportare nei soggetti con sovrappeso affetti da celiachia un ulteriore incremento ponderale, che rappresenta una potenziale causa di morbidità. Tale dato è stato ottenuto confrontando il BMI alla diagnosi e dopo 2 anni di trattamento in 370 soggetti con celiachia e adeguata compliance dietetica.

Risultati contrastanti sono stati pubblicati recentemente da Cheng J et al. (2009), che ha esaminato il BMI alla diagnosi e l'effetto della dieta priva di glutine sul BMI di pazienti con malattia celiaca negli Stati Uniti, dove l'obesità rappresenta un problema importante. In questa analisi si sottolinea l'impatto benefico sul BMI della dieta priva di glutine, responsabile di un incremento di peso nei pazienti con sottopeso e di un dimagrimento nei

pazienti con sovrappeso o obesità. Il miglioramento del BMI in questi soggetti ha fornito un ulteriore stimolo per una maggiore e più precoce diagnosi della patologia.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, recenti studi hanno suggerito che i pazienti affetti da celiachia presentano alla diagnosi livelli ematici più bassi di colesterolo totale rispetto alla popolazione generale per effetto di un malassorbimento globale dei nutrienti. Si riteneva inizialmente che l'ipocolesterolemia potesse rappresentare un fattore protettivo in termini di rischio cardio-vascolare nei pazienti celiaci e che la dieta priva di glutine, responsabile di un rialzo dei livelli sierici di colesterolo, potesse peggiorare il profilo di rischio (Brar et al., 2006).

Attualmente è invece noto che la bassa concentrazione di colesterolo HDL, frequentemente osservata nei pazienti con celiachia alla diagnosi, rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare significativo. La dieta priva di glutine sembra normalizzare in questi soggetti il profilo lipidico, incrementando sia i livelli di colesterolo totale sia i livelli di colesterolo HDL e determinando una riduzione del rapporto LDL/HDL (Guo et al., 2000; Capristo et al., 2009). Il recente studio condotto da Lewis et al. (2009) evidenzia un rapido incremento del colesterolo HDL, ad un anno di distanza dall'introduzione della dieta priva di glutine, senza un aumento del colesterolo totale.

I pazienti con celiachia a dieta priva di glutine mostrano inoltre una minor prevalenza di ipertensione (odds ratio 0.68) rispetto alla popolazione generale, come evidenziato dal lavoro di West J et al. pubblicato nel 2004. Esiste infine in letteratura uno studio osservazionale del 2008 (Wei et al., 2008) che attribuisce alla patologia stessa un aumentato rischio di incidenza della malattia cardiovascolare, anche se, in questo senso, rimane poco chiaro il ruolo della dieta priva di glutine.

Resta quindi ancora non del tutto chiara l'adeguatezza nutrizionale della dieta priva di glutine e la sua relazione con l'adiposità ed i principali fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione pediatrica e adulta.

Uno studio multicentrico potrebbe essere importante per definire un trattamento dietetico che, fin dalla prima infanzia, possa contrastare il problema del sovrappeso e dell'obesità nei pazienti affetti da malattia celiaca e migliorarne il profilo di rischio cardio-vascolare.

Inoltre, poiché l'intervento dietetico rappresenta attualmente l'unica terapia disponibile per i pazienti con celiachia potrebbe essere interessante valutare il processo di integrazione della dieta priva di glutine nelle abitudini nutrizionali in uso in paesi con tradizioni diverse e

mettere in luce l'impatto dei differenti approcci dietetici sullo stato nutrizionale e sul rischio cardiovascolare nei soggetti con celiachia in questi Paesi.

LA MALATTIA CELIACA

Cenni storici

Il pediatra britannico Samuel Jones Gee definì per la prima volta la malattia celiaca (MC) come sindrome da malassorbimento nel 1888 (Gee, 1888). Successivamente, negli anni '50, il pediatra olandese Willem Karel Dicke (Dicke et al., 1953) identificò il ruolo eziologico del glutine nella patogenesi di tale malattia, osservando un miglioramento delle condizioni cliniche dei bambini affetti da celiachia durante la deprivazione alimentare verificatasi a causa della guerra (1944-1945). In tale periodo i piccoli pazienti avevano assunto per lo più patate, banane ed altri alimenti privi di glutine; il ritorno alla normalità alimentare aveva provocato in loro la ripresa dei sintomi.

Questa brillante osservazione portò all'identificazione del glutine come agente causale della malattia celiaca.

Definizione

La malattia celiaca è un'enteropatia autoimmune che si manifesta a seguito dell'ingestione del glutine in soggetti geneticamente predisposti (Husby et al., 2012): in questi soggetti, l'introduzione di alimenti contenenti glutine determina una reazione immunitaria eccessiva (sia di tipo umorale che cellulo-mediata) nella mucosa dell'intestino tenue, cui consegue atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte ed aumento dei linfociti intraepiteliali (Fasano e Catassi, 2001). L'esclusione del glutine dalla dieta del paziente determina una remissione clinica, sierologica ed istologica.

Il glutine

Con il termine "glutine" ci si riferisce al complesso di proteine di riserva insolubili in acqua (prolammine e gluteline) dei cereali (Saturni et al., 2010): sia le prolammine, chiamate gliadine nel frumento, sia le gluteline, chiamate glutenine nel frumento, contengono peptidi coinvolti nella patogenesi della celiachia (Kagnoff, 2007). Prolammine che mostrano proprietà immunogeniche simili a quelle delle gliadine sono contenute nella segale (secaline), nell'orzo (ordeine) e in altri cereali filogeneticamente vicini al frumento. Quando ci si riferisce ad una dieta priva di glutine, quindi, si intende una dieta in cui vengono esclusi dall'alimentazione frumento, orzo, segale, triticale, kamut e farro (Ludvigsson et al., 2012).

Nelle prolammine sono presenti delle sequenze aminoacidiche con un elevato contenuto di *prolina* e *glutamina*, risultate resistenti alla digestione gastrica, pancreatico e da parte delle proteasi presenti sulla superficie della membrana dell'orletto a spazzola (Saturni et al., 2010).

Ciò risulta in un accumulo di un certo numero di frammenti peptidici relativamente grandi, che, nei soggetti celiaci, sono responsabili della cascata di eventi che porta alla sintomatologia tipica della malattia celiaca.

Epidemiologia

Negli ultimi anni la maggior conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari e la disponibilità di test sierologici sempre più sensibili per l'individuazione dei soggetti a rischio da indirizzare all'esame endoscopico, hanno permesso di scoprire che la MC rappresenta una condizione frequente e universalmente distribuita.

Si stima che la prevalenza attuale della celiachia nella popolazione generale dei paesi occidentali sia dell'1% circa, con valori più elevati riportati nell'Europa occidentale, nel Nord America ed in Australia (Mustalahti et al., 2010). Per quanto riguarda l'Italia la prevalenza della malattia celiaca è pari allo 0.7%.

Questa patologia risulta prevalente nel sesso femminile con un rapporto tra maschi e femmine di 1 a 2.5, mentre l'età media alla diagnosi è di circa 45 anni, con due picchi principali tra 1-5 anni e 20-50 anni (Fasano et al., 2003).

La MC è considerata la più frequente intolleranza alimentare a livello mondiale (Van Heel e West, 2006; Meresse et al., 2009). Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità dei sintomi e segni con cui la malattia si manifesta, è stato introdotto il termine di "iceberg celiaco" ad indicare che la diagnosi può risultare particolarmente complessa e che buona parte dei soggetti presi in esame possano non arrivare al riconoscimento della patologia.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della celiachia sono molteplici: convenzionalmente si riconoscono forme classiche o tipiche e forme atipiche.

Nelle *forme tipiche* i sintomi compaiono nei primi 6-24 mesi di vita, dopo l'introduzione di cereali contenenti glutine con il divezzamento, e sono specificatamente gastrointestinali (inappetenza, diarrea cronica, distensione addominale, ecc.). A questi si accompagnano segni laboratoristici e sintomi dovuti al malassorbimento intestinale, calo o arresto ponderale, ipotrofia muscolare, pannicolo adiposo scarsamente rappresentato, anemia, alterazioni della coagulazione, deficit di vitamine e oligominerali.

Le *forme atipiche* sono caratterizzate da sintomi gastrointestinali inusuali, quali dolore addominale ricorrente, alvo alterno o stitico, e da manifestazioni extraintestinali, quali bassa

statura, ritardo dello sviluppo puberale, ipoplasia dello smalto dentario, osteopenia, alterazione della funzionalità epatica e stomatite aftosa e ricorrente.

Talvolta i sintomi possono essere assenti. La *forma silente* è caratterizzata dalla presenza di specifici anticorpi, di un aplotipo HLA predisponente e di alterazioni istologiche compatibili con la patologia in assenza di sintomatologia clinica.

Un terreno ancora largamente inesplorato ma di crescente impatto nella pratica clinica è quello della “*gluten sensitivity*”, ovvero una condizione caratterizzata da un’abnorme sensibilità al glutine, di natura non allergica e non francamente celiaca che, pur in assenza di un danno intestinale conclamato (di norma lesioni tipo 0-1, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber) (Oberhuber G et al., 2001), beneficia clinicamente della dieta priva di glutine. I più recenti studi non escludono che tale condizione potrebbe rappresentare uno stadio iniziale di malattia celiaca, non ancora confermata da un punto di vista sierologico e anatomopatologico.

Particolare riferimento va infine alle *forme potenziali* di MC, ovvero quelle condizioni cliniche caratterizzate da sierologia autoanticorpale suggestiva per celiachia (anticorpi anti-tTG positivi e/o EMA), HLA tipico, in assenza di lesioni istologiche conclamate.

Complicanze della malattia celiaca

E’ stato ampiamente documentato come una diagnosi tardiva di MC o una scarsa aderenza alla dieta imposta dalla patologia possa condurre, nei soggetti affetti, ad una mortalità significativamente superiore a quella della popolazione generale. Tra le complicanze più temibili della malattia celiaca vanno annoverate l’iposplenismo, la colite collagenosica, la digiuno-ileite ulcerativa, il linfoma non Hodgkin ed altre neoplasie, specie a carico dell’intestino tenue (Cronin e Shanahan, 2003; West et al., 2007).

In tutti quei pazienti che, pur seguendo una dieta rigorosamente priva di glutine, lamentano un’ingiustificata persistenza o la ricomparsa di diarrea, dolori addominali, calo ponderale, febbre, intensa astenia e sensazione di grave malessere generale, andrebbero sempre sospettate le principali complicanze citate.

E’ tuttavia doveroso precisare che nella stragrande maggioranza dei casi una diagnosi precoce e la dieta rigorosa sono in grado di ridurre significativamente la loro incidenza.

Patogenesi della celiachia

La celiachia è una malattia multifattoriale, nella cui patogenesi sono coinvolti fattori genetici e ambientali (Saturni et al., 2010).

La *componente ambientale* è rappresentata in primo luogo dalla quantità e dalla “qualità” del glutine introdotto con gli alimenti, ma anche da altri fattori, quali la durata dell’allattamento al seno, l’epoca di introduzione del glutine e le infezioni intestinali.

La *componente genetica* della MC è fortemente suggerita da numerose evidenze, quali un rischio di ricorrenza pari a circa il 14% per i fratelli di un paziente celiaco, un rischio di concordanza dell’85% in gemelli monozigoti e del 14% in gemelli eterozigoti (Greco et al., 2002; Karell et al., 2003). E’ inoltre nota la forte associazione tra MC e molecole HLA (Human Leukocyte Antigen) di classe II (Sollid, 2002).

Oltre il 90% dei celiaci esprime la proteina HLA-DQ2, codificata dagli alleli DQA1*0501 e DQB1*0201, il 5% dei pazienti DQ2 negativi esprime HLA-DQ8, codificati dagli alleli DQA1*0301 e DQB1*0302 e la maggior parte di casi rimanenti posseggono almeno uno dei due componenti dell’eterodimero DQ2 (più spesso il DQB1*0201, talora il DQA1*0501). La totale assenza dei suddetti genotipi esclude la possibilità di sviluppo della malattia (Sollid e Lie, 2005).

Le molecole HLA hanno un ruolo importante nel conferire suscettibilità alla malattia, in quanto sono responsabili della presentazione dei peptidi della gliadina alle cellule T mucosali intestinali. Tuttavia, solo circa il 30% della popolazione caucasica portatrice di DQ2/8 è affetta da MC, pertanto la presenza di una di queste molecole sulla membrana delle cellule del sistema immunitario è condizione necessaria, ma non sufficiente, per determinare lo sviluppo della MC (Sollid 2002). La ricerca di altri fattori di rischio per la MC presenti nel genoma è tuttora oggetto di numerosi studi; una criticità che caratterizza la ricerca di loci genetici a malattie multifattoriali, quali appunto la MC, è la possibilità che diversi geni interagiscano tra loro: un gene può accrescere l’effetto di un altro, mentre un altro gene può ridurne l’effetto, oltre ovviamente alle possibili interazioni geni/ambiente esterno (Ciclitira et al., 2005).

Sul cromosoma 5 è stata recentemente identificata una regione ‘calda’ di geni (5q31-33), che sembra conferire suscettibilità alla malattia.

Meccanismi patogenetici

La risposta immune patogenetica della MC si verifica a livello della mucosa intestinale, interessando gli enterociti e la regione sottostante, la lamina propria. I meccanismi che

permettono ai peptidi derivati dalla digestione del glutine di attraversare la barriera enterocitaria e giungere nella lamina propria non sono del tutto noti. Diversi sono i fattori ipotizzati in grado di interrompere l'integrità della barriera enterocitaria: infezioni intestinali batteriche o virali, l'imaturità della mucosa duodenale al momento dell'introduzione del glutine durante il divezzamento (Kagnoff, 2007; Silano et al., 2010) ed infine l'alterata funzione di alcune molecole regolatrici del passaggio paracellulare dei peptidi attraverso le tight junction, quali per esempio, la zonulina (Tripathi et al., 2009).

Una volta arrivati nel compartimento immunocompetente della mucosa intestinale, i peptidi derivati dalla digestione del glutine vengono legati alle molecole DQ presenti sulle cellule presentanti l'antigene intestinali. La tasca del DQ è in grado di legare solo molecole che hanno carica negativa, che non risulta invece presente nei peptidi del glutine nativi. Per molto tempo è rimasta quindi irrisolta la domanda su come potesse avvenire il legame DQ-peptide del glutine. Tale enigma è stato risolto dalla scoperta che la transglutaminasi tissutale (tTG), presente a livello della mucosa intestinale, è in grado di deaminare residui di glutamina (Q) in acido glutammico (E) quando questi sono presenti in posizioni specifiche della sequenza aminoacidica (Tollefsen et al., 2006). La tTG è un enzima Ca-dipendente, sia intra- che extra-cellulare, ubiquitario, coinvolto nella modificazione post-traduzionale delle proteine e che riveste un ruolo fondamentale in diversi meccanismi cellulari e tissutali. In condizioni particolari, tra cui l'eccesso di substrato e il pH acido dell'ambiente circostante, la tTG catalizza la deamidazione dei residui di Q in E (Beninati et al., 2004). I peptidi derivati dalla digestione del glutine sono un substrato ideale per l'azione della tTG a causa dell'elevato numero di residui Q presenti nella loro sequenza e per il pH della mucosa intestinale che risulta leggermente acido in seguito all'infiammazione in corso. È stata anche riportata un'aumentata espressione ed attività della tTG nella mucosa intestinale di soggetti celiaci non trattati, rispetto a soggetti sani o celiaci in terapia dietetica.

Dopo essere stati deamidati, i peptidi del glutine vengono alloggiati nella tasca del DQ2/8 e questo legame, possibile per la conformazione delle molecole coinvolte, è stabilizzato dalle cariche elettrostatiche negative del peptide e quelle positive del DQ. Pertanto la specificità della sequenza dei peptidi del glutine tossici per i soggetti celiaci dipende dai requisiti necessari per l'alloggiamento del peptide all'interno della tasca del DQ. La conoscenza dei meccanismi che regolano il legame DQ-peptide del glutine ha permesso di identificare le sequenze cosiddette immunogeni che, cioè in grado di attivare la risposta immunitaria nella mucosa celiaca, in particolare, una sequenza, formata da 33 aminoacidi (per questo motivo

chiamato peptide 33-mer) che non viene ulteriormente digerita dagli enzimi gastrointestinali. Tale peptide corrisponde ai residui in posizione 57-89 dell' α -gliadina ed è stato identificato come il più immunogenico dal momento che contiene 6 epitopi per i linfociti T che si sovrappongono (Silano et al., 2009).

Dopo essere stati legati al DQ, i peptidi tossici del glutine vengono presentati ai linfociti effettori T CD4+ tramite l'interazione tra il recettore delle cellule T e DQ. I linfociti T attivati producono diversi patterns di citochine (IFN- γ , TGF- β , IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, IL-23), responsabili della distruzione della mucosa intestinale, del suo riarrangiamento e della produzione di autoanticorpi attraverso l'attivazione dei linfociti B.

Un ruolo attivo nel processo di infiammazione intestinale, scatenato dall'ingestione di glutine, è svolto anche dall'immunità innata mucosale.

Diagnosi

La diagnosi di celiachia si basa in primo luogo sulla presenza di alcuni marcatori immunologici nel sangue, quali gli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG), gli anticorpi anti-endomisio (EMA) o, nei soggetti di età inferiore a 2 anni, gli anticorpi anti-peptidi deamidati della gliadina (DPG-AGA). Tali esami, soprattutto gli anti-tTG, presentano una sensibilità e una specificità molto elevate.

Nei casi positivi, la diagnosi deve essere tuttavia confermata dal riscontro istologico alla biopsia intestinale della tipica enteropatia celiaca, caratterizzata da atrofia dei villi intestinali, infiltrazione linfocitaria e iperplasia delle cripte (lesione di tipo 3 secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber).

Secondo le recenti linee guida ESPGHAN (Husby et al., 2012) per la diagnosi di MC, nei bambini e negli adolescenti che presentano segni e sintomi tipici della MC ed un elevato titolo di anti-tTG, con livelli 10 volte superiori il limite massimo ammesso, è possibile effettuare la diagnosi di malattia celiaca senza biopsia in caso di HLA suggestivo di MC e remissione dei sintomi dopo 6 mesi di terapia dietetica.

Nei soggetti in cui, nonostante la compliance dietetica sia ottimale, rimangano sintomi e segni significativi di MC, diviene essenziale procedere ad ulteriori accertamenti, compresa la ripetizione dell'esame endoscopico con biopsie. L'eventuale challenge con glutine viene preso in considerazione nei casi di dubbi in relazione alla diagnosi già effettuata ed in seguito alla quale il paziente si è sottoposto a dieta priva di glutine. In ogni caso esso dovrebbe essere preceduto da valutazioni cliniche ed ematochimiche con dosaggio sierico degli anticorpi, dalla

ricerca delle molecole HLA specifiche per MC e dalla eventuale ripetizione delle indagini endoscopiche.

Dieta senza glutine

A tutt'oggi, nonostante i grandi avanzamenti della ricerca nell'ambito della malattia celiaca, la dieta permanente e strettamente priva di glutine (Gluten Free Diet, GFD) rappresenta l'unico trattamento comprovato per la celiachia, che determina una remissione clinica, sierologica ed istologica (Montgomery et al., 1988; Trier, 1991).

Devono essere esclusi dall'alimentazione quotidiana del paziente con celiachia tutti gli alimenti contenenti frumento (pane, pasta, pizza, ecc.), orzo e segale. Al posto dei cereali proibiti possono essere introdotti prodotti dietoterapeutici senza glutine e cereali naturalmente privi di glutine, come riso e mais. Inoltre nella dieta del celiaco sono consentiti anche alimenti sia amidacei (patate, legumi, ecc..) che di altra natura (latte e derivati, frutta, verdura, carne, pesce, ecc.). Particolare attenzione va posta nei confronti degli alimenti commerciali a complessa formulazione (come salse pronte, salumi, gelati, ecc.), che possono contenere quantità più o meno rilevanti di glutine aggiunto.

Le motivazioni per cui il soggetto celiaco deve osservare attentamente la dieta glutinata sono molteplici: il rischio di complicanze, infatti, aumenta nei pazienti in cui viene ritardata la diagnosi e in quelli in cui c'è scarsa compliance dietetica (Jadresin et al., 2008).

La compliance alla dieta tuttavia non è sempre soddisfacente: i bambini celiaci sono seguiti nelle scelte alimentari dai genitori, quindi la loro compliance è strettamente correlata alla consapevolezza della famiglia circa la malattia. I problemi principali di aderenza alla dieta insorgono nel periodo dell'adolescenza: i ragazzi che hanno accettato per lungo tempo la dieta senza glutine spesso si ribellano in questa fase e una consistente percentuale interrompe o comunque non segue strettamente la dieta glutinata (Errichiello et al., 2010). Scarsa compliance è stata osservata anche negli adulti e nei pazienti diagnosticati durante screening e quindi asintomatici. I principali fattori associati ad una scarsa adesione alla GFD sono quelli che riducono sostanzialmente la qualità di vita. Limitazioni nelle relazioni sociali e necessità di cambiamenti nelle abitudini alimentari sono alcuni degli effetti secondari della dieta senza glutine (Di Sabatino e Corazza, 2009). E' ormai ampiamente riportato che la dieta aglutinata viene considerata dai soggetti celiaci come complessa, restrittiva, costosa e difficile da seguire (Hall et al., 2009).

Gli alimenti esclusi dall'alimentazione quotidiana, quali pane, farina e pasta, rappresentano

però un'importante fonte di energia, proteine e carboidrati e sono ricchi in micronutrienti, quali ferro, calcio, niacina e tiamina. La dieta priva di glutine può quindi avere effetti sullo stato nutrizionale dei pazienti celiaci se gli alimenti non ammessi non vengono opportunamente sostituiti con alternative appropriate (Kinsey et al., 2008).

Alcuni studi hanno infatti dimostrato che circa il 20-38% dei pazienti celiaci (Bodé e Gudmand-Høyer, 1996; Kinsey et al., 2008) presenta alcune carenze nutrizionali, relative a calorie/proteine (Bardella et al., 2000), fibre (Thompson et al., 2005), minerali e vitamine (Hallert et al., 2002; Halfdanarson et al., 2006; Barton et al., 2007). E' stato inoltre ipotizzato che tali carenze, attribuibili non soltanto alla condizione di malassorbimento, possano protrarsi nel tempo a causa dei bassi livelli di tali micronutrienti nei prodotti privi di glutine, che raramente vengono adeguatamente arricchiti o fortificati.

Altrettanto problematica è l'aumentata incidenza della condizione di sovrappeso e obesità osservata nei pazienti con malattia celiaca in dietoterapia (Kupper, 2005).

Per tutte queste ragioni è fondamentale considerare più nel dettaglio la qualità della dieta senza glutine proposta ai pazienti (Fric et al., 2011) e per quanto possibile offrire, con l'aiuto di un dietista, uno schema dietetico personalizzato. Supplementazioni con vitamine e minerali possono rendersi necessarie, in associazione alla dieta aglutinata, nel trattamento della malattia celiaca.

Nella Tabella 1 sono riportati i più comuni deficit nutrizionali nel paziente con malattia celiaca alla diagnosi e durante la dieta priva di glutine.

Aspetti legislativi della celiachia in Italia

La *Direttiva 2009/39/CE* norma a livello europeo i prodotti alimentari destinati ad un'alimentazione particolare, stabilendo che tali prodotti, per composizione e processo, devono rispondere alle esigenze nutrizionali di gruppi vulnerabili della popolazione, e individuando tra questi gruppi le persone il cui processo di assimilazione o il cui metabolismo sia perturbato.

Le persone affette da malattia celiaca soffrono di intolleranza permanente al glutine: rappresentano pertanto uno dei gruppi particolari di popolazione secondo il criterio sopradetto.

Direttive e regolamenti sono stati adottati per talune categorie di prodotti nell'ambito dei prodotti alimentari destinati a un'alimentazione particolare.

Gli alimenti destinati alle persone intolleranti al glutine sono specificamente normati dal

Regolamento (CE) N. 41/2009 che, su piano comunitario, disciplina le condizioni per l'utilizzo dei termini relativi all'assenza di glutine. Fino all'emanazione di tale Regolamento i prodotti per soggetti celiaci rientravano nella classificazione generale di alimenti dietetici, soggetti a notifica all'autorità competente, senza una armonizzazione comunitaria dei livelli massimi di glutine.

Il Regolamento (CE) N. 41/2009 stabilisce innanzitutto le definizioni di:

- *prodotti alimentari per persone intolleranti al glutine*: alimenti destinati a diete particolari specialmente, prodotti, preparati e/o lavorati per soddisfare le esigenze dietetiche specifiche delle persone intolleranti al glutine;
- *glutine*: frazione proteica del frumento, della segale, dell'orzo, dell'avena o delle loro varietà incrociate nonché dei loro derivati, nei confronti della quale alcune persone sono intolleranti, non solubile in acqua in soluzione di cloruro di sodio di 0.5 M.

La norma fissa, quindi, le regole per l'indicazione in etichetta dell'assenza del glutine nei prodotti destinati alle persone affette da celiachia, in particolare la menzione "senza glutine" può essere utilizzata se il contenuto di glutine non supera 20 mg/kg, la menzione "con contenuto di glutine molto basso" se il contenuto di glutine non supera 100 mg/kg.

A livello nazionale italiano, le persone affette da malattia celiaca hanno diritto dal 1982 all'erogazione gratuita dei prodotti dietoterapeutici senza glutine, inclusi nel registro nazionale dei prodotti destinati ad una alimentazione particolare. L'inclusione nel registro nazionale riguarda però soltanto i prodotti dietetici "senza glutine" (contenuto di glutine non superiore a 20 mg/kg). A tutela del celiaco, l'erogazione di prodotti alimentari dietetici a carico del SSN non è consentita per prodotti "con contenuto di glutine molto basso" (contenuto di glutine non superiore a 100 mg/kg). Infatti è necessario tenere conto delle considerevoli quantità di succedanei di alimenti contenenti glutine consumate in una dieta mediterranea, per cui, nel caso di consumo di prodotti "con contenuto di glutine molto basso", non si può escludere un superamento della soglia giornaliera di glutine ritenuta sicura per il celiaco.

I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La cardiovasculopatia aterosclerotica

La cardiovasculopatia aterosclerotica (Coronary Artery Disease, CAD) rimane la maggiore causa di morte nei paesi occidentali, principalmente negli Stati Uniti e in Europa, e una delle maggiori cause di morbilità e riduzione della qualità di vita tra i soggetti adulti (Müller-Nordhorn J et al. 2008).

Ogni anno in Europa più di 4 milioni di soggetti muoiono a causa di una patologia cardiaca e sebbene dal confronto con altri Stati Europei (Newman et al., 1986) l'Italia si situi fra gli stati ad incidenza più bassa accanto a Francia, Portogallo e Spagna, nel nostro Paese (dati ISTAT 1992-2002) il tasso di mortalità per infarto miocardico acuto e malattia ischemica cardiaca supera costantemente i 125 casi/100.000 abitanti per anno (ultimo dato ISTAT del 2002: 130,69/100.000). Evidenze scientifiche della letteratura internazionale, basate su studi prospettici e su rilievi anatomopatologici, riconoscono le origini del processo aterosclerotico in età pediatrica, con velocità di progressione e gravità notevolmente influenzate dalla presenza di anomalie del quadro lipidico (Gidding et al., 2005; McCrindle et al., 2007).

In particolar modo, alcuni studi autoptici, come il Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) e il Bogalusa Heart Study (Berenson GS et al., 1998), hanno dimostrato come fin dall'infanzia vi sia, a livello dell'intima delle arterie, un accumulo di macrofagi ripieni di lipidi e di cellule muscolari lisce, i quali, continuando a proliferare, causano lo sviluppo della vera e propria placca aterosclerotica responsabile delle manifestazioni cliniche delle CAD come infarto del miocardio, ictus e trombosi per distacco delle placche stesse. Inoltre, queste ricerche hanno permesso di osservare che entità e velocità della progressione delle lesioni aterosclerotiche da “semplici e reversibili” a “complicate ed irreversibili” è condizionato dai cosiddetti fattori di rischio cardiovascolari: **quadro lipidico (colesterolemia totale, LDL, HDL e trigliceridemia), pressione arteriosa, Body Mass Index (BMI), tolleranza glucidica.**

Le anomalie del metabolismo lipidico sono il principale fattore di rischio per l'aterosclerosi. La prevalenza media di soggetti in età pediatrica con colesterolemia totale >200 mg/dl è stimata fra l'11 ed il 13,8%, secondo le casistiche (Hickman et al., 1998; Webber et al., 1995). Tale prevalenza sembra essere in aumento, correlata al concomitante aumento della prevalenza di obesità infantile e sindrome metabolica.

Fattori di rischio cardiovascolare

Dal punto di vista epidemiologico risulta evidente che il rischio di CAD in età adulta sia determinato da diversi fattori di rischio presenti già nell'infanzia tra cui la presenza di dislipidemia, di obesità, di ipertensione, diabete e di uno scorretto stile di vita.

Considerando i **livelli di lipidi e lipoproteine**, numerosi studi, tra cui il più importante è il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (McGill et al., 1997), hanno evidenziato come questi aumentino già durante la prima infanzia raggiungendo livelli pari a quelli del giovane adulto intorno ai 2 anni di età. Successivamente l'assetto lipidico si mantiene pressoché costante fino al raggiungimento dello sviluppo puberale il quale esercita un effetto riducente sui livelli di colesterolo manifestandosi in modo differente tra i soggetti di sesso maschile e quelli di sesso femminile: più tardivo per i primi (intorno agli 11 anni) e più precoce per le seconde (intorno ai 9 anni).

Differenze tra i due sessi sono osservabili anche per quanto concerne i livelli stessi di colesterolo, in particolare i valori di colesterolo totale, di LDL e di HDL, che risultano essere più elevati per i soggetti di sesso maschile.

Inoltre, accanto al genere, anche l'etnia così come la genetica risultano chiamate in causa nel determinare il quadro lipidico dei diversi soggetti. E' stato dimostrato, infatti, per quanto concerne le differenze etniche, che i bambini di pelle scura presentano livelli di LDL e di HDL più elevati rispetto ai soggetti di pelle chiara, mentre i trigliceridi risultano più bassi (McCordle et al., 2007).

Dal punto di vista genetico, invece, diverse condizioni sono considerate come fattori predisponenti allo sviluppo di una dislipidemia osservabile già nel bambino, tra le quali:

- la presenza di almeno 1 parente di primo o secondo grado (1 genitore o 1 nonno) con evidenza di CAD precoce ovvero infarto del miocardio, ischemia cerebrale, vasculopatia periferica o morte improvvisa prima dei 55 anni per gli uomini e dei 65 anni per le donne;
- una dislipidemia degli stessi con valori di colesterolo totale superiori ai 240 mg/dl e/o di HDL < 35 mg/dl oppure un ipertrigliceridemia grave (> 300 mg/dl).

Oltre a questi fattori non modificabili, naturalmente non vanno sottovalutate, nel determinare il quadro lipidico di un bambino e soprattutto il rischio di CAD precoce, anche tutte quelle condizioni aggiuntive quali obesità, ipertensione arteriosa, sedentarietà, diabete, il fumo e abitudini alimentari scorrette.

In particolar modo studi epidemiologici hanno dimostrato come negli ultimi anni si sia potuto osservare, tra i bambini e gli adolescenti, un notevole rialzo della **pressione arteriosa**

probabilmente in associazione all'aumentare della prevalenza di sovrappeso e obesità e ciò risulta di particolare interesse soprattutto in considerazione del fatto che è stato dimostrato come un rialzo di 1 o 2 mmHg della pressione sistolica sia accompagnato ad un aumento del 10% di sviluppare un'ipertensione in età adulta che a sua volta è uno tra i fattori di rischio per CAD.

Per quanto concerne il **sovrappeso e l'obesità**, il NHANES ha dimostrato come negli ultimi anni la prevalenza di questi, tra i bambini e gli adolescenti americani, sia notevolmente aumentata da un 13.8% ad un 16.0% per i soggetti femminili e da un 14% ad un 18.2% tra i maschi, dati sovrapponibili alla realtà italiana dove la percentuale di sovrappeso nell'età evolutiva risulta essere del 23,9% e di obesità del 13,6% con netta prevalenza per le regioni del sud Italia. Questi dati risultano particolarmente importanti sia in considerazione delle comorbilità che il sovrappeso e l'obesità comportano quali dislipidemia aterogenica, ipertensione, ipertrofia del ventricolo sinistro, resistenza insulinica, che, in associazione, danno origine alla cosiddetta sindrome metabolica, sia nel calcolo del rischio relativo, ovvero della probabilità che un bambino obeso ha di diventare un adulto obeso.

In particolare per quanto riguarda la **sindrome metabolica**, essa risulta essere molto frequente negli adulti con una prevalenza pari al 4%, mentre, per quanto concerne i bambini e gli adolescenti, non si è ancora raggiunto un accordo sia per quanto riguarda la definizione sia per i cut-off che debbano essere utilizzati. Nonostante questo, dati epidemiologici dimostrano come la prevalenza di questa sindrome nell'età evolutiva sia in netto aumento raggiungendo valori anche del 30-50%.

Infine, parallelamente all'incremento della prevalenza di obesità, come riferito precedentemente, negli ultimi anni si sia osservato un aumento dei casi di **resistenza insulinica** e di **diabete mellito di tipo II** tra i soggetti giovani ad indicare una maggiore predisposizione a CAD in età adulta.

Tra gli altri fattori di rischio meritano una menzione particolare, il fumo, la dieta e l'attività fisica. In particolare dagli ultimi studi epidemiologici è emerso come i bambini e gli adolescenti abbiano uno **stile di vita scorretto**. Infatti, per quanto riguarda il fumo la prevalenza tra gli adolescenti, negli ultimi anni, si è mantenuta costante intorno al 30%, al contrario di quanto si è osservato nella popolazione generale, mentre l'alimentazione risulta essersi modificata in peggio con una riduzione nell'introito di frutta e verdura sostituiti da alimenti poco nutrienti quali junk-food o bevande dolcificate causando non solo una maggiore

tendenza al sovrappeso e all'obesità ma anche una deficienza in micronutrienti quali magnesio, ferro, zinco e vitamine B16, C, D e E.

Trend simile l'ha avuto l'**attività fisica** la quale viene praticata solo da un 35% dei bambini e degli adolescenti, i quali spendono la maggior parte del loro tempo, al di fuori della scuola, per attività sedentarie come guardare la televisione o giocare al computer.

QUADRO LIPIDICO IN ETA' PEDIATRICA

E' ormai ben documentato che i valori di colesterolemia LDL, pur essendo il marker biochimico principale nella valutazione del profilo di rischio in età pediatrica, devono essere accompagnati dalla valutazione dei valori di colesterolemia HDL e di trigliceridemia.

Dopo la nascita lipidi e lipoproteine aumentano gradualmente fino a 2 anni raggiungendo valori simili all'adulto: ne deriva che prima del terzo anno di vita la determinazione del profilo lipidico non è consigliabile né utile, e fino ai 5 anni l'interpretazione dei risultati può comunque non essere correlata correttamente al rischio cardiovascolare del soggetto. La maggior stabilità senza differenze significative fra maschi e femmine si osserva mediamente tra 5 e 10 anni, fino all'inizio dell'attivazione puberale.

In attesa di poter avere a disposizione valori di riferimento aggiornati per la popolazione pediatrica italiana, la SINUPE ha proposto una tabella da utilizzare come primo approccio orientativo, con cut-point di "normalità" per ciascun parametro del quadro lipidico; essi sono fissati al 25° centile per i valori di HDL per tutte le età; per gli altri parametri (colesterolo totale, LDL e trigliceridi) da 2 a 11 anni i cut-point sono collocati in prossimità del 75° centile per maschi e femmine, mentre da 12 a 19 anni si situano su percentili variabili fra 80° e 90° a seconda del sesso e del parametro seguendo la metodologia di Jolliffe e Janssen (2006), ovvero il criterio di probabilità di mantenere valori patologici in età adulta.

Da tale lavoro si evincono non solo le differenze di valori di riferimento tra maschi e femmine nelle varie fasce di età, ma anche per esempio come il profilo delle HDL muti diversamente nei due sessi con l'età; infatti il valore atteso minimo protettivo (posizionato al 25° percentile) dopo i 12 anni nei maschi è maggiore che nelle femmine e tende a diminuire leggermente fino all'età adulta, mentre per le donne è più stabile intorno ai 40 mg/dl. Questo significa che nel valutare il quadro lipidico di un bambino non solo bisogna tenere ben presenti i valori di

riferimento in funzione dell'età e del sesso, ma anche che obiettivo terapeutico mi devo porre in funzione del paziente che ci si trova davanti.

Screening dei soggetti a rischio

Mentre per l'adulto (>20 anni) è consigliabile, in assenza di fattori di rischio, eseguire ogni 5 anni la determinazione del profilo lipidico completo (Third Report of the NCEP, 2002), non esistono prove né a favore né contro l'opportunità di effettuare uno screening universale delle anomalie lipidiche in età pediatrica (grado di evidenza E, secondo l'US Preventive Services Task Force Recommendation Statement) (2007).

L'AAP Committee on Nutrition (AAP Clinical Report, Pediatrics 2008) continua a consigliare lo screening selettivo mirato a soggetti con 1 o più fra:

- Anamnesi familiare per CAD precoce* in parenti di I e II grado
- Anamnesi familiare per dislipidemia in parenti di I e II grado
- Anamnesi familiare non nota o storia familiare non chiara
- Fattori di rischio aggiuntivi: obesità, ipertensione, diabete.

* intendendo per CAD precoce (prima dei 55 anni per gli uomini e prima dei 65 per le donne) eventi acuti quali infarto miocardico, angina pectoris, ictus cerebri, ischemie cerebrali, vasculopatie periferiche o morte improvvisa, oppure la documentazione di una aterosclerosi coronarica mediante coronarografia, o il trattamento con angioplastica o by-pass aortocoronarico.

L'anamnesi familiare tuttavia, come ampiamente documentato dalla letteratura (Griffin et al., 1989; Dennison et al., 1994), è uno strumento incompleto, inaccurato ed inattendibile per la valutazione del rischio cardiovascolare della famiglia. Infatti, nella fascia di età tra i 20 e 40 anni difficilmente i genitori si rivolgono ai loro medici di famiglia per eseguire esami di screening e prevenzione; poi, il livello di sensibilizzazione dei cardiologi e dei medici di base nei confronti delle dislipidemie pediatriche è molto basso, nonostante si tratti nella stragrande maggioranza dei casi di patologie genetiche a trasmissione dominante, in cui almeno un genitore ne è affetto. Infine, troppo spesso vi è una mancata identificazione, da parte sia dei medici di base sia dei pediatri, delle famiglie con obesità o sovrappeso o con comportamenti favorevoli tali condizioni (Rifai et al. 1996; Kelishadi et al., 2006; Derinoz O et al., 2007).

Poste tali premesse, la Consensus sulle dislipidemie pediatriche raggiunta dalla SINUPE nel 2008 ha definito uno screening selettivo orientato a identificare le famiglie a rischio di:

- obesità - sindrome metabolica
- dislipidemia genetica.

Escludendo i bambini affetti da patologie acute o croniche che possono comportare dislipidemia e/o aumento del rischio cardiovascolare (quali diabete, nefropatie, obesità grave, malattie metaboliche da accumulo, AIDS, per i quali la determinazione del profilo lipidico è parte integrante dei programmi di follow-up a cui si rimanda), l'esecuzione di prelievo ematico per colesterolemia totale, LDL, HDL e trigliceridemia è raccomandata in tutti i soggetti in età pediatrica apparentemente sani, non prima dei 2 anni di vita e preferibilmente tra 5 e 10 anni, che presentino uno o più fra:

Fattori di rischio PERSONALI:

- anamnesi prenatale per ritardo di crescita intrauterino (IUGR)
- nati macrosomi da gravidanza con diabete gestazionale e scarso controllo glicemico
- primo riscontro di sovrappeso-obesità-CV>90°centile (o rapporto CV/h >0,5) da parte del pediatra curante
- primo riscontro di ipertensione o iperglicemia (oltre ovviamente ad approfondimento diagnostico in merito agli stessi)

Fattori di rischio FAMILIARI:

- familiarità positiva per CAD precoce;
- dislipidemia in parenti di I o II grado, in particolare: presenza di 1 o entrambi i genitori con alterazioni del quadro lipidico nella fascia ad alto rischio (CT >240 mg/dl e/o TG > 200 mg/dl)
- famiglia a rischio di obesità – sindrome metabolica
- abitudini alimentari e stile di vita familiare particolarmente dannosi
- storia non nota, dati familiari non disponibili (bambino adottato)

La determinazione del quadro lipidico, come già detto, deve avvenire dopo i 2 anni di vita, poiché i valori possiedono ancora una significativa variabilità e non riflettono l'assetto che assumeranno nelle età successive. Inoltre è fondamentale che il prelievo venga eseguito in assoluto benessere, in quanto alcune lipoproteine si comportano come indici di fase acuta, con conseguente aumento dei valori delle VLDL, ipertrigliceridemia, iper- o ipocolesterolemia e

ipoHDL. Dopo un evento acuto è quindi consigliabile attendere almeno 3 settimane prima di eseguire il prelievo.

Alterazioni del metabolismo lipidico secondarie ad obesità – la sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una comprovata associazione di fattori di rischio per eventi cardiovascolari e per diabete mellito che pare essere correlata ad obesità ed insulino-resistenza (Cook et al., 2003; Weiss et al., 2004; Cruz e Goran, 2004). Secondo le ipotesi più accreditate la causa principale potrebbe essere l'eccesso ponderale, che provocherebbe iperproduzione di insulina, a sua volta associata ad un aumento della pressione arteriosa ed a sviluppo di alterazioni del profilo lipidico. Le modalità con cui l'aumento di massa adiposa favorisce l'incremento dell'insulina circolante e tutte le consulenze metaboliche non sono chiare. Gli effetti dell'insulino-resistenza sono molteplici ed includono aumento della sintesi epatica di VLDL e di colesterolo, proliferazione delle cellule muscolari lisce a livello vascolare e dunque formazione di placche. E' dimostrato da vari studi anatomopatologici, fra cui il Bogalusa Heart Study (Berenson et Al., 1998), che all'aumento del numero di fattori di rischio (come si osserva nella sindrome metabolica) si associa un aumento del rischio di strie lipidiche e placche fibrose a livello coronarico ed aortico.

Non esiste a tutt'oggi una definizione accettata di sindrome metabolica nei bambini e negli adolescenti. Una proposta (Cook et al., 2003) che consideriamo accettabile si basa sui criteri dell'adulto (Executive summary of the third report of NCEP, 2001) utilizzando i percentili di riferimento per età; in base ad essa si considerano affetti da sindrome metabolica i bambini e gli adolescenti che presentino almeno tre tra le seguenti:

- circonferenza addominale >90° centile per età (o in alternativa BMI >97° centile per età)
- concentrazione plasmatica di trigliceridi > 95° centile per età
- concentrazione plasmatica di colesterolo HDL < 5° centile per età
- pressione arteriosa > 95° centile per età, sesso e statura per PA sistolica e/o diastolica
- glicemia a digiuno > 100 mg/dl.

In attesa di una definizione condivisa di sindrome metabolica è doveroso sottolineare che anche i bambini che non soddisfano i criteri sopracitati (ad esempio perché presentano solo 2 caratteristiche su 5) devono essere inclusi in un programma di prevenzione e follow-up, dal momento che tali soggetti presentano un aumento del rischio metabolico, anche se non chiaramente quantificabile.

Un indice molto utile di tale rischio in età evolutiva, che sembra essere maggiormente sensibile anche del percentile del BMI, è dato dal rapporto Circonferenza Vita/Altezza (Maffeis et al., 2008); esso permette di identificare fra i soggetti con eccesso ponderale quelli con maggior rischio metabolico-cardiovascolare (con rapporto CV/h >0,5) ed ha il vantaggio di non richiedere valori di riferimento per sesso ed età.

L'approccio terapeutico a questo tipo di alterazioni del profilo lipidico è focalizzato sulla riduzione dell'eccesso ponderale attraverso modifica dello stile di vita, sia con la dieta che combattendo la sedentarietà. Anche solo minime variazioni del BMI si sono dimostrate efficaci nell'adulto (Kirk et al., 2005). Nei soggetti sovrappeso l'obiettivo di mantenere fisso il peso durante la crescita staturale può essere efficace.

L'OBESITA' IN ETA' PEDIATRICA

La prevalenza di sovrappeso e obesità ha mostrato nelle ultime due decadi un incremento esponenziale in tutto il mondo, sia in età pediatrica che nella popolazione adulta (Ogden et al., 2007). Negli Stati Uniti il 30% dei soggetti di età compresa fra i sei ed i diciannove anni risulta sovrappeso, mentre il 15% è obeso. In età adulta, la percentuale di sovrappeso raggiunge valori del 60%, mentre l'obesità caratterizza il 30% della popolazione (Hedley et al., 2004).

In Europa, il 13% dei soggetti in età pediatrica presenta obesità (Casado de Frias, 2006).

In associazione ad ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica o insulino-resistenza e dislipidemia, l'obesità rientra nel gruppo delle anomalie che caratterizzano la sindrome metabolica (Daskalopoulou et al., 2006, Cardenas Villareal et al., 2009; Timoteo et al., 2009), condizione clinica che si associa ad un incrementato rischio di eventi cardiovascolari, riconosciuti come prima causa di mortalità nei Paesi industrializzati (Fonarow, 2008).

Ad oggi non esistono terapie medico-chirurgiche efficaci per il trattamento dell'obesità e, in età pediatrica, le diete ipocaloriche e le terapie farmacologiche, generalmente utilizzate in età adulta, sono dibattute (Oude Luttikhuis et al., 2009). Le strategie di prevenzione acquisiscono così fondamentale importanza.

La prevenzione dell'obesità viene attualmente proposta come obiettivo strategico nei paesi industrializzati ed in via di sviluppo per ridurre mortalità e morbilità in età adulta legate alle

patologie croniche, i cui costi in termini economici rappresentano una rilevante quota della spesa sanitaria.

La prevenzione dell'obesità infantile risulta quindi l'intervento migliore per consentire una crescita adeguata e ridurre i rischi di insorgenza di obesità in età adulta e di gravi complicanze ad essa correlate. I programmi di prevenzione si basano sulla riduzione delle sedentarietà, la promozione di una vita attiva e di abitudini nutrizionali che pur non sottovalutando la componente di piacere legata al cibo, privilegino la qualità nutrizionale della dieta.

Definizione

L'obesità essenziale è una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo, in grado di indurre un aumento significativo dei rischi per la salute (malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia). Difficile però in ogni singolo bambino individuare nelle diverse età la quantità di tessuto adiposo che rappresenta un rischio per la sua salute.

Sebbene non costituisca un indice di adiposità, l'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI) è il metodo più utilizzato per definire le condizioni di sovrappeso e obesità. Il BMI si ottiene calcolando il rapporto tra il peso (espresso in kg) e la statura elevata al quadrato (espressa in metri) e si associa positivamente alla massa grassa totale. Studi epidemiologici suggeriscono che la media del BMI nella popolazione adulta è compresa tra 19 e 26 kg/m². Si utilizza il termine *sovrappeso* per valori di BMI compresi tra 25 e 30 kg/m² ed *obesità* per valori di BMI superiori a 30 kg/m² (Hedley et al., 2004).

In ambito pediatrico non è possibile utilizzare gli stessi valori soglia dell'età adulta, per la continua variazione dei parametri antropometrici durante l'accrescimento. Ci si riferisce quindi a tabelle appositamente elaborate per l'infanzia dall'International Obesity Task Force (IOTF) (Cole et al., 2000). Queste tabelle sono state formulate elaborando i dati antropometrici relativi a studi condotti in sei diverse nazioni e partendo dal presupposto che vi sia un legame tra valori di cut off nell'adulto e percentili per il BMI nel bambino. Le curve ottenute indicano i valori di cut off rispettivamente per sovrappeso e obesità a partire dai 2 anni per arrivare al valore di BMI rispettivamente di 25 e 30 che corrispondono al limite di sovrappeso e di obesità per l'adulto (Figura 1 e 2). In caso di sovrappeso od obesità poi, per meglio quantificare la massa adiposa, è necessario valutare la composizione corporea con metodi antropometrici (misurando circonferenze di braccio, vita e fianchi e le pliche cutanee

tricipitale, bicipitale, sottoscapolare e sovrailiaca) o metodi più precisi quali la DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry).

Fattori di rischio ed eziologia

L'obesità essenziale è uno stato morboso cronico a genesi multifattoriale le cui maggiori componenti, genetiche e ambientali, si possono incontrare con meccanismi assai diversi.

La complessità e la multifattorialità dell'eziopatogenesi dell'obesità inducono a ritenere che fattori non-genetici siano in grado di attenuare o esacerbare l'influenza del genotipo sull'espressione fenotipica del singolo soggetto.

Normalmente l'eccesso di peso compare quando l'assunzione di calorie è più elevata della spesa energetica quotidiana. La causa quindi dell'eccesso di grasso corporeo è collegata ad un relativo eccesso alimentare rispetto al dispendio energetico.

Il rischio relativo per un bambino obeso di diventare un adulto obeso aumenta con l'età ed è direttamente proporzionale alla gravità dell'eccesso ponderale. Fra i bambini obesi in età prescolare, dal 26 al 41% è obeso da adulto e fra i bambini in età scolare dal 42 al 63%; nell'insieme, il rischio per i bambini obesi di divenirlo da adulti varia tra 2 e 6,5 volte rispetto ai bambini non obesi. La percentuale di rischio sale al 70% per gli adolescenti obesi.

L'avere uno o entrambi i genitori obesi è un fattore di rischio importante per la comparsa dell'obesità in un bambino.

Un altro aspetto recentemente studiato, collegato allo sviluppo di obesità infantile, è l'adiposity rebound. Se osserviamo l'andamento del BMI nella popolazione generale in età pediatrica, notiamo che nel primo anno di vita vi è un incremento dei valori di BMI molto rapido che rispecchia la notevole deposizione di massa adiposa che viene deposta nei primi mesi di vita. Dopo l'età di un anno, i valori di BMI diminuiscono per poi stabilizzarsi e riprendere ad aumentare mediamente dopo l'età di 5-6 anni. L'età alla quale si raggiunge il valore minimo prima dell'aumento fisiologico del BMI si chiama adiposity rebound e mediamente corrisponde all'età di 5-6 anni. Un incremento dei valori di BMI prima dei 5 anni (adiposity rebound precoce) viene riconosciuto come un indicatore precoce di rischio di sviluppo di obesità (Dietz, 2000; Dorosty et al., 2000; Scaglioni et al., 2000; Rolland-Cachera et al., 1995).

Numerosi fattori socio-economici e ambientali sia familiari che extrafamiliari favoriscono i consumi alimentari e la sedentarietà. In presenza di una predisposizione genetica, tali fattori

sono stati in grado di dare origine al progressivo incremento dell'adiposità media della popolazione infantile.

I fattori ambientali maggiormente coinvolti nello sviluppo dell'obesità infantile sono:

- il *livello socio-economico della famiglia*, che appare inversamente proporzionale alla prevalenza di obesità. Il grado di istruzione della famiglia, il tipo di attività lavorativa dei genitori e le entrate economiche del nucleo familiare sono in qualche modo associate all'obesità in circa il 60% dei casi;
- lo *stato nutrizionale*: l'evidenza indica che la malnutrizione in epoca fetale si associa a comparsa successiva di obesità, oltre ad incrementare il rischio di ipertensione e di diabete di tipo 2, indipendentemente dalla familiarità o dall'ereditarietà. E' suggestivo pensare che il feto adatti il suo sviluppo e il suo metabolismo all'aspettativa di una ridotta disponibilità di nutrizione nella vita post-natale. Si ipotizza che la malnutrizione induca nei feti risposte metaboliche e fisiologiche che li aiutano a sopravvivere alla fame. In fasi successive, quando la quantità di cibo è più abbondante, la stessa risposta adattativa può portare a sviluppare alta pressione arteriosa, disturbi cardiovascolari e intolleranza al glucosio (Godfrey e Barker, 2000);
- le *modalità di allattamento e divezzamento* sono in grado di influenzare lo sviluppo di obesità. Secondo alcuni studi epidemiologici l'allattamento al seno risulterebbe protettivo mentre l'assunzione di un quantitativo eccessivo di proteine nei primi 2 anni aumenterebbe il rischio di obesità (Dewey, 2003);
- le *abitudini di vita e di alimentazione dei familiari*: esse influenzano pesantemente le abitudini nutrizionali del bambino; genitori sedentari e che seguono un'alimentazione con elevato apporto calorico più facilmente avranno figli pigri e obesi (Maffeis et al., 1998);
- il cosiddetto "*ambiente tossico*": negli ultimi anni sono diventati molto disponibili ed economici numerosi alimenti ad elevato contenuto di grassi che risultano anche allettanti in relazione ai nuovi stili di vita. La presenza di lipidi rende ogni alimento più palatabile. Anche l'involucro e la collocazione dei prodotti nei banchi di vendita sono accuratamente studiati dai "persuasori occulti" che lavorano nel marketing delle imprese. Questo vale sia per i dolci, sia per tutti gli alimenti industriali. "Ambiente alimentare tossico" significa dunque facilità di accesso a cibi di elevato contenuto calorico, di basso prezzo, fortemente pubblicizzati e di buon sapore. Strategie di marketing e pubblicità rendono estremamente difficile ogni tentativo di educazione alimentare (Ludwig et al., 2001). Obiettivo della prevenzione delle malattie che individuano nell'alimentazione un importante fattore di rischio dovrebbero puntare a rendere

il consumatore in grado di effettuare una scelta consapevole e a non subire passivamente la pressione delle industrie e della pubblicità.

Caratteristiche dell'alimentazione del bambino obeso

L'alimentazione ha un ruolo sicuramente rilevante nello sviluppo dell'obesità essenziale. La maggior parte dei bambini e dei ragazzi anche normopeso fa quotidianamente errori nutrizionali. Gli obesi oltre agli errori più diffusi, comuni a tutta la popolazione pediatrica, presentano altri comportamenti nutrizionali scorretti che pregiudicano ulteriormente il difficile equilibrio tra calorie ingerite e spesa energetica. Compito del pediatra è quello di rendere i genitori, i bambini e gli adolescenti consumatori in grado di effettuare scelte intelligenti e corrette per la salute. Una alimentazione quotidiana bilanciata rende la saltuaria trasgressione assolutamente accettabile e condivisibile.

I principali errori nell'alimentazione del bambino obeso sono:

- eccessiva assunzione di cibo rispetto al consumo calorico (una vita troppo sedentaria);
- mancata o scarsa assunzione della prima colazione;
- tendenza ad assumere alimenti preferibilmente nelle ore pomeridiane o serali e spesso non in occasione dei pasti principali;
- preferenza per i cibi liquidi ipercalorici (es. succhi di frutta, tè confezionati) o particolarmente cremosi che non richiedono masticazione (es. dolci, budini, brioche);

Gli errori più comuni che riguardano tutta la popolazione e non solo quella in sovrappeso sono:

- scarso apporto di cereali integrali, legumi, pesce, fibra alimentare, verdura e frutta di stagione;
- elevato apporto di zuccheri ad alto indice glicemico (patate, pane, prodotti da forno, cereali raffinati), salumi, formaggi e carne.

Il ruolo degli alimenti ad alto indice glicemico

Quando assumiamo un alimento ricco in carboidrati i livelli di glucosio plasmatici aumentano progressivamente man mano che si vanno digerendo ed assimilando gli zuccheri e gli amidi in esso contenuti. La velocità con cui il cibo viene digerito ed assimilato cambia a seconda dell'alimento e del tipo di nutrienti che lo compongono, dalla quantità di fibra presente e dalla composizione degli altri alimenti assunti nello stesso pasto. Questo fenomeno viene misurato

per mezzo dell'indice glicemico (IG). Esso classifica quindi i cibi in base alla loro influenza sui livelli di glicemia.

L'IG di un alimento si determina valutando l'andamento della glicemia, in soggetti sani, dopo una notte di digiuno, di una porzione contenente 50 grammi di carboidrati disponibili dell'alimento da testare e di pane bianco, alimento che è stato scelto come riferimento. Il valore dell'indice glicemico viene influenzato da numerosi fattori:

- metodo di cottura;
- presenza di amilosio o amilopectina;
- contemporanea presenza di fibra o di antinutrienti (starch blockers);
- le trasformazioni industriali;
- la composizione chimica generale;
- la forma dell'alimento;
- interazioni con grassi, proteine, sodio che interferiscono con la velocità di assorbimento intestinale.

L'introduzione dell'indice glicemico esprime quindi il diverso impatto dei cibi sulla glicemia; si tratta di una sorta di fattore "predittivo" sul potere glicemizzante, "rapido" o "lento", dei vari alimenti. Quindi non tutti i carboidrati sono uguali, alcuni si dissociano velocemente durante la digestione provocando un repentino innalzamento della glicemia verso valori pericolosamente alti e conseguentemente dei picchi elevati di insulina (cibi con IG più alto), altri carboidrati si dissociano più lentamente, rilasciando glucosio più gradualmente (IG più basso) e determinando dei picchi di insulina più costanti. A questi ultimi si associa quindi anche un maggior senso di sazietà. Si può presumere che l'assunzione di carboidrati ad alto IG abbia importanti implicazioni sul metabolismo glucidico sia del soggetto normale che affetto da patologia. In primo luogo l'incremento rapido dei livelli di glicemia aumenta il fabbisogno di insulina ma, dato che le cellule non possono assorbire adeguatamente tutto il glucosio, si attiva il metabolismo dei grassi e la deposizione conseguente di tessuto adiposo.

Attività fisica

La maggior parte dei genitori di bambini obesi definisce i propri figli pigri. Ciò che, infatti, differenzia maggiormente i normopeso dai sovrappeso è la quantità di attività fisica non programmata, che comprende occasioni extrasportive di movimento, come camminare, giocare al parco dopo la scuola, andare in bicicletta, pattinare, saltare la corda, ma anche salire le scale, giocare o ballare in casa. L'abitudine quotidiana all'attività non programmata

permette di aumentare la spesa energetica del bambino, limitando così la differenza tra energia introdotta con i pasti ed energia spesa.

Per quanto riguarda l'attività fisica programmata, non sono state evidenziate sostanziali differenze tra normopeso e sovrappeso.

Complicanze dell'obesità

A parità di età, la mortalità è in genere più elevata negli adulti obesi rispetto ai non obesi. Nel bambino obeso non si può parlare di un vero e proprio rischio di mortalità. Tuttavia, data l'elevata persistenza dell'obesità pediatrica nell'età adulta (30-60%), è ragionevole ritenere che le modificazioni metaboliche iniziate precocemente siano correlate a morbilità ed anche a mortalità nel medio-lungo termine. La mortalità in età adulta è principalmente dovuta a malattie cardiovascolari (Bonow e Eckel, 2003), i cui principali fattori di rischio sono l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, la dislipidemia, il diabete mellito. Tutte queste alterazioni metaboliche sono comunemente associate all'obesità e usualmente, in età pediatrica, regrediscono con la diminuzione del BMI.

Il bambino obeso dopo alcuni anni presenta alcune alterazioni metaboliche. Prime fra tutte l'alterazione del metabolismo glucidico: insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica, diabete mellito tipo 2 (Galli-Tsinopoulou et al., 2003).

Complicanze endocrino-metaboliche

- Insulino-resistenza, iperinsulinemia, iperglicemia, ridotta tolleranza glucidica
- Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipoalfalipoproteinemia (↑ VLDL, ↑ LDL, ↓ HDL)
- Diabete mellito tipo 2
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Iperuricemia, gotta
- Aumentata produzione di cortisolo con livelli normali di cortisolo ematico e di cortisolo libero urinario, con risposta normale al test di soppressione con desametasone;
- Menarca precoce, irregolarità mestruali, irsutismo
- Diminuzione della gonadotropina corionica e aumento degli androgeni totali e/o della loro frazione libera
- Diminuzione dell'ormone della crescita basale e dopo stimolazione

Complicanze cardiovascolari

- Ipertensione arteriosa
- Eventi cerebrovascolari (pseudotumor cerebri)
- Coronaropatia
- Scompenso cardiaco congestizio

Complicanze polmonari

- Sindromi da ipoventilazione (Sindrome di Pickwick)
- Sindrome dell'apnea ostruttiva durante il sonno
- Infezioni respiratorie croniche

Complicanze gastro-intestinali

- Colelitiasi (calcoli di colesterolo)
- Steatosi epatica

Complicanze muscolo-scheletriche

- Valgismo arti inferiori
- Problemi ortopedici cronici
- Ridotta deambulazione
- Malattia di Blount
- Lussazione dell'anca
- Epifisiolisi della testa del femore

Complicanze renali

- Sindrome nefrosica

Complicanze dermatologiche

- Acanthosis nigricans
- Infezioni cutanee croniche
- Strie cutanee
- Intertrigine
- Foruncolosi

Complicanze psicosociali

- Depressione, perdita di autostima
- Ridotta capacità lavorativa

Prevenzione e trattamento dell'obesità

Non sono disponibili ad oggi linee guida che identifichino una precisa modalità di intervento medico volta a curare l'obesità.

L'intervento terapeutico in età pediatrica deve puntare, con il coinvolgimento dell'intera famiglia, ad *incidere positivamente e in modo persistente sull'alimentazione, sul comportamento e sull'attività fisica del bambino e dell'adolescente* (Oude Luttikhuis et al., 2009). Vi è attualmente accordo sulla necessità di un intervento precoce, da intraprendere non appena viene posta la diagnosi di sovrappeso e obesità (Barlow e Dietz, 1998). Un trattamento precoce risulta infatti più efficace perché, con il crescere dell'età, aumentano sia il rischio che l'obesità persista in età adulta che la difficoltà di ottenere equilibrate modificazioni delle abitudini nutrizionali, specie in un adolescente. Con l'età aumenta anche la neofobia che contribuisce a rendere più difficile la disponibilità dei giovani a nuovi sapori e alimenti.

Fondamentali sono le strategie di prevenzione primaria e secondaria che consistono in:

- intervenire sui fattori di rischio precoci per lo sviluppo di obesità promuovendo l'allattamento al seno e limitando l'apporto proteico nei primi anni di vita
- individuare precocemente i bambini a rischio di obesità, mediante la rilevazione dell'anamnesi (familiare, generale e nutrizionale), delle abitudini di vita e dei parametri antropometrici (precoce adiposity rebound)
- condurre un programma di educazione nutrizionale continuo dalla nascita fino all'adolescenza che dovrà prevedere una valutazione almeno annuale delle abitudini alimentari del bambino per controllare l'efficacia delle raccomandazioni fornite

L'INSULINO-RESISTENZA

L'insulino-resistenza è una condizione caratterizzata dall'incapacità dell'insulina di stimolare adeguatamente l'ingresso di glucosio nelle cellule. E' determinata da cause differenti, ma qualsiasi sia la sua origine, la conseguenza è la diminuita utilizzazione di glucosio che si

accumula in circolo e stimola ulteriormente la secrezione di insulina. In una prima fase l'iperinsulinemia che si viene a creare favorisce la captazione cellulare di glucosio, che è in grado inizialmente di superare l'insulino-resistenza e mantenere l'euglicemia. In una seconda fase i livelli glicemici divengono progressivamente più elevati con un ulteriore aumento della secrezione insulinica: in questa fase compare l'intolleranza glucidica.

Compaiono valori glicemici post-prandiali elevati (> 120 mg/dl) che non determinano una risposta pancreatica adeguata ma, paradossalmente, la riducono portando alla comparsa del diabete mellito di tipo 2.

Gli acidi grassi liberi (FFA) circolanti svolgono un ruolo di primo piano nel determinare l'alterazione del metabolismo glucidico nell'obeso. L'elevata massa adiposa comporta un maggior turnover dei grassi dovuto ad una maggior idrolisi ed una più elevata ri-esterificazione dei trigliceridi. Gli FFA, essendo maggiormente disponibili, vengono ossidati a livello del fegato e del muscolo con aumento della produzione cellulare di acetil-CoA che stimola la gluconeogenesi a livello epatico e inibisce l'ossidazione del glucosio a livello muscolare. La minor utilizzazione periferica del glucosio comporta una down-regulation recettoriale, con riduzione del numero e dell'attività dei recettori insulinici ed un minor turnover del glicogeno epatico. Inoltre elevate concentrazioni di FFA sono in grado di interferire nel legame tra insulina e recettore ed in alcuni dei processi post-recettoriali della traduzione del segnale.

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ETA' PEDIATRICA

Secondo i criteri dell'American Academy of Pediatrics (Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004), l'ipertensione arteriosa nel bambino viene attualmente definita come pressione sistolica e/o pressione diastolica al di sopra del 95° percentile della distribuzione dei valori pressori sistodiastolici, in relazione a sesso, età ed altezza del bambino, in più di tre rilevazioni; mentre la condizione di pre-ipertensione si configura quando i valori sono stabilmente superiori o uguali al 90° percentile, ma inferiori al 95°.

Epidemiologia

La prevalenza e il tasso di diagnosi di ipertensione nei bambini e negli adolescenti sono in aumento e numerosi studi di popolazione documentano che uno stato ipertensivo in età pediatrica aumenta la probabilità di essere ipertesi da adulti.

Un recente studio italiano condotto su una popolazione di bambini di età compresa tra gli 11 e 14 anni ha mostrato una prevalenza del 10.3% di pre-ipertensione e una prevalenza di 10.1% di ipertensione (Cairella et al., 2007).

La prevalenza di ipertensione in una popolazione di 2416 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, reclutati nella provincia di Milano, è invece risultata pari al 4.2% (Genovesi et al., 2005).

Nella prima infanzia sono prevalenti le forme secondarie, mentre con l'aumentare dell'età diventano preminenti le forme primitive. L'obesità rappresenta un forte fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione infantile

Ipertensione primaria e valutazione delle comorbidità

Elevati livelli pressori in età pediatrica sono considerati un fattore di rischio per ipertensione in età adulta. L'ipertensione primaria è di solito associata a familiarità per ipertensione o malattie cardiovascolari. Bambini e adolescenti affetti da ipertensione sono frequentemente in sovrappeso.

Dati ottenuti da programmi di screening effettuati in scuole medie inferiori negli Stati Uniti hanno dimostrato che la prevalenza di ipertensione aumenta progressivamente con l'aumento del BMI e che l'ipertensione è riscontrabile in circa il 30% dei bambini in sovrappeso e obesi (Sorof e Daniels, 2002). Numerosi studi condotti in Italia hanno confermato questa correlazione tra aumento di incidenza di ipertensione e aumentata prevalenza di obesità nel nostro paese (Fuiano et al., 2006).

La forte associazione tra pressione elevata e obesità e l'aumento del tasso di prevalenza dell'obesità infantile indicano che l'ipertensione e lo stadio pre-ipertensivo stanno diventando un significativo problema di salute in età pediatrica. I bambini in sovrappeso con ipertensione presentano frequentemente insulino-resistenza; queste manifestazioni insieme a bassi livelli di colesterolo HDL ed ipertrigliceridemia definiscono la sindrome metabolica, condizione che aumenta fortemente la mortalità.

Considerare tutti possibili fattori di rischio associati e valutare appropriatamente l'ipertensione nei bambini che ne sono affetti sono elementi importanti per pianificare e attuare un intervento terapeutico volto a ridurre il rischio cardiovascolare.

Obesità ed ipertensione

Secondo Montani et al.(2003) l'ipertensione correlata all'obesità è il risultato dell'interazione di molteplici fattori. La vasocostrizione e la ritenzione di sodio sembrano giocare un ruolo molto importante nella complessità del processo. Disturbi metabolici come elevati livelli di leptina, acidi grassi liberi plasmatici ed insulina stimolano il sistema simpatico aumentando il tono vasale. La resistenza periferica all'insulina indotta dall'obesità e la disfunzione endoteliale contribuiscono alla risposta vasocostrittiva. A completare il circolo vizioso si somma l'ulteriore ritenzione di liquidi e sodio indotta dalla vasocostrizione renale ad opera del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Lo stato di obesità di per sé causa un aumento del tono simpatico (Vaz et al., 1997). La leptina, infatti, sembra in grado non solo di aumentare il tono simpatico, ma anche di interferire nel meccanismo di vasodilatazione indotto dall'ossido nitrico, provocando un effetto finale a favore della vasocostrizione (Aizawa-Abe et al., 2000; Fruhbeck G et al., 1999).

Inoltre, l'elevata concentrazione di acidi grassi liberi (FFA) nel sangue è in grado di aumentare i livelli pressori sia provocando una disfunzione endoteliale tramite l'inibizione della NO-sintasi, che aumentando la risposta endoteliale agli α -agonisti adrenergici (Davda et al., 1995; Steinberg et al., 1997).

L'elevata concentrazione dei FFA sembra inoltre essere la causa di riduzione della sensibilità all'insulina (Roden et al., 1996). Inizialmente, gli elevati livelli circolanti di FFA provocano una resistenza periferica all'insulina inibendo il trasporto intracellulare di glucosio, dovuto alla incontrollata ossidazione mitocondriale degli acidi grassi. L'aumento dei valori di insulinemia, che rappresenta lo step successivo, è la risposta alla scarsa attività periferica dell'ormone.

Lo stesso tessuto adiposo, un tempo valutato come passivo, sembra responsabile oltre che della produzione di leptina, anche di TNF- α . Questo fattore, così importante nella risposta infiammatoria, si è rivelato essere responsabile della riduzione dell'auto-fosforilazione dei recettori insulinici attivati da insulina, quindi della fosforilazione dei substrati del recettore

insulinico, diminuendo così la risposta insulinica delle cellule adipose (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil et al., 1995).

La resistenza all'insulina è il principale fattore di rischio cardiovascolare del soggetto obeso: in presenza di elevati livelli di lipidi plasmatici, può condurre ad una proliferazione delle cellule muscolari lisce endoteliali, accelerare il processo di aterogenesi e diminuire fortemente la compliance delle pareti vasali (Stout, 1987; Ferrannini et al., 1990).

La sensibilità all'insulina è inoltre strettamente correlata ai valori pressori. La riduzione della sensibilità determina aumento dei valori di insulina che vanno ad agire direttamente sul sistema nervoso centrale, stimolando il sistema simpatico e sul sistema renale, aumentando la ritenzione di sodio (De Fronzo et al., 1975).

L'ipertensione correlata all'obesità può, quindi, essere considerata il risultato dell'interazione tra tutti i fattori che dipendono dall'eccesso di tessuto adiposo.

Prevenzione dell'ipertensione arteriosa

La prevenzione dell'ipertensione arteriosa, già a partire dall'età pediatrica, si basa su stili di vita e di alimentazione corretti. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa primitiva nel bambino e nell'adolescente è quasi esclusivamente di tipo dietetico comportamentale e prevede:

- riduzione dell'eccesso ponderale quando presente
- riduzione dell'apporto di sodio con la dieta
- aumento dell'attività fisica

Raramente e solo in casi selezionati è necessario ricorrere alla terapia farmacologica.

**LO STUDIO: OBIETTIVI,
METODI, RISULTATI**

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

Obiettivo primario

- valutazione nutrizionale di pazienti celiaci a dieta priva di glutine da almeno un anno, mediante l'analisi di un diario alimentare dei tre giorni, gli indici antropometrici (peso, altezza, circonferenze e pliche corporee) e il profilo metabolico in due popolazioni di soggetti provenienti dall'Italia e da Israele

Obiettivi secondari

- verificare l'adeguatezza dell'intake di micro e macro-nutrienti in soggetti con celiachia a dieta priva di glutine;
- definire l'andamento dello z-score del BMI in soggetti con celiachia a dieta priva di glutine;
- verificare l'esistenza di una correlazione tra la dieta priva di glutine ed i principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (adiposità, profilo lipidico e pressione arteriosa) in pazienti italiani e israeliani.

DISEGNO E DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio multicentrico retrospettivo e prospettico, che ha previsto la partecipazione di 2 Centri: la Clinica Pediatrica dell'Ospedale San Paolo di Milano, Università degli Studi di Milano, e l'Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease, Schneider Children's Medical Center di Israele, Petah Tikva.

Sono stati raccolti i dati antropometrici e i risultati degli esami ematochimici dei bambini eseguiti alla diagnosi di malattia celiaca (T0). Tali dati sono stati confrontati con quelli raccolti a distanza di almeno un anno dall'introduzione della dieta priva di glutine (T1), in soggetti con adeguata compliance dietetica. In occasione del controllo durante il follow up è stato compilato un diario alimentare di 3 giorni, adattato alla popolazione celiaca in questione, per valutare l'adeguatezza dell'intake di micro e macro-nutrienti nei pazienti a dieta e le differenze presenti nelle diete delle due popolazioni in esame. La compliance dietetica è stata

stabilita sulla base della negatività degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (Ab anti-tTG) e dell'intervista nutrizionale.

I dati di ciascun paziente sono stati raccolti in una scheda creata ad hoc (scheda del paziente, Allegato 1), che ne ha facilitato l'inserimento nel software per l'analisi.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 2-18 anni
- Età gestazionale 37-42 settimane incluse
- Peso alla nascita ≥ 2500 gr e ≤ 4000 gr
- Diagnosi di malattia celiaca suggerita dalla presenza di anticorpi anti-tranglutaminasi e confermata mediante biopsia del piccolo intestino
- Trattamento con dieta priva di glutine da almeno un anno

Criteri di esclusione

- Scarsa compliance dietetica
- Presenza di concomitanti malattie croniche che richiedono una terapia dietetica
- Presenza di altre patologie gastrointestinali

I dati e le valutazioni raccolte alla diagnosi di celiachia e a distanza di almeno un anno dall'introduzione della dieta priva di glutine riguardavano i seguenti punti:

a. Esame clinico e bilancio di crescita:

- Esame obiettivo con rilevazione dello stadio puberale (Tanner score)
- Misurazione della pressione arteriosa
- Parametri antropometrici che includono peso, altezza, circonferenze corporee (vita fianchi e braccio) e pliche corporee (bicipitale, tricipitale, sovrailiaca e sottoscapolare)
- Calcolo del BMI mediante rapporto tra peso e altezza² (kg/m²)

b. Rilevazione delle abitudini nutrizionali attraverso l'analisi di un diario nutrizionale dei tre giorni, incluso un giorno di week-end

c. Esami ematochimici per valutare gli indici metabolico nutrizionali:

- Esame emocromocitometrico

- Glicemia e insulina a digiuno, HOMA-IR → parametro di insulino-resistenza, calcolato come prodotto di glucosio a digiuno (mmol/L) e insulina a digiuno ($\mu\text{U/ml}$), diviso 22.5
- Profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo LDL, HDL, trigliceridi)
- Funzionalità epatica (ALT, AST e γ -GT)
- Indici nutrizionali (albumina, ferritina, vitamina B12, acido folico, vitamina D 25-OH)
- Indici di metabolismo osseo (Ca, P, fosfatasi alcalina)

Tutte le analisi sono state eseguite presso il laboratorio locale e hanno richiesto un volume totale di sangue di circa 10 ml.

- d. Bioimpedenzometria elettrica (BIA) per l'analisi della composizione corporea
- e. MOC lombare per mineralizzazione ossea

Le metodiche applicate in queste valutazioni non sono state invasive né dolorose e sono state eseguite secondo tecniche standard. I risultati sono stati messi in relazione tra loro, naturalmente dopo averli resi anonimi.

METODI

Dalle cartelle dei pazienti con celiachia, seguiti presso il centro italiano e quello israeliano e reclutati per lo studio, sono stati raccolti i dati relativi a età, sesso, presenza di segni e sintomi alla diagnosi, dati antropometrici e BMI, titolo anticorpale per celiachia, parametri ematochimici ed esito della biopsia intestinale alla diagnosi. Tali dati sono stati confrontati, dopo inserimento in un file di Microsoft Excel, con dati antropometrici ed ematochimici ottenuti a distanza di almeno un anno dall'introduzione della dieta priva di glutine in soggetti con adeguata compliance dietetica.

La diagnosi di celiachia è stata stabilita per tutti i pazienti reclutati per la presenza di un elevato titolo anticorpale associato ad una alterazione istologica della mucosa duodenale di grado superiore a 2 secondo la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber (Oberhuber et al., 2001).

La compliance alla dieta è stata verificata con il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale per tutti i pazienti.

I dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard (DS) o come numero di soggetti e relativa percentuale.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL sono stati classificati secondo le linee-guida dell'AAP sull'ipercolesterolemia (Daniels e Greer, 2008): colesterolo totale accettabile < 170 mg/dl, borderline 170-199 mg/dl, elevato > 200 mg/dl; colesterolo LDL accettabile < 110 mg/dl, borderline 110-129 mg/dl, elevato > 130 mg/dl.

L'insulino-resistenza è stata valutata con il rapporto HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance) e definita come tale in presenza di valori superiori a 3.16, in accordo con i più recenti cut-off stabiliti per la popolazione pediatrica (Keskin et al., 2005).

Il BMI è stato calcolato mediante il rapporto tra il peso, espresso in kilogrammi, e l'altezza, espressa in metri, al quadrato (kg/m^2).

Per poter eseguire un confronto tra i dati di peso, altezza e BMI in soggetti con età differenti è stato calcolato il parametro *z-score*, definito come il rapporto tra lo scostamento di un valore osservato di quella variabile dalla media della popolazione di riferimento e la deviazione standard.

Lo *z-score* delle variabili antropometriche è stato calcolato sulle curve di crescita elaborate nel 2000 dal CDC (Center of Disease Control and Prevention) (Kuczmarski et al., 2000).

Ogni soggetto è stato assegnato alla diagnosi e dopo la dieta priva di glutine in uno dei 5 sottogruppi di BMI *Z-score*: < -2 ; $-1/-2$; $-1/+1$; $+1/+2$ e $> +2$. I pazienti sono stati inoltre classificati sulla base del BMI e definiti come 'sottopeso' in presenza di valori di BMI inferiori al 5° percentile per età e genere, di 'peso normale' tra il 5° e l'85° percentile, 'sovrappeso' con un BMI tra l'85° e il 95° percentile per età e genere, e 'obesi' con BMI superiore al 95° percentile (Kuczmarski et al., 2000).

La condizione di pre-ipertensione è stata definita con una pressione sistolica o distolica media compresa tra il 90° e il 95° percentile per sesso, età ed altezza, mentre si è parlato di ipertensione con valori pressori superiori al 95° percentile (Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of high blood pressure in children and adolescent, 2004).

Basandoci sui criteri del Bogalosa Heart Study (Berenson et al., 1998) sono stati valutati 6 fattori di rischio per le malattie cardiovascolari: BMI *Z-score* superiore all'85° percentile, circonferenza addominale superiore al 90° percentile, livelli di colesterolo LDL a digiuno superiori al 75° percentile, livelli di trigliceridi a digiuno superiori al 75° percentile, pressione

sistolica o diastolica maggiore del 90° percentile e stato di insulino-resistenza (Nguyen et al., 2010).

La partecipazione allo studio è stata volontaria con la possibilità di ritiro dallo studio in qualsiasi momento. E' stato ottenuto un consenso scritto da parte dei genitori e da parte dei loro bambini affetti da celiachia (Allegato 2), seguiti regolarmente presso gli ambulatori specialistici delle strutture partecipanti allo studio. E' stata inoltre richiesta e ottenuta l'approvazione del Comitato Etico delle strutture ospedaliere che hanno preso parte allo studio.

ANALISI STATISTICA

I dati descrittivi sono stati espressi come media \pm deviazione standard (DS) o come numero di soggetti e relativa percentuale. Le variabili distribuite in modo gaussiano sono state analizzate con il Test di Kolmogorov-Smirnov. I confronti tra gruppi indipendenti per le variabili continue sono stati eseguiti con il test non parametrico di Mann-Whitney, mentre per i confronti tra gruppi dipendenti è stato utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon.

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il programma di elaborazione *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versione 17.0. Il livello di significatività $P < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo (test a due code).

RISULTATI

Descrizione della popolazione italiana

Da settembre 2010 a fine dicembre 2011 sono stati reclutati presso l'Ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica dell'Ospedale San Paolo 49 soggetti di età compresa tra 4 anni 9/12 e 18 anni, che rispondevano ai criteri di inclusione del progetto. Per tali pazienti è stata programmata l'esecuzione degli accertamenti stabiliti dallo studio in regime di Day Hospital, in occasione di un controllo di routine previsto dal follow up per la patologia. Cinque soggetti tra quelli reclutati non sono poi stati considerati nello studio per rilievo agli esami ematochimici di errori nutrizionali, evidenziati da un aumento dei livelli degli anticorpi anti-transglutaminasi precedentemente negativi.

Il drop out dallo studio, legato unicamente all'inadeguata compliance dietetica, è risultato pari al 10%.

Il gruppo italiano considerato nello studio risulta pertanto costituito da 26 femmine (59.1%) e 18 maschi (40.9%) (Grafico 3), tutti rigorosamente a dieta priva di glutine da almeno un anno. Per questi soggetti il dosaggio degli Ab anti-transglutaminasi tissutale, marker molto sensibile dell'inflammatione intestinale, ha confermato l'adeguata compliance dietetica. Alla nascita il peso medio dei soggetti in esame era di 3250 g (2500 g – 4000 g), mentre l'età gestazionale risultava compresa tra 37 settimane e 41 settimane, come previsto dai criteri di inclusione allo studio. Alla diagnosi di celiachia l'età media di questo gruppo era pari a 5 anni 7/12 (1 anno 5/12 – 15 5/12).

La prevalenza degli aplotipi DQ2 e DQ8 per i pazienti studiati risulta sovrapponibile a quella descritta in letteratura (Barker et al., 2008): l'85% dei soggetti presenta un aplotipo HLA DQ2, il 10% un aplotipo DQ8, un soggetto (2,5%) presenta l'assetto DQ2-DQ8 e un soggetto (2,5%) non mostra aplotipi correlati con la patologia (DQ5) (Grafico 4).

Per quanto riguarda l'istologia della mucosa duodenale ottenuta con la biopsia intestinale alla diagnosi, l'80% dei soggetti presentava una lesione di grado 3 secondo i criteri di Marsh mod. Hoberhuber, caratterizzata da aumento della quota cellulare linfocitaria, iperplasia delle cripte e atrofia dei villi. Il 20% dei pazienti mostrava invece a livello intestinale un danno di 1° o 2° grado, con aumento dei linfociti intraepiteliali e/o iperplasia delle cripte, in assenza di atrofia dei villi intestinali.

Descrizione della popolazione israeliana reclutata

Presso l'Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva in Israele, sono stati reclutati, nell'arco di 16 mesi, 70 soggetti di età compresa tra 3 anni 7/12 e 18 anni (età media 10 anni), che rispondevano ai criteri di inclusione del progetto. Tali pazienti hanno eseguito in regime di Day Hospital gli accertamenti stabiliti dallo studio, in occasione di un controllo di routine previsto dal follow up per la patologia.

Il gruppo di soggetti israeliani risulta costituito da 50 femmine (71,4%) e 20 maschi (28,6%) (Grafico 5), tutti rigorosamente a dieta priva di glutine da almeno un anno, come confermato dalla negatività degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale.

Alla diagnosi di celiachia l'età media di questo gruppo era di 6 anni 4/12 (11 mesi- 15 anni 6/12). Il 95% dei soggetti, per i quali risulta disponibile il dato istologico, presenta una lesione

di grado 3 a carico della mucosa duodenale, secondo la classificazione di Marsh modificata da Hoberhuber.

La Tabella 2 evidenzia le caratteristiche antropometriche delle due popolazioni a T0 e a T1. Si osserva una differenza statisticamente significativa tra l'età delle 2 popolazioni al momento della valutazione: la popolazione italiana ha un'età media maggiore rispetto alla popolazione israeliana (139,4 mesi \pm 56,3 vs 116,4 \pm 43,4 con P 0,041). Tale dato risulta correlato al periodo di follow up, che risulta più lungo per i pazienti italiani.

Analisi dei dati nella popolazione italiana

I parametri ematochimici al **tempo 0**, ovvero prima dell'inizio della dieta priva di glutine, ottenuti dall'analisi dei dati disponibili estratti dalle cartelle cliniche, hanno permesso di evidenziare la presenza di anemia microcitica in 4 soggetti (13%) su 31. Globalmente sono presenti nei soggetti in esame basse scorte di ferro (ferritinemia media: 20 ng/ml) prima della diagnosi, compatibili con la condizione di malassorbimento che si determina a causa dell'infiammazione della mucosa duodenale e dell'atrofia dei villi intestinali. Non si osservano invece casi di ipertransaminasemia alla diagnosi, condizione frequentemente associata alla malattia e talvolta unica manifestazione della stessa.

Per quanto riguarda il BMI, calcolato come rapporto tra il peso e il quadrato dell'altezza espressa in metri, la media per i pazienti in esame è pari a 15,90 (13,2-24,6 con SD 2,37).

A **tempo 1**, ovvero dopo almeno 1 anno di dieta aglutinata, grazie ad una maggiore disponibilità di dati relativi all'assetto metabolico-nutrizionale dei soggetti, sono riconoscibili carenze riguardanti i livelli di vitamina D, risultati insufficienti in circa la metà dei soggetti analizzati, e di ferritina in 8 soggetti su 42 (pari al 20% circa). Si segnala un caso di anemia, con Hb di 8.5 g/dl, associato a ipoferritinemia in una ragazza di 13 anni.

Anche per quanto riguarda i livelli di pre-albumina, indice di malnutrizione, circa la metà dei soggetti presenta valori lievemente ridotti di questo marker rispetto alla normalità. Si segnalano invece valori adeguati di transaminasi, gamma-GT, glicemia, insulina ed emoglobina glicata per tutti i soggetti considerati. I valori ematochimici medi a T0 e T1 sono riportati e confrontati nella Tabella 3.

Differenze statisticamente significative tra i valori a T0 e quelli a T1 si rilevano per le serie cellulari all'esame emocromocitometrico (eritrociti, leucociti e piastrine appaiono ridotti dopo la dieta priva di glutine), e per i principali indici nutrizionali (emoglobina, colesterolo totale,

colesterolo HDL, ferro e ferritina, che risultano aumentati dopo almeno un anno di dieta priva di glutine) (Tabella 3). Tali cambiamenti riflettono una riduzione dello stato infiammatorio generale e un miglioramento della capacità di assorbimento della mucosa intestinale.

La densitometria ossea, eseguita a 36 soggetti dopo almeno un anno di dieta priva di glutine, mostra una condizione di osteopenia nel 30 % dei casi (n=10 su 32) e di osteoporosi nel 33% dei soggetti (n=12), nonostante la stretta osservanza della dieta. I soggetti con alterata densitometria ossea sono stati adeguatamente supplementati con calcio e vitamina D e verranno strettamente monitorati con prelievi ematici per il controllo dei valori di vitamina D e con ripetizione della MOC lombare ogni 6 mesi, fino a completa risoluzione del quadro ematochimico e strumentale.

Dal confronto generale del BMI Z-score alla diagnosi (T0) e a distanza di almeno un anno dall'inizio della dieta priva di glutine (T1) si rileva un andamento molto variabile di tale parametro. Complessivamente si osserva un incremento statisticamente significativo del valore medio del BMI della popolazione ($15,9 \pm 2,3$ vs $18,1 \pm 3,7$ con $P=0,000$), verosimilmente giustificato dall'aumento dell'età media dei soggetti considerati, mentre la differenza del BMI Z-score a T0 e a T1 non risulta rilevante. Per quanto riguarda il confronto tra Z-score del peso e Z-score dell'altezza tra T0 e T1 si osserva un aumento statisticamente significativo dello Z-score per il peso ($-0,82 \pm 1,31$ vs $-0,23 \pm 1,18$ con $P = 0,007$), mentre lo Z-score dell'altezza presenta solo un trend in aumento (Tabella 4).

I soggetti della popolazione italiana sono stati quindi singolarmente assegnati a uno dei 5 sottogruppi di BMI Z-score: <-2 , $-1/-2$, $-1/+1$, $+1/+2$ e $>+2$ (Grafico 6) e successivamente ulteriormente accorpati in 3 sottogruppi (<-1 , $-1/+1$, $>+1$), come mostrato nella Grafico 7.

I nostri dati evidenziano che il 25% dei bambini (11 soggetti) presentano un basso peso alla diagnosi di celiachia (BMI Z-score < -1), ma soltanto un bambino (2,2%) risulta malnutrito (BMI Z-score < -2). D'altro canto, il 13.6% circa dei pazienti presenta un BMI Z-score $> +1$ alla diagnosi. Non si rilevano casi di obesità alla diagnosi (BMI Z-score $> +2$) tra i pazienti reclutati presso il centro italiano.

Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine, complessivamente, non si osserva un significativo incremento del BMI Z-score ($-0,365 \pm 1,00$ vs $-0,145 \pm 1,2$ con $P 0,267$), mentre la percentuale dei pazienti con sovrappeso/obesità (BMI Z-score $> +1$) risulta incrementata ed è pari al 20.5% (in totale 9 pazienti, di cui 1 obeso con BMI Z-score di $+ 2,46$).

Le caratteristiche dei pazienti con sovrappeso alla diagnosi (in totale 6 soggetti) sono riportate nella Tabella 5. A dieta priva di glutine si osserva un incremento del BMI Z-score in 5 soggetti su 6 (Grafico 8).

Analisi dei dati nella popolazione israeliana

I parametri ematochimici disponibili al **tempo 0**, ovvero prima dell'inizio della dieta priva di glutine, ottenuti dall'analisi delle cartelle cliniche, non hanno evidenziato significative alterazioni compatibili con anemia microcitica o ipertransaminasemia, frequentemente associate alla patologia.

Globalmente si rilevano bassi livelli di ferro (56 ± 34 ug/dl) e ferritina ($14,5 \pm 18$ ng/ml), con valori medi adeguati di emoglobina ($11,9 \pm 1,2$ g/dl).

Per quanto riguarda il BMI, calcolato come rapporto tra il peso e il quadrato dell'altezza espressa in metri, la media per i pazienti in esame è risultata pari a 16.5 (12.6-30.3, SD 2.9).

A **tempo 1**, non sono riscontrabili casi di anemia o ipertransaminasemia. Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine persiste in questa popolazione una condizione di ipoferritinemia, seppur con valori lievemente aumentati rispetto a quelli presentati a T0 ($24,5 \pm 19$ vs $14,5 \pm 18$).

Tutti i valori ematochimici medi a T0 e T1 sono stati riportati e confrontati nella Tabella 6.

Anche in questa popolazione, come per il gruppo di soggetti italiani, si riscontrano differenze statisticamente significative tra i valori a T0 e quelli a T1 per le serie cellulari all'esame emocromocitometrico (leucociti e piastrine appaiono ridotti dopo la dieta priva di glutine), e per i principali indici nutrizionali (emoglobina, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, ferro e ferritina), che risultano aumentati dopo almeno un anno di dieta priva di glutine (Tabella 6), grazie ad una maggiore capacità di assorbimento dell'intestino.

Non sono disponibili per la popolazione israeliana dati relativi alla densitometria ossea e ai livelli di vitamina D nei soggetti a dieta priva di glutine, per tale ragione non risulta possibile un confronto con i soggetti italiani. I valori medi relativi al metabolismo calcio-fosfato sono risultati nella norma.

Dal confronto generale del BMI Z-score alla diagnosi (T0) e a distanza di almeno un anno dall'inizio della dieta priva di glutine (T1) si rileva un andamento molto variabile di tale parametro. Come per la popolazione italiana, si osserva complessivamente un incremento statisticamente significativo del valore medio del BMI della popolazione (16.5 ± 2.9 vs $17.7 \pm$

3.9 con $P = 0,000$), verosimilmente giustificato dall'aumento dell'età media dei soggetti considerati, mentre la differenza del BMI Z score a T0 e a T1 risulta trascurabile. Statisticamente significativa risulta invece la differenza dello Z-score del peso e dello Z-score dell'altezza tra T0 e T1 (Tabella 7).

I soggetti della popolazione israeliana sono stati quindi singolarmente assegnati a uno dei 5 sottogruppi di BMI Z-score: <-2 , $-1/-2$, $-1/+1$, $+1/+2$ e $>+2$ (Grafico 9) e successivamente ulteriormente accorpati in 3 sottogruppi (<-1 , $-1/+1$, $>+1$), come mostrato nella Grafico 10.

I nostri dati evidenziano che il 22,8% (16 pazienti su 70) dei bambini israeliani presenta un basso peso alla diagnosi di celiachia (con BMI Z-score < -1) e, all'interno di questo gruppo, 2 bambini (2,8%) risultano severamente malnutriti.

Il 14,3% circa dei pazienti presenta invece un BMI Z-score $> +1$ alla diagnosi. Si rilevano inoltre tra i pazienti reclutati presso questo centro 4 soggetti (5,7%) con obesità alla diagnosi (BMI Z score $> +2$).

Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine, complessivamente, non si osserva un significativo incremento del BMI Z-score ($-0,103 \pm 1,13$ vs $-0,25 \pm 1,17$ con $P 0,318$), mentre la percentuale dei pazienti con sovrappeso/obesità (BMI Z score $> +1$) risulta incrementata ed è pari al 20% (in totale 14 pazienti).

Le caratteristiche dei pazienti con sovrappeso/obesità alla diagnosi (in totale 10 soggetti) sono riportate nella Tabella 8. A dieta priva di glutine si osserva in questi soggetti un incremento del BMI Z-score nel 45% dei casi e una riduzione nella restante 50% dei casi. Per un paziente (5%) il BMI Z-score è rimasto invariato a distanza di tempo (Grafico 11).

Confronto tra le popolazioni reclutate

Le Tablelle 9 e 10 permettono di confrontare i valori medi dei dati ematochimici della popolazione italiana e della popolazione israeliana rispettivamente a T0 e a T1.

A T0 si rilevano differenze significative solo per lo stato marziale e la fosfatasi alcalina. I pazienti italiani alla diagnosi presentano infatti valori più elevati di ferritina (24 ± 23 vs $14,5 \pm 18$; $P = 0,007$), indicativi di un miglior assetto marziale. Riguardo ai valori di fosfatasi alcalina, che risultano più alti nella popolazione italiana, tale dato potrebbe essere correlato ad un'età media leggermente minore di tale gruppo alla diagnosi.

A T1 si osserva complessivamente un miglior assetto nutrizionale nei soggetti italiani, con più alti livelli di colesterolo HDL ($P = 0,000$), di ferritina ($P = 0,000$) e di vitamina B12 (P

=0,009). I livelli di insulina risultano significativamente più bassi nei soggetti israeliani ($7,6 \pm 4,2$ vs $3,2 \pm 2,6$; $P = 0,000$), verosimilmente a causa della minor assunzione di carboidrati da parte di questa popolazione (dato da confermare con l'indagine sui questionari delle frequenze alimentari attualmente in corso).

La Tabella 11 confronta i parametri del metabolismo glucidico nelle due popolazioni considerate. Non si sono riscontrati casi di diabete tra i pazienti reclutati, tuttavia i valori basali di insulinemia e l'indice di resistenza insulinica (HOMA-IR) risultano significativamente maggiori nella popolazione italiana. Complessivamente nella popolazione reclutata si sono evidenziati 4 soggetti (3,5%) con resistenza insulinica (valori di insulinemia superiori alla norma), 3 appartenenti al gruppo reclutato in Italia e un soggetto israeliano. Due dei quattro soggetti presentavano una condizione di sovrappeso.

La Tabella 12 confronta i parametri ematochimici e i parametri antropometrici tra T0 e T1 dell'intera popolazione arruolata (totale 114 soggetti). Da osservare per quanto riguarda il profilo lipidico il significativo aumento del colesterolo totale e del colesterolo HDL a dieta priva di glutine, con un trend in aumento anche del colesterolo LDL. La Tabella 13 mostra la distribuzione dei pazienti nelle varie categorie di colesterolo LDL alla diagnosi, definite sulla base delle linee-guida dell'American Academy of Pediatrics (normale < 110 mg/dl, borderline 110-129 mg/dl, elevato > 130 mg/dl), e illustra i cambiamenti di tale parametro nei soggetti a dieta priva di glutine.

I risultati di tale analisi sono descritti graficamente nel Grafico 12 e nel Grafico 13. L'aumento della prevalenza dei livelli di colesterolo borderline non si può tuttavia definire statisticamente significativa ($P 0.090$).

La Tabella 14 illustra i cambiamenti del BMI alla diagnosi e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine nell'intera popolazione reclutata.

Il Grafico 15 descrive, infine, la distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione reclutata. Da tale analisi emerge che il 14% dei soggetti con malattia celiaca presenta 3 o più fattori di rischio. Soltanto il 30,7% della coorte non presenta fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. I 3 più comuni fattori di rischio sono: un elevato livello di trigliceridi sierici (34,8%), un'elevata pressione arteriosa (29,4%) e livelli di colesterolo LDL aumentati (24,1%).

INDAGINI IN CORSO

Risulta attualmente in corso la scomposizione dei questionari delle frequenze alimentari, regolarmente compilati da tutti i pazienti arruolati, ottenuta mediante programmi creati ad hoc che considerano la diversa composizione in macro e micronutrienti dei prodotti privi di glutine.

Ulteriori indagini verranno poi eseguite sui dati riguardanti la composizione corporea, studiata mediante la bioimpedenzometria elettrica e le pliche corporee dei soggetti in esame.

DISCUSSIONE

Le recenti nuove acquisizioni sulla malattia celiaca, sia in termini clinici sia in termini diagnostici, hanno consentito di ridefinirne completamente l'epidemiologia riportando una prevalenza della malattia su scala mondiale di circa 1:100. Si tratta quindi di una patologia di elevata diffusione che richiede ai soggetti che ne sono affetti di seguire, come unico trattamento comprovato, una stretta dieta priva di glutine per tutta la vita. Lo scopo di tale dieta consiste nel mantenere un intake di glutine giornaliero al di sotto di 20 mg, che equivale a meno di 1/100 di una fetta di pane di frumento. L'aderenza rigorosa alla dieta consente, nella maggior parte dei soggetti affetti da celiachia, di assistere in pochi mesi alla scomparsa dei sintomi e al miglioramento delle lesioni intestinali associate alla malattia.

Seguire una dieta priva di glutine tuttavia non è sempre facile e può comportare importanti cambiamenti nello stile di vita del paziente. Ad oggi l'adesione alla dieta risulta ancora molto variabile (Hopman et al., 2006) ed è legata a molteplici fattori, tra cui l'età della diagnosi, la scarsa palatabilità dei prodotti senza glutine e l'alto costo della dieta. La più alta percentuale di adesione alla dieta celiaca è riportata in pazienti diagnosticati in età molto giovane, mentre per gli adolescenti l'accettazione della dieta può risultare più difficile e talvolta comportare problemi psicologici e di relazione.

Per questa ragione risulta importante accompagnare il paziente al momento della diagnosi con un team multidisciplinare, costituito da una figura di coordinamento, il medico internista o il pediatra, coadiuvata da un dietista, da uno psicologo e dal medico di famiglia.

Il medico deve attentamente valutare il rispetto della dieta e stabilire la necessità di ulteriori supplementazioni, in particolare di micronutrienti. E' infatti noto che gli alimenti esclusi dall'alimentazione quotidiana dei celiaci, quali pane, farina e pasta, oltre a rappresentare un'importante fonte di energia, proteine e carboidrati, sono particolarmente ricchi in micronutrienti, quali ferro, calcio, niacina e tiamina (Henderson et al., 2002). Per tale ragione la dieta priva di glutine può avere effetti negativi sullo stato nutrizionale dei pazienti celiaci se gli alimenti non ammessi non vengono opportunamente sostituiti con alternative appropriate (Kinsey et al., 2008).

La dieta priva di glutine, oltre ad influire sullo stato nutrizionale del soggetto, può esercitare un effetto, che in letteratura appare contrastante, sul peso e sul BMI dei pazienti, specie in quei soggetti che presentano sovrappeso o obesità alla diagnosi. La dieta può infine influenzare lo stato lipidico del soggetto con celiachia, ma gli studi attualmente presenti in letteratura non consentono di definire delle relazioni conclusive a riguardo.

Resta quindi ancora non del tutto chiara l'adeguatezza nutrizionale della dieta priva di glutine e la sua relazione con l'adiposità ed i principali fattori di rischio cardiovascolare, specie nella popolazione pediatrica.

Il nostro studio ha permesso di definire l'effetto della dieta priva di glutine sul BMI, sul profilo lipidico e sul metabolismo glucidico nei soggetti celiaci a dieta, di identificare la presenza di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari in una popolazione con particolari restrizioni dietetiche e di effettuare un confronto tra due popolazioni mediterranee con tradizioni alimentari differenti.

Antropometria

Nell'arco di 16 mesi sono stati reclutati complessivamente 114 soggetti in età pediatrica (44 soggetti di origine italiana, 70 soggetti israeliani) a dieta priva di glutine da almeno un anno. Considerando l'intera popolazione reclutata si può osservare che la maggior parte dei pazienti presenta un peso adeguato alla diagnosi, con una percentuale maggiore di soggetti con sovrappeso/obesità rispetto ai pazienti sottopeso. La dieta priva di glutine ha determinato globalmente un cambiamento dei parametri antropometrici dei soggetti reclutati, con un incremento statisticamente significativo dello Z-score del peso e dello Z-score dell'altezza e una relativa stabilità dello Z-score del BMI.

Esaminando separatamente i gruppi in esame si evidenzia che nella popolazione italiana vi è un incremento dello Z-score del peso dopo la dieta priva di glutine, in assenza di un cambiamento statisticamente significativo dello Z-score dell'altezza e del BMI.

Il 13.6% circa dei pazienti reclutati presenta sovrappeso alla diagnosi, a sostegno del fatto che la presentazione clinica della patologia negli ultimi anni è cambiata, principalmente a causa di una diagnosi sempre più precoce della malattia celiaca grazie ai nuovi markers sierologici. Non sono invece presenti soggetti con obesità alla diagnosi. Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine la prevalenza di sovrappeso/obesità nella popolazione italiana risulta ulteriormente incrementata ed è pari al 20%. Tali dati risultano sovrapponibili a quelli recentemente pubblicati da un altro centro italiano (Valletta et al., 2010), che ha condotto l'analisi su un più ampio campione di soggetti.

Nei soggetti in sovrappeso alla diagnosi la dieta priva di glutine determina un ulteriore incremento dello Z-score del BMI nell'85% dei casi. E' possibile speculare che, oltre ad un miglioramento della capacità assorbitiva dell'intestino, nei soggetti affetti da celiachia vi sia la tendenza a rimpiazzare i carboidrati derivati dal glutine con alimenti a maggior contenuto

di lipidi e di proteine, ad assumere bevande ipercaloriche e di conseguenza ad introdurre una scarsa quantità di fibre.

Nella popolazione israeliana la situazione appare simile a quella descritta in Italia. Alla diagnosi il 14,3% circa dei pazienti presenta sovrappeso/obesità. Tra i pazienti reclutati si osservano però 4 soggetti (5,6%) con obesità alla diagnosi (BMI Z score > +2), a conferma del fatto che la prevalenza dell'obesità varia nelle differenti culture in relazione alle differenti abitudini alimentari e alle condizioni economiche del Paese considerato (Venkatasubramani N et al., 2010; Balamtekin n et al, 2010).

Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine anche in Israele la percentuale dei pazienti con sovrappeso/obesità risulta incrementata ed è pari al 20%, in media con i risultati presenti in letteratura. L'effetto della dieta priva di glutine, a differenza di quanto è emerso in Italia, è più variabile e determina in questi soggetti un incremento del BMI Z-score nel 45% dei casi e una riduzione nel 50% dei casi.

Marker nutrizionali

Per quanto riguarda gli indici nutrizionali la dieta priva di glutine, grazie un miglioramento della capacità assorbitiva dell'intestino, determina un miglioramento dello stato marziale (ferro, ferritina), con conseguente aumento dei livelli di emoglobina. Rispetto ai soggetti israeliani, i pazienti italiani presentano alla diagnosi livelli maggiori di ferritina, che tendono ad aumentare ulteriormente con la dieta priva di glutine. Dopo almeno un anno di dieta priva di glutine i livelli di ferritinemia dei pazienti italiani risultano significativamente più alti dei livelli della popolazione israeliana.

La dieta priva di glutine condotta in Italia garantisce inoltre un maggior livello di vitamina B12, mentre non si riscontrano differenze statisticamente significative per la vitamina D, che risulta per entrambi i gruppi ai limiti inferiori di norma. I soggetti italiani a dieta priva di glutine presentano inoltre adeguati livelli di zinchemia e di acido folico, spesso deficitario nei soggetti a dieta priva di glutine (Hallert et al. 2002). Per tali micronutrienti non sono disponibili i dati israeliani.

Profilo lipidico

La dieta priva di glutine determina complessivamente un aumento dei livelli di colesterolo totale principalmente per incremento della componente 'buona', ovvero del colesterolo HDL.

Tale cambiamento del profilo lipidico, scarsamente descritto in età pediatrica, conferma quanto dimostrato in età adulta (Capristo et al., 2009, Brar et al., 2006).

Tuttavia vi è un trend in aumento anche per il colesterolo LDL, e utilizzando la stratificazione dell'AAP, si osserva che la percentuale dei soggetti con livelli borderline di colesterolo LDL aumenta notevolmente durante la dieta priva di glutine (dal 9.6% al 23.1%). Sebbene questo trend non raggiunga la significatività statistica ($P = 0.090$), può essere comunque indicativo della tendenza dei soggetti a dieta a consumare prodotti privi di glutine ad alto contenuto lipidico.

I nostri dati suggeriscono che la dieta può quindi influire con un duplice meccanismo sul metabolismo lipidico, incrementando da un lato il tasso di soggetti con colesterolo LDL borderline, responsabile di un aumento del rischio cardiovascolare, e dall'altro aumentando i livelli di colesterolo HDL, che risultano invece essere cardioprotettivi.

Per tale ragione sarebbe necessario individuare altri markers di aterosclerosi per definire con più precisione il ruolo della dieta priva di glutine in questo ambito.

Resistenza insulinica

Nella popolazione da noi reclutata si osservano quattro pazienti (3,5%) a dieta priva di glutine con resistenza insulinica; non è tuttavia noto se tale condizione fosse già presente alla diagnosi. Tale riscontro, in associazione ai segnalati cambiamenti di manifestazione della malattia celiaca alla diagnosi, induce a porre maggiore attenzione al metabolismo glucidico del bambino con celiachia.

La resistenza insulinica rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare e una condizione predisponente allo sviluppo di diabete mellito di tipo 1 (Nguyen et al., 2010). Tale riscontro è giustificabile con il fatto che i prodotti senza glutine attualmente disponibili in commercio (ad esempio pane, pasta e pizza senza glutine) presentano un più alto indice glicemico rispetto ai prodotti equivalenti contenenti glutine e per questo possono indurre picchi maggiori di insulinemia (Foster-Powell et al., 2002; Berti et al., 2004).

I livelli significativamente più alti di insulina e di HOMA-IR nella popolazione italiana si possono spiegare con la tendenza dei celiaci italiani ad assumere più prodotti dietoterapeutici senza glutine, succedanei di prodotti contenenti glutine, rispetto alla popolazione israeliana, a causa della maggiore disponibilità, delle abitudini alimentari e del costo (in Italia le persone affette da malattia celiaca hanno diritto dal 1982 all'erogazione gratuita di una quantità fissa mensile di prodotti dietoterapeutici senza glutine).

Sebbene i nostri dati portino a pensare alla resistenza insulinica come ad una nuova complicanza della malattia celiaca, sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire la prevalenza dell'intolleranza glucidica e della resistenza insulinica nei bambini normopeso e negli adolescenti sani, da confrontare poi con i dati della popolazione celiaca.

Altri fattori di rischio cardiovascolare

L'analisi dei fattori di rischio cardiovascolare mostra un trend preoccupante. Meno di un terzo della popolazione non presenta alcun fattore di rischio cardiovascolare, mentre il 14% dei soggetti ne presenta più di 3. Questo risultato suggerisce che lo screening per le malattie cardiovascolari può essere importante anche in una popolazione pediatrica di pazienti celiaci in remissione. Gli studi hanno evidenziato che la precocità e il numero dei fattori di rischio cardiovascolari correlano infatti positivamente con la probabilità di formazione delle placche aterosclerotiche (Berenson et al., 1998).

Il nostro studio, che non ha previsto un confronto con un gruppo di soggetti sani, non può rispondere alla questione se i bambini con malattia celiaca rappresentino una popolazione a maggior rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Tuttavia, sebbene questo studio sia limitato dalla mancanza di alcuni dati biochimici principalmente alla diagnosi, esso può suggerire l'importanza di un follow up clinico e dietetico che tenga conto anche degli aspetti relativi ai fattori di rischio cardiovascolare, tra cui principalmente l'adiposità e il profilo lipidico, accanto ai parametri più comuni di valutazione della compliance dietetica.

LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio è caratterizzato da diversi limiti. Prima dell'inizio dello studio, la relazione tra malattia celiaca e i fattori di rischio cardiovascolare non era considerata e per questo lo screening lipidico e il profilo glucidico non sono stati eseguiti a tutti i soggetti con sospetto di celiachia. Così, i dati frazionati relativi al momento della diagnosi, il gruppo relativamente piccolo di pazienti reclutati e la mancanza della storia anamnestica familiare riguardante i fattori di rischio cardiovascolare, possono influire sui risultati dello studio. Comunque, un punto di forza consiste nel fatto che il nostro studio rappresenta il primo lavoro che ha evidenziato la presenza di insulino-resistenza ed ha individuato l'esistenza di altri fattori di rischio in una popolazione pediatrica di soggetti con malattia celiaca a dieta. Riguardo alla prevalenza dei fattori di rischio per le patologie cardiovascolari prima della diagnosi, i nostri risultati suggeriscono che lo screening alla diagnosi per queste patologie può diventare una parte fondamentale nel percorso diagnostico dei bambini con malattia celiaca. Inoltre, la similitudine di molti risultati tra pazienti di due differenti Paesi, suggerisce che questi risultati non sono specifici di un'area geografica e di un'etnia particolare.

La scomposizione dei questionari alimentari, attualmente ancora in corso, ci permetterà poi di ottenere informazioni utili relativamente alle abitudini alimentari e all'intake abituale di macronutrienti, da correlare con i risultati ottenuti, specie per quel che riguarda il metabolismo glucidico.

CONCLUSIONI

- I nostri dati confermano che la presentazione della malattia celiaca è cambiata, con una maggiore prevalenza di soggetti normopeso e sovrappeso alla diagnosi. Tale cambiamento nella presentazione clinica, evidenziato negli ultimi anni in letteratura, è attribuibile ad una maggiore consapevolezza della patologia e quindi a una più precoce diagnosi, ma anche al radicale cambiamento dello stile di vita e della dieta dei Paesi industrializzati nelle ultime decadi, che ha determinato una maggiore prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione generale.
- La dieta priva di glutine comporta un aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione considerata, in accordo con quanto riportato in letteratura. Tuttavia, anche nel nostro studio risulta non chiaro l'effetto della dieta priva di glutine nei soggetti con sovrappeso/obesità alla diagnosi. Tale esito sembra infatti correlato alle abitudini alimentari dei singoli Paesi. In Italia, dove i prodotti con glutine sono largamente utilizzati (pasta, pane, pizza) e quindi più frequentemente sostituiti con prodotti dietoterapeutici senza glutine ipercalorici, la dieta priva di glutine determina nei soggetti con sovrappeso un ulteriore incremento ponderale, mentre in Israele, l'effetto della dieta priva di glutine appare più variabile e comporta nel 50% dei soggetti che presentano sovrappeso alla diagnosi una riduzione del peso.
- La dieta priva di glutine può comportare deficit nutrizionali, in particolare di vitamine e di fibre, e può facilitare lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare, sia per un'augmentata capacità assorbitiva della mucosa intestinale che per le caratteristiche dei prodotti dietoterapeutici privi di glutine (in termini di contenuto di lipidi e di indice glicemico) e per lo sbilanciamento alimentare che la restrizione dietetica può comportare. Il nostro studio evidenzia 4 casi di insulino-resistenza nella popolazione celiaca a dieta e livelli significativamente più alti di insulina a digiuno e di HOMA-IR nella popolazione italiana.
Per quanto riguarda il profilo lipidico, a fronte di un aumento del colesterolo HDL, considerato cardioprotettivo, vi è un importante aumento della percentuale di soggetti con livelli di colesterolo LDL borderline.

Questo studio prospettico multicentrico dimostra che la dieta priva di glutine comporta un miglioramento dello stato nutrizionale del soggetto ma può incrementare la prevalenza di sovrappeso/obesità e predisporre i pazienti alle malattie cardiovascolari. E' fondamentale che i pazienti con celiachia vengano seguiti durante tutto il follow up da un'equipe

multidisciplinare, che si ponga come principale obiettivo, accanto alla stretta osservanza della dieta priva di glutine, l'educazione alimentare del soggetto, possibilmente mediante la creazione di un programma dietetico individuale basato sulle caratteristiche antropometriche presenti alla diagnosi.

TABELLE E GRAFICI

Tabella 1. Comuni deficit di nutrienti nella malattia celiaca (Kupper, 2005).

Alla diagnosi^a	A dieta priva di glutine^a	Prodotti privi di glutine^a	A dieta priva di glutine da molto tempo^b
<ul style="list-style-type: none"> • Calorie/proteine • Fibre • Ferro • Calcio • Vitamina D • Magnesio • Zinco • Folato, niacina, vitamina B12, riboflavina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibre • Ferro • Calcio • Vitamina D • Magnesio • Folato, niacina, vitamina B12, riboflavina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibre • Ferro • Folato, tiamina, riboflavina, niacina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibre • Folato, niacina, vitamina B12 (senza supplementazioni)

^aThompson T, 1999; Thompson T, 2000

^bHallert et al., 2002

Grafico 1. Tabelle di Cole per l'età pediatrica nel sesso femminile (Cole et al., 2000).

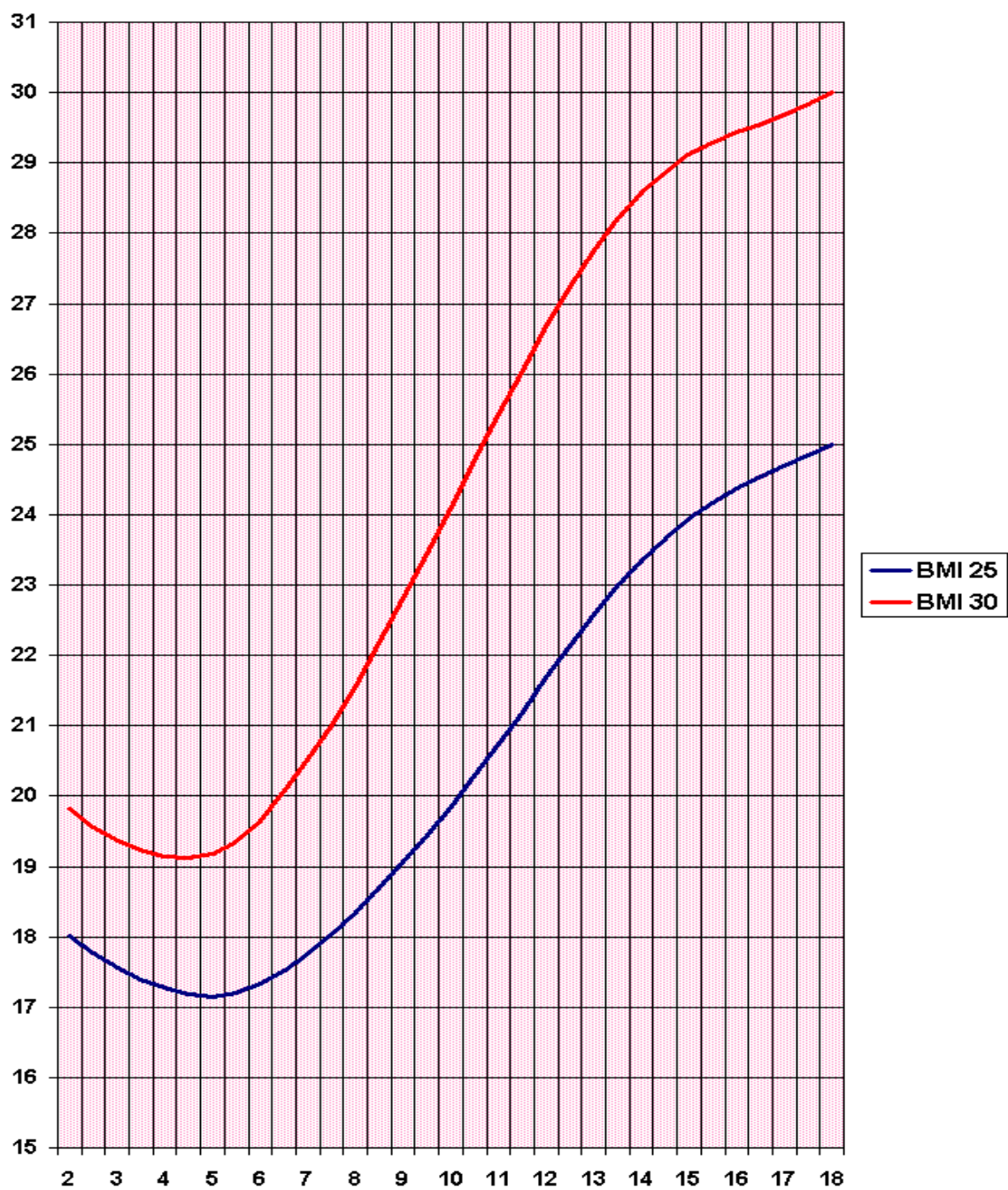


Grafico 2. Tabelle di Cole per l'età pediatrica nel sesso maschile (Cole et al., 2000).

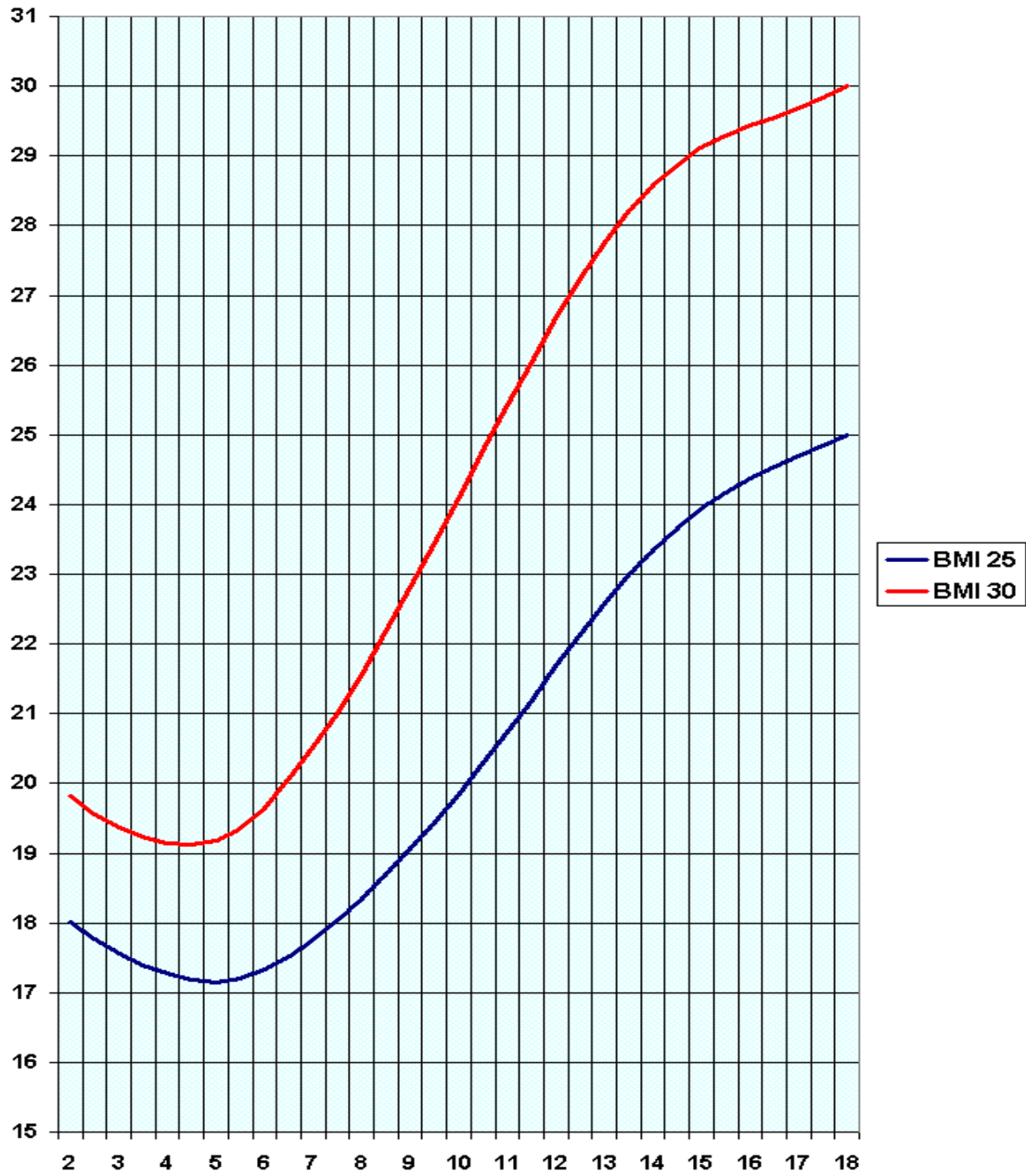


Grafico 3. Distribuzione dei pazienti italiani per sesso.

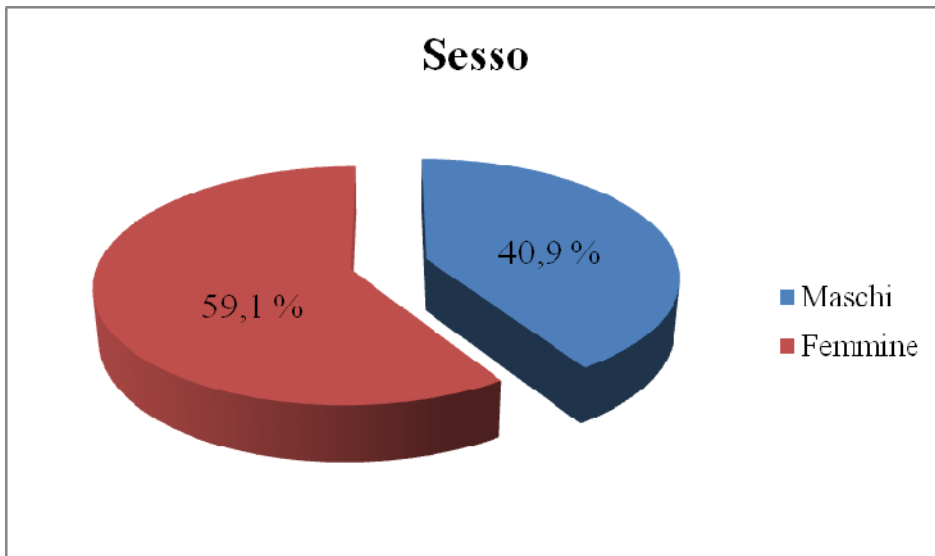


Grafico 4. Rappresentazione grafica della distribuzione degli aplotipi HLA associati alla malattia celiaca per i pazienti italiani reclutati nello studio.

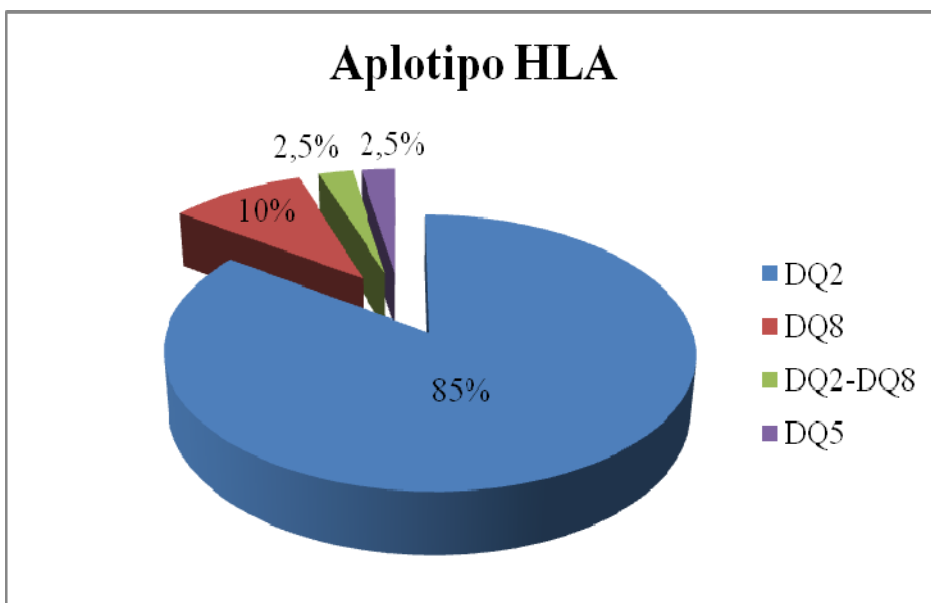


Grafico 5. Distribuzione dei pazienti israeliani per sesso.

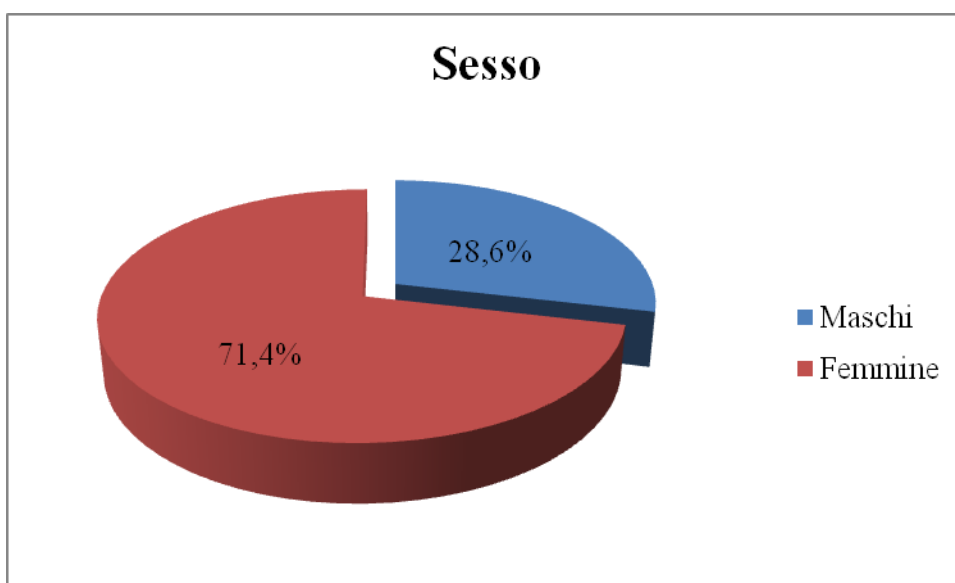


Tabella 2. Dati descrittivi delle due popolazioni in studio poste a confronto.

	ITALIA	ISRAELE	P
N°	44	70	
Sesso (% femmine)	59,1	71,4	0,176
Età (mesi) T0	67,4 ± 44,83	77,0 ± 43,5	0,185
Peso Z-score T0	-0,82 ± 1,31	-0,40 ± 1,21	0,123
Altezza Z-score T0	-0,52 ± 1,16	-0,39 ± 1,14	0,725
BMI Z-score T0	-0,36 ± 1,00	-0,10 ± 1,1	0,167
Età (mesi) T1	139,4 ± 56,3	116,4 ± 43,4	0,041
Peso Z-score T1	-0,23 ± 1,18	-0,17 ± 1,25	0,800
Altezza Z-score T1	-0,31 ± 1,01	-0,19 ± 1,17	0,551
BMI Z-score T1	-0,16 ± 1,17	-0,25 ± 1,17	0,694
Follow up (mesi)	69,7 ± 55,6	38,9 ± 30,4	0,000

Tabella 3. Confronto tra i parametri ematochimici a T0 e a T1 nella popolazione italiana. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 (media ± SD)	T1 (media ± SD)	P
Eritrociti (10³/uL)	4791 ± 409	4550 ± 426	0,013
Leucociti (cell/uL)	9170 ± 3566	6652 ± 2295	0,000
Piastrine (10³/uL)	357 ± 123	263 ± 67	0,000
Ematocrito (%)	36,7 ± 3,3	38 ± 3,8	0,048
Emoglobina (g/dl)	12,24 ± 1,3	13,1 ± 1,2	0,000
AST (UI/dl)	37,7 ± 10,8	25 ± 8,8	0,001
ALT (UI/dl)	27,4 ± 13,6	17,2 ± 6,9	0,000
Glicemia (mg/dl)	82 ± 11	80 ± 8	0,149
Colesterolo (mg/dl)	145 ± 29	162 ± 25	0,007
LDL (mg/dl)	92 ± 22	90 ± 22	1,000
HDL (mg/dl)	40 ± 11	59 ± 12	0,000
Trigliceridi (mg/dl)	74 ± 36	62 ± 21	0,556
Ferro (ug/dl)	61 ± 30	92 ± 35	0,009
Ferritina (ng/dl)	23 ± 22	50 ± 35	0,000
Transferrina (mg/dl)	284 ± 40	280 ± 40	0,165
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,5	9,5 ± 0,3	0,518
Fosfato (mg/dl)	5,2 ± 0,7	4,6 ± 0,6	0,087
Fosfatasi alcalina (UI/l)	500 ± 140	186 ± 90	0,001
Insulina (uU/ml)	--	7,5 ± 4,3	--
Lp (a) (mg/dl)	--	11,5 ± 21,5	--
ApoA (mg/dl)	--	138 ± 34	--
ApoB (mg/dl)	--	60 ± 15	--
VitaminaB12 (pg/ml)	--	600 ± 230	--
Acido folico (ng/ml)	--	5,7 ± 1,5	--
Vitamina D25-OH (ng/ml)	--	30 ± 22,4	--
Zinco	--	88 ± 15,3	--
AA ratio	--	1,9 ± 0,3	--
Pre-albumina (mg/dl)	--	20 ± 3,9	--

Tabella 4. Confronto tra il BMI Z-score, lo Z-score del peso e lo Z-score dell'altezza nella popolazione italiana a T0 e a T1. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 (media ± SD)	T1 (media ± SD)	P
Peso Z-score	-0,82 ± 1,31	-0,23 ± 1,18	0,007
Altezza Z-score	-0,52 ± 1,16	-0,31 ± 1,01	0,103
BMI	15,9 ± 2,3	18,1 ± 3,7	0,000
BMI Z-score	-0,36 ± 1,00	-0,14 ± 1,2	0,209

Grafico 6. Distribuzione del BMI Z-score della popolazione italiana in 5 sottogruppi alla diagnosi di celiachia e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine (DPG).

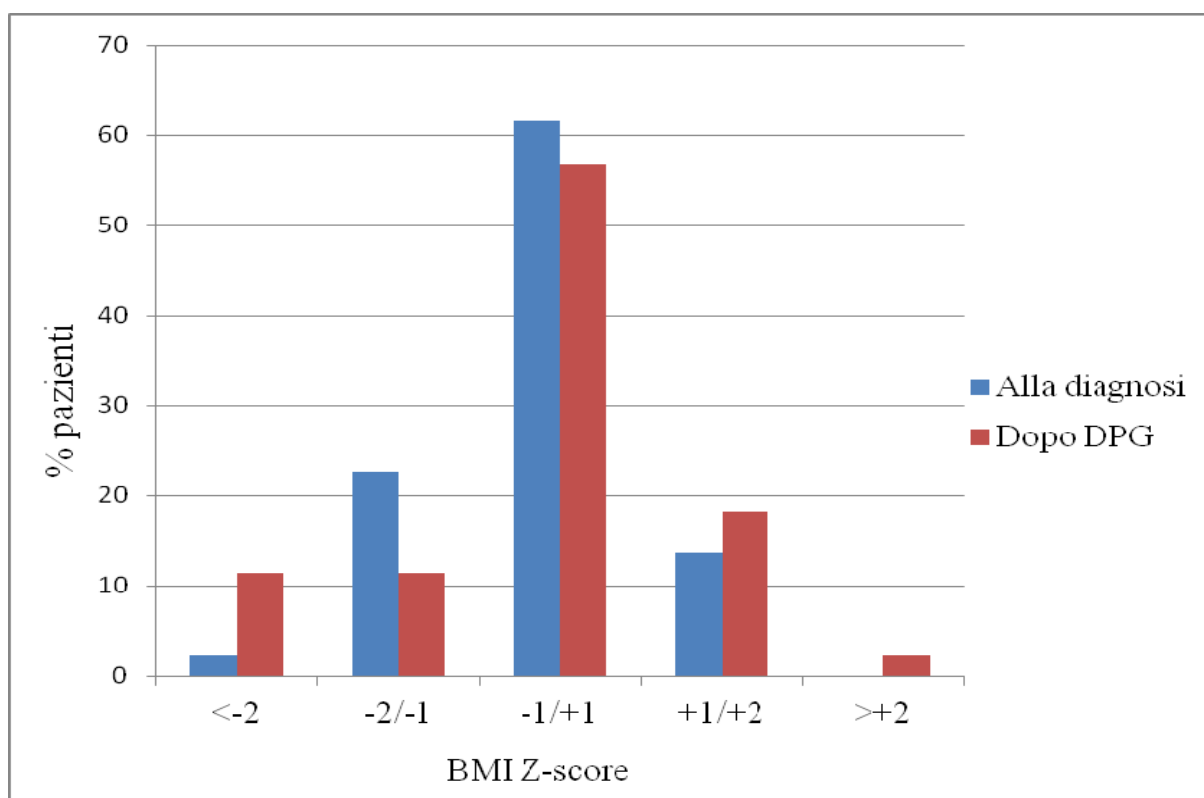


Grafico 7. Distribuzione del BMI Z-score della popolazione italiana in 3 sottogruppi alla diagnosi di celiachia e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine (DPG).

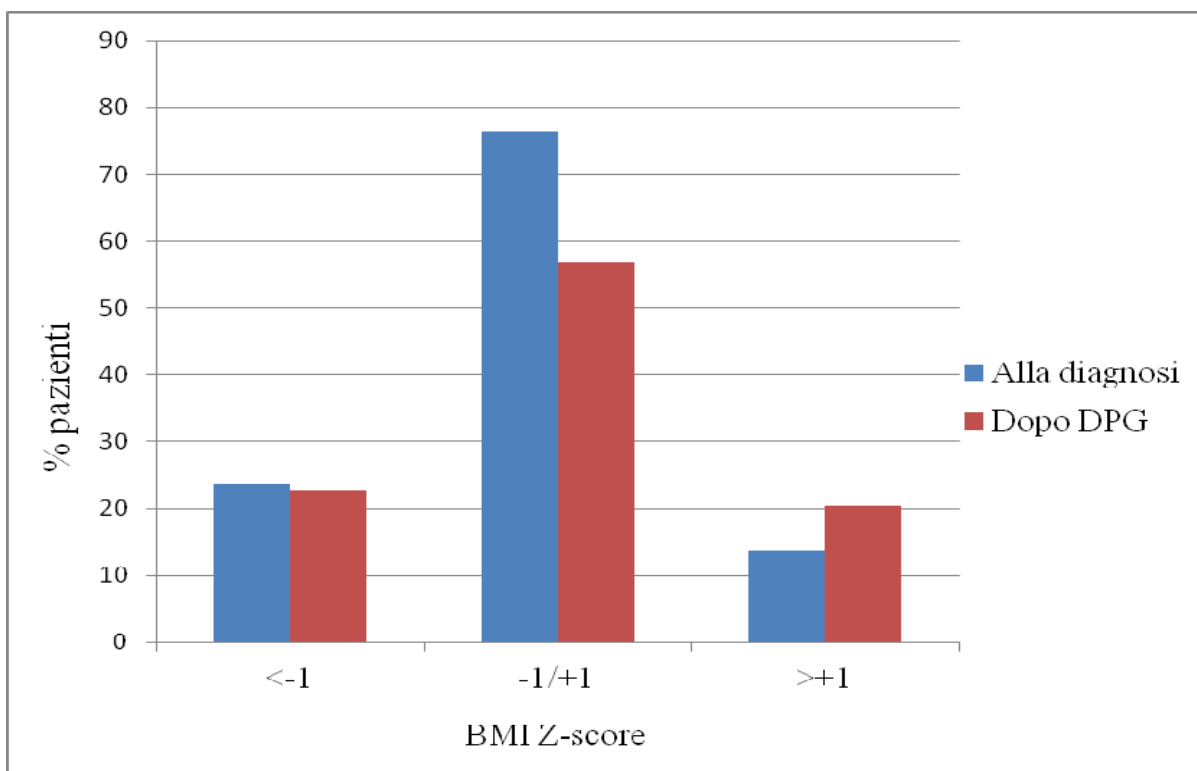


Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti italiani con sovrappeso alla diagnosi di celiachia.

	Età alla diagnosi, anni	Sesso	Alla diagnosi		Età al DH, anni	Dopo DPG	
			BMI	Z score		BMI	Z score
1	15	F	24,6	1,16	18	31,6	2,46
2	8	F	20,1	1,10	13	25,0	1,41
3	7	M	18,3	1,08	10	19,4	0,97
4	9	F	20,8	1,09	13	23,7	1,24
5	14	M	22,6	1,04	16	25,1	1,14
6	4	M	17,3	1,28	9	21,0	1,54

Grafico 8. BMI Z-score alla diagnosi e dopo almeno 1 anno di dieta priva di glutine (DPG) nei 6 pazienti italiani con sovrappeso alla diagnosi.

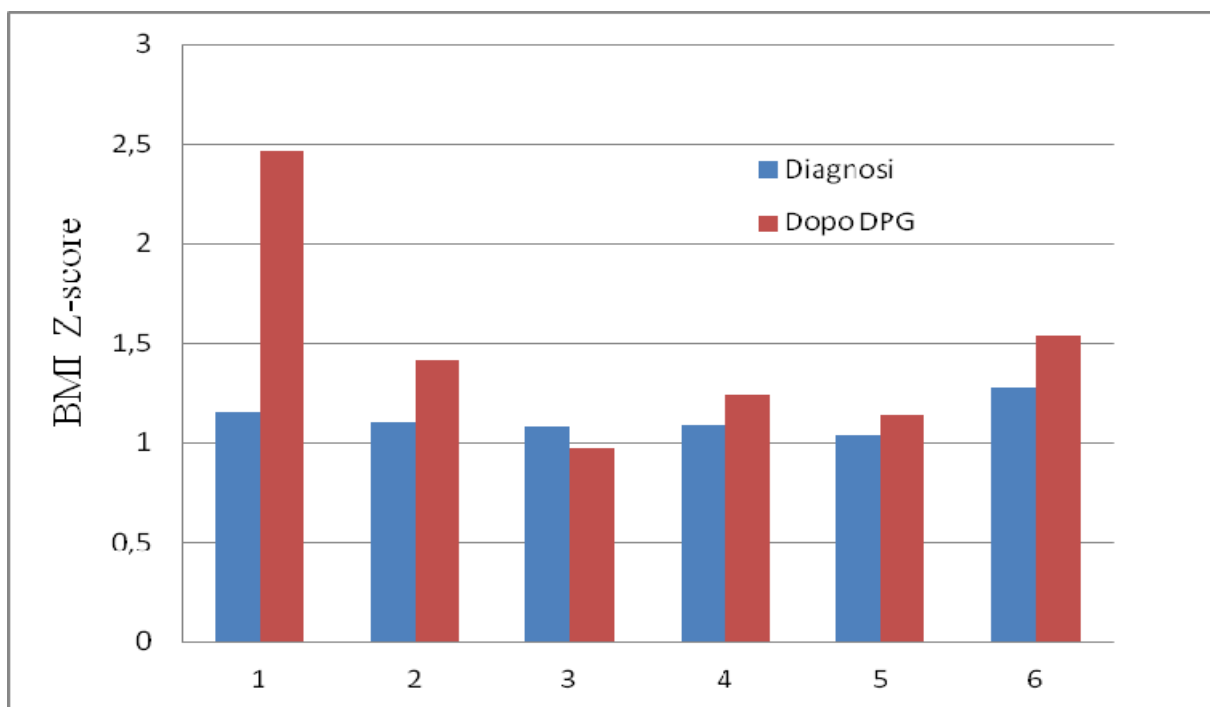


Tabella 6. Confronto tra i parametri ematochimici a T0 e a T1 nella popolazione israeliana. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 (media ± SD)	T1 (media ± SD)	P
Eritrociti (10 ³ /uL)	4790 ± 366	4764 ± 300	0,578
Leucociti (cell/uL)	8796 ± 3151	7000 ± 2027	0,000
Piastrine (10³/uL)	373 ± 98	311 ± 69	0,000
Ematocrito (%)	35 ± 2,7	38 ± 2,2	0,000
Emoglobina (g/dl)	11,9 ± 1,2	12,8 ± 0,7	0,000
AST (UI/dl)	34 ± 9,5	27,8 ± 6,0	0,000
ALT (UI/dl)	22,7 ± 8,7	16,4 ± 5,2	0,000
Glicemia (mg/dl)	82 ± 8	83 ± 7	0,304
Colesterolo (mg/dl)	145 ± 25	158 ± 27	0,012
LDL (mg/dl)	85 ± 21	95 ± 21	0,035
HDL (mg/dl)	45 ± 17	50 ± 10	0,014
Trigliceridi (mg/dl)	76 ± 34	71 ± 25	0,920
Ferro (ug/dl)	56 ± 34	88 ± 38	0,000
Ferritina (ng/dl)	14,5 ± 18	24,5 ± 19	0,000
Transferrina (mg/dl)	300 ± 42	291 ± 45	0,640
Calcio (mg/dl)	9,5 ± 0,8	9,7 ± 0,7	0,194
Fosfato (mg/dl)	5,1 ± 0,8	4,8 ± 0,8	0,068
Fosfatasi alcalina (UI/l)	210 ± 54	237 ± 70	0,000
Insulina (uU/ml)	--	3,2 ± 2,6	--
Vitamina B12 (pg/ml)	--	480 ± 178	--
Acido folico (ng/ml)	--	21,7 ± 7,7	--

Tabella 7. Confronto tra il BMI Z-score, lo Z-score del peso e lo Z-score dell'altezza nella popolazione israeliana a T0 e a T1. La significatività è stata considerata per $P < 0,05$. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 (media \pm SD)	T1 (media \pm SD)	P
Peso Z-score	-0,40 \pm 1,20	-0,17 \pm 1,25	0,027
Altezza Z-score	-0,39 \pm 1,14	-0,19 \pm 1,17	0,009
BMI	16.5 \pm 2.9	17.7 \pm 3.9	0,000
BMI Z-score	-0,103 \pm 1,13	-0,25 \pm 1,17	0,318

Grafico 9. Distribuzione del BMI Z-score della popolazione israeliana in 5 sottogruppi alla diagnosi di celiachia e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine (DPG).

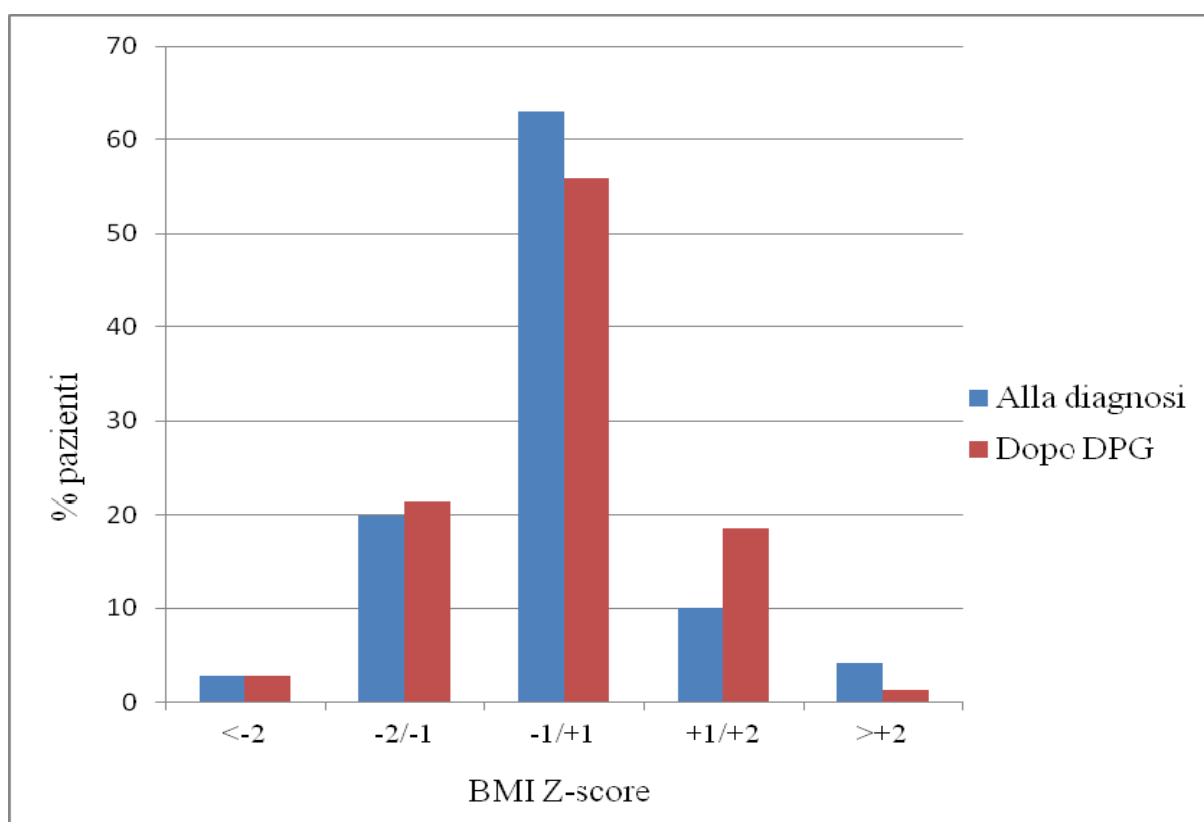


Grafico 10. Distribuzione del BMI Z-score della popolazione israeliana in 3 sottogruppi alla diagnosi di celiachia e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine (DPG).

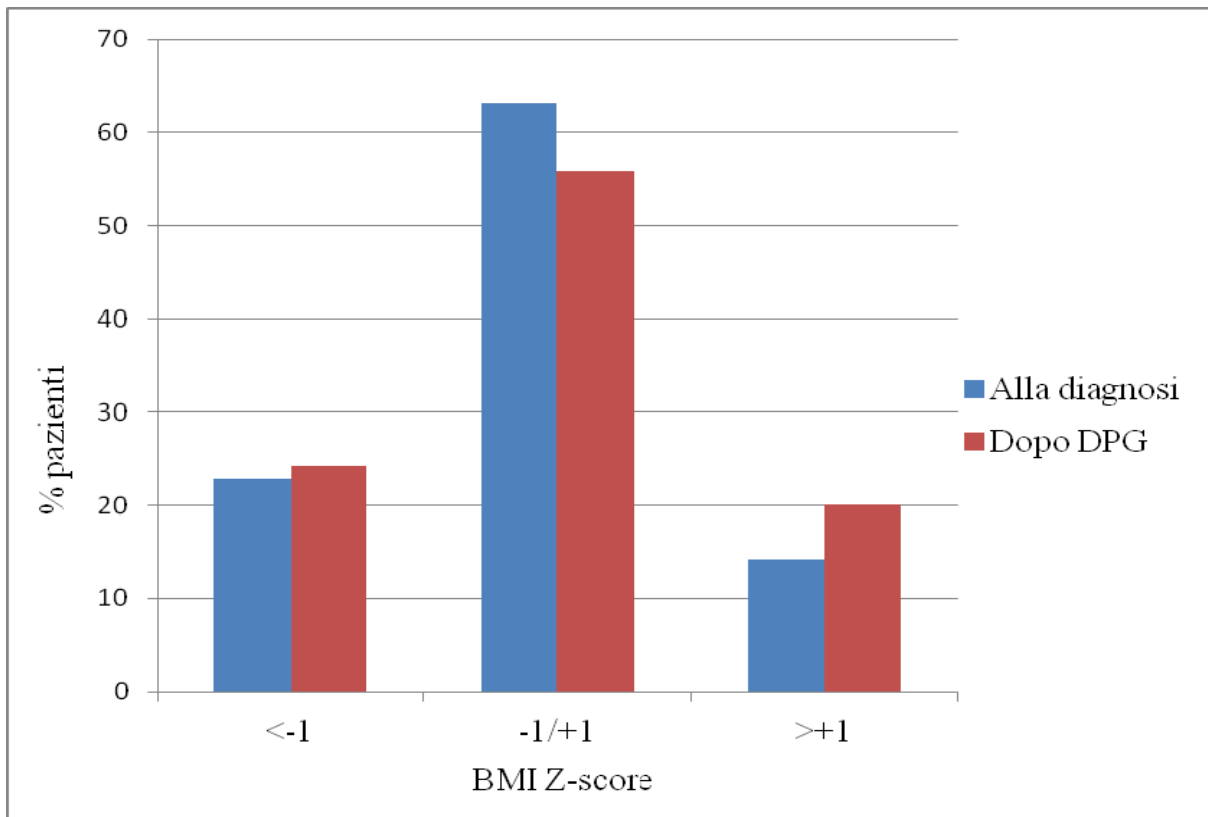


Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti israeliani con sovrappeso o obesità (evidenziati in grigio) alla diagnosi.

	Età alla diagnosi, anni	Sesso	Alla diagnosi		Età al DH, anni	Dopo DPG	
			BMI	Z score		BMI	Z score
1	7	F	19,7	1,47	9	21,6	1,47
2	3	M	17,9	1,48	10	22,4	1,68
3	4	F	16,82	1,05	13	19,3	1,93
4	9	F	28,1	2,36	10	28,5	2,19
5	1	F	18,6	1,95	4	15,1	-0,12
6	15	F	30,3	2,27	17	30,9	2,37
7	3	F	20,2	2,49	5	17,4	1,34
8	3	F	19,1	2,10	5	19,2	1,95
9	9	F	23,4	1,80	11	27,2	1,95
10	4	F	17,6	1,51	5	16,5	0,83

Grafico 11. BMI Z-score alla diagnosi e dopo almeno 1 anno di dieta priva di glutine (DPG) in pazienti israeliani con sovrappeso/obesità alla diagnosi.

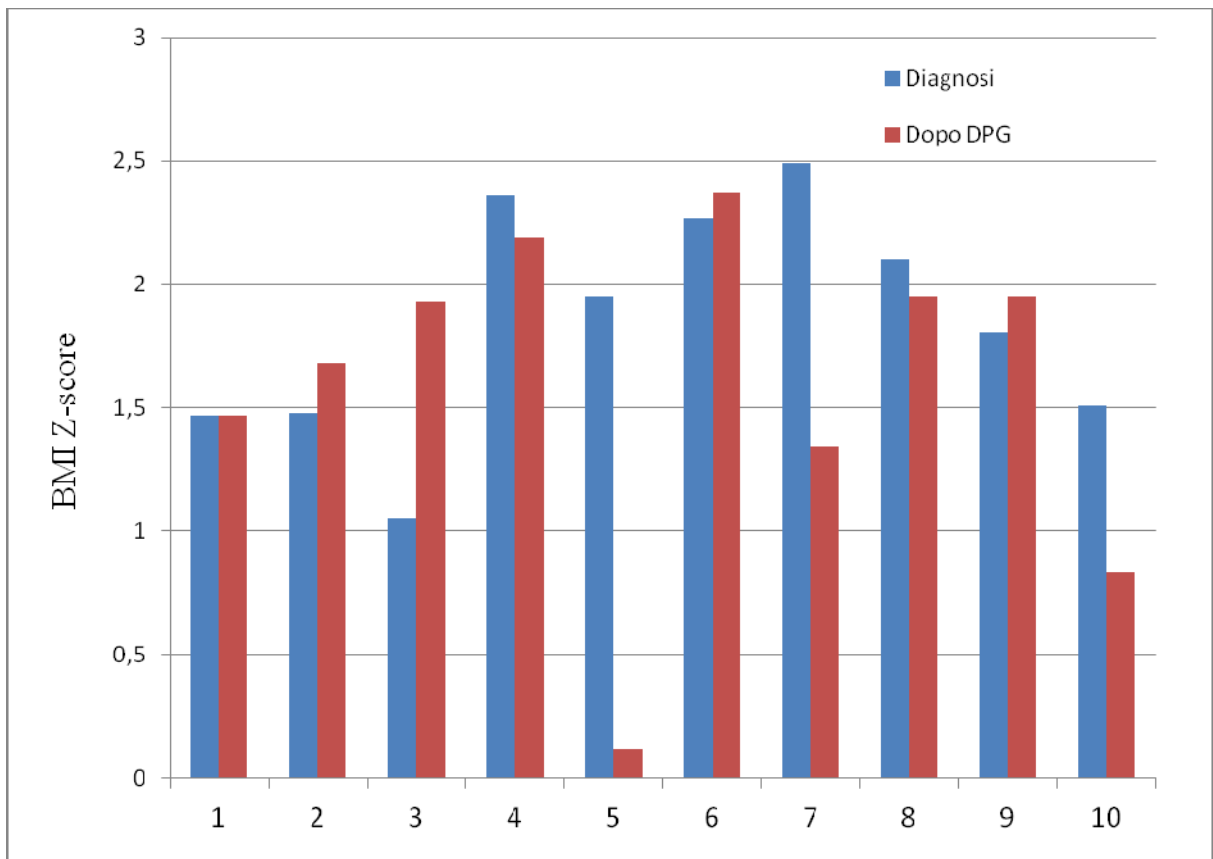


Tabella 9. Confronto tra i parametri ematochimici della popolazione italiana e quelli della popolazione israeliana a T0. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Mann-Whitney. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 ITALIA (media ± SD)	T0 ISRAELE (media ± SD)	P
Eritrociti (10 ³ /uL)	4791 ± 409	4790 ± 366	0,644
Leucociti (cell/uL)	9170 ± 3566	8796 ± 3151	0,659
Piastrine (10 ³ /uL)	357 ± 123	373 ± 98	0,320
Ematocrito (%)	36,7 ± 3,3	35 ± 2,7	0,150
Emoglobina (g/dl)	12,24 ± 1,3	11,9 ± 1,2	0,226
AST (UI/dl)	37,7 ± 10,8	34 ± 9,5	0,083
ALT (UI/dl)	27,4 ± 13,6	22,7 ± 8,7	0,148
Glicemia (mg/dl)	82 ± 11	82 ± 8	0,628
Colesterolo (mg/dl)	145 ± 29	145 ± 25	0,928
LDL (mg/dl)	92 ± 22	85 ± 21	0,117
HDL (mg/dl)	40 ± 11	45 ± 17	0,544
Trigliceridi (mg/dl)	74 ± 36	76 ± 34	0,810
Ferro (ug/dl)	61 ± 30	56 ± 34	0,569
Ferritina (ng/dl)	23 ± 22	14,5 ± 18	0,016
Transferrina (mg/dl)	284 ± 40	300 ± 42	0,176
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,5	9,5 ± 0,8	0,743
Fosfato (mg/dl)	5,2 ± 0,7	5,1 ± 0,8	0,136
Fosfatasi alcalina (UI/l)	500 ± 140	210 ± 54	0,000

Tabella 10. Confronto tra i parametri ematochimici della popolazione italiana e quelli della popolazione israeliana a T1. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Mann-Whitney. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T1 ITALIA (media ± SD)	T1 ISRAELE (media ± SD)	P
Eritrociti (10³/uL)	4550 ± 426	4764 ± 300	0,000
Leucociti (cell/uL)	6652 ± 2295	7000 ± 2027	0,215
Piastrine (10³/uL)	263 ± 67	311 ± 69	0,000
Ematocrito (%)	38 ± 3,8	38 ± 2,2	0,102
Emoglobina (g/dl)	13,1 ± 1,2	12,8 ± 0,7	0,813
AST (UI/dl)	25 ± 8,8	27,8 ± 6,0	0,068
ALT (UI/dl)	17,2 ± 6,9	16,4 ± 5,2	0,914
Glicemia (mg/dl)	80,3 ± 8,8	83,4 ± 7	0,349
Colesterolo (mg/dl)	162 ± 25	158 ± 27	0,570
LDL (mg/dl)	90 ± 22	95 ± 21	0,116
HDL (mg/dl)	59 ± 12	50 ± 10	0,000
Trigliceridi (mg/dl)	62 ± 21	71 ± 25	0,055
Ferro (ug/dl)	92 ± 35	88 ± 38	0,354
Ferritina (ng/dl)	50 ± 35	24,5 ± 19	0,000
Transferrina (mg/dl)	280 ± 40	291 ± 45	0,169
Calcio (mg/dl)	9,5 ± 0,3	9,7 ± 0,7	0,000
Fosfato (mg/dl)	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,8	0,152
Fosfatasi alcalina (UI/l)	186 ± 90	237 ± 70	0,000
Insulina (uU/ml)	7,5 ± 4,3	3,2 ± 2,6	0,000
HOMA index	0,69 ± 0,6	1,55 ± 1,0	0,000
Vitamina B12 (pg/ml)	600 ± 230	480 ± 178	0,012
Vitamina D25-OH (ng/ml)	30 ± 22,4	24,2 ± 6,9	0,335

Tabella 11. Profilo glicemico e insulinemico dopo almeno un anno di dieta priva di glutine: confronto tra popolazione italiana e popolazione israeliana.

	ITALIA	ISRAELE	P
Glicemia (mg/dl)	80,3 ± 8,8	83,4 ± 7	0,349
Insulina (uU/ml)	7,5 ± 4,3	3,2 ± 2,6	0,000
HOMA index	1,55 ± 1,0	0,69 ± 0,6	0,000

Tabella 12. Confronto tra i parametri ematochimici dell'intera popolazione reclutata. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Wilcoxon. La significatività è stata considerata per valori di P inferiori a 0,05.

	T0 (media ± SD)	T1 (media ± SD)	P
<u>Parametri ematochimici</u>			
Eritrociti (10³/uL)	4790 ± 378	4682 ± 367	0,035
Leucociti (cell/uL)	8920 ± 3281	6865 ± 2131	0,000
Piastrine (10³/uL)	368 ± 106	292 ± 72	0,000
Ematocrito (%)	36,1 ± 2,95	38,1 ± 2,93	0,000
Emoglobina (g/dl)	12,04 ± 1,26	12,9 ± 0,97	0,000
AST (UI/dl)	35,2 ± 10,0	26,95 ± 7,28	0,000
ALT (UI/dl)	24,2 ± 10,7	16,7 ± 5,9	0,000
Glicemia (mg/dl)	82,2 ± 9,1	82,2 ± 7,8	0,937
Colesterolo (mg/dl)	145,5 ± 25,7	159,9 ± 26,5	0,001
LDL (mg/dl)	86,9 ± 20,9	93,1 ± 21,6	0,072
HDL (mg/dl)	43,5 ± 15,8	53,6 ± 12,2	0,000
Trigliceridi (mg/dl)	75 ± 34	67 ± 23	0,676
Ferro (ug/dl)	57 ± 32	89 ± 37	0,000
Ferritina (ng/dl)	17,2 ± 19,6	34 ± 29	0,000
Transferrina (mg/dl)	293,4 ± 46,9	286 ± 43	0,26
Calcio (mg/dl)	9,5 ± 0,7	9,6 ± 0,5	0,45
Fosfato (mg/dl)	5,1 ± 0,8	4,7 ± 0,74	0,007
Fosfatasi alcalina (UI/l)	269,6 ± 142,1	217,4 ± 82,0	0,631
<u>Dati antropometrici</u>			
Altezza Z-score	-0,447 ± 1,14	-0,238 ± 1,11	0,003
Peso Z-score	-0,567 ± 1,26	-0,198 ± 1,22	0,001
BMI Z-score	-0,207 ± 1,08	-0,078 ± 1,16	0,103
BMI	16,25 ± 2,76	17,87 ± 3,88	0,000

Tabella 13. Distribuzione dei pazienti nelle varie categorie di colesterolo LDL, definite sulla base delle linee-guida dell'AAP, alla diagnosi e durante la dieta priva di glutine (P 0,090).

Colesterolo LDL iniziale	Classificazione del colesterolo LDL dopo la DPG (%)			
	Normale	Borderline	Ipercolesterolemia	Totale
Normale	36 (78,3)	9 (23,3)	1 (2,2)	46(88,5)
Borderline	3 (60)	2 (40)	0	5 (9,6)
Ipercolesterolemia	0	1 (100)	0	1 (1,9)
Totale	39 (75)	12 (23,1)	1 (1,9)	52

Grafico 12. Classificazione dei livelli di colesterolo LDL, secondo i criteri dell'AAP (Daniels e Greer, 2008), dei pazienti celiaci reclutati alla diagnosi.

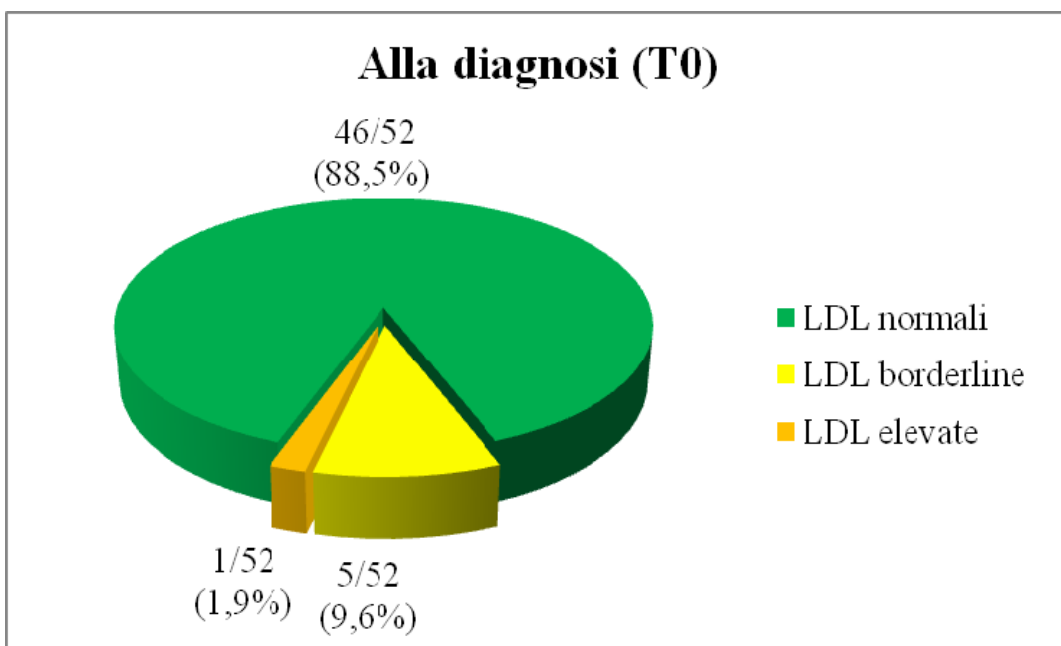


Grafico 13. Classificazione dei livelli di colesterolo LDL, secondo i criteri dell'AAP (Daniels e Greer, 2008), dei pazienti celiaci reclutati a distanza di almeno 1 anno dall'inizio della dieta priva di glutine.

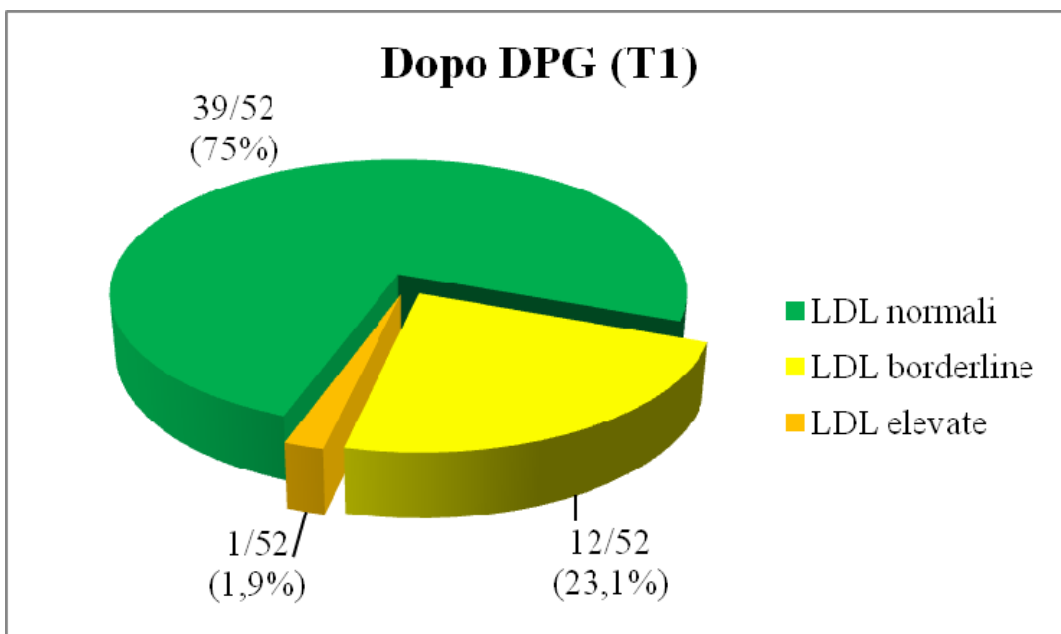
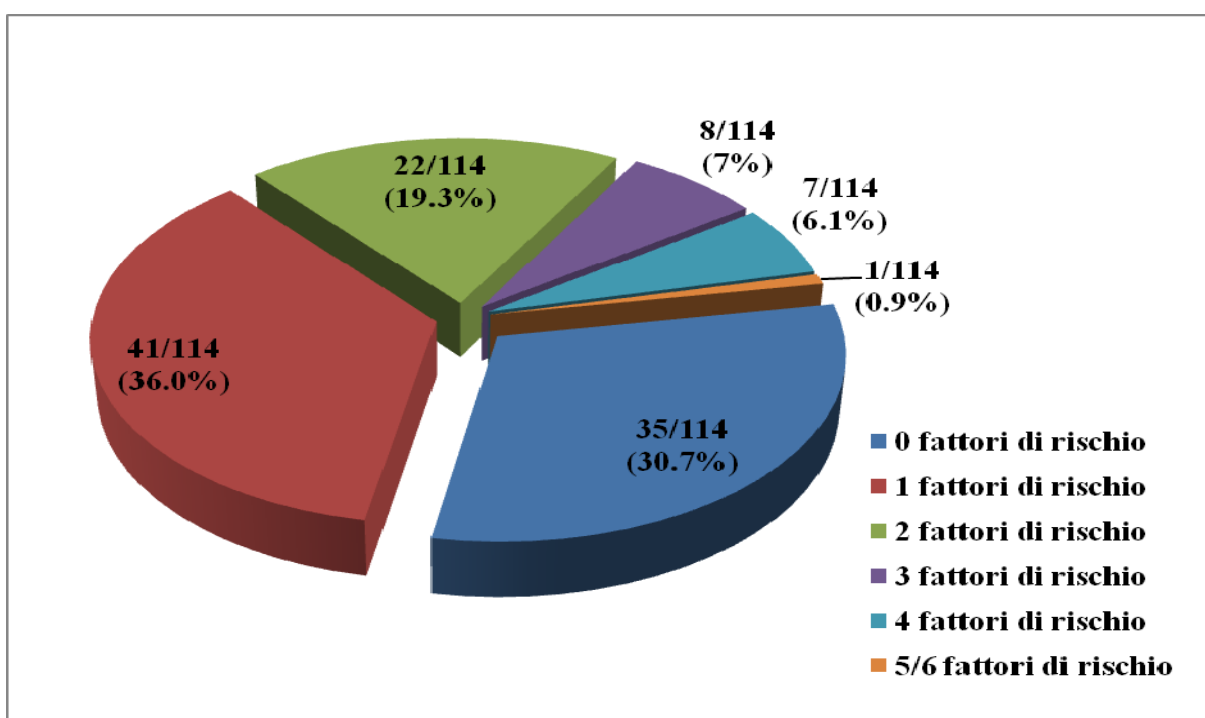


Tabella 14. Cambiamenti del BMI Z-score (secondo la classificazione del CDC) alla diagnosi e dopo almeno un anno di dieta priva di glutine nell'intera popolazione reclutata (P 0,105).

Iniziale BMI	Classificazione del BMI Z-score dopo la DPG (%)				Totale
	Sottopeso	Normopeso	Sovrappeso	Obesità	
Sottopeso	7 (63,6)	4 (36,4)	0	0	11 (9,6)
Normopeso	5 (5,7)	72 (83,7)	7 (8,4)	3 (3,4)	87 (76,3)
Sovrappeso	0	2 (20)	5 (50)	3 (30)	10 (8,8)
Obesità	0	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)	6 (5,3)
Totale	12 (10,5)	79 (69,2)	13 (11,4)	10 (8,9)	114

Grafico 14. Distribuzione dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari nella popolazione in esame.



ALLEGATO 1

SCHEDA DEL PAZIENTE

Contenuti

1. Dati personali, storia medica, dati antropometrici, esame clinico e parametri ematochimici prima della dieta di esclusione
2. Criteri di inclusione
3. Dati personali, anamnesi patologica prossima, compliance alla dieta, dati antropometrici, esame clinico e parametri di laboratorio dopo almeno 1 anno di dieta priva di glutine
4. Checklist

1. Prima della dieta priva di glutine

Dati personali

Paziente ID _____

Età _____ anni _____ mesi

Sesso femmina maschio

Data dell'arruolamento _____/_____/_____

Medico reclutante _____

Centro dello studio _____

Storia medica

Data della diagnosi di malattia celiaca ____/____/____; _____ anni

Età alla diagnosi di malattia celiaca _____mesi

Stadio di Marsh: _____

Sintomi alla diagnosi _____

Eventuale supplementazione dietetica _____

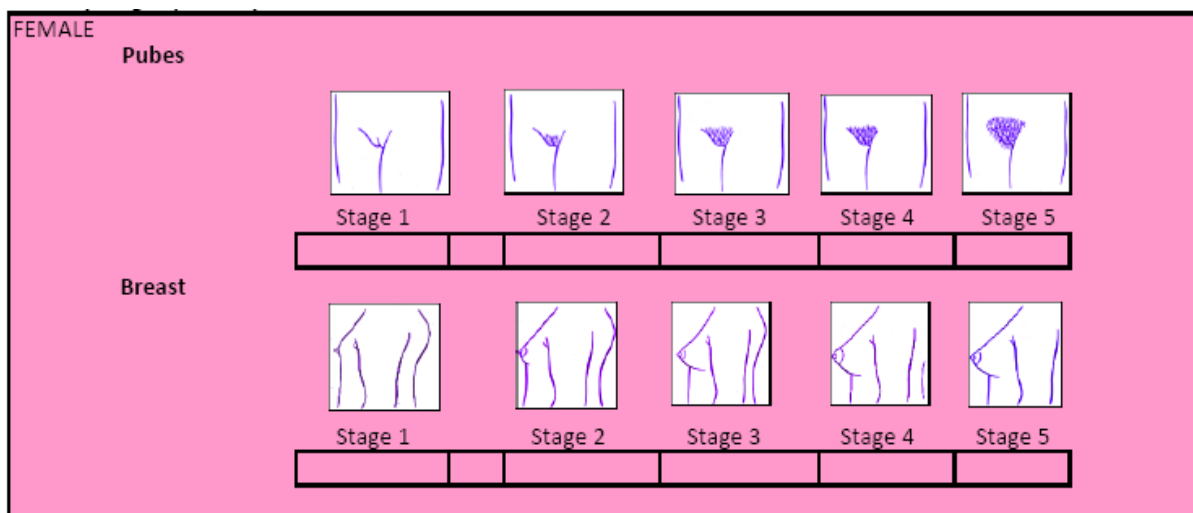
Dati antropometrici

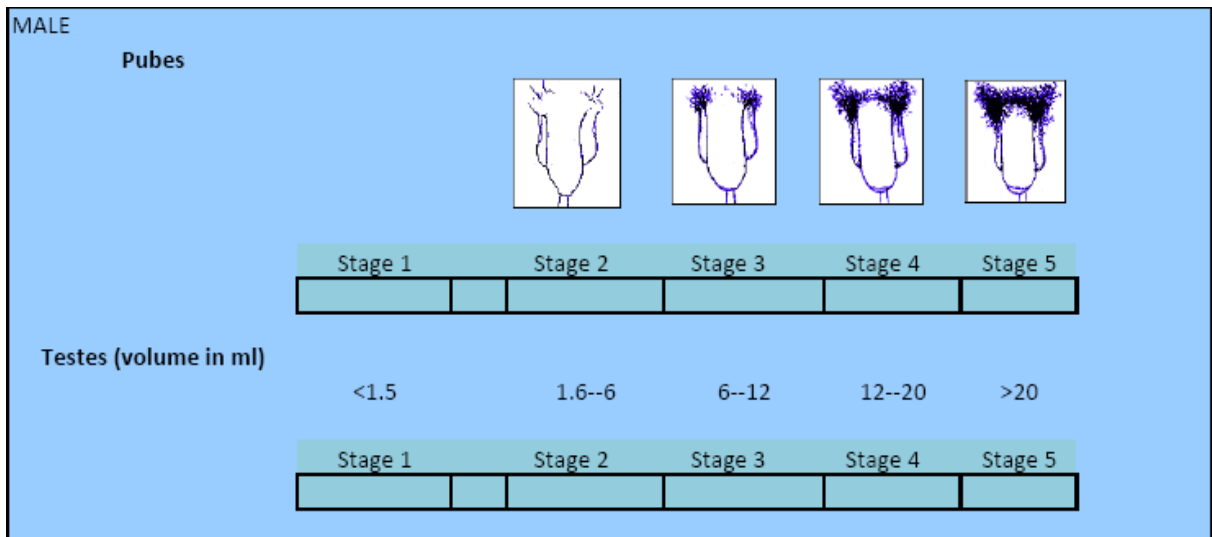
	Prima misura	Seconda misura
Altezza (cm)	_____	_____
Peso (kg)	_____	_____
BMI (Kg/m ²)	_____	_____
Circonferenza vita (cm)	_____	_____
Circonferenza fianchi (cm)	_____	_____
Circonferenza braccio (cm)	_____	_____
Plica bicipitale (mm)	_____	_____
Plica tricipitale (mm)	_____	_____
Plica sovrailiaca (mm)	_____	_____
Plica sottoscapolare (mm)	_____	_____

Esame clinico

	Prima misura	Seconda misura
Pressione arteriosa (sistolica/diastolica, mmHg)	_____	_____

Stadio puberale (Tanner)





Parametri di laboratorio – prima della dieta priva di glutine

Emocromo

Eritrociti _____ 10^6 /ul

Leucociti _____ 10^3 /ul

Piastrine _____ 10^3 /ul

Ematocrito _____ %

Emoglobina _____ g/dl

Funzionalità epatica

Alanina aminotransferasi (ALT) _____ U/l

Aspartato aminotransferasi (AST) _____ U/l

Gamma-glutamiltanspeptidasi (γ -GT) _____ U/l

Metabolismo glicemico-insulinemico

Glucosio _____ mmol/l

Insulina _____ μ U/ml

HOMA _____

Sierologia per celiachia

IgA _____ mg/dl

Anticorpi anti-tran glutaminasi tissutale (Ab anti-tTG) _____ U/ml

Profilo lipidico

Colesterolo totale	_____	mg/dl
Colesterolo HDL	_____	mg/dl
Colesterolo LDL	_____	mg/dl
Trigliceridi	_____	mg/dl
Apo A	_____	mg/dl
Apo B	_____	mg/dl

Indici nutrizionali

Calcio	_____	mg/dl
Fosforo	_____	mg/dl
Fosfatasi alcalina	_____	mg/dl
Ferro	_____	ug/dl
Ferritina	_____	ng/dl
Transferrina	_____	mg/dl
Vitamina B12	_____	pg/ml
Acido Folico	_____	ng/ml
Vitamina D	_____	ng/ml
Zinco	_____	μg/dl

2. Criteri di inclusione

- Età compresa tra 3-18 anni
- Età gestazionale 37-42 settimane
- Peso alla nascita ≥ 2500 gr e ≤ 4000 gr
- Bambini caucasici
- Diagnosi di celiachia mediante positività degli autoanticorpi anti-transglutaminasi confermata con esecuzione di biopsia duodenale
- Trattamento con dieta priva di glutine da almeno un anno con adeguata compliance dietetica

3. Dopo l'introduzione della dieta priva di glutine (almeno 1 anno)

Dati personali

Età _____ anni _____ mesi

Anamnesi patologica prossima

Sintomi alla visita

Eventuale supplementazione dietetica alla visita

Compliance alla dieta priva di glutine

100-80 60-80% <50%

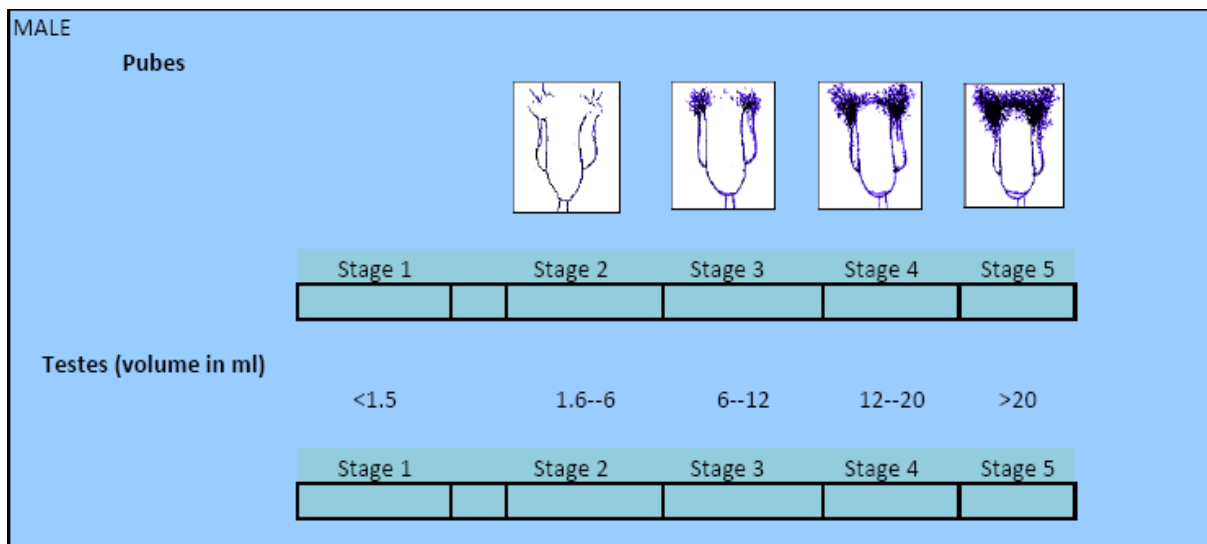
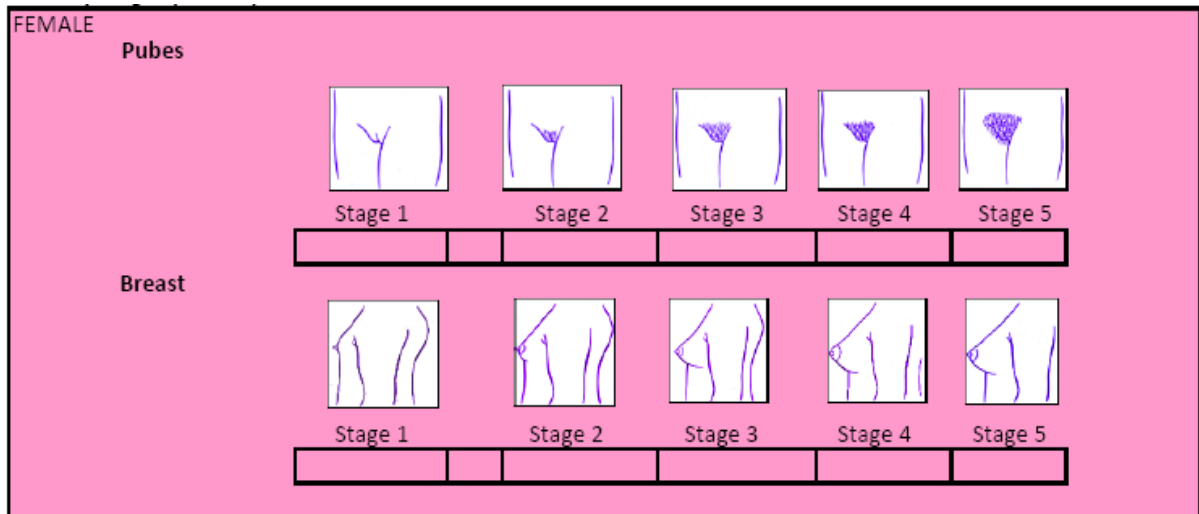
Dati antropometrici

	Prima misura	Seconda misura
Altezza (cm)	_____	_____
Peso (kg)	_____	_____
BMI (Kg/m ²)	_____	_____
Circonferenza vita (cm)	_____	_____
Circonferenza fianchi (cm)	_____	_____
Circonferenza braccio (cm)	_____	_____
Plica bicipitale (mm)	_____	_____
Plica tricipitale (mm)	_____	_____
Plica sovrailiaca (mm)	_____	_____
Plica sottoscapolare (mm)	_____	_____

Esame clinico

	Prima misura	Seconda misura
Pressione arteriosa (sistolica/diastolica, mmHg)	_____	_____

Stadio puberale (Tanner)



Parametri di laboratorio dopo almeno un anno di dieta priva di glutine

Emocromo

Eritrociti _____ $10^6/\mu\text{l}$

Leucociti _____ $10^3/\mu\text{l}$

Piastrine _____ $10^3/\mu\text{l}$

Ematocrito _____ %

Emoglobina _____ g/dl

Funzionalità epatica

Alanina aminotransferasi (ALT) _____ U/l

Aspartato aminotransferasi (AST) _____ U/l

Gamma-glutamiltanspeptidasi (γ -GT) _____ U/l

Metabolismo glicemico-insulinemico

Glucosio _____ mmol/l

Insulina _____ μ U/ml

HOMA _____

Sierologia per celiachia

IgA _____ mg/dl

Anticorpi anti-tran glutamasi tissutale (Ab anti-tTG) _____ U/ml

Profilo lipidico

Colesterolo totale _____ mg/dl

Colesterolo HDL _____ mg/dl

Colesterolo LDL _____ mg/dl

Trigliceridi _____ mg/dl

Apo A _____ mg/dl

Apo B _____ mg/dl

Indici nutrizionali

Calcio _____ mg/dl

Fosforo _____ mg/dl

Fosfatasi alcalina _____ mg/dl

Ferro _____ μ g/dl

Ferritina _____ ng/dl

Transferrina _____ mg/dl

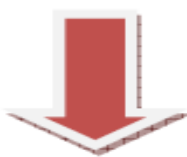
Vitamina B12 _____ pg/ml

Acido Folico _____ ng/ml

Vitamina D _____ ng/ml

Zinco _____ μ g/dl

INVESTIGATOR BROCHURE



Numero ID del paziente _____

	Alla diagnosi	Data (gg/mm/aa)	Dopo almeno 1 anno di dieta	Data (gg/mm/aa)
CRF				
Consenso informato				
Parametri antropometrici				
• Peso				
• Altezza				
• BMI				
• Circonferenza vita				
• Circonferenza fianchi				
• Circonferenza braccio				
• Plica bicipitale				
• Plica tricipitale				
• Plica sovrailiaca				
• Plica sovrascapolare				
Parametri di laboratorio				
• Emocromo				
• Funzionalità epatica				
• Metabolismo glicemico-insulinemico				
• Sierologia celiachia				
• Profilo lipidico				
• Indici nutrizionali				
ECG				
BIA				
Pressione arteriosa				
Tanner stage				
Diario dei 3 giorni				

ALLEGATO 2

CONSENSO INFORMATO

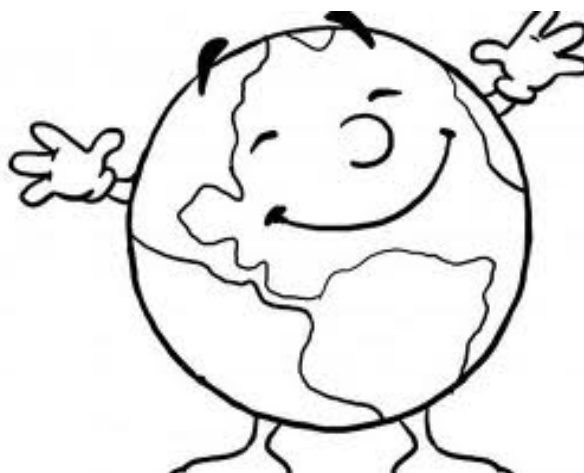
1. FOGLIO INFORMATIVO DA LEGGERE AI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE A 8 ANNI

Progetto CELIACHIA

Ciao! Il dottore ha bisogno del tuo aiuto perché tu sei una persona speciale.

Il Dottore, la tua mamma e il tuo papà (il tuo tutore/la persona che si prende cura di te) ti hanno spiegato che sei una persona speciale. Tu, e come te tanti altri bambini, non puoi mangiare allo stesso modo dei tuoi amici ma devi evitare determinati alimenti.

Il dottore vuole imparare cose nuove riguardanti la tua alimentazione e controllare che ti faccia crescere bene e in modo sano. Per questo, il dottore dovrà raccogliere delle informazioni mediche su di te e sugli altri bambini che, come te, seguono la stessa dieta. Altri dottori faranno lo stesso in un Paese lontano che si chiama Israele.



Se la mamma e il papà permetteranno al dottore di raccogliere le informazioni mediche su di te continuerai ad andare dal dottore come fai di solito. Il dottore non ti farà altri esami oltre a quelli normali e non dovrai andare a trovarlo più spesso.

Se vuoi potrai chiedere al dottore di spiegarti le cose che non hai capito. Fallo pure, il dottore è sempre felice di parlare con te.

Se tu non vuoi dare queste informazioni, oppure è la mamma o il papà a non volerlo, va bene lo stesso. Basterà dire al dottore, oppure alla mamma o al papà, che tu non vuoi partecipare, e nessuno si arrabbierà per questo. Puoi dirlo subito o magari un'altra volta.



Grazie e ciao!

2. FOGLIO INFORMATIVO PER I BAMBINI DI ETÀ COMPRESA FRA 8 E 12 ANNI

Progetto CELIACHIA

Il dottore ti ha chiesto di far parte di questo progetto. Ha anche parlato di questo con la tua mamma e il tuo papà (i tuoi tutori/le persone che si prendono cura di te).

Il progetto serve per raccogliere delle informazioni. E' quello che si fa quando si vuole sapere di più riguardo ad un argomento. Per esempio, se volessi scoprire chi è il più grande della tua classe dovresti chiedere a ciascuno dei tuoi compagni quando fa il compleanno: la persona che fa il compleanno prima di tutti gli altri sarà la più grande.

I tuoi genitori o il dottore ti hanno spiegato che hai una malattia piuttosto frequente chiamata celiachia e ti hanno detto di seguire una particolare dieta, che non contenga il glutine.

La ragione per cui il dottore ti sta chiedendo di far parte di questo progetto è proprio questa speciale dieta che stai seguendo.

Se non vuoi partecipare al progetto non hai che da dirlo e non succederà niente. Nessuno si arrabbierà con te.

Se entri a far parte del progetto e poi decidi che non vuoi più partecipare, anche in questo caso non avrai che da dirlo e non succederà niente lo stesso. Sei libero di dire quello che vuoi.

Se tu e i tuoi genitori deciderete di partecipare a questo progetto **non dovrai sottoporerti a nessun esame speciale, non dovrai fare esami in più né venire in ospedale più spesso del solito.**

Se deciderai di partecipare potrai firmare questo foglio, se lo vuoi, e quando andrai a trovare il dottore le informazioni che ti riguardano saranno raccolte in un computer.

Modulo di assenso per i bambini di età compresa fra 8 e 12 anni

<input type="checkbox"/>	Ho letto il Foglio informativo per i bambini di età compresa fra 8 e 12 anni per partecipare a questo progetto, o qualcuno me lo ha letto. Ho fatto delle domande al dottore, alla mamma o al papà e ho capito le risposte.
<input type="checkbox"/>	Ho capito che non devo per forza entrare a far parte del progetto ,se non voglio, e che continuerò a vedere il mio dottore come al solito.
<input type="checkbox"/>	Ho capito che sono libero di uscire dal progetto in qualsiasi momento e che continuerò a vedere il mio dottore come al solito.
<input type="checkbox"/>	So che il dottore utilizzerà le informazioni mediche che mi riguardano per confrontarle con quelle di altri bambini, che come me hanno la celiachia, e so che manterrà la

	segretezza sul mio nome. Questo mi sta bene.
<input type="checkbox"/>	Accetto di far parte del progetto.

Firma e scrivi il tuo nome e la data qui sotto:

NOME DEL PAZIENTE

DATA

FIRMA

Per il medico:

<input type="checkbox"/>	Il bambino è in grado di leggere e comprendere il modulo di assenso e ha firmato questo documento con il quale acconsente a partecipare allo studio.
<input type="checkbox"/>	Il bambino non è in grado di leggere il modulo di assenso ma le informazioni in esso contenute gli sono state spiegate oralmente. Il bambino ha apposto la sua firma nello spazio soprastante, come prova del suo assenso a partecipare a questo studio.

NOME DEL PAZIENTE

DATA

FIRMA

Una volta datato e firmato: una copia viene consegnata al paziente e una copia al medico curante. L'originale dovrà essere custodito nella documentazione medica.

3. FOGLIO INFORMATIVO DESTINATO AI RAGAZZI E AGLI ADOLESCENTI DA 13 A 18 ANNI

Progetto CELIACHIA

Il medico ti ha chiesto di far parte di questo progetto perché stai seguendo una dieta particolare, ovvero una dieta priva di glutine. Il medico ha parlato anche con i tuoi genitori (i tuoi tutori/le persone che si prendono cura di te) riguardo alla possibilità di far parte di questo progetto.

Il progetto prevede la raccolta e l'analisi di informazioni cliniche provenienti da una grande quantità di pazienti che seguono lo stesso tipo di dieta.

Prima di dare il tuo consenso alla partecipazione a questo progetto è necessario che tu conosca precisamente in cosa consiste, in modo da poter prendere una decisione informata.

Le domande e le risposte che leggerai in questo foglio hanno proprio questo scopo e servono ad aiutarti a scoprire tutto quello che vuoi sapere.

E' importante che tu legga questo foglio informativo per il paziente. Fai pure tutte le domande che vuoi al tuo medico o ai tuoi genitori.

Prima di prendere una decisione potrai portare con te una copia di questo foglio informativo che riguarda la partecipazione al progetto per pensarci un po' su. Potrai anche discutere della partecipazione al progetto con i tuoi familiari, i tuoi amici e/o il medico di famiglia prima di prendere una decisione.

Se accetterai di partecipare al progetto, potrai firmare il modulo di assenso allegato a questo documento. I tuoi genitori dovranno firmare un modulo di consenso informato a parte, per confermare la tua partecipazione.

La decisione di partecipare o meno spetta completamente a te. Se non intendi far parte di questo progetto, basta che tu dica no e non dovrai dare nessuna spiegazione. Questo non influirà in alcun modo sul trattamento che stai seguendo per la celiachia e continuerai a vedere il tuo medico come al solito.

Ti ringraziamo per il tempo che dedicherai alla lettura di questo documento.

1. Perché mi è stato chiesto di partecipare?

Hai una malattia chiamata celiachia, per questo motivo segui rigorosamente una dieta priva di glutine ovvero priva di tutti gli alimenti che derivano da grano, orzo e segale.

Il medico ha chiesto a te (e ai tuoi genitori) se sei disposto a partecipare a questo progetto per raccogliere informazioni cliniche riguardanti i pazienti che seguono questo regime dietetico.

2. Qual è lo scopo di questo progetto?

Il tuo medico raccoglierà le informazioni cliniche che ti riguardano per confrontarle con quelle di altri pazienti, che come te hanno la celiachia.

L'obiettivo del progetto consiste nel valutare lo stato nutrizionale dei pazienti con malattia celiaca, dopo un anno di dieta priva di glutine seguita rigorosamente, in due popolazioni (italiana e israeliana) con abitudini alimentari differenti.

3. Cosa mi accadrà se parteciperò al progetto?

Se acconsentirai a partecipare a questo progetto, il medico prenderà nota delle seguenti informazioni cliniche sul tuo conto:

- anamnesi personale (notizie riguardanti il tuo stato di salute presente e passato)
- dati anagrafici (età, sesso) e dati relativi alla crescita (peso, altezza, pressione arteriosa, circonferenze corporee, pliche cutanee)
- informazioni sulla predisposizione genetica alla celiachia
- risultati delle analisi cliniche di laboratorio
- informazioni sull'aderenza alla dieta priva di glutine
- informazioni sulle tue abitudini alimentari

4. Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione a questo progetto?

La partecipazione al progetto non comporta per te rischi aggiuntivi, in quanto il medico non fa altro che raccogliere semplicemente delle informazioni cliniche già esistenti. Il medico non ti prescriverà ulteriori esami e non sono previste visite aggiuntive solo perché hai deciso di partecipare al progetto.

5. Quali sono i potenziali benefici derivanti dalla partecipazione a questo progetto?

La partecipazione al progetto non ti porterà alcun beneficio di tipo personale. Tuttavia, le informazioni che verranno raccolte potranno servire per altri pazienti che seguiranno una dieta priva di glutine in futuro.

6. Riceverò qualche compenso per la mia partecipazione a questo progetto?

No, non riceverai alcun compenso per la partecipazione al progetto

7. La mia partecipazione al progetto sarà mantenuta riservata?

Tutte le informazioni cliniche che ti riguardano saranno riservate e saranno contrassegnate da un numero personale/univoco e specifico allo scopo di mantenere la tua identità riservata.

Se i risultati di questo progetto saranno presentati in occasione di convegni o pubblicati su riviste mediche, il tuo nome rimarrà assolutamente segreto.

Personale a cui rivolgersi per ulteriori informazioni

Se hai domande da fare su questo progetto, prima o dopo l'adesione, puoi metterti in contatto con il tuo medico, che sarà lieto di rispondere alle tue domande.

Modulo di assenso destinato ai ragazzi e agli adolescenti da 13 a 18 anni

<input type="checkbox"/>	Dichiaro di avere letto e compreso il Foglio informativo destinato ai ragazzi e agli adolescenti da 13 a 17 anni per il progetto sopra menzionato
<input type="checkbox"/>	Dichiaro di avere avuto la possibilità di riflettere su queste informazioni e chiedere spiegazioni al medico o ai miei genitori. Ho compreso le risposte date alle mie domande.
<input type="checkbox"/>	Prendo atto che la decisione riguardo a questa partecipazione dipende da me e che sono libero di ritirarmi in qualsiasi momento, senza dover dare delle spiegazioni. Continuerò a vedere il mio medico come al solito.
<input type="checkbox"/>	So che il medico utilizzerà le informazioni cliniche che mi riguardano per confrontarle con quelle di altri pazienti, che come me hanno la celiachia, e so che manterrà la riservatezza sul mio nome. Questo mi sta bene.
<input type="checkbox"/>	Accetto di far parte del progetto sopra menzionato.

Firma e scrivi il tuo nome e la data qui sotto:

_____	_____	_____
NOME DEL PAZIENTE	DATA	FIRMA
_____	_____	_____
NOME DELLO SPERIMENTATORE	DATA	FIRMA

Una volta datato e firmato: una copia viene consegnata al paziente e una copia al medico curante. L'originale dovrà essere custodito nella documentazione medica.

4. FOGLIO INFORMATIVO PER I GENITORI DEI BAMBINI E DEI RAGAZZI CHE PARTECIPANO ALLO STUDIO

Progetto CELIACHIA

Gentili Genitori,

desidero fornirVi alcune informazioni sul Progetto Celiachia che si svolge presso la Clinica Pediatrica dell'Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano.

Il Vostro bambino è affetto da malattia celiaca. La malattia celiaca è caratterizzata da un danno della mucosa intestinale che è provocato e mantenuto dall'ingestione protratta di glutine in soggetti geneticamente predisposti. Per tale motivo il Vostro bambino deve seguire una dieta priva di glutine.

Numerosi studi vengono condotti in tutto il mondo per migliorare il trattamento dietetico della malattia celiaca e per migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti da tale patologia. Poiché è noto dalla letteratura internazionale che alcune patologie dell'adulto (in particolare le malattie cardiovascolari) trovano le loro radici nell'infanzia, grande attenzione viene posta sull'adeguatezza nutrizionale di tale dieta e sul riconoscimento di fattori di rischio precoci (ad es. obesità e dislipidemia) che potrebbero derivare da un comportamento nutrizionale poco adeguato. I dati riguardanti l'effetto della dieta priva di glutine sul peso e sul profilo lipidico presenti in letteratura risultano ancora controversi, inoltre la relazione tra l'intake di micro e macro-nutrienti, l'adiposità e il rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da celiachia è stata raramente oggetto di studio.

Per tale motivo il nostro obiettivo consiste nel condurre uno studio multicentrico che abbia lo scopo di valutare in maniera completa il profilo nutrizionale del Vostro bambino e di correggere eventuali deficit o squilibri, che possano influire sulla salute del soggetto a lungo termine. Inoltre, dal momento che la dieta priva di glutine risulta ad oggi l'unica terapia della malattia celiaca, è nostra intenzione mettere a confronto il processo di integrazione di tale dieta nelle abitudini nutrizionali in uso in paesi con tradizioni diverse e mettere in luce l'impatto dei differenti approcci dietetici sullo stato nutrizionale e sul profilo di rischio cardiovascolare nei soggetti con celiachia.

Se lei accetta di prendere parte a tale studio il Suo bambino verrà sottoposto a:

- Valutazione della crescita, che consisterà nella rilevazioni di peso e altezza, nella misurazione delle circonferenze corporee (braccio, vita) e delle pliche cutanee (bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e soprailiaca); valutazione delle condizioni cliniche generali del bambino mediante visita pediatrica e rilevazione della pressione arteriosa;
- Rilevazione delle abitudini nutrizionali che consisterà nella compilazione da parte del genitore di un diario nutrizionale di tre giorni (compreso un giorno festivo);
- Prelievo ematico per una valutazione metabolico-nutrizionale completa:
 - Esame emocromocitometrico
 - Indici infiammatori
 - Glicemia, insulinemia, Hb glicata
 - Profilo lipidico (trigliceridi, colesterolo totale, HDL ed LDL)
 - Indici nutrizionali (elettroliti, vitamine e oligoelementi)
 - Livelli di apolipoproteina A e B
 - Funzionalità epatica (AST, ALT, γ -GT)
 - Anticorpi anti- transglutaminasi (Ab anti-tTG)

Il volume totale di sangue necessario sarà di circa 10 ml e le analisi verranno eseguite presso il laboratorio locale

- Bioimpedenzometria elettrica (BIA) per l'analisi della composizione corporea
- MOC lombare per mineralizzazione ossea
- Valutazione dell'attività fisica mediante "questionario dell'attività fisica"

Tutti i dati ricavati da tali analisi verranno confrontati con gli stessi valori rilevati prima della diagnosi di malattia celiaca che verranno ricavati dalle cartelle dei Vostri bambini. I risultati delle analisi verranno messi a disposizione del genitore.

Si sottolinea che tali indagini rientrano nel normale percorso di follow up del paziente con celiachia e che le metodiche applicate in queste valutazioni, eseguite secondo tecniche standard, non saranno né invasive né dolorose.

I risultati saranno messi in relazione tra loro, naturalmente dopo che tali dati saranno stati resi anonimi. Le informazioni ottenute saranno utilizzate solo per gli scopi scientifici connessi alla ricerca in oggetto e solo dai ricercatori in essa ufficialmente coinvolti. Tutto il materiale rimanente di ogni campione verrà distrutto dopo la fine dello studio.

Tutti i risultati ottenuti dalle valutazioni, così come ogni altro atto medico, sono da considerarsi strettamente riservati e sottoposti al vincolo del segreto professionale (“Legge della privacy” n°196/2003). La partecipazione allo studio è volontaria con la possibilità di ritiro dallo studio in qualsiasi momento. In tal caso i dati e il materiale, sino a quel momento raccolti, verranno distrutti.

Consenso informato

DICHIARO di aver ben compreso tutte le informazioni relative alla presente indagine clinica e di avere avuto risposte a tutte le domande poste. Accetto di far partecipare il mio bambino/a all’indagine, sapendo che tale partecipazione è volontaria e che posso ritirarla in qualsiasi momento.

Acconsento al trattamento dei dati personali nell’ambito dello studio, nel rispetto dell’anonimato e della riservatezza (L.n°676/1996).

COGNOME E NOME DEL BAMBINO _____

FIRMA DEL GENITORE/TUTORE _____

FIRMA DEL GENITORE/TUTORE _____

Sono necessarie le firme dei due genitori o del solo tutore legale riconosciuto

Dichiaro di aver fornito ai genitori risposte adeguate alle loro domande e ritengo, in coscienza, che siano state comprese.

FIRMA DEL MEDICO _____

DATA _____

BIBLIOGRAFIA

- Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105:1243-1252
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208
- Arslan N, Esen I, Demircioglu F, et al. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *J Paediatr Child Health* 2009; 45(5):317-318
- Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:937-939
- Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998; 102:E29
- Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in Pediatrics* 2008; 55:349-365
- Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36:93-108
- Beaglehole R. Cardiovascular diseases in developing countries, an epidemic that can be prevented. *BMJ* 1992, 305:1170-1171
- Beninati S, Piacentini M. The transglutaminase family: an overview: minireview article. *Amino Acids* 2004; 26:367-372
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early developments of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1650-1656
- Berti C, Riso P, Monti LD, et al. In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. *Eur J Nutr* 2004; 43(4):198-204
- Bodé S, Gudmand-Høyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:54-60
- Bonow RO, Eckel RH. Diet, obesity and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:2057-2058
- Brar P, Kwon GY, Holleran S, et al. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med* 2006; 119(9):786-790
- Cairella G, Menghetti E, Scanu A, et al. Elevated blood pressure in adolescents from Rome, Italy. Nutritional risk factors and physical activity. *Ann Ig* 2007;19(3):203

- Capristo E, Malandrino N, Farnetti S, et al. Increased Serum High-density Lipoprotein-Cholesterol Concentration in Celiac Disease After Gluten-free Diet Treatment Correlates With Body Fat Stores. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(10):946-949
- Casado de Frias E. Obesity in children. Current concerns. *An R Acad Nac Med* 2006; 123(2):349-362
- Cárdenas Villarreal VM, Rizo-Baeza MM, Cortés Castell E. Obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Rev Enferm* 2009; 32(3):186-192
- Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35:37-55
- Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, et al. The pathogenesis of celiac disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26:421-458
- Cheng J, Brar PS, Lee AR, et al. Body Mass Index in Celiac Disease: Beneficial Effect of a Gluten-free Diet. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:267-271
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243
- Cook S, Weitzman A, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(8):821–827
- Cronin CC, Shanahan F. Exploring the iceberg – the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:518-520
- Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4(1):53–62
- Czaja-Bulsa G, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, et al. Obesity in an 18-year-old boy with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:226
- D'Archivio M, Silano M, Fagnani C, et al. Clinical evolution of celiac disease in Italy 1982-2002. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:877-879
- Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208
- Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, et al. Definition of Metabolic Syndrome: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4(3):185-197
- Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, et al. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension* 1995; 26:764-770
- De Fronzo RA, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55:845-855

- Dennison BA, Jenkins PL, Pearson TA. Challenges to implementing the current pediatrics cholesterol screening guidelines into practice. *Pediatrics* 1994; 94(3):296-302
- Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 2003; 19(1):9-18
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373:1480-1493
- Dicke WK, Weijers HA, Van De Kanmer JH. Celiac disease II: the presence in wheat of a factor having deleterious effects in cases of celiac disease. *Acta paediatr* 1953; 42:34-42
- Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index in coeliac disease. *BMJ* 1998; 317:1290
- Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2356–2359
- Dietz WH. Adiposity rebound: reality or epiphenomenon? *Lancet* 2000; 356:2027-2028
- Derinoz O, Tumer L, Hasanoglu A, et al. Cholesterol screening in school children: is family history reliable to choose the ones to screen? *Acta Paediatrica* 2007; 96:1794-1798
- Dorosty AR, Emmet PM, Cowin IS, Reilly JJ, and the ALSPAC Study Team. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics* 2000; 105:1115-1118
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001, 322:949-953
- Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:54-60
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486–2497
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-188
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and ‘not at-risk’ groups on the united States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-292
- Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Essential Hypertension: an insulin-resistance state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:S18-25

- Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155(2):200-207
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):5-56
- Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576
- Fric P, Gabrovska D, Nevoral J. Celiac disease, gluten-free diet and oats. *Nutr Rev* 2011; 69:107-115
- Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48:903-908
- Fuiano N, Luciano A, Pilotto L, et al. Overweight and hypertension: longitudinal study in school-aged children. *Minerva Pediatr* 2006; 58(5):451-459
- Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:555-560
- Gee S. On the celiac affection. *St Bartholomew Hosp Resp* 1888; 24:17-20
- Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, et al. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *J Hypertens* 2005; 23(3):493-497
- Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al. Dietary recommendations for children and adolescents. A guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 112(13):2061-2075
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1344S-1352S
- Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50:624-628
- Green PH. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128(suppl 1):S74-78
- Griffin TC, Christoffel KK, Binns HJ, et al. Family History Evaluation as a Predictive Screen for Childhood Hypercholesterolemia. Pediatrics Practice Research Group. *Pediatrics* 1989; 84(2):365-373

- Guo SS, Huang C, Demerath E, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes* 2000; 24:1628-1635
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109:412-421
- Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:315-330
- Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1333-1339
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291:2874-2850
- Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998; 27(6):879–890
- Hopman EGD, le Cessie S, von Blomberg BME, et al. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(1):102-108
- Hotamisligil GS, Shagill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of TNF- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91
- Hotamisligil GS, et al. Increased adipose tissue expression of TNF- α in human obesity and insuline resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2409-2415
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for the Diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-160
- Jadresin O, Misak Z, Sanja K, et al. Compliance with gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:344-348
- Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender. *Circulation* 2006; 114:1056-1062
- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007; 117:41-49
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64:469-477

- Kelder SH, Peryy CL, Klepp KI, et al. Longitudinal tracking of adolescent smoking, physical activity and food choice behaviors. *Am J Public Health* 1994; 84:1121-1126
- Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, et al. Is Family History of Premature Cardiovascular Diseases Appropriate for Detection of Dyslipidemic Children in Population-Based Preventive Medicine Programs? CASPIAN Study. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:729-736
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek E, Yazici C. Homeostasis model assesment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): e500-3
- Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with celiac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the Nritish general population. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:1333-1342
- Kirk S, Zeller M, Claytor R, et al. The relationship of health outcomes to improvement in BMI in children and adolescents. *Obes Res* 2005; 13(5):876–882
- Kuczmariski RJ, Ogden CL, GrummerStrawan LM, et al. CDC Growth Charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2000. URL: www.cdc.gov/growthcharts
- Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S121-S127
- Lewis NR, Sanders DS, Logan RF, et al. Cholesterol profile in people with newly diagnosed coeliac disease: a comparison with the general population and changes following treatment. *Br J Nutr* 2009; 102(4):509-513
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2012; Feb 16 [Epub ahead of print]
- Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357:505-508
- Maffei C, Banzato C, Talamini G. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152(2):207-213
- Maffei C, Talamini G, Tatò L. Influence of diet, physical activity and parent's obesity on children's adiposity: a four-years longitudinal study. *Int J Obes* 1998; 22:758-64

- Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31:111-114
- McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115(14):1948-1967
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(1):95–106
- Meresse B, Ripoche J, Heyman M, et al. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009; 2:8-23
- Montani JP, et al. Multiple mechanisms involved in obesity-induced Hypertension. *Heart, Lung and Circulation* 2003; 12:84-93
- Montgomery AM, Goka AK, Kumar PJ, et al. Low gluten diet in the treatment of adult celiac disease: effect on jejunal morphology and serum antiglutin antibodies. *Gut* 1988; 29:1564-1568
- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29:1316-1326
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. Coeliac EU Cluster, project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42:587-595
- Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314(3):138-144
- Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Kieleyka L, Berenson GS. Utility of childhood glucose homeostasis variables in predicting adult diabetes and related cardiometabolic risk factors. *Diabetes Care* 2010; 33(3):670-5
- Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, et al. Study group of Gastroenterological Pathology of the German Society of Pathology. Recommendations for celiac disease/sprue diagnosis. *Z Gastroenterol* 2001; 39(2):157-166

- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132(6):2087-2102
- Oso O, Fraser NC. A boy with coeliac disease and obesity. *Acta Paediatrica* 2006; 95(5):618-619
- Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD001872
- “Relazione annuale al Parlamento sulla Celiachia anno 2010”. Ministero del Lavoro, della Salute delle Politiche Sociali. (www.ministerosalute.it/speciali)
- Rifai N, Neufeld E, Ahlstrom P, et al. Failure of current guidelines for cholesterol screening in urban African-American adolescents. *Pediatrics* 1996; 98(3 pt1):383-388
- Roden M, Price TB, Perseghin G. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97:2859-2865
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:573-578
- Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010; 2:16-34
- Scaglioni S, Agostoni C, De Notaris R, et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:777-781
- Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem* 2009; 16:1489-1498
- Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1939-1642
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:647-655
- Sollid LM, Lie BA. Coeliac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:843-851
- Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40:441-447
- Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependence vasodilatation. *J Clin Invest* 1997; 100:1230-1239
- Stout RW. Insulin and atheroma – an update. *Lancet* 1987; 1:1077-1079

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-4321
- Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? *J Am Dietetic Assoc* 1999; 99:858-862
- Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Dietetic Assoc* 2000; 100:1389-1396
- Thompson T, Dennis M, Higgins LA, et al. Gluten-free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005; 18:163-169
- Timóteo A, Santos R, Lima S, et al. Does the new International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome improve prediction of coronary artery disease and carotid intima-media thickening? *Rev Port Cardiol* 2009; 28(2):173-181
- Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 2006; 116:2226-2236
- Trier J. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325:1709-1719
- Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:16799-16804
- US Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in children: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics* 2007; 120:e215-e219
- Van Heel DA, West J. Recent advances in celiac disease. *Gut* 2006; 55:1037-1046
- Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96:3423-3429
- Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *JPGN* 2010; 51:295-297
- Webber LS, Osganian V, Luepker RV, et al. Cardiovascular risk factor among third grade children in four regions of the United States. The CATCH Study: Child and Adolescent trial for Cardiovascular Health. *Am J Epidemiol* 1995; 141(5):428-439
- Wei L, Spiers E, Reynolds N, et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(6):514-519

- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2362–2374
- West J, Logan RF, Card TR, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:73–79
- West J, Logan RF, Hill PG, et al. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:59-62