



# Università di Genova

## Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

### Tesi di Laurea

Clinica Gastroenterologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità  
Mediche (DiMI)

**“Oltre il Gluten-Free: Impatto di una dieta basata su  
alimenti non ultra-processati nel paziente celiaco”**

**Relatore**

Prof.ssa Elisa Marabotto

**Candidata**

Greta Roncoroni

**Correlatore**

Dott. Andrea Pasta

**Matricola**

5101889

*Anno accademico 2025/2026*

# ABSTRACT

**Introduzione:** La dieta priva di glutine (GFD), cardine del trattamento della celiachia, include spesso molti alimenti ultra-processati (UPF), con possibile impatto sulla qualità nutrizionale.

**Obiettivo:** Valutare gli effetti di un intervento nutrizionale volto a ridurre gli UPF e promuovere un modello mediterraneo naturalmente privo di glutine in pazienti celiaci.

**Materiali e metodi:** Dieci pazienti celiaci sono stati valutati al basale e dopo 12 settimane di intervento. Sono stati raccolti dati ematochimici, antropometrici, bioimpedenziometrici e dietetici (classificazione NOVA e punteggio MEDI-LITE). La permeabilità gastrointestinale è stata valutata tramite test multi-zucchero.

**Risultati:** Il campione (4 uomini, 6 donne; età mediana 36.5 anni, IQR 26–56) ha mostrato una riduzione del consumo di UPF da 1114.9 a 466.2 g/settimana ( $p=0.007$ ), con calo della quota percentuale dal 15.5% al 5.9% ( $p=0.005$ ). Il punteggio MEDI-LITE è aumentato da 9.5 a 13 ( $p=0.005$ ). Gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi si sono ridotti da 1.3 a 1.2 U/mL ( $p=0.011$ ). Si è osservato un incremento di emoglobina (133 vs 137.5 g/L;  $p=0.041$ ), ferritina (36.5 vs 45.5 ng/mL;  $p=0.021$ ) e 25(OH)D (17.95 vs 30.0 ng/mL;  $p=0.005$ ), e un calo del colesterolo LDL-C (119.8 vs 99.9 mg/dL;  $p=0.044$ ). Peso e BMI sono rimasti stabili, mentre l'angolo di fase è aumentato da  $5.7^\circ$  a  $6.15^\circ$  ( $p=0.016$ ). La permeabilità intestinale ha mostrato una riduzione del saccarosio (0.1270% vs 0.1028%;  $p=0.020$ ) e dei pazienti fuori range per saccarosio (3/10 vs 0/10), lattulosio (4/10 vs 2/10) e sucralosio (8/10 vs 3/10). Il rapporto lattulosio/mannitolo è rimasto nella norma.

**Conclusioni:** Una GFD basata su alimenti meno processati e aderente alla dieta mediterranea migliora la qualità dietetica e molteplici parametri nutrizionali, cardiometabolici, di composizione corporea e di permeabilità gastrointestinale, evidenziando l'importanza di monitorare la qualità globale della dieta nel follow-up del paziente celiaco.

## Indice

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
1.1 Definizione di Celiachia .....	5
1.2 Epidemiologia.....	6
1.3 Eziopatogenesi.....	7
1.3.1 Genetica .....	7
1.3.2 Il Glutine.....	8
1.3.3 I fattori ambientali.....	9
1.3.4 Patogenesi .....	10
1.4 Clinica .....	12
1.4.1 Forma intestinale .....	13
1.4.2 Forma extraintestinale .....	13
1.4.3 Forma silente .....	17
1.4.4 Forma potenziale .....	18
1.4.5 Forma refrattaria.....	19
1.5 Diagnosi e incertezza diagnostica .....	20
1.5.1 Indicazioni e criteri per lo screening diagnostico .....	20
1.5.2 Iter diagnostico.....	20
1.5.3 Diagnostica sierologica .....	21
1.5.4 Diagnostica istologica .....	23
1.5.5 Classificazione istologica (Marsh-Oberhuber).....	24
1.5.6 Diagnosi in pediatria.....	26
1.5.7 Diagnosi differenziale .....	27
1.6 Possibili complicanze .....	29
1.6.1 Complicanze metaboliche e nutrizionali.....	30
1.6.2 Complicanze extraintestinali e sistemiche .....	30
1.6.3 Complicanze rare.....	32
1.7 Terapia .....	33
1.7.1 Efficacia e limiti della dieta priva di glutine .....	34
1.7.2 Follow-up e aderenza alla dieta priva di glutine.....	35
1.7.3 Nuove frontiere .....	36
1.8 Alimenti ultraprocesati.....	37
1.8.1 La classificazione NOVA.....	38
1.8.2 UPF e malattia celiaca .....	40
<b>2. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>43</b>
2.1 Disegno dello studio.....	43
2.2 Definizione del campione.....	44
Criteri di inclusione .....	44

<b>Criteri di esclusione</b> .....	44
<b>2.3 Raccolta dei dati</b> .....	<b>45</b>
<b>2.3.1 I questionari</b> .....	45
<b>2.3.2 Esame bioimpedenziometrico</b> .....	46
<b>2.3.3 Esami di laboratorio</b> .....	47
<b>2.4 Analisi statistica</b> .....	<b>48</b>
<b>3. RISULTATI</b> .....	<b>49</b>
<b>3.1 Parametri ematochimici e sierologici</b> .....	<b>49</b>
<b>3.2 Parametri antropometrici e bioimpedenziometrici</b> .....	<b>51</b>
<b>3.3 Abitudini alimentari, NOVA e dieta mediterranea</b> .....	<b>53</b>
<b>3.4 Permeabilità intestinale</b> .....	<b>56</b>
<b>4 DISCUSSIONE</b> .....	<b>59</b>
<b>4.1 Interpretazione generale dei risultati</b> .....	<b>59</b>
<b>4.2 Limiti e punti di forza dello studio</b> .....	<b>66</b>
<b>4.3 Prospettive future</b> .....	<b>67</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>69</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Definizione di Celiachia

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica immunomediata che colpisce l'intestino tenue e si manifesta a seguito dell'ingestione di glutine da parte di soggetti geneticamente predisposti. Sebbene la descrizione della manifestazione clinica sia presente in letteratura sin dal secolo scorso, il collegamento tra l'assunzione di glutine e la manifestazione della malattia celiaca è stato stabilito relativamente di recente. Il merito deve essere attribuito al pediatra olandese Willem-Karel Dicke che, a metà degli anni '40, identificò nella frazione proteica presente nel grano la vera responsabile della manifestazione della sintomatologia. Il primo consenso internazionale sul tema della definizione di malattia si ebbe nel 1970 con la pubblicazione sul giornale *Acta Paediatrica* dei cosiddetti "Criteri di Interlaken". In tale contesto la malattia celiaca venne definita come una condizione permanente di intolleranza al glutine, caratterizzata da atrofia della mucosa intestinale reversibile con una dieta priva di glutine (GFD), con ricomparsa delle alterazioni mucosali in seguito a una nuova esposizione al glutine. La definizione della MC si è via via modificata nel corso degli anni. Oggi, infatti, la comunità scientifica ritiene che la celiachia non debba più essere vista come un'entità a sé, bensì come un insieme di disturbi legati all'ingestione del glutine, espressione di una complessa relazione tra predisposizione genetica e alterata attivazione immunitaria. (1,2)

## 1.2 Epidemiologia

Una volta era ritenuta una patologia tipicamente caucasica, ma è stato riconosciuto, nel corso del tempo, che la malattia celiaca è molto più diffusa di quanto inizialmente ipotizzato. Si tratta di una patologia che interessa aree geografiche eterogenee come Nord e Sud America, Asia, Africa, e Oceania. Secondo stime globali, la sieroprevalenza della malattia è intorno al 1,4%, mentre la prevalenza confermata da esami bioptici è del 0,7%. Per quanto riguarda l'incidenza della malattia celiaca, è da rilevare una maggioranza femminile rispetto al sesso maschile. Si stima che la malattia interessi circa 2 femmine per ogni maschio (17,4 contro 7,8 casi per 100.000 anni-persona). (3,4)

La malattia può insorgere in qualsiasi fase della vita. Sebbene sia stata tradizionalmente considerata patognomonica della fase pediatrica della vita, in recenti anni la sua diagnosi è divenuta sempre più frequente in età adulta e talvolta anche in quella anziana. Un quinto dei nuovi casi di malattia è infatti diagnosticato in pazienti con un'età superiore ai sessant'anni. (4,5)

La distribuzione della celiachia nella popolazione generale non è uniforme, ma mostra una concentrazione significativa in specifici gruppi a rischio. La componente genetica riveste un ruolo determinante: tra i parenti di primo grado di un individuo affetto, il rischio di sviluppare la patologia è stimato intorno al 10–15%. A questo si aggiunge quanto evidenziato dalla letteratura scientifica, che documenta una forte associazione tra la celiachia e alcune condizioni sistemiche. In particolare, si segnalano la sindrome di Down, il diabete mellito di tipo 1 e il deficit selettivo di IgA. In questi soggetti, il rischio di sviluppare la patologia

risulta significativamente aumentato e richiede l'adozione di programmi di screening mirati. (2,4)

L'aumento dei casi osservato negli ultimi trent'anni non sembra essere attribuibile esclusivamente al miglioramento delle strategie diagnostiche. Se, da un lato, l'aumentata sensibilità dei test sierologici e l'aumentata consapevolezza clinica hanno contribuito all'identificazione di casi prima misconosciuti, dall'altro, sembra inoltre emergere un effettivo cambiamento nei fattori di esposizione ambientale. La globalizzazione delle abitudini alimentari e l'aumento del consumo di prodotti industriali con alto contenuto di glutine hanno determinato una significativa modifica del carico antigenico nella popolazione.

Parallelamente, la ricerca ha evidenziato il ruolo rilevante di specifici fattori ambientali precoci, tra cui la composizione del microbiota intestinale, la modalità di parto, la durata dell'allattamento al seno e l'esposizione ad antibiotici in età pediatrica. Tra gli aspetti sino ad ora più solidamente attestati, sembra che uno solo sia particolarmente significativo, ossia che assumere una grande quantità di glutine nella fase iniziale della vita sia correlato ad un maggior rischio di sviluppo della malattia in soggetti geneticamente predisposti. (3,6,7)

## **1.3 Eziopatogenesi**

### **1.3.1 Genetica**

La predisposizione genetica è un presupposto essenziale per lo sviluppo della celiachia. Il fattore genetico più rilevante è rappresentato dalla famiglia di geni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC), cioè dagli allotipi HLA DQ2 e HLA DQ8, che sono responsabili del 35% del rischio genetico totale.

Oltre il 90% degli affetti esprime l'eterodimero HLA-DQ2, il resto della popolazione malata esprime invece HLA-DQ8. Non è, però, solo l'espressione di questi assetti che determina la patologia. Se infatti circa il 30% della popolazione è portatore di HLA-DQ2 o DQ8, solo una minoranza di essa, circa l'1-3%, sviluppa la patologia.

Pertanto, la predisposizione genetica rappresenta una condizione necessaria ma non sufficiente, la cui espressione si realizza solo in presenza di ulteriori fattori genetici e ambientali.

In termini di meccanismo d'azione, le molecole HLA-DQ2 e HLA-DQ8, espresse sulla superficie della cellula presentante l'antigene, legano i peptidi derivanti dalla digestione del glutine e li presentano ai linfociti T CD4+ della mucosa intestinale. Questo processo rappresenta l'evento scatenante che dà inizio alla risposta immunitaria adattativa con l'attivazione linfocitaria e produzione di citochine pro-infiammatorie responsabili dei danni alla mucosa. (2,5)

### **1.3.2 Il Glutine**

Il glutine è la principale frazione proteica di riserva dell'endosperma dei cereali. In base alla classificazione tradizionale di Osborne, le proteine dei cereali possono essere suddivise, in base alla loro solubilità, in albumine (solubili in acqua), globuline (solubili in soluzione salina), e nella frazione del glutine, composta a sua volta dalle gliadine e dalle glutenine.

Le gliadine sono solubili in etanolo, mentre le glutenine sono insolubili in acqua e in soluzioni saline neutre. Insieme, questi composti forniscono all'impasto le sue proprietà tecnologiche, in particolare viscoelasticità e capacità di trattenere l'anidride carbonica durante la lievitazione. Da un punto di vista patogenetico, la

più interessante è la componente delle prolamine che assume diversi nomi a seconda del tipo di cereale, ovvero gliadine nel frumento, secaline nella segale e ordeine nell'orzo. Tra queste, la più indagata è la gliadina per la sua marcata eterogeneità molecolare.

È stato dimostrato che il glutine contiene numerosi peptidi in grado di interagire con la mucosa intestinale attraverso meccanismi diversi. Alcuni di essi sono definiti "tossici" per la loro capacità di indurre un danno mucosale diretto, evidenziabile sia in colture biotiche della mucosa duodenale sia in vivo. Altri, definiti "immunogenici," risultano invece in grado di attivare selettivamente dei cloni di linfociti T HLA-DQ2 o DQ8 dalla mucosa digiunale o dal sangue periferico dei pazienti celiaci. (2,8)

### **1.3.3 I fattori ambientali**

Nonostante il glutine rappresenti il principale fattore ambientale coinvolto, la sua sola presenza di per sé non è sufficiente a spiegare l'eziopatogenesi della malattia. A supporto di ciò, sono emerse evidenze cliniche ed epidemiologiche che suggeriscono come anche altri fattori esogeni possano modulare la suscettibilità individuale. Tra questi, assumono rilievo le abitudini alimentari in età infantile, anche in relazione alle tempistiche e modalità di allattamento. Inoltre, le infezioni ricorrenti e le alterazioni della composizione del microbiota intestinale sembrano agire come co-fattori del complesso equilibrio tra tolleranza immunitaria e sviluppo di danno alla mucosa dell'intestino. (6,7)

Un concetto frequentemente preso in considerazione è quello della cosiddetta "ipotesi igienica". Secondo tale teoria, il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e la ridotta esposizione in età pediatrica ad agenti infettivi nei paesi

industrializzati avrebbero alterato i meccanismi di maturazione del sistema immunitario.

Questi cambiamenti ambientali hanno conseguenze anche sulla biodiversità del microbiota intestinale, che risulta meno vario rispetto a quello delle generazioni precedenti. Tale evoluzione potrebbe alterare i meccanismi di tolleranza immunitaria e potrebbe essere responsabile di risposte aberranti agli antigeni alimentari e dell'incremento del rischio di sviluppare patologie immuno-mediate, come la malattia celiaca. (7)

### **1.3.4 Patogenesi**

Il fulcro del processo infiammatorio nella celiachia è rappresentato da una alterata risposta immunitaria adattativa nei confronti dei peptidi del glutine. Le prolamine contengono epitopi che, presentati da molecole HLA-DQ2 o HLA-DQ8, attivano i linfociti T CD4+ in misura marcata. Affinché ciò accada, è tuttavia necessario che aumenti la permeabilità intestinale. In soggetti geneticamente predisposti, il contatto tra la gliadina e l'epitelio intestinale determina una maggior lassità delle tight junctions, strutture fondamentali per l'integrità della barriera intestinale. Ciò è strettamente correlato con l'anomala sovraregolazione della zonulina, proteina che modula la permeabilità intestinale. Questo consente ai peptidi del glutine di penetrare attraverso l'epitelio e raggiungere la lamina propria. In questa zona interviene un passaggio fondamentale, cioè la deamidazione del glutine da parte della transglutaminasi tissutale 2 (TG2) che determina un accumulo di cariche negative che aumentano l'affinità dei peptidi con le molecole HLA-DQ2 e HLA-DQ8, facendo in modo che si vada a potenziare la loro capacità di attivare i linfociti T helper. (2,9)

Le cellule T attivate nella lamina propria rilasciano citochine pro-infiammatorie di tipo Th1 dominate dall'interferone-gamma (IFN- $\gamma$ ). In parallelo, la componente Th2 promuove l'attivazione dei linfociti B e la produzione di anticorpi anti-gliadina e anti-transglutaminasi. (2,4)

Accanto alla risposta adattativa, è fondamentale anche la risposta innata, in quanto alcuni peptidi della gliadina sono in grado di attivare direttamente l'epitelio intestinale e le cellule presentanti l'antigene. In tale contesto, l'interleuchina-15 (IL-15) riveste un ruolo fondamentale, in quanto la sua sovraespressione sulla membrana degli enterociti è in grado di indurre la presentazione di recettori tipici delle cellule Natural Killer come CD94 e NKG2D.

Sotto questa stimolazione, i linfociti intrepiteliali (IEL) assumono un fenotipo citotossico e colpiscono direttamente l'epitelio dell'intestino. Il danno è ulteriormente amplificato dall'uso di metalloproteasi e di fattori di crescita rilasciate da parte delle cellule stromali, che sono state attivate dalla tempesta citochinica. Tutto ciò porta all'appiattimento dei villi e all'iperplasia compensatoria delle cripte. L'aumento del numero dei IEL CD8+ è un segno caratteristico e un importante parametro diagnostico di malattia. (10)

Complessivamente, l'interazione della risposta immunitaria adattativa e innata determina un processo infiammatorio cronico, il cui impatto sulla struttura della mucosa duodenale è profondo. L'iperplasia delle cripte può essere considerata come una strategia di rigenerazione compensatoria, in cui è coinvolta l'aumentata attività proliferativa delle cellule staminali epiteliali. Questo meccanismo, tuttavia, non è in grado di controllare l'insulto immuno-mediato continuo. Il risultato finale è l'atrofia progressiva dei villi intestinali, con conseguente

riduzione della superficie assorbente e comparsa della sindrome da malassorbimento. (2,4)

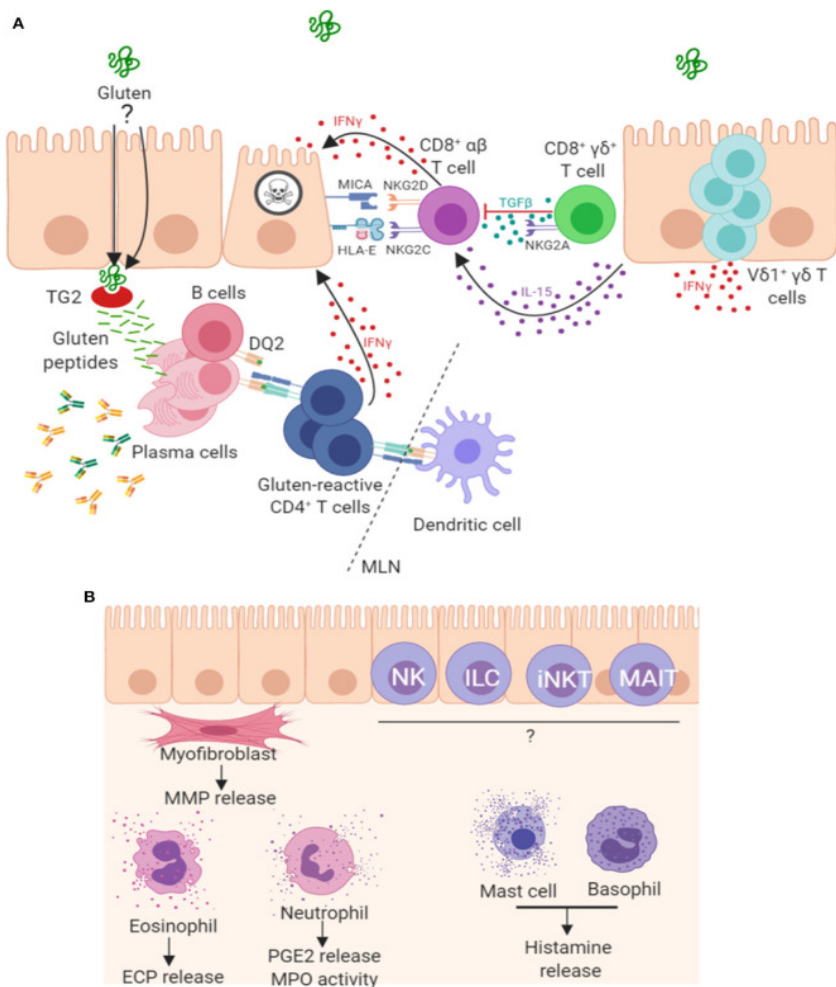


Figura 1: Meccanismi patogenetici della malattia celiaca (11)

## 1.4 Clinica

La malattia celiaca è caratterizzata da una presentazione clinica estremamente varia, che dipende dalle interazioni tra fattori genetici, durata dell'esposizione al glutine, e gravità dei danni mucosali. L'età alla diagnosi, nonché il tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi, sono fattori che influiscono in modo significativo sulla manifestazione clinica, che può andare dai più classici sintomi intestinali a quadri solamente extra intestinali. (2)

Storicamente, la classificazione di Oslo del 2011 aveva proposto una suddivisione in quattro diverse forme della malattia: classica, non classica, subclinica, potenziale e refrattaria. Tuttavia, nella pratica clinica contemporanea, quest'ultima può rivelarsi a volte riduttiva rispetto a quella che è la vera complessità del fenotipo. Pertanto, risulta più funzionale utilizzare una classificazione che tenga conto della prevalenza di manifestazioni intestinali ed extra intestinali, che possono coesistere nello stesso paziente. (4)

### **1.4.1 Forma intestinale**

Le manifestazioni gastrointestinali della malattia celiaca possono variare in base all'età del paziente. Nei soggetti pediatrici, la presentazione clinica è spesso più tipica e facilmente riconoscibile, mentre negli adulti i sintomi tendono a essere più sfumati e, in alcuni casi, si parla di forme paucisintomatiche. Nella forma propriamente intestinale, la diarrea cronica rappresenta uno dei sintomi più frequenti, osservabile in circa il 35% dei pazienti. Seguono dolore addominale (28%) e perdita di peso (22%). Tuttavia, non è raro trovare pazienti che presentano stitichezza cronica e distensione addominale (in circa il 20% dei pazienti), sintomatologia dispeptica e sintomi compatibili con una malattia da reflusso gastroesofageo. È inoltre superata l'idea che la celiachia possa accompagnarsi esclusivamente ad uno stato di malnutrizione. (12)

### **1.4.2 Forma extraintestinale**

La celiachia è una malattia immuno-mediata di natura sistemica che può manifestarsi con un vasto range di sintomi e segni extraintestinali. In una buona percentuale questi sintomi, soprattutto tra gli adulti, possono rappresentare la sola

manifestazione della malattia e possono determinare un ritardo diagnostico significativo. L'anemia sideropenica, specie se refrattaria a terapia marziale orale, può costituire un campanello d'allarme. Essa non è determinata solamente dal malassorbimento del ferro ma anche dall'infiammazione cronica sistemica che interferisce con il metabolismo marziale. Si osserva spesso anche un'anemia dovuta a carenza di acido folico e/o vitamina B12, la quale tuttavia può non presentarsi con la classica macrocitosi a causa della possibile concomitante carenza marziale, configurando quadri normocitici o misti. Dal punto di vista eziologico, mentre i folati vengono assorbiti prevalentemente nel digiuno prossimale, rendendo la loro carenza una conseguenza diretta delle lesioni tipiche della patologia celiaca, il meccanismo alla base del deficit di vitamina B12 è più complesso, dato che il suo assorbimento avviene principalmente nell'ileo distale. Per spiegare la deplezione della B12 sono stati indagati diversi fattori, tra cui un malassorbimento intestinale generalizzato, alterazioni della digestione e del legame con il fattore intrinseco, la possibile associazione con la gastrite atrofica autoimmune, condizioni quali ipocloridria, sovracrescita batterica e una più ampia compromissione funzionale della mucosa enterica.

La riduzione di queste vitamine può dare ripercussioni sistemiche, poiché la vitamina B12 agisce come cofattore essenziale per due enzimi chiave del metabolismo cellulare. Il primo è la metionina sintasi, responsabile della conversione dell'omocisteina in metionina, che permette anche di produrre il tetraidrofolato necessario alla sintesi delle basi pirimidiniche del DNA. Quando la vitamina B12 è carente, questo processo si blocca, determinando l'accumulo di omocisteina nel sangue e un rallentamento nella replicazione del DNA. Tale deficit non solo concorre alla genesi dell'anemia macrocitica, ma può provocare

alterazioni anche alle altre cellule della linea mieloide, come piastrine e granulociti neutrofili, generando quadri di pancitopenia. Il secondo meccanismo enzimatico coinvolge la metilmalonil-CoA mutasi, deputata alla conversione del metilmalonil-CoA in succinil-CoA. In assenza di B12, questa via metabolica si interrompe, causando un incremento patologico dei livelli di acido metilmalonico. L'azione tossica combinata dell'acido metilmalonico e dell'omocisteina compromette l'integrità della guaina mielinica, provocando una progressiva demielinizzazione. Ciò si traduce in perdita della propriocezione, atassia, neuropatia periferica e declino cognitivo o disturbi neuropsichiatrici, espressioni che insieme a glossite, cefalea e alterazioni gastrointestinali completano il quadro sintomatologico del deficit vitaminico. L'iperomocisteinemia è un parametro di frequente riscontro nel paziente celiaco. Essa è determinata dal deficit di vitamina B12 e folati e rappresenta un fattore di rischio per eventi trombotici venosi e arteriosi, a causa del danno diretto che l'omocisteina determina sull'endotelio. Infatti, quest'ultima attiva il processo di aggregazione piastrinica e inibisce i meccanismi anticoagulanti, creando uno stato generale di ipercoagulabilità. Durante la gestazione, questo stato pro-trombotico promuove la formazione di trombi nei vasi placentari, causando infarti tissutali e insufficienza uteroplacentare che possono condurre all'aborto spontaneo. Nella malattia celiaca è infatti nota la presenza di alterazioni della sfera sessuale, quali infertilità e poliabortività. Il coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico è altrettanto importante. L'osteopenia e l'osteoporosi sono frequentemente presenti al momento della diagnosi nella popolazione adulta, come conseguenza del deficit di calcio e vitamina D e l'effetto dei mediatori infiammatori sul rimodellamento osseo.

Il sistema nervoso può anch'esso essere coinvolto. I sintomi sono rappresentati da cefalea, neuropatie, alterazioni cognitive, atassia glutine-correlata. Alcuni di questi quadri possono precedere la diagnosi di anni e, in taluni casi, non sono interamente reversibili con l'avvio della dieta priva di glutine. Ciò suggerisce un danno immuno-mediato permanente.

Dal punto di vista dermatologico, la dermatite erpetiforme rappresenta la manifestazione extraintestinale più specifica. È caratterizzata da lesioni pruriginose simmetriche, sostenute da autoanticorpi diretti contro la transglutaminasi epidermica. La dermatite erpetiforme può manifestarsi anche in assenza di sintomi gastrointestinali e tende a risolversi rapidamente con l'avvio della dieta. A parte l'associazione specifica, è stata descritta anche incidenza aumentata di altri quadri autoimmuni cutanei, quali psoriasi, alopecia areata.

Il paziente può presentare ipertransaminasemia isolata, definita epatopatia celiaca, che nella maggior parte dei casi si normalizza con l'eliminazione del glutine dalla dieta. In alcuni pazienti, però, la celiachia può associarsi a epatopatie su base autoimmune come l'epatite autoimmune o la colangite biliare primaria. Infine il paziente può presentare lesioni del cavo orale (stomatiti aftose ricorrenti, difetti dello smalto dentario). (13–19)

*Tabella 1: Sintesi delle principali manifestazioni extra-gastrointestinali della malattia celiaca e risposta clinica al regime dietetico privo di glutine. (13)*

<b>Distretto Interessato</b>	<b>Principali Manifestazioni Cliniche</b>	<b>Impatto della Dieta Priva di Glutine</b>
<b>Cavo Orale</b>	Difetti dello smalto dentale (DED), stomatite aftosa ricorrente (RAS), glossite atrofica, cheilite angolare, xerostomia e scialoadenite linfocitaria.	La diagnosi tempestiva e il trattamento dietetico possono prevenire lo sviluppo dei DED.
<b>Pelle e Annessi</b>	Dermatite erpetiforme (DH), alopecia areata, psoriasi, orticaria cronica, acne rosacea e dermatite atopica.	Si osserva generalmente un netto miglioramento clinico.
<b>Apparato Scheletrico</b>	Riduzione della densità minerale ossea (osteopenia e osteoporosi), dolori ossei e fragilità con rischio di fratture.	Possibile recupero della densità ossea, a condizione che l'intervento dietetico sia precoce.
<b>Sistema Muscolare e Articolare</b>	Artralgia, dolori articolari diffusi e miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM).	L'efficacia della dieta non è ancora del tutto chiarita.
<b>Otorinolaringoiatria</b>	Perdita dell'udito neurosensoriale, apnea notturna ostruttiva ed epistassi legata a perforazione del setto nasale.	Risoluzione della sintomatologia, fatta eccezione per il danno uditivo neurosensoriale.
<b>Apparato Oculare</b>	Occhio secco, uveite, cataratta, nictalopia e manifestazioni neuro-oftalmiche.	L'effetto del regime dietetico rimane da definire chiaramente.

### **1.4.3 Forma silente**

La malattia celiaca è spesso descritta utilizzando l'immagine dell'iceberg che fa comprendere come la forma sintomatica della patologia rappresenti solo una piccola parte dello spettro della celiachia. Lo dimostrano anche gli studi di

sieroprevalenza che hanno evidenziato l'esistenza di una percentuale di individui asintomatici o paucisintomatici con alterazioni sierologiche e istologiche compatibili con la malattia.

La celiachia silente è caratterizzata dalla presenza di lesioni istologiche in assenza di sintomatologia clinica. La diagnosi avviene generalmente nell'ambito di programmi di screening mirati, in particolare nei familiari di primo grado di pazienti affetti o in soggetti appartenenti a categorie a rischio, come pazienti con malattie autoimmuni e con condizioni genetiche quali la sindrome di Down e la sindrome di Turner.

In questo contesto, il ruolo del medico di medicina generale è fondamentale. È importante sottolineare che l'assenza di sintomi non esclude il rischio di complicanze a lungo termine; pertanto, è essenziale una corretta identificazione di questi pazienti e l'attivazione di un adeguato percorso diagnostico. (4,9,20)

#### **1.4.4 Forma potenziale**

La celiachia potenziale è una condizione caratterizzata dalla presenza di sintomatologia, predisposizione genetica e positività sierologica per la malattia celiaca, in assenza tuttavia del tipico danno mucosale intestinale. Gli individui coinvolti presentano aplotipi HLA DQ2 o HLA DQ8 e sono positivi per gli anticorpi anti-tTG. Alla biopsia duodenale, la mucosa appare normale o può mostrare soltanto un lieve incremento dei linfociti intraepiteliali, senza evidenza di atrofia villosa. Tale condizione dimostra che l'attivazione della risposta immunitaria adattativa contro il glutine non è sufficiente a determinare il danno dei villi intestinali. La progressione verso una forma conclamata di malattia non è

obbligata; infatti, solo una parte dei pazienti svilupperà nel tempo alterazioni istologiche tipiche.

Dal punto di vista genetico, i pazienti con celiachia potenziale sono meno spesso appartenenti a classi di rischio HLA più elevate. Non presentano dunque né l'omozigosi DQ2 o DQ8, né il DQ2 in trans. Ciò suggerisce che differenti assetti genetici possano influenzare l'evoluzione clinica della malattia. La gestione di questi pazienti richiede un follow-up attento e continuativo. (21)

### **1.4.5 Forma refrattaria**

La celiachia refrattaria è una forma rara ma clinicamente importante della malattia, caratterizzata dalla persistenza o dalla ricomparsa dei sintomi e dell'atrofia villosa nonostante l'aderenza alla dieta priva di glutine. Prima di formulare una tale diagnosi è importante escludere con certezza le esposizioni involontarie al glutine e le altre condizioni che potrebbero mimare una resistenza terapeutica.

In base all'immunofenotipo, si identificano due sottotipi con un diverso significato prognostico. La celiachia refrattaria di tipo I (RCD I) è caratterizzata dalla presenza di linfociti intraepiteliali con fenotipo normale, la prognosi è generalmente più favorevole. La forma di tipo II (RCD II) è definita dalla presenza di una popolazione aberrante di linfociti intraepiteliali con perdita dei comuni marker superficiali. La RCD II è inoltre associata a un rischio significativamente aumentato di evoluzione verso il linfoma T associato all'enteropatia (EATL).

Il meccanismo patogenetico alla base della persistenza del danno mucosale è riconducibile a una risposta immunitaria autonoma, non più sostenuta dall'esposizione al glutine. In tale contesto l'interleuchina 15 svolge un ruolo

centrale nel mantenimento dell'attivazione e della sopravvivenza dei linfociti citotossici.

Dal punto di vista sintomatologico, i pazienti manifestano sintomi e complicanze legati al malassorbimento. (22)

## **1.5 Diagnosi e incertezza diagnostica**

### **1.5.1 Indicazioni e criteri per lo screening diagnostico**

La diagnosi di celiachia richiede un elevato indice di sospetto clinico. È generalmente più semplice identificare i pazienti che presentano sintomi classici o alterazioni laboratoristiche compatibili. Nel paziente con diarrea cronica associata a perdita di peso, steatorrea, dolore addominale postprandiale e gonfiore persistente, è fortemente raccomandata l'esecuzione di test sierologici specifici. Un ulteriore aspetto da considerare è lo screening dei familiari di primo grado dei pazienti affetti, indipendentemente dalla presenza di sintomi. La celiachia dovrebbe essere ricercata anche nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 che presentano sintomi gastrointestinali o alterazioni laboratoristiche, così come nei soggetti affetti da altre patologie autoimmuni. In presenza di sintomatologia dispeptica refrattaria alla terapia di base o in presenza di segni di allarme, quali anemia o calo ponderale, è appropriata l'esecuzione di un esame endoscopico con biopsie duodenali. (23)

### **1.5.2 Iter diagnostico**

La diagnosi di malattia celiaca si basa su un iter strutturato che prevede l'integrazione di informazioni cliniche, sierologiche e istologiche. È importante

che l'iter diagnostico sia completato con paziente a dieta libera, in quanto l'eliminazione del glutine dalla dieta può portare a una riduzione dei livelli sierologici e a una parziale o completa regressione delle lesioni istologiche. (23,24)

L'80% dei pazienti si negativizza entro il primo anno di dieta, percentuale che supera il 90% entro cinque anni. (4,18)

Per quanto concerne l'adulto, la biopsia duodenale è stata a lungo considerata il parametro di riferimento nella diagnosi di malattia celiaca. Secondo le recenti linee guida aggiornate nel 2025 della Società Europea per lo Studio della Celiachia (ESsCD), la conferma della diagnosi di celiachia negli adulti può oggi basarsi esclusivamente sulla sierologia positiva, adottando un approccio senza biopsia, qualora il livello iniziale di anticorpi anti-transglutaminasi IgA (anti-TG2) risulti pari o superiore a 10 volte il limite superiore della norma. Ci sono anche delle situazioni in cui è controindicato lo svolgimento delle biopsie, ne sono esempio i pazienti affetti da gravi disturbi della coagulazione e le donne in gravidanza, in cui potrebbe avere senso ritardare l'indagine endoscopica. In tutti le altre casistiche l'esame istologico rimane fondamentale per la diagnosi. (24,25)

### **1.5.3 Diagnostica sierologica**

La sierologia rappresenta il primo passo nella diagnosi della malattia celiaca e consente di identificare i pazienti da sottoporre a esami endoscopico.

Nel corso degli anni, l'evoluzione dei test ematici ha determinato una radicale trasformazione del percorso diagnostico.

Attualmente, i test sierologici per l'individuazione degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA (anti-tTG IgA) rappresentano il

riferimento per lo screening iniziale. Questa tecnica, generalmente basata su esami immunoenzimatici (ELISA), risulta avere sensibilità e specificità intorno al 95% nei pazienti non trattati.

Inoltre, è noto da tempo che livelli elevati di anticorpi correlano con una maggiore probabilità di esito istologico positivo. (23,24)

Nel passato, i test ematici si basavano sull'individuazione degli anticorpi anti-gliadina (AGA), i quali risultano attualmente meno precisi. L'evoluzione diagnostica è avvenuta con l'identificazione degli anticorpi anti-endomisio (EMA) e, successivamente, della transglutaminasi tissutale riconosciuta ufficialmente come "auto-antigene".

Oggi, per questo motivo, gli AGA di classe IgA e IgG non si ricercano più nella pratica clinica, a causa della minore specificità.

Un altro aspetto fondamentale riguarda il deficit selettivo IgA, che nei pazienti celiaci presenta un'incidenza superiore rispetto alla popolazione generale (circa 2-3%). In tali pazienti, un test basato soltanto sulle IgA potrebbe rappresentare un falso negativo. Il percorso corretto prevedrebbe, dunque, la ricerca delle IgA totali; in caso di deficit di queste ultime, si ricercano le IgG, in particolare gli anticorpi anti-peptidi deamidati della gliadina (DGP) e gli anti-tTG IgG. Sebbene la sensibilità dei singoli test IgG sia variabile, la loro associazione aumenta l'accuratezza dei test in un paziente con deficit IgA. In ogni caso, va sottolineata l'importanza che, in caso di forte sospetto, la biopsia duodenale vada sempre effettuata nonostante la sierologia negativa. (4,23,24,26)

L'utilizzo di pannelli sierologici combinati può aumentare la sensibilità totale dei test, ma a discapito della specificità. In assenza di conferma istologica, ciò può

produrre un rischio di sovradiagnosi e portare all'avvio di una dieta priva di glutine con implicazioni nutrizionali che non si possono trascurare. (23,24)

#### **1.5.4 Diagnostica istologica**

La biopsia duodenale rimane ancora oggi, in svariate situazioni, il gold standard nella conferma diagnostica della malattia celiaca nell'adulto. La biopsia è eseguita durante l'esame endoscopico del tratto gastrointestinale superiore. Questa procedura permette sia la visualizzazione diretta della mucosa che il prelievo di biopsie.

Per assicurare un'analisi adeguata, le linee guida raccomandano di prelevare almeno quattro biopsie nella seconda porzione del duodeno e due nel bulbo duodenale. Il prelievo di biopsie da sedi diverse è fondamentale a causa dell'eventuale distribuzione discontinua delle lesioni. Un altro aspetto fondamentale è l'orientamento dei campioni biopsici al fine di evitare artefatti morfologici. (27,28)

La mucosa del tenue, in condizioni fisiologiche, presenta villi digitiformi ben sviluppati. Il parametro di valutazione fondamentale è il rapporto tra l'altezza dei villi e la profondità delle cripte, che dovrebbe essere almeno di 3:1. I linfociti intraepiteliali (IEL) sono presenti, ma non dovrebbero mai essere più di 25 cellule ogni 100 enterociti. Nelle fasi precoci di malattia, la conta mediante immunostochimica con anticorpi anti-CD3 migliora l'accuratezza diagnostica.

Le cellule che compongono le cripte ghiandolari sono endocrine, caliciformi, e di Paneth, e possiedono attività mitotica limitata a una sola mitosi per cripta. Nella lamina propria è fisiologica la presenza di plasmacellule, eosinofili, e mastociti. La comparsa dei neutrofili può significare processi flogistici attivi, anche di tipo

infettivo, mentre l'elevato numero di eosinofili potrebbe indicare una condizione patologica.

Le alterazioni istologiche che caratterizzano la celiachia sono di tre tipi, la linfocitosi intraepiteliale, l'iperplasia delle cripte, e l'atrofia villosa. È importante sottolineare che l'aumento di cellule IEL, oltre la soglia dei 25 linfociti ogni 100 cellule enterocitarie, rappresenta il primo segnale di infiammazione. Successivamente si osserva un allungamento delle cripte, espressione del tentativo della mucosa di andare incontro a rigenerazione. L'atrofia villosa, infine, consiste nella progressiva riduzione dell'altezza dei villi fino alla loro completa scomparsa, nei casi più severi. Nessuna di queste alterazioni, se presa isolatamente, è patognomonica. La diagnosi definitiva deriva sempre dall'integrazione tra quadro clinico, sierologia e istologia. (27)

Nella stragrande maggioranza dei pazienti, l'adozione di una dieta aglutinata determina la scomparsa della sintomatologia e anche la normalizzazione degli autoanticorpi: per questo motivo, in questi casi l'eventuale esecuzione di una seconda biopsia risulta sconsigliata. (29)

### **1.5.5 Classificazione istologica (Marsh-Oberhuber)**

La classificazione istologica della malattia celiaca ha come riferimento principale il modello di classificazione di Marsh del 1990, poi modificato da Oberhuber per una descrizione più approfondita delle alterazioni della mucosa. Questa classificazione consente di valutare i cambiamenti della mucosa del duodeno a seconda della progressione delle lesioni.

Lo stadio 1 (infiltrativo) è caratterizzato dall'aumento di linfociti intraepiteliali con architettura villosa conservata. Lo stadio 2 (iperplastico) è caratterizzato

dall'iperplasia delle cripte sempre in associazione con l'aumento linfocitario, mentre i villi rimangono strutturalmente normali. Con l'inizio dello stadio 3 (atrofico), l'atrofia villosa è l'elemento caratteristico di questa fase.

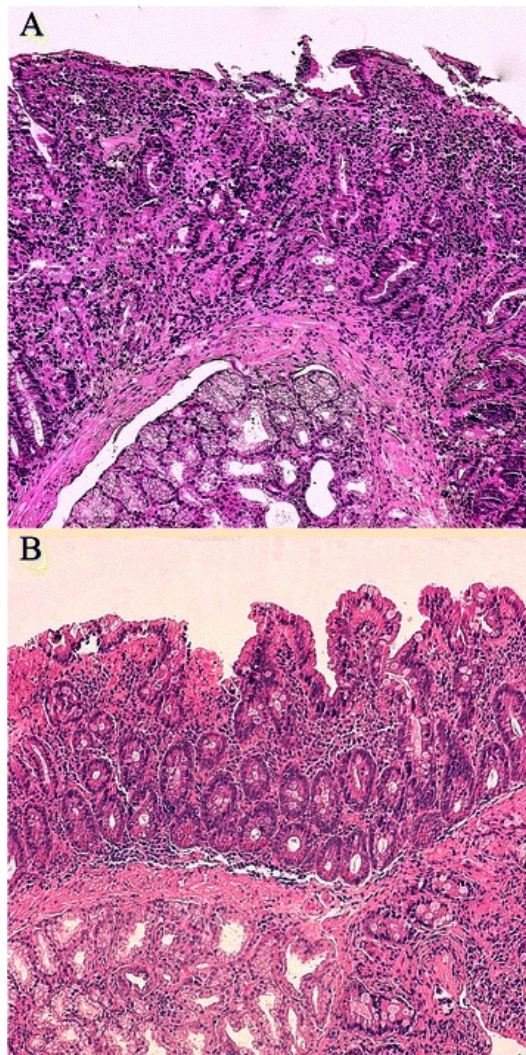
Oberhuber ha poi suddiviso lo stadio 3 in tre sottogruppi, distinguendo un'atrofia lieve (3a), un'atrofia marcata (3b) e un'atrofia totale (3c), aumentando così la precisione di caratterizzazione del danno. (29)

*Tabella 2: Classificazione istologica di Marsh-Oberhuber (30,31)*

<b>Stadio (Tipo)</b>	<b>Definizione Lesione</b>	<b>Linfociti Intraepiteliali (IEL)</b>	<b>Cripte Ghiandolari</b>	<b>Villi Intestinali</b>
<b>Tipo 0</b>	Mucosa Normale	< 25 per 100 enterociti	Normali	Normali (rapporto 3:1)
<b>Tipo 1</b>	Infiltrativa	> 25 per 100 enterociti	Normali	Normali
<b>Tipo 2</b>	Iperplastica	> 25 per 100 enterociti	Iperplasia (allungamento)	Normali
<b>Tipo 3a</b>	Atrofia Lieve	> 25 per 100 enterociti	Iperplasia	Atrofia parziale / villi accorciati
<b>Tipo 3b</b>	Atrofia Marcata	> 25 per 100 enterociti	Iperplasia	Atrofia subtotale / villi rudimentali
<b>Tipo 3c</b>	Atrofia Totale	> 25 per 100 enterociti	Iperplasia	Scomparsa completa dei villi

Accanto a questa classificazione, è stata proposta anche la semplificazione di Corazza e Villanacci, che riduce le categorie a mucosa normale, lesione infiltrativa non atrofica e lesione atrofica. Pur non avendo sostituito il sistema di Marsh-Oberhuber, questo modello potrebbe essere più utilizzabile nella pratica

diagnostica. (32)



*Figura 2: Istologia duodenale di un paziente celiaco in dieta contenente glutine che mostra una lesione omogenea di tipo 3c secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber (a). In b, viene riportata l'istologia duodenale dello stesso paziente dopo una dieta priva di glutine, che mostra diversi gradi di danno (3c sul lato sinistro del pannello e 3a sul lato destro). Utilizzando la classificazione di Marsh-Oberhuber, le due biopsie verrebbero classificate come 3c, pur presentando un quadro differente. (29)*

### **1.5.6 Diagnosi in pediatria**

Analogamente a quanto recentemente introdotto per la popolazione adulta, l'approccio diagnostico che evita lo svolgimento delle biopsie, è una realtà già consolidata in ambito pediatrico. Tale protocollo è stato inserito nell'edizione del

2019 delle linee guida emanate dalla Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN), che prevede la possibilità di formulare la diagnosi senza procedere alla biopsia duodenale, almeno in casi selezionati. In particolare, nei bambini con sintomatologia compatibile e titoli anticorpali anti-transglutaminasi di classe IgA  $\geq 10$  volte il limite superiore della norma, è possibile procedere alla formulazione della diagnosi senza eseguire la biopsia duodenale, sempre che la positività sia confermata da anticorpi anti-endomisio in un secondo campione ematico. In questo caso, la valutazione dell'assetto HLA non risulta più necessaria.

Quando i titoli anticorpali sono invece inferiori a tale soglia, o in caso di dubbio, è opportuno procedere alla biopsia duodenale per confermare la diagnosi. Anche in ambito pediatrico, il campionamento bioptico deve essere adeguato, almeno quattro biopsie vanno prelevate dal duodeno distale e almeno una dal bulbo. Ciò è necessario al fine di ridurre il rischio di falsi negativi dovuti alla disomogenea distribuzione delle lesioni. (33)

### **1.5.7 Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale con la malattia celiaca può risultare complessa, poiché numerose condizioni sono in grado di mimarne le manifestazioni cliniche o istologiche.

Dal punto di vista clinico, la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) rappresenta uno dei principali quadri di sovrapposizione sintomatologica, condividendo con la celiachia dolore addominale, gonfiore e alterazioni dell'alvo. Anche la proliferazione batterica del tenue (SIBO) può determinare diarrea, distensione e malassorbimento, talvolta simulando una celiachia attiva.

Sul piano istologico, possono essere distinte condizioni caratterizzate da alterazioni sovrapponibili a quelle della celiachia. Alcune forme presentano un aumento isolato dei linfociti intraepiteliali con architettura villosa conservata. Tale quadro può essere osservato, ad esempio, in corso di trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), nelle infezioni intestinali, o in alcune malattie infiammatorie croniche intestinali, nelle quali può essere presente una duodenite linfocitaria aspecifica. In questi casi, l'assenza di sierologia specifica e la regressione del quadro dopo sospensione del fattore causale orientano verso diagnosi alternative.

Altre condizioni possono presentare un'enteropatia più avanzata, con atrofia parziale o sub-totale dei villi e iperplasia delle cripte. In tale contesto, particolare rilievo assume l'enteropatia indotta dall'olmesartan, un antipertensivo che determina un quadro clinico e istologico sovrapponibile alla celiachia. Un'ulteriore entità è la sprue collagenosica, che presenta atrofia villosa associata a deposito subepiteliale irregolare di collagene e risponde in modo scarso o assente alla dieta priva di glutine. Il mimetismo istologico può essere osservato in corso di immunodeficienza comune variabile (CVID), condizione caratterizzata da ipogammaglobulinemia e ridotta risposta anticorpale, con possibile atrofia villosa e riduzione delle plasmacellule nella lamina propria. In aree geografiche endemiche, come in Asia e in America Latina, deve essere considerata la sprue tropicale, una forma di malassorbimento associata a infezioni croniche, caratterizzata da sierologia per celiachia negativa.

Un'ulteriore diagnosi differenziale è la malattia di Whipple, causata da *Tropheryma whipplei*, che si manifesta con malassorbimento e può determinare alterazioni villose. È caratterizzata dalla presenza di macrofagi PAS-positivi nella

lamina propria e da un coinvolgimento sistemico con febbre, artralgie e interessamento multiorgano.

Alla luce di queste possibili sovrapposizioni, la diagnosi di malattia celiaca non può basarsi su un singolo parametro, ma deve derivare dall'integrazione del quadro clinico, sierologico, istologico ed eventualmente genetico. (34)

## **1.6 Possibili complicanze**

La malattia celiaca non deve essere considerata semplicemente come una intolleranza alimentare ma piuttosto come una patologia potenzialmente associata a complicanze multiorgano. La rilevanza della malattia è confermata anche a livello epidemiologico in cui si registra un aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale. Ciò è attribuibile alle complicanze della malattia celiaca, in particolare nei casi diagnosticati tardivamente e in assenza di risposta alla terapia o scarsa aderenza alla dieta priva di glutine. (35)

Le complicanze possono interessare molti distretti dell'organismo. Le manifestazioni più comuni includono ritardo di crescita in età pediatrica e alterazioni della sfera riproduttiva e psichiatrica. La malattia celiaca può interessare anche il fegato, il rene e l'apparato respiratorio, con un aumentato rischio di infezioni. La celiachia è anche associata a una maggiore prevalenza di altre patologie autoimmuni e a un incremento del rischio di sviluppare alcune neoplasie. L'osservanza rigorosa della dieta priva di glutine riveste un ruolo protettivo fondamentale, in quanto consente la guarigione della mucosa intestinale e riduce significativamente il rischio di complicanze a lungo termine. (36)

### **1.6.1 Complicanze metaboliche e nutrizionali**

Il danno della mucosa a lungo termine può portare a carenze nutrizionali, soprattutto legate al mancato assorbimento di micronutrienti, che si manifestano in modo insidioso e talvolta vengono riconosciute solo dopo anni di malattia.

L'anemia sideropenica è comune e rappresenta l'esito di una riduzione dell'assorbimento di ferro nel duodeno, insieme all'influenza di mediatori infiammatori sull'equilibrio marziale. Le carenze di folati e vitamina B12 possono contribuire a problematiche ematologiche più complesse e, in forma protratta, a manifestazioni neurologiche periferiche.

Particolare attenzione deve essere rivolta al metabolismo osseo. Il deficit a lungo termine di calcio e vitamina D porta a iperparatiroidismo secondario, che, unitamente all'influenza delle citochine proinfiammatorie, porta a un rapido riassorbimento osseo. Non è raro che i pazienti siano affetti da osteopenia o osteoporosi già alla diagnosi. La dieta priva di glutine, se attuata tempestivamente, consente un recupero parziale della densità minerale ossea, questo dipende anche dall'età e dalla durata della malattia non trattata.

La dieta priva di glutine può comportare uno squilibrio dell'introito energetico e dei macronutrienti, richiedendo un monitoraggio nutrizionale accurato. (37)

### **1.6.2 Complicanze extraintestinali e sistemiche**

La malattia celiaca può presentarsi con neuropatie, cefalea cronica, e disturbi cognitivi. Il caso più interessante è rappresentato dalla atassia glutine correlata, che è sostenuta da una risposta autoimmune diretta contro strutture cerebellari. In tali casi, la tempestività della terapia dietetica è fondamentale, in quanto il danno neurologico risulta solo parzialmente reversibile.

La celiachia può interessare il distretto epatico, sotto forma di ipertransaminasemia isolata e asintomatica, chiamata epatopatia celiaca. I valori enzimatici spesso ritornano nella norma con la dieta priva di glutine, in caso di alterazione persistente è necessario escludere l'epatite autoimmune o la colangite biliare primitiva.

La celiachia è inoltre correlata ad una maggiore probabilità di sviluppare altre malattie autoimmuni, specialmente il diabete mellito di tipo 1 e le tiroiditi autoimmuni.

In materia di malattie dermatologiche, la più classica è la dermatite erpetiforme, che è supportata da auto-anticorpi diretti alla transglutaminasi epidermica e che spesso regredisce con la rimozione del glutine, anche in assenza di manifestazioni intestinali evidenti.

In presenza di manifestazioni di infiammazione cronica e/o scarsa aderenza alla dieta, è aumentato il rischio di sviluppare manifestazioni neoplastiche. Tra queste il linfoma T associato alla enteropatia (EATL) e l'adenocarcinoma del tenue sono le manifestazioni più temibili. Pur essendo il rischio assoluto basso, esso è tuttavia superiore alla popolazione generale e rende necessario un monitoraggio dedicato.(35,38)

Un altro aspetto clinico di spicco è l'iposplesismo funzionale, manifestazione che interessa percentuali significative di pazienti adulti affetti da malattia celiaca. La ridotta funzionalità splenica porta a una alterazione nella capacità di filtraggio ematico e della risposta immunitaria, rendendo il paziente più esposto al rischio di sviluppare gravi infezioni da batteri capsulati, potenzialmente evolutivi verso quadri settici. Proprio per tale ragione, l'iposplesismo funzionale richiede particolare attenzione nel follow-up a lungo termine. In tale contesto è opportuno

monitorare la funzionalità splenica e, nel caso di compromissione documentata, valutare le strategie vaccinali mirate (in particolare contro pneumococco, meningococco e Haemophilus influenzae) al fine di ridurre il rischio di complicanze infettive sistemiche. (39)

### **1.6.3 Complicanze rare**

La crisi celiaca rappresenta una complicanza acuta e potenzialmente grave, ma che oggi può essere osservata raramente grazie alla maggiore tempestività diagnostica. Descritta in letteratura soprattutto nella popolazione pediatrica, può manifestarsi tuttavia anche in pazienti adulti.

A livello sintomatologico si hanno diarrea profusa, disidratazione severa e importanti alterazioni metaboliche, tra cui ipopotassiemia, iponatriemia, ipocalcemia e ipoproteinemia. In passato, osservata negli anni '50, era spesso associata ad un'elevata mortalità, mentre oggi, grazie al miglioramento dei trattamenti di supporto, l'esito è generalmente favorevole. Nonostante la patogenesi della crisi celiaca nei pazienti adulti non sia ben chiarita, si ritiene che essa sia dovuta ad una combinazione tra infiammazione della mucosa, attivazione immunitaria marcata e alterazioni della motilità intestinale. Il quadro può essere scatenato da fattori precipitanti come infezioni sistemiche, interventi chirurgici e gravidanza.

Il trattamento si basa sull'immediata eliminazione del glutine dalla dieta, sulla reidratazione, integrazione nutrizionale e sulla terapia con corticosteroidi. Nonostante la gravità di questo quadro clinico, la sua incidenza è estremamente bassa nella popolazione adulta. (40)

## 1.7 Terapia

Attualmente, la terapia della malattia celiaca è rappresentata da una dieta priva di glutine. Ciò comporta la totale eliminazione dei cereali contenenti glutine, in particolare il grano, l'orzo e la segale, nonché dei loro derivati. Inoltre, deve essere valutata anche la possibile contaminazione. L'avena certificata priva di contaminanti sembra tuttavia poter essere considerata sicura. La gestione della dieta non consiste solo nella scelta delle varie fonti alimentari, ma coinvolge anche la gestione familiare e domestica. È fondamentale ridurre il rischio di contaminazione crociata, attenzionando in particolare i diversi strumenti, le superfici di lavoro, gli elettrodomestici. Una corretta pulizia mediante semplice acqua e detergente sembra generalmente sufficiente, ma in alcuni casi potrebbe esser preferibile riservare stoviglie dedicate. Un ruolo fondamentale è svolto dall'educazione alimentare. Il paziente deve imparare a leggere correttamente le etichette, ad individuare gli alimenti potenzialmente pericolosi. In questo senso, il supporto fornito da professionisti esperti e da associazioni formate dai pazienti stessi, può esser utile per facilitare l'osservanza della dieta, soprattutto nei primi mesi successivi alla diagnosi. Non deve invece esser trascurato il fattore economico, in quanto i prodotti privi di glutine spesso presentano un costo superiore rispetto agli equivalenti tradizionali. In Italia, sono previste forme di rimborso per ridurre la spesa del paziente. Per quanto riguarda la soglia di sicurezza, le evidenze attuali sembrano suggerire assunzioni inferiori a 20 ppm (parti per milione), ovvero meno di 20 mg di glutine per kg di alimento. (41)

### **1.7.1 Efficacia e limiti della dieta priva di glutine**

L'adottare con rigore la dieta priva di glutine è un intervento terapeutico di grande efficacia. L'eliminazione del glutine porta a un progressivo miglioramento della sintomatologia, consentendo la rigenerazione della mucosa intestinale con la conseguente normalizzazione dei parametri sierologici. Ciò comporta una riduzione del rischio di complicanze a lungo termine, comprese quelle neoplastiche e cardiovascolari, consentendo il recupero di un adeguato stato nutrizionale. La normalizzazione del peso corporeo può avvenire sia nei pazienti sottopeso sia nei pazienti affetti da sovrappeso al momento della diagnosi. In ambito ostetrico-ginecologico, l'eliminazione del glutine è associata a una riduzione delle problematiche riproduttive e perinatali.

Il ripristino dell'integrità mucosale comporta un miglioramento dell'assorbimento dei micronutrienti con progressiva normalizzazione delle riserve di ferro.

La dieta priva di glutine, però, è carente di folati e, talvolta, di vitamina B12. Questo comporta la necessità di un'integrazione di queste vitamine, soprattutto nei pazienti con recupero più lento. La frequente associazione con intolleranza al lattosio comporta una riduzione delle quantità di calcio e vitamina D, con possibili ripercussioni sul metabolismo osseo se non adeguatamente monitorato. Un ulteriore elemento critico è l'equilibrio complessivo della dieta. Infatti, i prodotti industriali privi di glutine presentano un contenuto di fibre ridotto e una maggiore densità energetica, con un indice glicemico spesso superiore a quello degli equivalenti tradizionali. Nei pazienti pediatrici, a volte, si registra un consumo elevato di zuccheri semplici e grassi. Se queste abitudini si consolidano nel tempo, possono favorire l'aumento ponderale e alterazioni del profilo metabolico con la comparsa di sindrome metabolica o steatosi epatica non alcolica. Inoltre, è noto

come la risposta alla dieta non sia uniforme. Nei pazienti adulti, la remissione clinica e la negativizzazione sierologica possono precedere la guarigione istologica, la quale richiede talvolta degli anni o non si realizza nonostante l'adeguatezza della dieta. (41)

### **1.7.2 Follow-up e aderenza alla dieta priva di glutine**

Il follow-up del paziente celiaco è un aspetto fondamentale della gestione a lungo termine della malattia, il cui significato non si esaurisce con l'ottenimento del benessere clinico. Anche il paziente asintomatico deve sottoporsi a un monitoraggio periodico, mirato a verificare la reale risposta alla dieta e a intercettare eventuali complicanze.

In ambito clinico, il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG) è il metodo più diffuso per verificare l'adeguatezza della dieta nei pazienti con sierologia concorde alla diagnosi. La progressiva normalizzazione degli anticorpi fino alla negativizzazione è infatti indicativa di un'adeguata compliance alla dieta. Tuttavia, la normalizzazione sierologica non coincide necessariamente con la guarigione istologica, almeno per quanto riguarda gli adulti, dove il danno mucosale può persistere nonostante la manifestazione clinica di remissione.

La possibile discrepanza di queste due realtà esalta l'importanza di un adeguato follow-up. La mancanza di manifestazioni cliniche non è infatti di per sé indicativa di un completo recupero, ma deve tenere conto di diversi fattori. La biopsia duodenale di controllo non è raccomandata, salvo nei pazienti con sintomatologia persistente o mancata normalizzazione degli esami di laboratorio.

(41)

L'aderenza alla dieta priva di glutine è forse il lato più complesso della terapia. L'esposizione al glutine è spesso involontaria e legata a contaminazioni accidentali, sia di natura domestica che nei ristoranti. La percezione soggettiva del paziente sulla propria compliance non è infatti necessariamente indicativa di un'eliminazione del glutine.

In caso di non ottimale risposta clinica, è fondamentale rivalutare l'alimentazione del paziente, unitamente al supporto di una figura professionale specializzata. (43)

### **1.7.3 Nuove frontiere**

Nonostante la dieta priva di glutine rappresenti tuttora l'unico trattamento efficace e validato per la malattia celiaca, negli ultimi anni la ricerca ha concentrato i propri sforzi verso lo sviluppo di strategie alternative che non si propongono di sostituire la dieta, ma di ridurre l'impatto delle contaminazioni accidentali e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Le linee di ricerca attualmente sono orientate sia alla riduzione della carica immunogenica del glutine prima del suo contatto con la mucosa intestinale, sia alla modulazione della risposta adattativa. Alcuni studi valutano l'impiego di proteasi esogene in grado di degradare i peptidi tossici nel lume intestinale, limitandone l'assorbimento, mentre altri investigano l'utilizzo di inibitori della transglutaminasi tissutale.

Inoltre, sono in fase di studio approcci volti a indurre tolleranza immunologica specifica mediante sistemi di somministrazione controllata di antigeni o tecnologie basate su nanoparticelle, così come strategie mirate al rafforzamento della barriera intestinale e alla modulazione del microbiota, con l'obiettivo di intervenire precocemente nella cascata patogenetica. L'integrazione di questi presidi terapeutici potrebbe rivoluzionare il management della celiachia, segnando

il passaggio da un paradigma basato sulla rigida eliminazione del glutine a un approccio più flessibile, personalizzato e attento alle esigenze quotidiane del paziente. (44)

## **1.8 Alimenti ultraprocesati**

Il crescente interesse per i cibi ultra-processati si colloca all'interno del più ampio dibattito sul ruolo della trasformazione industriale degli alimenti moderni. In questi ultimi anni, il concetto di cibi ultra-processati si è guadagnato un'immagine sempre più strutturata, passando da una definizione generica basata sull'uso degli additivi a una definizione sistematica basata sul grado e sulla finalità della trasformazione industriale.

Secondo la definizione più accreditata, formulata nel 2017, i cibi ultra-processati sono preparazioni industriali a base di ingredienti provenienti da fonti alimentari e sostanze sintetiche, a volte associate ad additivi tecnologici e cosmetici. Accanto a zuccheri, grassi e oli raffinati, questi cibi contengono amidi modificati, proteine isolate o idrolizzate e oli soggetti a processi chimici, sostanze rare nei repertori delle cucine casalinghe.

Il segno distintivo dei cibi ultra-processati risiede nell'uso sistemico degli additivi intesi a migliorare le qualità meccaniche, le stabilità, gli aromi e i colori del prodotto finito. L'uso degli emulsionanti, degli addensanti, degli edulcoranti, degli esaltatori di sapidità e degli agenti rivestenti non solo assicura le qualità conservative degli alimenti, ma anche a plasmare le qualità sensoriali degli alimenti, rendendoli più standardizzati e facilmente consumabili. (45)

Questa categoria ha la propria collocazione nel sistema di classificazione NOVA, che classifica l'alimento in base alla natura e intensità dei processi subiti prima del consumo. Inoltre, l'ultra-processamento non sempre implica la trasformazione dell'alimento di partenza, ma può comportare la scomposizione dell'alimento in parti singole che, in seguito, verranno ricombinate in formulazioni nuove, progettate per essere pronte al consumo, a lunga conservazione e ad alto rendimento commerciale (iper-appetibili e a basso prezzo).

A livello epidemiologico, il ruolo degli UPF nella dieta degli abitanti degli stati ad alto reddito è rilevante, in quanto essi possono rappresentare oltre la metà dell'apporto calorico quotidiano. Inoltre, questo tipo di dieta è spesso associato ad uno stile alimentare che presenta una densità energetica elevata, con eccesso di zuccheri semplici e grassi saturi, e basso apporto di fibre e micronutrienti. Inoltre, oltre allo stile alimentare, è stata ipotizzata l'influenza degli UPF su meccanismi metabolici ed infiammatori, in particolare in relazione a una possibile interazione con il microbiota. (46–48)

### **1.8.1 La classificazione NOVA**

Per descrivere in modo sistematico il grado di trasformazione industriale degli alimenti, il sistema NOVA propone una suddivisione in quattro gruppi, basata non solo sugli ingredienti impiegati, ma soprattutto sulle finalità tecnologiche della trasformazione.

- **Gruppo 1. Alimenti non trasformati o minimamente trasformati:**

Comprende le parti commestibili di piante e animali (frutta, verdura, legumi, cereali, carne, pesce, latte, uova), oltre a funghi e acqua. Possono essere sottoposti a processi semplici come lavaggio, essiccazione, macinazione,

bollitura, pastorizzazione o congelamento, finalizzati esclusivamente alla conservazione o alla sicurezza alimentare, senza modificarne in modo sostanziale la struttura nutrizionale.

- **Gruppo 2. Ingredienti culinari trasformati:**

Include sostanze ottenute dalla raffinazione o estrazione di alimenti del Gruppo 1, come oli vegetali, burro, zucchero e sale. Non sono destinati al consumo isolato, ma vengono utilizzati in cucina per preparare e condire gli alimenti, contribuendo alla costruzione di piatti tradizionali.

- **Gruppo 3. Alimenti trasformati:**

Derivano dalla combinazione di alimenti del Gruppo 1 con ingredienti del Gruppo 2. Ne sono esempi il pane fresco, i formaggi, le conserve vegetali o il pesce in scatola. In questi prodotti la matrice originaria resta riconoscibile, e la trasformazione ha principalmente una funzione di conservazione o miglioramento organolettico.

- **Gruppo 4. Alimenti ultra-processati:**

Rappresentano formulazioni industriali complesse, quali bibite, snack confezionati e piatti pronti, realizzate quasi interamente con sostanze derivate e additivi. In questi prodotti, l'alimento naturale del Gruppo 1 è presente in quantità minime o del tutto assente, sostituito da un assemblaggio di ingredienti e composti tecnologici volti a massimizzare la palatabilità e la durata commerciale. (46)

Nonostante la diffusione del sistema NOVA nella ricerca epidemiologica e nutrizionale sia ampia, la sua applicazione non è priva di alcune criticità. In particolare, la classificazione di un alimento sulla base esclusiva del grado di

trasformazione può risultare talvolta ambigua, soprattutto in caso di prodotti con caratteristiche intermedie o con un profilo nutrizionale eterogeneo. Comunque, il sistema NOVA mantiene un'ampia utilità operativa, poiché è in grado di cogliere aspetti qualitativi di un'alimentazione non evidenti sulla base dei soli parametri nutrizionali, risultando poi ampiamente utilizzato negli studi di popolazione. (47)

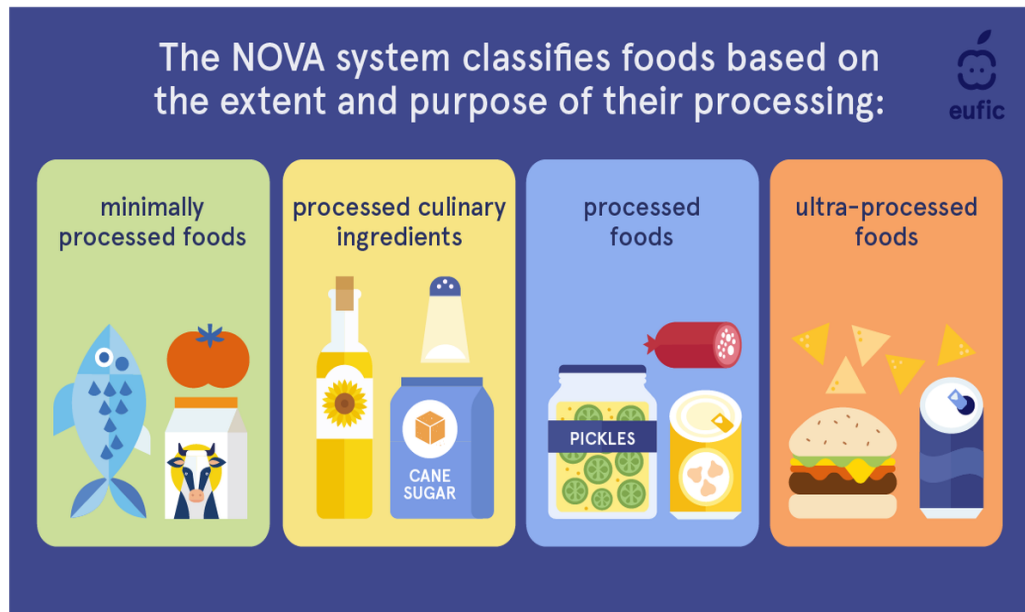


Figura 3: NOVA classification system. European Food Information Council (EUFIC) (49)

### 1.8.2 UPF e malattia celiaca

In considerazione di quanto descritto riguardo le peculiarità nutrizionali e tecnologiche dei prodotti ultra-processati, è possibile affermare che, nella malattia celiaca, l'impiego di tali prodotti assume una specifica rilevanza, poiché dovendo mantenere uno stile di vita rigoroso basato sulla dieta priva di glutine, il malato si trova a dover fare affidamento frequentemente su prodotti industriali pronti al consumo.

In relazione a ciò, alcuni studi osservazionali condotti su popolazioni adulte con diagnosi di malattia celiaca hanno evidenziato come una quota non trascurabile

del supporto energetico quotidiano, intorno al 14-15% del totale, proviene da prodotti ultra-processati secondo il sistema di classificazione NOVA, specialmente i sostituti dei cereali tradizionali, come ad esempio il pane confezionato, la pasta industriale e i piatti pronti senza glutine. (48)

Confrontati con la popolazione generale, i pazienti affetti da celiachia sembrerebbero ricorrere con maggiore frequenza a questi tipi di prodotti. Ciò non rappresenta, per la maggior parte dei casi, una scelta consapevole e programmata verso l'industrializzazione della dieta, ma sembra più una conseguenza dettata dalla necessità di evitare le contaminazioni crociate e resa più semplice dalla grande disponibilità commerciale di alternative confezionate senza glutine che rendono più immediata la gestione quotidiana dei pasti. I prodotti industriali senza glutine presentano caratteristiche nutrizionali particolari legate ai limiti tecnologici dovuti alla mancanza del reticolo proteico del grano. Per riprodurre consistenza e palatabilità dei prodotti confezionati con la normale farina di grano, le ricette sembrano favorire farine raffinate di riso o mais e amidi purificati, che contengono livelli di proteine e fibre nettamente inferiori agli equivalenti con il glutine. (50,51)

Infine, per compensare la mancanza di elasticità strutturale garantita dal glutine, l'industria alimentare ricorre spesso a un uso eccessivo di grassi e di additivi tecnologici, come addensanti e emulsionanti, necessari a conferire volume e stabilità ai prodotti finiti. Sebbene questi alimenti siano sicuri dal punto di vista immunologico, il loro uso abituale può avere un impatto sulla qualità complessiva della dieta.

Il potenziale rischio non risiede certo nell'eventuale uso occasionale di questi sostituti, quanto piuttosto nella loro integrazione sistematica a discapito di

alimenti freschi o minimamente trasformati. Per questo motivo, l'eliminazione del glutine non può essere valutata come obiettivo sufficiente di per sé, ma deve essere associata a una forma di counseling nutrizionale strutturata, con lo scopo di promuovere un modello alimentare equilibrato e di prevenire possibili squilibri nel lungo periodo. (52)

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio pilota sperimentale di tipo prospettico, interventistico, “real-world”, condotto con un disegno pre-post su un campione di 10 pazienti celiaci.

Lo studio è stato svolto presso il reparto di Gastroenterologia dell’Ospedale San Martino di Genova, diretto dalla Professoressa Elisa Marabotto, in collaborazione con il Servizio di Dietistica ospedaliero.

Il reclutamento dei pazienti è avvenuto da gennaio 2025 a marzo 2025.

L’ipotesi è che il consumo di alimenti ultraprocesati da parte della popolazione celiaca possa essere connesso con un peggioramento generale dello stato di salute, in termini di rischio cardiovascolare, metabolico e oncologico.

L’obiettivo primario dello studio è la valutazione dell’impatto che ha il consumo di cibi ultraprocesati (UPF) sulla salute del paziente celiaco in regime dietetico privo di glutine.

In particolare, la ricerca mira a verificare se l’eliminazione di tali prodotti, promuovendo l’assunzione di una dieta bilanciata con l’utilizzo di cibi che nascono naturalmente senza glutine, possa determinare un miglioramento della salute del paziente, in termini di composizione corporea valutata all’esame bioimpedenziometrico.

Tra gli obiettivi secondari rientra l’analisi del possibile effetto degli UPF sul rischio metabolico e cardiovascolare, sulla funzionalità epatica, sulle caratteristiche della permeabilità intestinale. Inoltre, si valuta anche l’incidenza di condizioni croniche (IBD, IBS, steatosi epatica) e oncologiche probabilmente associate al consumo di UPF.

Lo studio si è articolato in 2 fasi principali:

- Tempo 0 (T0 - Baseline): fase iniziale in cui i pazienti arruolati seguivano la loro dieta abituale senza glutine con libero consumo di UPF. Al T0 per ogni paziente incluso nello studio è stata effettuata una valutazione clinica con accurata anamnesi ed esame obiettivo e sono stati eseguiti i prelievi biologici basali (sangue, feci, urine) e la valutazione bioimpedenziometrica.
- Tempo 1 (T1 - Post-intervento): fase successiva a un periodo di nutrizione bilanciata priva di UPF di 12 settimane. Al termine di questo periodo sono stati nuovamente eseguiti i medesimi prelievi e la BIA per valutare le variazioni rispetto al basale.

## **2.2 Definizione del campione**

Per l'arruolamento dei 10 pazienti nello studio sono stati applicati precisi criteri di inclusione e di esclusione.

### **Criteri di inclusione**

- Età adulta.
- Avere una diagnosi confermata di malattia celiaca secondo i criteri sierologici e istologici standard.
- Seguire una dieta priva di glutine da almeno 12 mesi.
- Essere in grado di fornire il consenso informato e di partecipare regolarmente alle visite di controllo.

### **Criteri di esclusione**

sono stati invece esclusi dallo studio:

- Pazienti con altre patologie gastrointestinali al di fuori della malattia celiaca (ad esempio IBD ed esiti di chirurgia maggiore addominale).
- Coloro che presentavano patologie sistemiche in grado di alterare le analisi metaboliche, epatiche e infiammatorie.
- Donne in stato di gravidanza o in stato di allattamento.
- Pazienti con disturbi del comportamento alimentare già diagnosticati o fortemente sospetti.
- I pazienti che avevano assunto cortisonici sistemici, antibiotici o probiotici nelle 8 settimane precedenti all'arruolamento, per impedire possibili alterazioni nello studio del microbiota.

## **2.3 Raccolta dei dati**

Al T0 (Baseline) tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a una completa valutazione clinica comprendente anamnesi, esame obiettivo, raccolta delle misure antropometriche (peso, altezza, BMI, circonferenza della vita) e analisi della bioimpedenziometria (BIA). Il dietista ha inoltre eseguito un'accurata anamnesi circa le abitudini alimentari dei pazienti. A ciascun paziente sono stati consegnati due questionari da compilare (NOVA e MEDI-LITE) per l'analisi delle abitudini alimentari, la quantificazione del consumo di UPF e l'aderenza alla dieta mediterranea. Sono stati raccolti prelievi di sangue a digiuno, fecali e urinari.

### **2.3.1 I questionari**

Il questionario NOVA Food Frequency Questionnaire (NFFQ) permette di valutare il grado di consumo degli alimenti ultraprocesati di ciascun paziente,

consta di 94 domande che vengono suddivise per 9 gruppi alimentari (frutta e frutta secca; verdure e legumi; cereali e tuberi; carne e pesce; latte, latticini e uova; oli, grassi e condimenti; dolci e dolcificanti; bevande; altri alimenti). Gli alimenti sono suddivisi, sulla base del grado di trasformazione subito, in alimenti non trasformati o minimamente trasformati, ingredienti culinari trasformati, alimenti trasformati e alimenti ultraprocesati (46).

Il questionario MEDI-LITE indaga invece l'aderenza alla dieta mediterranea, valutando il consumo di alimenti tipici di quest'ultima con risultati da 0 punti corrispondenti alla bassa aderenza, fino a 18, ovvero alta aderenza alla dieta (53).

### **2.3.2 Esame bioimpedenziometrico**

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a un esame bioimpedenziometrico (BIA) tramite lo strumento AKERN BIA 101 (Akern SRL, Pontassieve, Florence, Italia). La bioimpedenziometria è una metodica non invasiva che sfrutta una corrente elettrica alternata a bassa intensità per valutare l'opposizione che i diversi tessuti offrono al suo passaggio. Grazie a ciò, tramite il macchinario, si è in grado di differenziare e quantificare la massa magra, la massa grassa e l'acqua corporea totale. Infatti, il tessuto adiposo funge da isolante, mentre acqua e elettroliti conducono la corrente. (54)

I parametri che la macchina ha valutato sono Resistenza ( $R_z$ ), Reattanza ( $X_c$ ), Angolo di Fase, massa magra (FFM), massa grassa (FM), acqua totale (TBW), acqua extra cellulare (ECW), acqua intra cellulare (ICW), massa cellulare (BCM), massa muscolare totale (MM), massa muscolo scheletrica Janssen (SMM), massa muscolare appendicolare (ASMM), metabolismo basale (BMR), dispendio energetico giornaliero totale (TDEE), Na/K, Hydragram, Nutrigram. Tutti questi

dati sono stati caricati sul software dedicato (BodygramPlus 1.2.2.12; AKERN 2016, Florence, Italia).

### **2.3.3 Esami di laboratorio**

A ciascun paziente è stato prelevato un campione di sangue a digiuno per la valutazione di glicemia, profilo lipidico (LDL, HDL, trigliceridi), funzionalità epatica (ALT, AST), ferro, ferritina, emoglobina, 25(OH)D, anti-tTG IgA, IgA anti-endomisio.

I pazienti hanno eseguito l'esame di elastometria epatica (FibroScan) per la valutazione della rigidità epatica e l'esame di densiometria ossea (MOC) per evidenziare eventuale presenza di osteopenia o osteoporosi, condizione comuni in soggetti affetti da malattia celiaca.

È stato studiato anche il parametro della permeabilità intestinale, chiedendo ai pazienti di eseguire la raccolta delle urine per un tempo di 6 ore. In particolare, ai pazienti è stato chiesto di stare a digiuno e di svuotare la vescica prima di iniziare la raccolta. In seguito, hanno dovuto bere una soluzione acquosa contenente quattro zuccheri, ovvero mannitolo, lattulosio, saccarosio e sucralosio, e raccogliere tutte le urine emesse nelle successive 6 ore, senza la possibilità di assumere cibo. Tramite questi campioni di urine è stato calcolato il rapporto lattulosio/mannitolo urinario.

A questi esami è seguita la creazione di una dieta bilanciata da parte del dietista, a seconda del fabbisogno e delle necessità del paziente, cercando di favorire il consumo di alimenti fatti in casa e cereali che nascono naturalmente senza glutine, con l'obiettivo di sostituire gli UPF.

Dopo 12 settimane di dieta priva di UPF (T1), sono stati ripetuti gli esami ematochimici, la raccolta delle urine e del campione fecale, per verificare un eventuale miglioramento dei parametri rispetto al basale.

## **2.4 Analisi statistica**

La normalità delle distribuzioni è stata verificata a scopo descrittivo su ciascuna variabile continua. Per esprimere i risultati delle variabili continue ci si è valse della mediana e dell'intervallo di confidenza al 95% della mediana. Le tabelle di contingenza sono state impiegate per mostrare la frequenza e la proporzione delle variabili ordinarie e nominali nella popolazione. La comparazione pre–post è stata condotta con test di Wilcoxon per ranghi con segno (two-tailed), appropriato per dati appaiati. Un valore di  $p < 0,05$  è stato utilizzato come soglia per la significatività statistica per tutte le analisi. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati IBM SPSS Statistics, Release Version 25.0 (SPSS, Inc., 2017, Chicago, IL, USA, [www.spss.com](http://www.spss.com)) e R (il progetto R, R versione 3.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria e EZR: <https://github.com/jinkim3/eZR>).

### 3. RISULTATI

Sono stati arruolati 10 pazienti affetti da malattia celiaca, di cui 4 uomini e 6 donne. L'età mediana al momento dell'inclusione era pari a 36.5 anni (IQR 26-56), mentre l'età mediana alla diagnosi era di 32.5 anni (IQR 21-40).

#### 3.1 Parametri ematochimici e sierologici

Le variazioni dei parametri ematochimici e sierologici tra V0 e V1 sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3: Variazioni dei parametri ematochimici e sierologici tra V0 e V1.

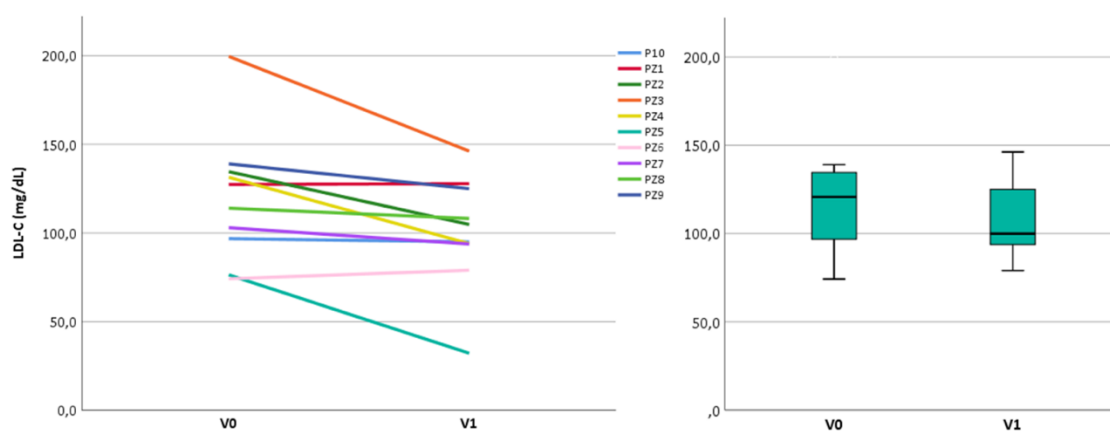
	V0	V1	p-value
IgA anti-transglutaminasi (U/mL)	1.3 (1-3.2)	1.2 (1-2.4)	<b>0.011</b>
IgA anti-endomisio (U/mL)	0 (0-0)	0 (0-0)	1
Emoglobina (g/L)	133 (124-145)	137.5 (132-157)	<b>0.041</b>
Ferro (ug/dL)	80 (58-110)	62.5 (56-124)	0.241
Ferritina (ng/mL)	36.5 (9-57)	45.5 (12-63)	<b>0.021</b>
Folati (ng/mL)	5.5 (4.6-7.7)	6.5 (4.8-7.5)	0.283
Vitamina B12 (ng/L)	286 (175-434)	300.5 (238-469)	0.059
25(OH)D (ng/mL)	17.95 (15-25)	30.0 (25.4-35.8)	<b>0.005</b>
Colesterolo totale (mg/dL)	193.5 (163-219)	185 (147-211)	0.059
HDL-C (mg/dL)	52.5 (49-66)	56 (50-66)	0.239
LDL-C (mg/dL)	119.8 (96.8-131.4)	99.9 (93.8-127.8)	<b>0.044</b>
Trigliceridi (mg/dL)	91.5 (73-142)	74.5 (55-119)	0.386
Glicemia (mg/dL)	81.5 (62-91)	80 (63-87)	0.309
AST (U/L)	24 (20-29)	26.5 (23-29)	0.312

	V0	V1	p-value
ALT (U/L)	19.5 (13-30)	21.5 (12-33)	0.312

*I dati sono espressi come mediana (IQR). I p-value statisticamente significativi sono riportati in grassetto.*

Dopo 12 settimane di intervento nutrizionale, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa degli anticorpi IgA anti-transglutaminasi, da 1.3 U/mL (IQR 1-3.2) a 1.2 U/mL (IQR 1-2.4;  $p = 0.011$ ). È stato inoltre rilevato un incremento significativo dell'emoglobina, da 133 g/L (IQR 124-145) a 137.5 g/L (IQR 132-157;  $p = 0.041$ ), e della ferritina, da 36.5 ng/mL (IQR 9-57) a 45.5 ng/mL (IQR 12-63;  $p = 0.021$ ). Anche i livelli di 25(OH)D sono aumentati in modo significativo, passando da 17.95 ng/mL (IQR 15-25) a 30.0 ng/mL (IQR 25.4-35.8;  $p = 0.005$ ), come rappresentato nella Figura 5.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, il colesterolo LDL-C si è ridotto da 119.8 mg/dL (IQR 96.8-131.4) a 99.9 mg/dL (IQR 93.8-127.8;  $p = 0.044$ ), come mostrato nella Figura 4. Non sono invece emerse variazioni statisticamente significative per IgA anti-endomisio, ferro, folati, vitamina B12, colesterolo totale, HDL-C, trigliceridi, glicemia, AST e ALT.



*Figura 4: Variazione del valore di LDL-C (mg/dL) tra V0 e V1. A sinistra sono riportate le traiettorie individuali dei 10 pazienti; a destra, la distribuzione sintetizzata con box-plot.*

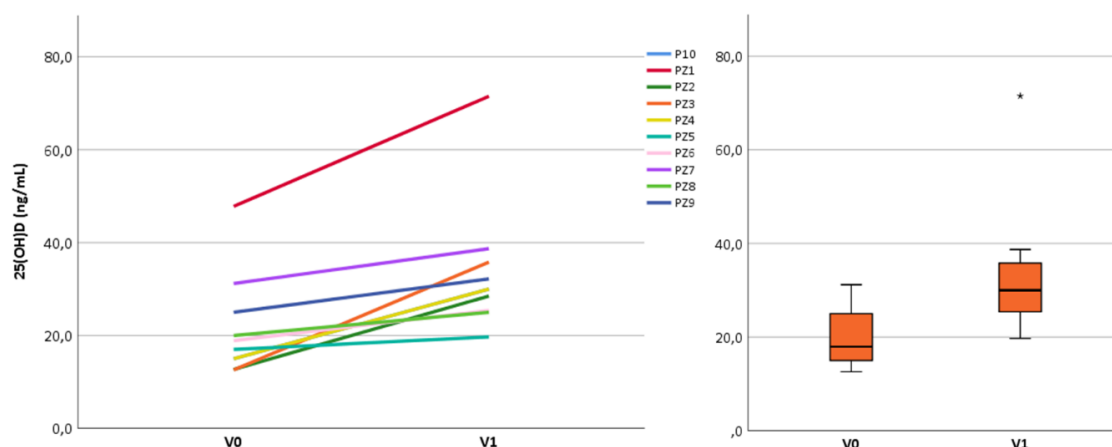


Figura 5: Variazione del valore di 25(OH)D (ng/mL) tra V0 e V1. A sinistra sono riportate le traiettorie individuali dei 10 pazienti; a destra, la distribuzione sintetizzata con box-plot.

### 3.2 Parametri antropometrici e bioimpedenziometrici

Le modificazioni dei parametri antropometrici e bioimpedenziometrici sono presentate nella Tabella 4.

Tabella 4: Variazioni dei parametri antropometrici e bioimpedenziometrici tra V0 e V1.

	V0	V1	p-value
Peso (kg)	58.25 (54-72)	59.0 (55-78)	0.575
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.2 (19.1-24.3)	20.6 (19.0-24.0)	0.541
Angolo di fase (°)	5.7 (5.5-7.0)	6.15 (5.4-7.3)	<b>0.016</b>
FM (kg)	14.0 (10.2-16.2)	13.45 (9.7-15.6)	0.959
FM (%)	20.95 (18.6-25.2)	20.3 (17.6-23.1)	0.386
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	4.8 (3.7-5.4)	4.6 (3.7-5.5)	0.918
FFM (kg)	46.1 (43.4-58.6)	45.75 (43.0-62.8)	0.838
FFM (%)	79.05 (74.8-81.4)	80.55 (73.9-82.4)	0.959
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.25 (14.8-19.8)	17.05 (14.5-18.0)	0.683
BCM (kg)	23.95 (20.9-33.0)	25.25 (22.4-33.8)	0.074

	V0	V1	p-value
BCM (%)	52.25 (51.0-58.5)	54.65 (50.4-59.5)	0.241
MM (kg)	29.35 (26.5-40.3)	30.8 (27.3-41.5)	0.059
MM (%)	50.7 (45.3-59.2)	52.25 (46.5-59.8)	0.126
SMM (kg)	21.5 (19.2-31.0)	21.95 (20.9-30.3)	0.284
SMM (%)	37.85 (34.8-41.9)	38.0 (35.6-41.2)	0.878
TBW (L)	32.95 (31.5-42.9)	33.6 (31.0-46.1)	0.507
TBW (%)	58.4 (55.2-59.0)	57.85 (54.2-60.0)	0.838
ECW (L)	15.95 (13.1-18.6)	15.45 (14.0-18.5)	0.358
ECW (%)	47.1 (41.4-48.2)	44.9 (40.4-48.5)	<b>0.022</b>
ICW (L)	17.85 (15.8-24.3)	18.4 (16.1-25.0)	0.507
ICW (%)	52.95 (51.6-58.6)	55.1 (51.6-59.4)	<b>0.028</b>
Nutrigram	716.75 (584.7-963.4)	733.25 (641.5-953.4)	0.646

*I dati sono espressi come mediana (IQR). Abbreviazioni: FM, massa grassa; FMI, fat mass index; FFM, massa magra; FFMI, fat-free mass index; BCM, body cell mass; MM, massa muscolare; SMM, massa muscolare scheletrica; TBW, acqua corporea totale; ECW, acqua extracellulare; ICW, acqua intracellulare.*

Il peso corporeo e il BMI sono rimasti sostanzialmente stabili tra V0 e V1: il peso mediano è passato da 58.25 kg (IQR 54-72) a 59.0 kg (IQR 55-78;  $p = 0.575$ ), mentre il BMI da 20.2 kg/m<sup>2</sup> (IQR 19.1-24.3) a 20.6 kg/m<sup>2</sup> (IQR 19.0-24.0;  $p = 0.541$ ). È stato invece osservato un incremento statisticamente significativo dell'angolo di fase, da 5.7° (IQR 5.5-7.0) a 6.15° (IQR 5.4-7.3;  $p = 0.016$ ), come riportato nella Figura 6. Parallelamente, è stata rilevata una modificazione della distribuzione dei fluidi corporei, con riduzione della quota di acqua extracellulare percentuale (ECW%) da 47.1% (IQR 41.4-48.2) a 44.9% (IQR 40.4-48.5;  $p = 0.022$ ) e incremento della quota di acqua intracellulare percentuale (ICW%) da

52.95% (IQR 51.6-58.6) a 55.1% (IQR 51.6-59.4;  $p = 0.028$ ). I volumi assoluti di acqua corporea totale, extracellulare e intracellulare non hanno mostrato variazioni significative. La massa grassa percentuale ha mostrato una lieve riduzione non significativa, da 20.95% a 20.3% ( $p = 0.386$ ), mentre FMI, FFM, FFMI e SMM sono risultati sostanzialmente sovrapponibili tra i due timepoint. Infine, è stata osservata una tendenza non significativa all'incremento della BCM, da 23.95 kg (IQR 20.9-33.0) a 25.25 kg (IQR 22.4-33.8;  $p = 0.074$ ), e della massa muscolare totale, da 29.35 kg (IQR 26.5-40.3) a 30.8 kg (IQR 27.3-41.5;  $p = 0.059$ ).

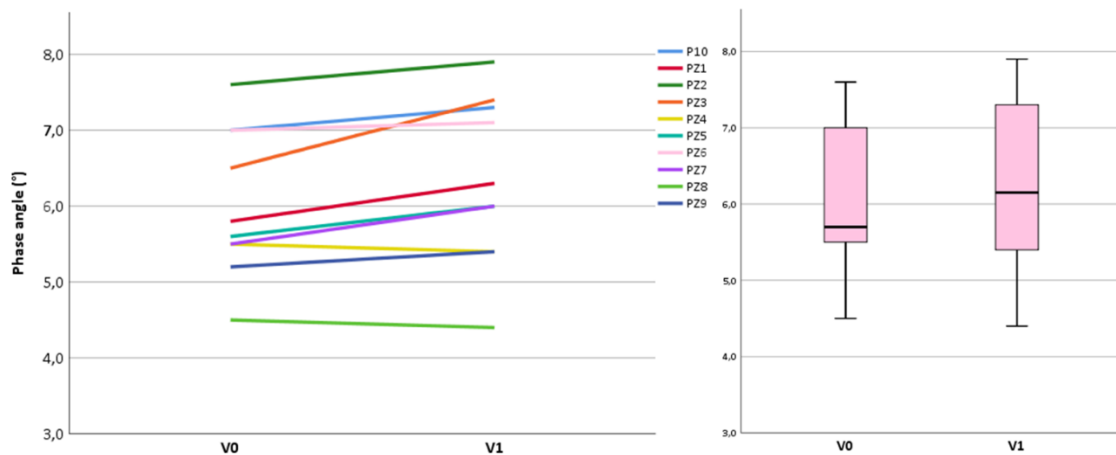


Figura 6: Variazione dell'angolo di fase ( $^{\circ}$ ) tra V0 e V1. A sinistra sono riportate le traiettorie individuali dei 10 pazienti; a destra, la distribuzione sintetizzata con box-plot.

### 3.3 Abitudini alimentari, NOVA e dieta mediterranea

I dati relativi alle abitudini alimentari, classificati secondo il sistema NOVA, sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5: Variazioni delle abitudini alimentari, della classificazione NOVA e del punteggio MEDI-LITE tra V0 e V1.

	V0	V1	p-value
MPF (g/settimana)	5051.3 (4566.3-5883.8)	5673.4 (3732.4-7860.4)	0.878
PF (g/settimana)	827.2 (337.5-978.8)	607.0 (490.2-1110.9)	0.721
PCI (g/settimana)	28.1 (0-227.5)	13.5 (0-32.4)	0.214
UPF (g/settimana)	1114.9 (976.5-1666.6)	466.2 (297-588)	<b>0.007</b>
Totale (g/settimana)	7346.3 (6206.2-8115.2)	6858.9 (4578.4-9885.3)	0.386
MPF (%)	74.7 (67.4-80.3)	81.6 (75.9-89.8)	0.074
PF (%)	11.3 (4.5-13.7)	11.7 (6.2-12.7)	0.799
PCI (%)	0.4 (0-3.4)	0.3 (0-0.4)	0.374
UPF (%)	15.5 (12.6-17.5)	5.9 (3.8-9.1)	<b>0.005</b>
MEDI-LITE totale (punteggio)	9.5 (6-11)	13 (13-15)	<b>0.005</b>

I dati sono espressi come mediana (IQR). Abbreviazioni: MPF, alimenti non o minimamente processati; PF, alimenti processati; PCI, ingredienti culinari processati; UPF, alimenti ultra-processati.

Dopo l'intervento nutrizionale, è stata osservata una significativa riduzione del consumo di alimenti ultra-processati (UPF), da 1114.9 g/settimana (IQR 976.5-1666.6) a 466.2 g/settimana (IQR 297-588;  $p = 0.007$ ), come mostrato nella Figura 7. Anche la quota percentuale di UPF sul totale degli alimenti consumati si è ridotta in modo significativo, passando dal 15.5% (IQR 12.6-17.5) al 5.9% (IQR 3.8-9.1;  $p = 0.005$ ). Contestualmente, il punteggio MEDI-LITE è aumentato da

9.5 (IQR 6-11) a 13 (IQR 13-15;  $p = 0.005$ ), indicando una maggiore aderenza al modello alimentare mediterraneo, come rappresentato nella Figura 8.

Per le altre categorie alimentari non sono state osservate variazioni statisticamente significative in termini assoluti: gli alimenti non o minimamente processati (MPF) sono passati da 5051.3 g/settimana (IQR 4566.3-5883.8) a 5673.4 g/settimana (IQR 3732.4-7860.4;  $p = 0.878$ ), gli alimenti processati (PF) da 827.2 g/settimana (IQR 337.5-978.8) a 607.0 g/settimana (IQR 490.2-1110.9;  $p = 0.721$ ) e gli ingredienti culinari processati (PCI) da 28.1 g/settimana (IQR 0-227.5) a 13.5 g/settimana (IQR 0-32.4;  $p = 0.214$ ). L'introito totale di alimenti è rimasto complessivamente stabile, da 7346.3 g/settimana (IQR 6206.2-8115.2) a 6858.9 g/settimana (IQR 4578.4-9885.3;  $p = 0.386$ ). In termini relativi, è emersa una tendenza non significativa all'aumento della quota di MPF, dal 74.7% (IQR 67.4-80.3) all'81.6% (IQR 75.9-89.8;  $p = 0.074$ ), mentre le percentuali attribuibili a PF e PCI sono rimaste sostanzialmente sovrapponibili tra V0 e V1.

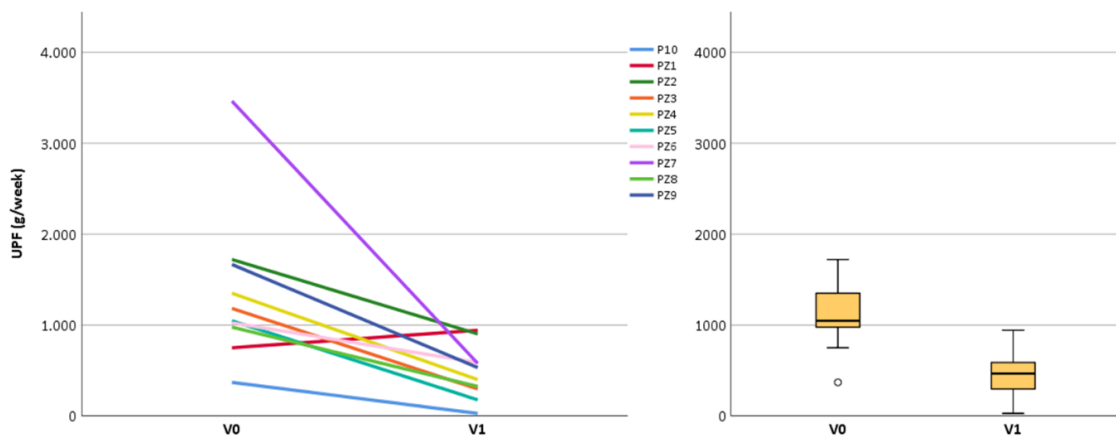


Figura 7: Variazione del consumo di UPF (g/settimana) tra V0 e V1. A sinistra sono riportate le traiettorie individuali dei 10 pazienti; a destra, la distribuzione sintetizzata con box-plot.

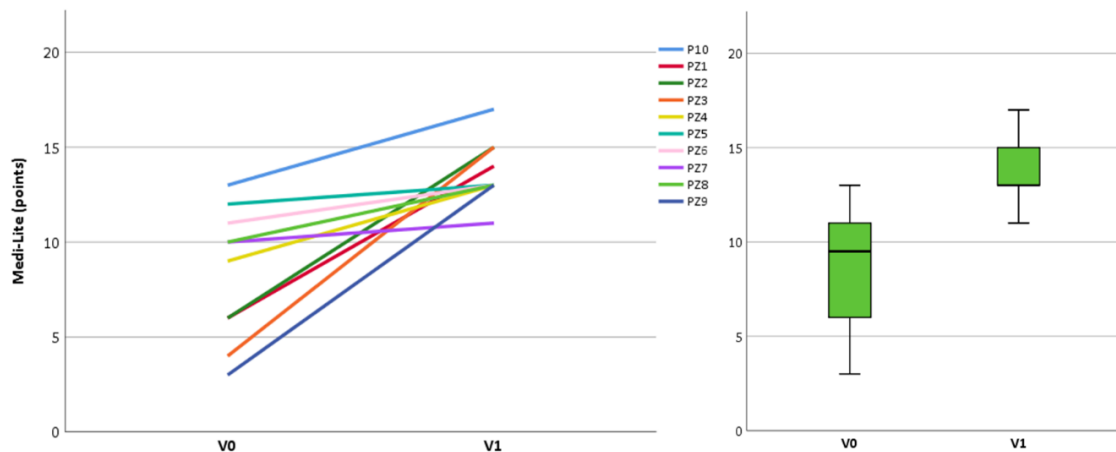


Figura 8: Variazione del punteggio MEDI-LITE tra V0 e V1. A sinistra sono riportate le traiettorie individuali dei 10 pazienti; a destra, la distribuzione sintetizzata con box-plot.

### 3.4 Permeabilità intestinale

La permeabilità intestinale è stata valutata mediante test di recupero urinario di differenti substrati, includendo mannitolo, saccarosio, lattulosio e sucralosio, oltre al rapporto lattulosio/mannitolo. Il confronto tra V0 e V1 è riportato nella Tabella 6.

Tabella 6: Variazioni dei parametri di permeabilità intestinale tra V0 e V1

Parametro	V0 mediana (IQR)	V1 mediana (IQR)	Delta mediana (IQR)	p-value
Mannitolo (%)	19.60 (17.84-24.02)	23.16 (18.99-25.90)	+1.48 (0.25-3.46)	0.098
Saccarosio (%)	0.1270 (0.1041-0.1514)	0.1028 (0.0791-0.1140)	-0.0361 (-0.0550; 0.0118)	<b>0.020</b>
Lattulosio (%)	0.4470 (0.3690-0.4970)	0.3800 (0.3500-0.4350)	0.0000 (-0.1075; 0.0720)	0.813

<b>Parametro</b>	<b>V0 mediana (IQR)</b>	<b>V1 mediana (IQR)</b>	<b>Delta mediana (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Sucralosio (%)	1.95 (1.87-2.56)	1.15 (1.00-1.71)	-0.69 (-1.30; -0.07)	0.064
Lattulosio/Mannitolo	0.0216 (0.0190-0.0226)	0.0197 (0.0147-0.0213)	-0.0014 (-0.0059; 0.0001)	0.195

*I dati sono espressi come mediana (IQR). I p-value statisticamente significativi sono riportati in grassetto.*

Tra i parametri analizzati, il saccarosio si è ridotto in modo statisticamente significativo, passando da 0.1270% (IQR 0.1041-0.1514) a 0.1028% (IQR 0.0791-0.1140;  $p = 0.020$ ), con un delta mediano pari a -0.0361 (IQR -0.0550; -0.0118). Il mannitolo ha mostrato un incremento numerico da 19.60% (IQR 17.84-24.02) a 23.16% (IQR 18.99-25.90), senza raggiungere la significatività statistica ( $p = 0.098$ ). Il lattulosio si è ridotto da 0.4470% (IQR 0.3690-0.4970) a 0.3800% (IQR 0.3500-0.4350), senza differenze statisticamente significative ( $p = 0.813$ ). Il sucralosio ha mostrato una riduzione da 1.95% (IQR 1.87-2.56) a 1.15% (IQR 1.00-1.71), con una tendenza non significativa ( $p = 0.064$ ). Il rapporto lattulosio/mannitolo è rimasto entro valori complessivamente normali, passando da 0.0216 (IQR 0.0190-0.0226) a 0.0197 (IQR 0.0147-0.0213;  $p = 0.195$ ).

Utilizzando i range di riferimento del test (mannitolo 15-25%, saccarosio <0.15%, lattulosio 0.20-0.45%, sucralosio <1.50% e rapporto lattulosio/mannitolo <0.03), è stata inoltre valutata la proporzione di pazienti con valori fuori range a V0 e V1, come riportato nella Tabella 7.

*Tabella 7: Pazienti con valori fuori range dei parametri di permeabilità intestinale a V0 e V1.*

<b>Parametro fuori range</b>	<b>V0</b>	<b>V1</b>
Mannitolo >25%	2/10	5/10

<b>Parametro fuori range</b>	<b>V0</b>	<b>V1</b>
Saccarosio >0.15%	3/10	0/10
Lattulosio >0.45%	4/10	2/10
Sucralosio >1.50%	8/10	3/10
Rapporto L/M >0.03	0/10	0/10

*I valori sono espressi come numero di pazienti sul totale del campione (n = 10). Range di riferimento: mannitolo 15-25%, saccarosio <0.15%, lattulosio 0.20-0.45%, sucralosio <1.50%, rapporto L/M <0.03.*

In termini di pazienti fuori range, si osserva un miglioramento per il saccarosio, con riduzione da 3/10 a 0/10 pazienti oltre il limite di riferimento, per il lattulosio, da 4/10 a 2/10 pazienti oltre 0.45%, e soprattutto per il sucralosio, da 8/10 a 3/10 pazienti oltre 1.50%. Il numero di pazienti con mannitolo superiore al limite alto del range è aumentato da 2/10 a 5/10. Il rapporto lattulosio/mannitolo è risultato sempre entro il range di riferimento in tutti i pazienti, sia a V0 sia a V1.

## 4. DISCUSSIONE

La malattia celiaca è un'enteropatia cronica immuno-mediata, scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti, caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, intestinali ed extraintestinali, e da possibili complicanze nutrizionali, metaboliche e sistemiche. La dieta priva di glutine rappresenta attualmente l'unico trattamento validato ed efficace, in grado di determinare il miglioramento dei sintomi, la progressiva normalizzazione della sierologia e la guarigione della mucosa intestinale. Negli ultimi anni è emersa una crescente attenzione verso la composizione nutrizionale della dieta senza glutine, spesso caratterizzata da un aumentato consumo di prodotti industriali gluten-free, talvolta ricchi di amidi raffinati, zuccheri, grassi, sale e additivi, e da un possibile ridotto apporto di fibre e micronutrienti.(1,2,4,41,43)

### 4.4 Interpretazione generale dei risultati

Il presente studio ha valutato l'impatto di un intervento nutrizionale orientato alla riduzione del consumo di alimenti ultra-processati e alla promozione di un modello alimentare basato prevalentemente su alimenti naturalmente privi di glutine in un gruppo di pazienti affetti da malattia celiaca. I risultati ottenuti suggeriscono che, anche in pazienti già in trattamento con dieta priva di glutine, la qualità complessiva dell'alimentazione rappresenta un elemento rilevante e non sovrapponibile alla sola esclusione del glutine. In questo senso, il lavoro si inserisce in un ambito di crescente interesse clinico: la necessità di superare una visione esclusivamente "gluten-free" della dietoterapia celiaca, considerando

anche il grado di processazione degli alimenti, la composizione nutrizionale della dieta, l'aderenza a pattern alimentari riconosciuti come salutari e il possibile impatto dell'alimentazione sulla funzione di barriera intestinale. (9,41,43,48,52,55)

Il primo dato rilevante emerso dallo studio riguarda la significativa riduzione del consumo di alimenti ultra-processati, sia in termini assoluti sia come quota percentuale sul totale degli alimenti consumati. Infatti, dopo l'intervento nutrizionale il consumo di UPF si è ridotto da 1114.9 g/settimana a 466.2 g/settimana. Parallelamente, la percentuale di UPF sul totale degli alimenti consumati è diminuita dal 15.5% al 5.9%. Questo risultato assume particolare importanza nel paziente celiaco, in cui l'aderenza alla dieta priva di glutine può frequentemente tradursi in un maggiore ricorso a prodotti industriali specificamente formulati per celiaci, che sebbene siano sicuri dal punto di vista dell'esclusione del glutine, non sempre rappresentano una scelta nutrizionalmente ottimale. (45,46,48,50–52,56)

I prodotti senza glutine industriali possono infatti contenere farine raffinate, amidi modificati, zuccheri aggiunti, grassi, emulsionanti, addensanti e altri ingredienti tecnologici utilizzati per migliorare palatabilità, consistenza e conservabilità. Questo può comportare una minore densità nutrizionale, un ridotto contenuto di fibre e micronutrienti e, in alcuni casi, una maggiore densità energetica rispetto agli equivalenti convenzionali. (51,56)

La riduzione degli UPF osservata nel presente studio suggerisce quindi che un counselling dietistico mirato possa modificare concretamente le scelte alimentari dei pazienti, orientandoli verso alimenti naturalmente privi di glutine e meno processati. (45,46,50)

A supporto di questa interpretazione, il miglioramento della qualità complessiva della dieta è confermato dall'incremento significativo del punteggio MEDI-LITE. Questo dato indica una maggiore aderenza al modello alimentare mediterraneo dopo l'intervento. Il risultato è particolarmente rilevante perché dimostra che la dieta mediterranea può essere applicata anche nel paziente celiaco, purché le fonti di cereali contenenti glutine siano sostituite con alternative naturalmente prive di glutine, privilegiando al contempo legumi, frutta, verdura, pesce, olio extravergine di oliva e frutta secca. Il MEDI-LITE rappresenta uno strumento validato per la valutazione dell'aderenza al modello mediterraneo e consente di sintetizzare in modo quantitativo la qualità del pattern alimentare complessivo.(53)

In questa prospettiva, la dieta mediterranea non rappresenta soltanto un modello alimentare compatibile con la celiachia, ma anche una possibile strategia per migliorare la qualità della dieta priva di glutine. (48,57–59)

La riduzione degli UPF e il miglioramento dell'aderenza al modello mediterraneo si accompagnano, nel presente studio, ad alcune modificazioni favorevoli dei parametri ematochimici. In particolare, è stata osservata una riduzione significativa del colesterolo LDL-C. Tale dato, pur dovendo essere interpretato con cautela per la numerosità limitata del campione e per l'assenza di un gruppo di controllo, è coerente con la letteratura che associa un elevato consumo di alimenti ultra-processati a un profilo cardiometabolico meno favorevole e a un aumentato rischio cardiovascolare. (60–62)

Gli UPF sono spesso caratterizzati da un maggior contenuto di grassi saturi, zuccheri semplici, sale e additivi, oltre che da una minore presenza di fibre e composti bioattivi. (57,59,63)

Anche l'aumento dei livelli di 25(OH)D rappresenta un risultato di interesse. La carenza di vitamina D è frequente nei pazienti con malattia celiaca, soprattutto nelle fasi di malassorbimento o nei casi di diagnosi tardiva, e può contribuire alle complicanze osteometaboliche della malattia. (38,41)

Nel presente studio, il miglioramento dei livelli di vitamina D potrebbe riflettere una maggiore attenzione alla qualità dell'alimentazione, un possibile incremento del consumo di alimenti naturalmente più ricchi di micronutrienti o fortificati, e/o una maggiore presa in carico nutrizionale complessiva del paziente. Tale interpretazione è coerente anche con dati che suggeriscono un'associazione tra maggiore aderenza al modello mediterraneo e più elevati livelli di 25(OH)D. (64)

Un ulteriore elemento emerso riguarda il miglioramento di alcuni parametri del metabolismo marziale, in particolare dell'emoglobina e della ferritina. L'anemia sideropenica rappresenta una delle manifestazioni extraintestinali più frequenti della malattia celiaca ed è legata principalmente al malassorbimento del ferro a livello duodenale, oltre che allo stato infiammatorio cronico eventualmente associato alla malattia. (38,41,65)

Nel contesto di questo studio, l'aumento di emoglobina e ferritina potrebbe suggerire un miglioramento complessivo dello stato nutrizionale e dell'adeguatezza dietetica.

Dal punto di vista della composizione corporea, il dato più rilevante è rappresentato dall'incremento significativo dell'angolo di fase che è considerato un indicatore bioimpedenziometrico dello stato cellulare e nutrizionale, correlato all'integrità delle membrane cellulari e alla distribuzione dei fluidi corporei. (54)

L'aumento osservato, in assenza di variazioni significative del peso corporeo e del BMI, suggerisce che il miglioramento della qualità della dieta possa riflettersi su

parametri funzionali più sensibili rispetto ai tradizionali indicatori antropometrici. Questo aspetto è importante perché conferma come, nel paziente celiaco, il monitoraggio nutrizionale non dovrebbe limitarsi al peso o al BMI, ma dovrebbe includere una valutazione più completa della composizione corporea. Coerentemente con questo dato, si osserva anche una modificazione della distribuzione dei fluidi corporei, con riduzione della quota percentuale di acqua extracellulare e incremento della quota percentuale di acqua intracellulare. Inoltre, pur senza raggiungere la significatività statistica, si evidenzia una tendenza all'aumento della massa cellulare corporea e della massa muscolare totale. Questi risultati, considerati nel loro insieme, suggeriscono un possibile miglioramento dello stato nutrizionale e della qualità della massa magra, non necessariamente rilevabile attraverso il solo peso corporeo.

Un aspetto innovativo del presente lavoro è rappresentato dalla valutazione della permeabilità gastrointestinale mediante test multi-zucchero. La permeabilità intestinale riveste un ruolo centrale nella malattia celiaca, poiché l'alterazione della barriera epiteliale favorisce il passaggio di antigeni alimentari e peptidi del glutine attraverso la mucosa, contribuendo all'attivazione della risposta immunitaria in soggetti geneticamente predisposti. (9,66,67)

I test basati sull'escrezione urinaria di zuccheri non metabolizzati rappresentano uno strumento utile per valutare in vivo la funzione di barriera intestinale; in particolare, il rapporto lattulosio/mannitolo è stato ampiamente utilizzato come indicatore della permeabilità del piccolo intestino. (66,68,69)

Nel presente studio, i risultati suggeriscono un andamento complessivamente favorevole dopo l'intervento nutrizionale, soprattutto per quanto riguarda i marcatori riferibili alla permeabilità gastrointestinale prossimale e distale/globale.

In particolare, la riduzione del saccarosio e del sucralosio, insieme alla diminuzione del numero di pazienti con valori fuori range, può suggerire un possibile miglioramento della funzione di barriera in diversi segmenti del tratto gastrointestinale. Questo dato appare di particolare interesse perché consente di ampliare la valutazione dell'intervento oltre i soli parametri dietetici, sierologici e nutrizionali, introducendo un indicatore funzionale potenzialmente collegato all'integrità della mucosa e all'equilibrio dell'ambiente intestinale.

La riduzione del saccarosio potrebbe riflettere un miglioramento della permeabilità del tratto gastro-duodenale, mentre la riduzione del sucralosio potrebbe indicare una tendenza favorevole della permeabilità più distale o complessiva. Sebbene tali risultati non consentano di stabilire un rapporto causale diretto tra intervento dietetico e recupero della barriera intestinale, essi risultano coerenti con l'ipotesi che una dieta meno ricca di alimenti ultra-processati e più orientata verso alimenti naturalmente privi di glutine, fibre e componenti bioattivi possa contribuire a creare condizioni più favorevoli per la mucosa intestinale. In questo senso, la valutazione della permeabilità gastrointestinale rappresenta un elemento aggiuntivo di interesse, poiché permette di esplorare possibili effetti dell'intervento nutrizionale su aspetti funzionali non sempre rilevabili attraverso i tradizionali marker clinici o laboratoristici.

Al contrario, il rapporto lattulosio/mannitolo è rimasto nei limiti di norma in tutti i pazienti sia al basale sia dopo l'intervento, indicando l'assenza di una marcata alterazione della permeabilità del piccolo intestino già all'inizio dello studio. Questo dato è verosimilmente coerente con il fatto che i pazienti erano già in dieta priva di glutine e non presentavano un quadro di malattia attiva severa.

Questi risultati si inseriscono nel contesto della letteratura che ha documentato un'aumentata permeabilità intestinale nei pazienti con malattia celiaca attiva rispetto ai controlli sani e l'utilità del rapporto lattulosio/mannitolo come indicatore funzionale della barriera del piccolo intestino. (66,67)

Studi di follow-up hanno inoltre suggerito che la permeabilità può migliorare dopo l'avvio della dieta priva di glutine e, in alcuni casi, precedere il pieno recupero morfometrico della mucosa. (70,71)

Alla luce di queste evidenze, la stabilità del rapporto L/M osservata nel presente studio può essere interpretata come un segnale di buona compensazione della permeabilità del piccolo intestino, mentre la riduzione di saccarosio e sucralosio suggerisce un possibile miglioramento più ampio della funzione di barriera gastrointestinale. Tuttavia, considerando la ridotta numerosità campionaria, l'assenza di un gruppo di controllo e la variabilità dei protocolli multi-zucchero in termini di tempi di raccolta, metodiche analitiche e cut-off, tali risultati devono essere considerati esplorativi e utili soprattutto a generare ipotesi per studi futuri.(68,69,72).

L'insieme dei risultati ottenuti suggerisce la necessità di superare una visione esclusivamente centrata sull'eliminazione del glutine e sulla prevenzione delle contaminazioni come unici obiettivi della gestione dietetica del paziente celiaco. Sebbene tali aspetti rimangano imprescindibili, i dati del presente studio indicano che la sola aderenza alla dieta priva di glutine non garantisce necessariamente un'alimentazione complessivamente equilibrata e di buona qualità nutrizionale. In questa prospettiva, il paziente dovrebbe essere accompagnato in un percorso educativo più ampio, orientato alla scelta di alimenti meno processati, alla lettura critica delle etichette, alla distinzione tra prodotto "senza glutine" e alimento

realmente “salutare”, nonché all’organizzazione pratica di pasti vari, completi e sostenibili nel tempo. (52,73).

#### **4.5 Limiti e punti di forza dello studio**

Il presente lavoro presenta alcuni limiti. Il primo è rappresentato dalla ridotta numerosità campionaria, pari a 10 pazienti, che limita la generalizzabilità dei risultati e la potenza statistica delle analisi. L’assenza di un gruppo di controllo non consente inoltre di distinguere con certezza l’effetto specifico dell’intervento nutrizionale da altri fattori intercorrenti. Il periodo di osservazione relativamente breve permette di cogliere modificazioni iniziali del comportamento alimentare e di alcuni parametri clinico-nutrizionali, ma non consente di valutare la stabilità a lungo termine delle abitudini acquisite né l’impatto su esiti più consolidati, come composizione corporea, rischio cardiometabolico, stato infiammatorio o recupero stabile della funzione di barriera. Per quanto riguarda la permeabilità intestinale, occorre inoltre considerare la variabilità intraindividuale dei test di assorbimento degli zuccheri, la possibile influenza dello stato di idratazione, dei tempi di raccolta urinaria, della funzione renale, dell’attività fisica, dell’assunzione di farmaci e della standardizzazione del protocollo. (69,72)

Nonostante questi limiti, lo studio presenta importanti punti di forza. Al meglio delle nostre conoscenze rappresenta uno dei primi lavori a valutare in modo integrato l’impatto di un intervento nutrizionale finalizzato alla riduzione degli alimenti ultra-processati e alla promozione di alimenti naturalmente privi di glutine nel paziente celiaco, considerando simultaneamente qualità della dieta, parametri ematochimici, composizione corporea e permeabilità gastrointestinale.

Inoltre, l'inclusione della permeabilità gastrointestinale consente di ampliare la valutazione oltre i tradizionali indicatori sierologici e nutrizionali, esplorando un possibile outcome funzionale strettamente collegato alla fisiopatologia della malattia celiaca. Infine, l'intervento dietistico personalizzato consente di osservare come una strategia educativa mirata possa tradursi in cambiamenti misurabili delle abitudini alimentari, con possibili ricadute favorevoli su alcuni parametri nutrizionali, cardiometabolici e di barriera intestinale.

## **4.6 Prospettive future**

Alla luce di questi risultati, futuri studi dovrebbero includere campioni più ampi, un gruppo di controllo e un follow-up più lungo, al fine di confermare la stabilità e la rilevanza clinica delle modificazioni osservate. Sarebbe inoltre utile integrare la valutazione con biomarcatori infiammatori, marker di permeabilità intestinale, analisi del microbiota, dosaggio dei peptidi immunogenici del glutine nelle urine o nelle feci e strumenti più dettagliati di valutazione dell'intake nutrizionale.

In conclusione, il presente studio suggerisce che, nel paziente con malattia celiaca, la gestione nutrizionale non dovrebbe limitarsi alla sola esclusione del glutine, ma dovrebbe considerare in modo più ampio la qualità complessiva della dieta. L'intervento proposto, orientato alla riduzione degli alimenti ultra-processati e alla promozione di alimenti naturalmente privi di glutine, si è associato a un miglioramento dell'aderenza al modello mediterraneo e a modificazioni favorevoli di alcuni parametri nutrizionali, metabolici, bioimpedenziometrici e di permeabilità gastrointestinale. Pur considerando la natura esplorativa dello studio, la ridotta numerosità campionaria e l'assenza di un gruppo di controllo, questi

risultati supportano l'importanza di un counselling dietistico personalizzato e multidimensionale.

## Bibliografia

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. gennaio 2013;62(1):43–52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
2. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27. doi:10.4291/wjgp.v8.i2.27
3. Makharia GK, Chauhan A, Singh P, Ahuja V. Review article: Epidemiology of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. luglio 2022;56(S1). doi:10.1111/apt.16787
4. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. dicembre 2019;17(1):142. doi:10.1186/s12916-019-1380-z
5. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta*. marzo 2022;528:74–83. doi:10.1016/j.cca.2022.01.022
6. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1–12. doi:10.1155/2012/654143
7. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases*. 27 ottobre 2015;3(4):282–93. doi:10.3390/diseases3040282
8. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 3 maggio 2005;140(3):408–16. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02783.x
9. Pinto-Sanchez MI, Silvester JA, Lebwohl B, Leffler DA, Anderson RP, Therrien A, et al. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. dicembre 2021;18(12):875–84. doi:10.1038/s41575-021-00511-8
10. Meresse B, Korneychuk N, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Interleukin-15, a Master Piece in the Immunological Jigsaw of Celiac Disease. *Dig Dis*. 2015;33(2):122–30. doi:10.1159/000369521
11. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*. 8 luglio 2020;11:1374. doi:10.3389/fimmu.2020.01374
12. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac Disease Revisited. *GE - Port J Gastroenterol*. 2022;29(2):111–24. doi:10.1159/000514716

13. Santonicola A, Wieser H, Gizzi C, Soldaini C, Ciacci C. Associations between Celiac Disease, Extra-Gastrointestinal Manifestations, and Gluten-Free Diet: A Narrative Overview. *Nutrients*. 9 giugno 2024;16(12):1814. doi:10.3390/nu16121814
14. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med*. 4 gennaio 2022;11(1):258. doi:10.3390/jcm11010258
15. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 15 gennaio 2007;109(2):412–21. doi:10.1182/blood-2006-07-031104
16. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2024.
17. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, Cattaneo M, Tagliabue L, Rondonotti E, et al. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Adult Gluten-Sensitive Enteropathy at Diagnosis: Role of B12, Folate, and Genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. giugno 2005;3(6):574–80. doi:10.1016/S1542-3565(05)00022-4
18. Arvanitakis K. Adverse pregnancy outcomes in women with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2022. doi:10.20524/aog.2022.0764
19. Refsum H, Ueland P, Nygård O, Vollset S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998;49(1):31–62.
20. Nelsen Jr DA. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician*. 2002;66(12):2259–66.
21. Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, Tucci F, Troncone R, Auricchio R, et al. Potential Celiac Patients: A Model of Celiac Disease Pathogenesis. Schönbach C, curatore. *PLoS ONE*. 8 luglio 2011;6(7):e21281. doi:10.1371/journal.pone.0021281
22. Scarmozzino F, Pizzi M, Pelizzaro F, Angerilli V, Dei Tos AP, Piazza F, et al. Refractory celiac disease and its mimickers: a review on pathogenesis, clinical-pathological features and therapeutic challenges. *Front Oncol*. 7 novembre 2023;13:1273305. doi:10.3389/fonc.2023.1273305
23. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. maggio 2013;108(5):656–76. doi:10.1038/ajg.2013.79
24. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. agosto 2014;63(8):1210–28. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578
25. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schieppatti A, Malamut G, Canova C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. *United Eur Gastroenterol J*. dicembre 2025;13(10):1855–86. doi:10.1002/ueg2.70119

26. Ray S, Gillett PM, Le Huray V, Bremner G, Paul SP. Updated European guidelines for coeliac disease in children. *Nurs Child Young People*. 6 luglio 2023;35(4):16–21. doi:10.7748/ncyp.2022.e1452
27. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. settembre 2020;112(3):186–96. doi:10.32074/1591-951X-157
28. Villanacci V, Del Sordo R, Casella G, Becheanu G, Oberti A, Belfekih B, et al. The correct methodological approach to the diagnosis of celiac disease: the point of view of the pathologist. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):129.
29. Elli L, Zini E, Tomba C, Bardella MT, Bosari S, Conte D, et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC Gastroenterol*. dicembre 2015;15(1):133. doi:10.1186/s12876-015-0361-8
30. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330–54.
31. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. ottobre 1999;11(10):1185. doi:10.1097/00042737-199910000-00019
32. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease: Table 1. *J Clin Pathol*. giugno 2005;58(6):573–4. doi:10.1136/jcp.2004.023978
33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. gennaio 2020;70(1):141–56. doi:10.1097/MPG.0000000000002497
34. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. agosto 2017;8(8):e114. doi:10.1038/ctg.2017.41
35. Biagi F, Marchese A, Ferretti F, Ciccocioppo R, Schiapatti A, Volta U, et al. A multicentre case control study on complicated coeliac disease: two different patterns of natural history, two different prognoses. *BMC Gastroenterol*. dicembre 2014;14(1):139. doi:10.1186/1471-230X-14-139
36. Ludvigsson JF, Yao J, Lebwohl B, Green PHR, Yuan S, Leffler DA. Coeliac disease: complications and comorbidities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 28 gennaio 2025. doi:10.1038/s41575-024-01032-w
37. Blom JJ, Gidrewicz D, Turner J, Duerksen DR, Pinto-Sánchez MI. Diagnosis and management of celiac disease. *Can Med Assoc J*. 11 novembre 2025;197(38):E1258–65. doi:10.1503/cmaj.230091
38. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. luglio 2022;56(S1). doi:10.1111/apt.16912

39. Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut*. agosto 2008;57(8):1074–80. doi:10.1136/gut.2007.133868
40. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, Murray J, Najarian R, Sheth S, et al. Celiac Crisis Is a Rare but Serious Complication of Celiac Disease in Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. luglio 2010;8(7):587–90. doi:10.1016/j.cgh.2010.04.009
41. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. giugno 2019;7(5):583–613. doi:10.1177/2050640619844125
42. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. marzo 2019;156(4):885–9. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010
43. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. luglio 2022;56(S1). doi:10.1111/apt.16847
44. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. aprile 2012;35(7):768–81. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05013.x
45. Gibney MJ. Ultra-Processed Foods: Definitions and Policy Issues. *Curr Dev Nutr*. febbraio 2019;3(2):nzy077. doi:10.1093/cdn/nzy077
46. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. gennaio 2018;21(1):5–17. doi:10.1017/S1368980017000234
47. Braesco V, Souchon I, Sauvant P, Haurogné T, Maillot M, Féart C, et al. Ultra-processed foods: how functional is the NOVA system? *Eur J Clin Nutr*. settembre 2022;76(9):1245–53. doi:10.1038/s41430-022-01099-1
48. Tristan Asensi M, Pagliai G, Lotti S, Corrao A, Colombini B, Giangrandi I, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Ultra-Processed Foods Consumption in a Group of Italian Patients with Celiac Disease. *Nutrients*. 13 febbraio 2023;15(4):938. doi:10.3390/nu15040938
49. European Food Information Council (EUFIC). The NOVA food Classification System (Infographic) [Internet]. 2024. Disponibile su: <https://www.eufic.org>
50. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. aprile 2019;22(5):936–41. doi:10.1017/S1368980018003762
51. Myhrstad MCW, Slydahl M, Hellmann M, Garnweidner-Holme L, Lundin KEA, Henriksen C, et al. Nutritional quality and costs of gluten-free products: a case-control study of food products on the Norwegian market. *Food Nutr Res*. 26 marzo 2021;65. doi:10.29219/fnr.v65.6121

52. Suárez-González M, Bousoño-García C, Jiménez-Treviño S, Díaz-Martín JJ. Gluten-Free Diet: Nutritional Strategies to Improve Eating Habits in Children with Celiac Disease: A Prospective, Single-arm Intervention Study. *Nutrients*. 28 marzo 2021;13(4):1108. doi:10.3390/nu13041108
53. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *Int J Food Sci Nutr*. 18 agosto 2017;68(6):757–62. doi:10.1080/09637486.2017.1287884
54. Khalil S, Mohktar M, Ibrahim F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors*. 19 giugno 2014;14(6):10895–928. doi:10.3390/s140610895
55. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. gennaio 2021;53(1):1797–805. doi:10.1080/07853890.2021.1990392
56. Calvo-Lerma J, Crespo-Escobar P, Martínez-Barona S, Fornés-Ferrer V, Donat E, Ribes-Koninckx C. Differences in the macronutrient and dietary fibre profile of gluten-free products as compared to their gluten-containing counterparts. *Eur J Clin Nutr*. giugno 2019;73(6):930–6. doi:10.1038/s41430-018-0385-6
57. Hareer LW, Lau YY, Mole F, Reidlinger DP, O’Neill HM, Mayr HL, et al. The effectiveness of the MEDITERRANEAN DIET for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: An umbrella review. *Nutr Diet*. febbraio 2025;82(1):8–41. doi:10.1111/1747-0080.12891
58. Furbatto M, Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Mediterranean Diet in Older Adults: Cardiovascular Outcomes and Mortality from Observational and Interventional Studies—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 19 novembre 2024;16(22):3947. doi:10.3390/nu16223947
59. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med*. settembre 2021;290(3):549–66. doi:10.1111/joim.13333
60. Scaranni PDODS, De Oliveira Cardoso L, Griep RH, Lotufo PA, Barreto SM, Da Fonseca MDJM. Consumption of ultra-processed foods and incidence of dyslipidaemias: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Br J Nutr*. 28 gennaio 2023;129(2):336–44. doi:10.1017/S0007114522001131
61. Nouri M, Eskandarzadeh S, Makhtoomi M, Rajabzadeh-Dehkordi M, Omidbeigi N, Najafi M, et al. Association between ultra-processed foods intake with lipid profile: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 4 maggio 2023;13(1):7258. doi:10.1038/s41598-023-34451-x
62. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 29 maggio 2019;11451. doi:10.1136/bmj.11451
63. Keshani M, Rafiee S, Heidari H, Rouhani MH, Sharma M, Bagherniya M. Mediterranean Diet Reduces Inflammation in Adults: A Systematic Review and

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev.* 10 novembre 2025;nuaf213. doi:10.1093/nutrit/nuaf213

64. Barrea L, Muscogiuri G, Laudisio D, Pugliese G, De Alteriis G, Colao A, et al. Influence of the Mediterranean Diet on 25-Hydroxyvitamin D Levels in Adults. *Nutrients.* 16 maggio 2020;12(5):1439. doi:10.3390/nu12051439
65. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients.* 17 maggio 2021;13(5):1695. doi:10.3390/nu13051695
66. Van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut.* marzo 1993;34(3):354–7. doi:10.1136/gut.34.3.354
67. Smecuol E, Bai J, Vazquez H, Kogan Z, Cabanne A, Niveloni S, et al. Gastrointestinal permeability in celiac disease. *Gastroenterology.* aprile 1997;112(4):1129–36. doi:10.1016/S0016-5085(97)70123-9
68. Van Wijck K, Verlinden TJM, Van Eijk HMH, Dekker J, Buurman WA, Dejong CHC, et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: A randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr.* aprile 2013;32(2):245–51. doi:10.1016/j.clnu.2012.06.014
69. Gan J, Nazarian S, Teare J, Darzi A, Ashrafian H, Thompson AJ. A case for improved assessment of gut permeability: a meta-analysis quantifying the lactulose:mannitol ratio in coeliac and Crohn’s disease. *BMC Gastroenterol.* 10 gennaio 2022;22(1):16. doi:10.1186/s12876-021-02082-z
70. Cummins AG, Thompson FM, Butler RN, Cassidy JC, Gillis D, Lorenzetti M, et al. Improvement in intestinal permeability precedes morphometric recovery of the small intestine in coeliac disease. *Clin Sci.* aprile 2001;100(4):379–86. PubMed PMID: 11256975.
71. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal Permeability in Long-Term Follow-up of Patients with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci.* aprile 2005;50(4):785–90. doi:10.1007/s10620-005-2574-0
72. Lee GO, Kosek P, Lima AAM, Singh R, Yori PP, Olortegui MP, et al. Lactulose: Mannitol Diagnostic Test by HPLC and LC-MSMS Platforms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* ottobre 2014;59(4):544–50. doi:10.1097/MPG.0000000000000459
73. Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Nutrients.* 29 maggio 2021;13(6):1859. doi:10.3390/nu13061859
74. Nestares T, Martín-Masot R, Flor-Aleman M, Bonavita A, Maldonado J, Aparicio VA. Influence of Ultra-Processed Foods Consumption on Redox Status and Inflammatory Signaling in Young Celiac Patients. *Nutrients.* 6 gennaio 2021;13(1):156. doi:10.3390/nu13010156

75. Bianchi E, Erbasan H, Riso P, Perna S. Impact of the Mediterranean Diet on Athletic Performance, Muscle Strength, Body Composition, and Antioxidant Markers in Both Athletes and Non-Professional Athletes: A Systematic Review of Intervention Trials. *Nutrients*. ottobre 2024;16:3454. doi:10.3390/nu16203454

