



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**VALUTAZIONE DELL'ADERENZA ALLA DIETA SENZA
GLUTINE E DEI FATTORI CHE LA DETERMINANO IN UNA
POPOLAZIONE DI BAMBINI CON MALATTIA CELIACA**

Relatore:

Dott.ssa Alice MONZANI

Candidato:

Maristella BABRAL

Matricola 20022157

Anno Accademico 2023/2024

Sommario

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introduzione..... | 3 |
| 1.1 | Malattia celiaca..... | 3 |
| 1.2 | Epidemiologia..... | 3 |
| 1.3 | Fisiopatologia | 4 |
| 1.4 | Diagnosi | 8 |
| 1.5 | Presentazione clinica..... | 12 |
| 1.6 | La dieta senza glutine..... | 17 |
| 1.7 | Aderenza alla dieta senza glutine | 21 |
| 1.8 | Metodi per valutare la compliance alla GFD | 25 |
| 1.9 | Ruolo del dietista..... | 30 |
| 2 | Materiali e metodi..... | 33 |
| 2.1 | Obiettivi dello studio..... | 33 |
| 2.2 | Criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti | 33 |
| 2.2.1 | Metodi e disegno dello studio..... | 34 |
| 2.2.2 | Analisi statistica..... | 39 |
| 2.2.3 | Aspetti etici..... | 40 |
| 3 | Risultati | 41 |
| 3.1 | Caratteristiche dei pazienti | 41 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1.1 | Prevalenza dei sintomi e metodo di diagnosi | 42 |
| 3.1.2 | Intervento dietistico..... | 43 |
| 3.1.3 | Famigliari affetti da malattia celiaca..... | 44 |
| 3.1.4 | Sensibilità alle contaminazioni..... | 45 |
| 3.1.5 | Aderenza alla dieta senza glutine..... | 45 |
| 3.1.6 | Potenziati fattori determinanti l'aderenza alla GFD..... | 50 |
| 4 | Discussione | 59 |
| 4.1 | Valutazione dell'aderenza alla GFD..... | 59 |
| 4.2 | Fattori che influenzano l'aderenza alla GFD | 61 |
| 5 | Conclusioni..... | 67 |
| 6 | Bibliografia..... | 68 |

1 Introduzione

1.1 Malattia celiaca

La malattia celiaca (MC) è una patologia cronica autoimmune che comporta un danno mucosale dell'intestino tenue, in seguito all'esposizione al glutine in individui geneticamente predisposti, con conseguente malassorbimento intestinale. Si ha dunque un'intolleranza permanente al glutine. (1)

1.2 Epidemiologia

Fino a all'ultimo decennio del XX secolo la celiachia era considerata una patologia rara con una distribuzione geografica limitata quasi esclusivamente all'Europa occidentale. Più recentemente si è osservato un aumento della prevalenza della patologia (2), che si attesta a livello globale all'1-2% della popolazione (3). Infatti secondo uno studio del 2001 di Volta et al la prevalenza di MC nella popolazione generale in Italia era di 4,9/1000 abitanti (4), mentre in statistiche recenti sulla popolazione pediatrica si assesta sul 1,58% (5). Questo aumento è legato ad una maggior conoscenza e consapevolezza della patologia stessa, e quindi ad un aumento delle diagnosi anche grazie alla presenza di test diagnostici con specificità e sensibilità maggiori, rendendo possibile l'individuazione di forme subcliniche della patologia (6); ma dipende anche da fattori ambientali quali la quantità e tipo di glutine assunto sin dai primi anni di vita (7).

La maggior parte dei casi di MC rimangono tuttavia non riconosciuti. Infatti per ogni individuo diagnosticato si stimano tra i 5 e i 10 individui non diagnosticati, solitamente a causa di una presentazione clinica insidiosa con sintomi spesso atipici, lievi o addirittura assenti. In questi casi vi è un elevato rischio di sviluppare complicanze

legate ad una MC non trattata quali: l'insorgenza di altre patologie autoimmuni, osteoporosi, infertilità e neoplasie (8).

Esistono differenze di prevalenza legate alla distribuzione geografica, etnia, età e sesso. Come tutte le malattie autoimmuni, la condizione ha maggiore frequenza nel sesso femminile (9). La distribuzione geografica della prevalenza di MC presenta un gradiente Nord-Sud con aree del mondo nel quale la patologia è pressoché assente (zone dell'Asia quali Giappone e Vietnam) ed aree a maggior prevalenza di celiachia (Medio Oriente). In particolare per quanto riguarda l'età, la MC presenta una distribuzione bimodale, pur potendosi manifestare a qualunque età, con un primo picco dopo l'introduzione di alimenti contenenti glutine nella dieta, entro i primi 2 anni di vita, ed un secondo picco tra la seconda e terza decade di vita (10). Viste le problematiche quali aumentata mortalità (11) e ridotta qualità di vita (12), legate ad una mancata diagnosi o trattamento, paesi come l'Italia hanno deciso di introdurre uno screening pediatrico universale per MC (13). Lo screening di massa si aggiunge allo screening già in uso in sottopopolazioni pediatriche che presentano un rischio aumentato di sviluppare MC (14), quali: familiari di primo e secondo grado per MC (15); presenza di altre patologie autoimmuni come il diabete mellito tipo 1 e tiroidite autoimmune; pazienti affetti da deficit selettivo di IgA; pazienti affetti da alcune sindromi quali la trisomia 21, sindrome di Turner o sindrome di Williams.

1.3 Fisiopatologia

La patogenesi della MC è multifattoriale data da una combinazione di fattori genetici, immunologici ed ambientali (7).

La predisposizione genetica è legata alla presenza di specifici alplotipi di proteine del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di seconda classe espresse sulla superficie di cellule presentanti antigene (APC), in particolare HLA-DQ2 e HLA-DQ8, codificate rispettivamente dagli alleli HLADQA1*05:01 e HLADQB1*02:01 per HLA-DQ2 ed HLADQA1*03 e HLADQB1*03:02 per HLA-DQ8. Esistono anche varianti più raramente associate a MC quali HLA-DQ2.2 e HLA-DQ7.5. In particolare l'aplotipo maggiormente associato alla malattia è HLA-DQ2 presente in oltre il 90% dei casi. Inoltre il rischio di insorgenza di MC correla con il dosaggio genetico, ovvero il rischio maggiore si ha in pazienti omozigoti per HLA-DQ2 (2). Tuttavia è importante sottolineare che questi alplotipi predisponenti per MC sono presenti circa nel 30% della popolazione generale, di cui però solamente l'1-3% svilupperà la patologia (16). I fattori genetici alla base della predisposizione alla patologia sono quindi legati alla risposta immunitaria adattativa, attraverso: l'attivazione e proliferazione di linfociti T antigene specifici a livello della mucosa intestinale con produzione di citochine pro-infiammatorie come IL21; risposta IgA mediata; funzione barriera a livello intestinale, con conseguente insulto infiammatorio (17). Il trigger ambientale per lo sviluppo di MC è costituito dall'introduzione del glutine con la dieta. Il glutine è una molecola presente in alcuni cereali (grano, orzo, segale, farro) costituita da gliadine - proteine ricche in prolina e glutammina, amminoacidi che non vengono digeriti in modo completo dal complesso proteolitico enzimatico. Si avrà così la formazione di peptidi immunogenici del glutine (GIPs) derivanti da un'incompleta digestione del glutine stesso, per la presenza di frammenti resistenti alla proteolisi. Questi diventano lo stimolo attivante il sistema immunitario, che li riconosce attraverso linfociti T CD4+ epitopo specifici come non-self (17) con conseguente attivazione della immunità

innata, richiamo di neutrofili e proliferazione enterocitica portando quindi al danno della mucosa intestinale. I GIPs riescono ad attraversare la barriera intestinale, venendo così immessi in circolo e successivamente escreti con le urine, grazie al passaggio para- ed intracellulare della gliadina. In particolare essa può aumentare la permeabilità intestinale attraverso il rilascio di alcune molecole come le zonuline, che causano un allargamento delle giunzioni strette presenti tra gli enterociti, con conseguente passaggio paracellulare e stimolo infiammatorio con rilascio di citochine (IL15, KGF, IL8). Inoltre la gliadina è in grado di formare complessi con IgA suscettibili all'endocitosi da parte degli enterociti e quindi al passaggio intracellulare. L'apoptosi degli enterociti, conseguente al danno infiammatorio immunomediato, causa il rilascio di transglutaminasi (TG), enzima responsabile della deaminazione dell'aminoacido glutamina, ad esempio nelle molecole di gliadina che hanno attraversato la barriera intestinale, rendendo possibile così il riconoscimento grazie agli aplotipi MHC di classe 2 e l'esposizione in superficie dell'antigene da parte delle APC, che legheranno il recettore di membrana (TCR) presente sui linfociti T CD4+ specifici e con elevata affinità per i frammenti di gliadina. Questo risulta assente in individui non geneticamente predisposti a MC. Si ha dunque l'attivazione del linfocita T con rilascio di IFN-gamma e IL21 che attivano i linfociti T citotossici, con conseguente distruzione di cellule epiteliali della mucosa e atrofia dei villi intestinali. I linfociti T CD4+ inoltre rilasciano citochine che attirano i linfociti B, provenienti dal tessuto linfoide associato al tratto gastroenterico (GALT) situato principalmente a livello delle placche di Peyer, che successivamente a livello della lamina propria differenziano in plasmacellule secernenti anticorpi specifici. Si ha così la produzione di autoanticorpi diretti contro le TG, la gliadina deaminata (AGAD) e l'endomisi (EMA) presente a

livello del connettivo circondante le fibrocellule muscolari (18). Esistono diverse classi di anticorpi anti-TG di cui i principali implicati nella MC sono le TG2, mentre altre classi che hanno come bersaglio isoforme diverse dell'enzima sono correlate alla presenza di manifestazioni extra-intestinali della MC. In particolare gli anticorpi anti-TG3 sono associati alla dermatite erpetiforme, mentre gli anti-TG6 all'atassia (19). L'insieme dei meccanismi immunologici coinvolti nella patogenesi del morbo celiaco è alla base delle alterazioni patognomiche della patologia quali: linfocitosi intraepiteliale, apoptosi degli enterociti, atrofia dei villi, iperplasia delle cripte. Quest'ultima in particolare potrebbe non essere solamente conseguente ad una prevalenza di meccanismi di danno mucosale sui tentativi rigenerativi, ma data da una disregolazione del sistema di signaling coinvolgente Hedgehog, con espansione del compartimento di progenitori cellulari immaturi secondo un'ipotesi recente (20).

Un ruolo nella patogenesi della MC è sicuramente rivestito dal microbioma intestinale. Infatti si è visto che pazienti affetti, rispetto ai controlli sani, presentavano una frazione maggiore di batteri gram negativi, come Bacterioides ed Enterobatteri, a discapito di batteri gram positivi, come i Bifidobatteri e Lattobacilli (21). Di conseguenza in pazienti celiaci è presente una riduzione di lattati fecali. La disbiosi presente in pazienti affetti da MC potrebbe dunque essere una delle cause di attivazione di meccanismi infiammatori intestinali che causano il danno mucosale (22). Risultati coerenti sono stati osservati in altri studi secondo cui la composizione del microbiota intestinale è indicativa dello stato di attività di malattia e quindi dell'aderenza alla terapia dietetica, potendo magari diventare un metodo per valutare la compliance del paziente nei prossimi anni (23).

Vi sono diversi fattori ambientali associati alla MC, che sono anche causa di disbiosi, tra cui infezioni gastroenteriche in particolare da Rotavirus, terapie con antibiotici (24) oppure inibitori di pompa protonica (25), consumo di glutine in elevate quantità nei primi anni di vita (26). In particolare gli eventi infettivi gastroenterici possono facilitare l'insorgenza della patologia e stimolare la produzione di anticorpi per meccanismi di cross-reattività (27) e mimetismo molecolare con antigeni virali. Non è stata invece dimostrata un'associazione tra l'insorgenza di MC e la durata dell'allattamento materno (28) o fumo di sigaretta (29).

1.4 Diagnosi

La diagnosi di MC si basa sulla valutazione di aspetti clinici, laboratoristici sierologici e genetici ed istologici in corso di un'alimentazione a dieta libera, poiché la dieta senza glutine (GFD), essendo la terapia della patologia, risulterebbe in falsi negativi (30). Fondamentale quindi è la definizione diagnostica precisa prima di intraprendere una GFD. Secondo le più recenti linee guida ESPGHAN pubblicate nel 2020, nella popolazione pediatrica può essere sufficiente una diagnosi sierologica senza la necessità di avere una conferma istologica, poiché si ha una correlazione tra un titolo anticorpale elevato e la presenza di quadro istologico diagnostico (grado Marsh-Oberhuber >1). Risulta dunque possibile omettere un'indagine diagnostica invasiva, come la esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), nei soggetti sotto i 18 anni, mentre nell'adulto l'analisi istologica del pezzo bioptico rimane al momento il cardine per formulare la diagnosi di MC (31). Le linee guida dell'American College of Gastroenterology condividono le stesse modalità per quanto concerne l'esecuzione della diagnosi nella popolazione pediatrica (32). La diagnosi sierologica utilizza principalmente 3 dosaggi anticorpali ovvero: anticorpi anti TG di classe IgA con una

sensibilità e specificità elevate (rispettivamente 98% e 90%); anticorpi EMA di classe IgA con specificità quasi assoluta per MC e sensibilità elevata (90%); anticorpi AGAD sia di classe IgG che IgA con però valori di sensibilità e specificità insufficienti (rispettivamente 88% e 95%). In prima battuta dunque vanno eseguiti, secondo le linee guida ESPGHAN, il dosaggio delle IgA totali e, se esse non risultano deficitarie, gli anticorpi TG IgA. Si raccomanda l'esecuzione di questi esami in tutti i pazienti appartenenti ad una di queste categorie: in caso di sospetto per MC data la clinica suggestiva con sintomi gastrointestinali o extra intestinali; familiari di primo grado di pazienti affetti da MC; pazienti appartenenti alle categorie a maggior rischio di sviluppare MC viste precedentemente ovvero pazienti con sindrome di Down, Williams, Turner, DM1, tireopatie. Importante è l'esecuzione dei prelievi in periodi di benessere clinico del paziente per evitare la presenza di risultati falsi positivi, dati da eventi intercorrenti di altra natura. In presenza di anticorpi TG IgA >10 volte il limite superiore di normalità (ULN) si procede ad un secondo prelievo ematico con dosaggio degli anticorpi EMA, che se positivi consentono la formulazione della diagnosi, senza la necessità dell'esame istologico, in accordo con i familiari del paziente minorenne. In caso vi fosse una negatività degli anticorpi EMA al secondo prelievo oppure in caso il valore di anticorpi TG fosse elevato ma <10 x ULN risulta necessaria l'indagine endoscopica ed istologica. Inoltre anche nel caso di pazienti con deficit di IgA sarà necessaria l'EGDS con biopsie per poter giungere ad una conclusione diagnostica, in caso di positività alle indagini laboratoristiche, che prevedono in questo caso il dosaggio delle classi IgG degli anticorpi (TG, EMA, AGAD). La valutazione genetica prevede la ricerca di alplotipi predisponenti (HLA-DQ2 ed HLA-DQ8) e, secondo le linee guida ESPGHAN, non è più necessaria per la diagnosi, tuttavia è possibile eseguirla in

caso di forte sospetto clinico di MC ma negatività degli anticorpi TG, in assenza di deficit di IgA, oltre che in parenti di primo grado di un paziente affetto da MC, per la valutazione del rischio di sviluppare la patologia (30). Una mancanza di aplotipi predisponenti rende la diagnosi di MC estremamente improbabile, essendo questi presenti nel 99% dei pazienti affetti, con necessità di considerare diagnosi alternative. Mentre una positività genetica indirizza verso una ripetizione della sierologia, assicurandosi che il paziente consumi quantità di glutine sufficienti, oppure ad un'indagine istologica (33). La distribuzione delle lesioni intestinali a livello della mucosa non è continua, bensì irregolare, rendendo dunque necessaria l'esecuzione di almeno 5 biopsie (4 nel duodeno distale ed 1 nel bulbo duodenale) durante l'EGDS. Per l'indagine istologica è necessario un corretto orientamento dei villi prima della fissazione (33). Le alterazioni anatomopatologiche della mucosa presenti in caso di MC includono: un aumento della componente infiammatoria con il numero di linfociti intraepiteliali (IEL) >25 per 100 enterociti e presenza di infiltrato infiammatorio ricco in plasmacellule a livello della lamina propria; iperplasia delle cripte; atrofia dei villi che può essere lieve, moderata o subtotale e grave o totale in base alla severità (34). Queste alterazioni derivano dall'azione del glutine sulla mucosa intestinale, e quindi sul sistema immunitario, con modifiche del GALT fisiologicamente presente e rilascio di fattori di crescita da parte di IEL e cellule mesenchimali. In base all'aspetto istopatologico viene assegnato un grado secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber, che descrive la progressione delle alterazioni mucosali in base alla severità del danno. In base alle linee guida ESPGHAN un grado uguale o superiore a 2 è compatibile con MC, mentre un grado inferiore necessita di revisione della qualità

del pezzo bioptico e del suo orientamento o l'eventuale consulenza con un centro anatomopatologico di esperienza (33). In particolare:

- il grado 0 presenta una mucosa normale con numero di IEL < 25 per 100 enterociti;
- il grado 1 presenta un rapporto villi-cripte conservato ma numero di IEL > 25 per 100 enterociti;
- il grado 2 presenta iperplasia delle cripte ed un numero di IEL > 25 per 100 enterociti;
- il grado 3 presenta iperplasia delle cripte, un numero di IEL > 25 per 100 enterociti ed un'atrofia dei villi in base alla severità della quale si suddivide ulteriormente in grado 3a se lieve, 3b se subtotale e grado 3c se totale;
- il grado 4 presenta una mucosa piatta in assenza di iperplasia delle cripte e numero di IEL aumentato (35).

La MC è una patologia largamente sottodiagnosticata, con un ritardo diagnostico stimato tra i 4 e i 13 anni (30), per questo spesso viene visualizzata come un iceberg del quale la parte visibile corrisponde alle diagnosi individuate, e la parte sotto il livello del mare invece rappresenta la diagnosi ancora ignote (36). Questo dato è il risultato dell'estrema eterogeneità nella presentazione clinica di questa malattia, seppur vi sia una maggior consapevolezza tra i medici, sia del territorio che ospedalieri, e la presenza di test diagnostici con valori di specificità e sensibilità in aumento. Con l'introduzione dello screening nella popolazione pediatrica si spera di ridurre questo gap tra la reale prevalenza e quella risultante dalle diagnosi effettuate (37).

1.5 Presentazione clinica

La MC si caratterizza per un coinvolgimento sintomatico multi-sistemico, dunque gastrointestinale ma anche extra intestinale, e la possibilità di insorgere ad ogni età (38). In passato il sospetto clinico, e di conseguenza la diagnosi, venivano posti solamente in caso di una presentazione tipica ovvero con sintomi gastrointestinali in giovane età, quali diarrea e distensione addominale, e alterazione della crescita (39). In uno studio (Garampazzi et al) su 307 pazienti pediatrici è stata osservata una riduzione del numero di diagnosi con presentazione tipica (dal 76% al 44%), in favore di quelle con presentazione atipica ed un incremento: dell'età alla diagnosi (da 4,2 anni a 5,4 anni); delle forme silenti (10,6%); del dolore addominale ricorrente (DAR); delle diagnosi in pazienti affetti da DM1; della prevalenza della familiarità (dal 2% al 19%); della bassa statura (dal 6% al 19%); dell'irritabilità (dal 1% al 17%); dell'alvo alterno o stipsi (dal 9% al 18%) (40). Il cambiamento che è stato osservato nella presentazione clinica della MC ha portato alla formulazione della classificazione di Oslo, che suddivide la patologia in:

- forma tipica o classica: la più frequente, associata a segni di malassorbimento gastrointestinale con sintomi quali diarrea, malnutrizione, calo ponderale, steatorrea, dolore addominale, anoressia, irritabilità;
- forma atipica o non classica: associata a sintomi extra intestinali conseguenti al danno mucosale quali alterazioni di crescita, bassa statura per disfunzione endocrina, pubertà ritardata per ipogonadismo nella femmina e resistenza agli androgeni nel maschio, sovrappeso fino ad obesità, alterazioni neurologiche come l'atassia e cefalea, alterazioni psichiatriche come deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) o disturbi dello spettro autistico (ASD) o

disturbi ansioso-depressivi o disturbi del comportamento alimentare (DCA), alterazioni della sfera riproduttiva come infertilità o modifiche di menarca e menopausa, alterazioni dermatologiche come aftosi orale o displasia dello smalto dentario o dermatite erpetiforme, anemia sideropenica, astenia, ridotta mineralizzazione ossea per perdita di calcio e ridotto assorbimento di vitamina D (41), artrite o artralgie, incremento dei valori di test di funzionalità epatica (LFT);

- forma asintomatica: solitamente diagnosticata in seguito a screening per appartenenza del paziente alle categorie a rischio, nella quale il paziente non presenta alcun segno o sintomo;
- forma subclinica: con alterazione nelle indagini di laboratorio e pochi segni o sintomi atipici sfumati solitamente extra intestinali, insufficienti a formulare la diagnosi;
- forma potenziale: con positività anticorpale ma negatività istologica, che presenta un rischio aumentato di sviluppare la patologia successivamente (42).

Questo cambiamento è stato osservato recentemente anche in un altro studio italiano (Pedretti et al) nel quale sono state comparate le presentazioni cliniche dei pazienti pediatrici con diagnosi di MC negli anni 1990-2020, concludendo per un aumento dei sintomi atipici e dell'età alla diagnosi, in corrispondenza dello screening sierologico, ed una contemporanea riduzione dei sintomi tipici gastrointestinali (43). Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti in altri studi effettuati nel Nord America su pazienti pediatrici nel ventennio 1994-2014 (44), nell'Europa centrale su bambini e adolescenti (45), Turchia su un campione di 220 bambini reclutati nel corso di 8 anni

(46). La ricerca sulla popolazione adulta ha confermato il trend di riduzione della presentazione con sintomi intestinali tipici a favore di quelli atipici, quali reflusso gastroesofageo, nausea, disfagia, dolore epigastrico, ma anche di sintomi extra intestinali quali l'anemia sideropenica, osteoporosi od osteomalacia, dermatite erpetiforme, sintomi neurologici. Questi risultano dall'ruolo fondamentale del primo tratto intestinale nell'assorbimento di ferro, calcio, vitamina D, oltre che per la presenza di anticorpi TG reattivi contro strutture del sistema di origine ectodermica quali tegumento e sistema nervoso (47). Uno studio pediatrico (Grzegorz Telega et al) di una coorte di pazienti reclutati negli anni 1987-2003, ha dimostrato un aumento dell'età alla diagnosi di MC (da 5,32 anni a 8,7 anni) dopo il 1995, rispetto ai pazienti diagnosticati precedentemente a quell'anno; inoltre si è visto essere maggiore il numero di presentazioni tipiche in età molto giovane (<3 anni) rispetto alla prevalenza di presentazioni atipiche in soggetti di età maggiore (48). Questi dati sono coerenti con un altro studio condotto in Scandinavia nel quale nella popolazione svedese e finlandese si è vista una maggior prevalenza di alterato accrescimento e sintomi tipici sotto i 2 anni di vita (49). Nei pazienti affetti da MC sintomatici prevalgono comunque le manifestazioni gastrointestinali, seppur con un aumento di stipsi e DAR, in particolare oltre i 5 anni di vita, a discapito di diarrea e vomito (50). Vi è dunque un aumento di casi diagnosticati, in seguito a screening, con presentazione extra intestinale o clinica assente. In uno studio (Ravikumara et al) di pazienti pediatrici diagnosticati tra il 1983 ed il 1989 si è osservata una prevalenza di sintomi tipici nel 75-88%, rispetto a pazienti diagnosticati tra il 1990 ed il 1998, dove la stessa prevalenza era del 42%, con una maggior prevalenza di sintomi aspecifici quali DAR, stipsi, aftosi orale ricorrente (51). Le forme subcliniche e silenti di MC nella

popolazione pediatrica riguardano soprattutto femmine di età maggiore, a differenza della popolazione adulta, dove queste forme prevalgono in età più giovane (52) rispetto alle forme classiche, tipiche dell'età avanzata. Negli ultimi anni inoltre vi è stato un aumento della prevalenza di altre patologie autoimmuni associate a MC in pazienti diagnosticati, in particolare: del DM1 (41); deficit di vitamine e minerali (53); quadri istopatologici caratterizzati da un'atrofia parziale dei villi (40). Negli ultimi 20 anni è emersa anche una variazione dell'indice di massa corporea (BMI) nei pazienti diagnosticati, con riduzione di pazienti sottopeso, in favore di un aumento di pazienti sovrappeso od obesi (54), pur presentando, la sottopopolazione di pazienti affetti da MC, una prevalenza di obesità totale inferiore rispetto alla prevalenza nella popolazione generale (55). Questo dato si è osservato anche in uno studio condotto a cavallo del XX e XXI secolo da Dickey et al, dal quale emergeva che tra pazienti adulti affetti da MC il 57% era normopeso, il 5% sottopeso, mentre il 52% sovrappeso od obeso (rispettivamente il 39% e il 13%) (56). Il sintomo principale in pazienti con BMI >30 è il DAR seguito da diarrea, inoltre essi presentano un'età alla diagnosi maggiore rispetto alla sottopopolazione di pazienti celiaci non obesi (57). Secondo uno studio (Capriati et al) condotto su 445 pazienti adulti affetti da MC è emerso che i pazienti con BMI >25 sono principalmente maschi con età più avanzata e un livello di anticorpi TG inferiore alla diagnosi, rispetto a pazienti normopeso, con una mean value di 101 e 279 rispettivamente (58). Tuttavia in uno studio iraniano sulla popolazione pediatrica è stato osservato il contrario, ovvero i pazienti sovrappeso od obesi presentavano livelli di anticorpi TG superiori rispetto ai pazienti con BMI <25. Diversi studi, tra cui quello condotto da RizkallaReilly et al (59) e Singh et al (60), però hanno dimostrato una mancanza di correlazione tra il BMI e la severità del quadro

istopatologico, con nessuna differenza statisticamente significativa osservata nel grado di atrofia dei villi e nei livelli di anticorpi TG nelle due sottopopolazioni (61). Differenti sono invece le conclusioni di uno studio statunitense sulla popolazione adulta, nella quale è risultata un'associazione tra il grado Marsh-Oberhuber 3b/c, sesso femminile e diarrea come sintomo principale in pazienti con BMI <18 (62). Per quanto concerne il deficit di vitamine e minerali non sembra esserci una correlazione con il BMI (53) come dimostrato da uno studio di Nithya Setty-Shah, su una popolazione di pazienti pre-pubere, affetti contemporaneamente da MC e DM1, che risultavano in modo omogeneo 3 volte più a rischio di avere un deficit di vitamina D (63). Tra le varie ipotesi che possono spiegare l'aumento del numero di pazienti con BMI >25 (64) la più plausibile risulta la teoria del compenso oltre all'aumento della prevalenza globale di sovrappeso e obesità e l'introduzione di test di screening sulle sottopopolazioni a rischio. Secondo la teoria del compenso, in seguito al danno mucosale del segmento interessato da MC, il restante tratto intestinale va incontro ad una serie di modificazioni quali l'aumento dell'altezza dei villi, l'allungamento delle cripte e l'iperplasia degli enterociti, in modo da compensare l'intestino danneggiato, analogamente a quanto accade in caso di resezione chirurgica dell'intestino. Si ottiene così un aumento della capacità assorbente, fino al rischio di un ipercompenso, con conseguente maggiore assorbimento di nutrienti e calorie, e dunque aumentata probabilità di arrivare al sovrappeso od obesità. Questa teoria inoltre spiega, in parte, la distribuzione dei sintomi in base all'età, osservata negli ultimi anni, dato che la superficie intestinale in grado di andare incontro alle modifiche compensatorie sarà tanto maggiore quanto più elevata sarà l'età del soggetto, rendendo così improbabile un BMI aumentato in caso di pazienti affetti da MC nei primi anni di vita, a differenza

di pazienti di età maggiore che hanno una presentazione spesso atipica. La prevalenza dell'obesità è raddoppiata nell'arco di tempo corrispondente ad una generazione con circa 1 bambino su 3 che è sovrappeso negli Stati Uniti diventando così il disturbo nutrizionale più frequente in assoluto (65). L'introduzione degli esami di screening effettuati su popolazioni a rischio aumentato di sviluppare MC ha permesso di individuare tutti quei casi che, per la presenza di soli sintomi atipici o assenza di sintomi, non venivano considerati in precedenza rimanendo non diagnosticati (64).

1.6 La dieta senza glutine

La GFD è il cardine della terapia del MC. Il Codex Alimentarius definisce un prodotto senza glutine se questo non contiene più di 20mg/kg, ovvero parti per milione (ppm), di glutine (66). La GFD comprende tutti gli alimenti naturalmente privi di glutine e quelli certificati per contenere meno di 20 ppm di glutine, inclusi alimenti specificamente formulati per l'alimentazione del paziente celiaco. Un'attenzione particolare va posta sul consumo di avena all'interno della GFD poiché la molecola da essa contenuta (avenina) potrebbe, in alcuni soggetti particolarmente sensibili, indurre una risposta autoimmune. Inoltre esiste un grado di contaminazione dell'avena con glutine difficilmente quantificabile e varietà dipendente rendendo quindi idonei solamente prodotti a base di avena specificatamente senza glutine (32). Secondo l'ESPGHAN una dieta senza glutine sana dovrebbe prediligere come fonte di carboidrati prodotti naturalmente privi di glutine, ad esempio i tuberi, legumi e pseudocereali (66). Un'aderenza rigorosa alla dieta per tutta la vita assicura la guarigione della mucosa intestinale, la risoluzione sintomatologica e la riduzione del rischio di insorgenza di complicanze. Fondamentale è la presenza di un team multidisciplinare (medico, dietista, supporto psicosociale) alla guida del paziente

affetto da MC per raggiungere gli obiettivi del trattamento e mantenerli nel lungo periodo (67). L'aderenza alla GFD, così come il miglioramento sintomatologico, la qualità di vita e normalizzazione dei valori anticorpali nel siero, dovrebbe essere monitorata mediante un follow-up in tutti i pazienti pediatrici diagnosticati, la prima volta ad una distanza di circa 6 mesi dalla diagnosi e successivamente con cadenza annuale, salvo insorgenza di nuove problematiche. I tempi relativi alla variazione del quadro clinico-laboratoristico, in seguito all'inizio della GFD, dipendono dall'aspetto analizzato, oltre che da una variabilità di risposta individuale: in circa 3 mesi si assiste alla regressione dei sintomi gastrointestinali quali distensione addominale, dolore addominale, alterazioni dell'alvo, vomito, aftosi orale; in un periodo variabile tra 6 mesi e 2-3 anni si assiste ad una negativizzazione dei livelli di anticorpi TG, recupero ponderale, miglioramento del quadro di anemia e dell'astenia; in circa 1 anno si assiste ad una normalizzazione delle alterazioni della sfera riproduttiva e risoluzione dell'osteopenia (20); in circa 2 anni nel 95% dei casi si assiste ad una restitutio ad integrum della mucosa intestinale (68). La GFD presenta tuttavia delle difficoltà che rendono l'aderenza rigorosa ad essa più complessa. In Italia, all'atto della certificazione della malattia, ai pazienti viene rilasciato un codice di esenzione che dà loro diritto all'erogazione mensile gratuita di una quota di alimenti senza glutine, in quantitativo parametrato per età. All'estero, invece, l'accessibilità e il costo dei prodotti senza glutine possono rappresentare una barriera all'aderenza alla GFD, soprattutto in caso di specifiche situazioni socio-sanitarie (69). Nei pazienti che aderiscono alla GFD è stata osservata una riduzione della qualità di vita, incluso il benessere psicologico, ed un aumento della prevalenza di disturbi psichiatrici quali depressione, ansia (70) e DCA (in particolare in pazienti di sesso femminile obese),

vista la necessità di seguire una dieta rigorosa, con il rischio di sviluppare una condotta eccessivamente controllate e devianze della condotta alimentare (71). Dato ancora controverso è il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità durante la GFD, a causa di uno sbilanciamento nutrizionale di un maggiore consumo di alimenti confezionati ed ultra processati. Nello studio di Valletta et al è stato documentato un significativo aumento di BMI in pazienti pediatrici con MC a 1 anno dall'inizio della dieta, in particolare si è assistito ad un aumento della percentuale di bambini sovrappeso dal 11% al 21% (72). Conclusioni simili si sono viste in uno studio serbo che valutava la risposta dei pazienti dopo 1-3 anni di GFD con il raggiungimento del normopeso nel 79% dei casi, sovrappeso nel 11% e sottopeso nel 10% (73). Uno studio (Ukkola et al) sulla popolazione adulta ha dimostrato un aumento ponderale nei pazienti sottopeso alla diagnosi, dopo l'inizio della GFD (74). La GFD nella maggior parte dei casi comporta quindi un incremento ponderale direttamente proporzionale alla durata del follow-up (75), con conseguente aumento del BMI, effetto desiderato in pazienti sottopeso, mentre negli altri casi può portare ad un eccesso ponderale (76). Questo fenomeno è il risultato di diversi fattori, in particolare dipende dalla composizione nutrizionale di prodotti senza glutine rispetto al corrispettivo prodotto contenente glutine; dalle variazioni nello stile di vita e abitudini alimentari di pazienti che aderiscono alla GFD; dall'aumento compensatorio di capacità assorbente intestinale in seguito a guarigione mucosale. Gli alimenti senza glutine processati contengono infatti un quantitativo maggiore di carboidrati e lipidi, ma un basso contenuto proteico e solitamente hanno un indice glicemico elevato, così come la percentuale di acidi grassi saturi; spesso risultano carenti in vitamine e microelementi, quali ferro, folati e vitamine del gruppo B con conseguente maggior

rischio di carenze e deficit nutrizionali nei pazienti che aderiscono alla GFD. In generale pazienti che seguono la dieta hanno un'alimentazione povera di fibre e vitamina D rispetto alla popolazione in dieta libera (77). In uno studio (Ferrara et al) è stato osservato come i pazienti pediatrici, che seguivano una GFD, avessero un consumo lipidico giornaliero significativamente maggiore rispetto ai controlli sani in dieta libera (con valori di 72,5 +/- 37,2 g per 100g e 52,9 +/- 35,4 g per 100g rispettivamente) (78). Anche le abitudini alimentari dei pazienti che aderiscono alla GFD e il loro stile di vita subisce variazioni, in particolare è stato osservato una maggior introduzione di spuntini tra i pasti principali e di alimenti dolci, probabilmente a causa della ridotta palatabilità dei prodotti senza glutine. Si è visto anche un aumento nei comportamenti obesogenici quali il consumo di cibi direttamente dalle pentole o durante lo svolgimento di altre attività (79). In seguito alla GFD, e conseguente restituito ad integrum dell'intestino, si ha un aumento della capacità di assorbire nutrienti a livello intestinale con maggior rischio di un iper-assorbimento calorico compensatorio e quindi aumento del BMI (80). Tuttavia, i pazienti che alla diagnosi si presentano in eccesso ponderale, in seguito alla GFD tendono a normalizzare il loro BMI (81), a differenza di quanto accade in pazienti inizialmente sottopeso o normopeso in cui il BMI tende ad aumentare, risultando in un eccesso ponderale. Secondo uno studio su pazienti pediatrici affetti da MC (Reilly et al) in seguito alla GFD il 75% dei pazienti con BMI elevato alla diagnosi è andata incontro a riduzione di questo parametro, in particolare il 44% raggiungendo valori corrispondenti ad un normopeso; in contrasto il 13% di pazienti con BMI iniziale nei limiti di normalità è andata incontro ad un aumento fino al sovrappeso (59). Risultati interessanti si sono osservati in uno studio internazionale retrospettivo su bambini

con MC eseguito dall'Università di Verona e quella di Chicago, dove si è assistito ad un miglioramento della condizione nutrizionale dei pazienti statunitensi a dieta (con riduzione di 5 punti percentuali della frazione di pazienti sovrappeso) mentre nei pazienti italiani si è assistito ad un recupero ponderale (con aumento di 3 punti percentuali della frazione di pazienti sovrappeso) ed una normalizzazione di BMI nel 50% dei pazienti sottopeso alla diagnosi. Le differenze osservate in questo studio possono derivare da diversi fattori, tra cui l'accessibilità di prodotti senza glutine nei 2 paesi, fattori ambientali e culturali, inclusa la modalità di gestione della patologia da parte della famiglia del paziente (82). Tuttavia, sono stati riportati anche casi in letteratura di pazienti pediatrici obesi con MC e sintomi gastrointestinali, che in seguito alla GFD hanno avuto una remissione clinica dei sintomi gastroenterici, ma aumento di BMI (83) (84) e del rischio di sviluppare la sindrome metabolica a distanza di 1 anno dall'inizio della dieta (con aumento di circonferenza addominale, valori di pressione arteriosa e glicemia senza invece differenze significative nel profilo lipidico (85)).

1.7 Aderenza alla dieta senza glutine

Una stretta aderenza alla GFD è fondamentale per evitare le complicanze a lungo termine legate alla celiachia (66): risulta quindi fondamentale l'educazione del paziente e dei famigliari, da parte del medico, sui rischi legati ad una scarsa compliance, seppur in assenza di sintomatologia. Secondo lo studio di Mouslih et al (86) un'adeguata GFD porta ad un rapido miglioramento della clinica e alla remissione sintomatologica, tuttavia l'aderenza alla terapia per tutta la durata della vita risulta al giorno d'oggi di complessa gestione soprattutto in zone del mondo dove i cereali contenenti glutine siano alla base della cultura alimentare. La gestione terapeutica

migliore dei pazienti affetti da celiachia è multidisciplinare, sia per intervenire su tutti gli aspetti legati ad una patologia cronica, sia per la prevenzione di future complicanze (87).

Di fondamentale importanza è il ruolo del dietista, che deve fornire l'istruzione agli alimenti idonei, non idonei e a rischio di contaminazione al momento della diagnosi ed eseguire periodici rinforzi e rivalutazioni per tutto il periodo di follow-up.

Una delle figure professionali, oltre al gastroenterologo pediatrico e dietista, che hanno un ruolo importante nel mantenere una buona aderenza alla terapia è lo psicologo, che intervenga sia in caso di trasgressioni volontarie sia di eccessivo timore delle contaminazioni, con atteggiamenti a rischio di evoluzione in disturbi del comportamento alimentare. Risulta pertanto utile il coinvolgimento di uno psicologo in caso di una persistente bassa aderenza alla GFD e riduzione della qualità di vita nonostante l'intervento del medico e del dietista. Infatti si è visto come un supporto psicologico sia fondamentale per evitare una riduzione dell'aderenza alla dieta durante il percorso di malattia (66).

In letteratura, la compliance dei pazienti alla GFD risulta essere ampiamente variabile, tra il 32% ed il 95% in relazione all'età: pazienti sotto i 4 anni risultano avere un'elevata aderenza alla dieta (88), a differenza di pazienti adolescenti nei quali essa è ridotta per una maggior propensione alle trasgressioni volontarie (89). Uno studio trasversale di Pohoreski et al dimostra come gli adolescenti abbiano difficoltà nell'individuare prodotti idonei alla GFD e nel gestire l'alimentazione fuori casa soprattutto in contesti sociali con i propri coetanei (90). Secondo uno studio prospettico di coorte l'unico

fattore che differenziava i pazienti con aderenza elevata da quelli con bassa aderenza era la presenza di un familiare di primo grado affetto da celiachia. (91).

Le principali cause di bassa aderenza alla GFD documentate in letteratura sono: la ridotta palatabilità degli alimenti senza glutine, uno stato socioeconomico basso, insufficiente supporto familiare e malessere psicologico del paziente, difficoltà nella lettura delle etichette degli alimenti e nel riconoscimento di prodotti permessi, a rischio o vietati, l'alimentazione fuori casa, l'accessibilità di prodotti senza glutine, differenze culturali riguardanti l'alimentazione, presentazione clinica in forma asintomatica con diagnosi in seguito a test di screening, mancanza di nozioni riguardanti la GFD e la transizione degli adolescenti alle cure dell'adulto. In quest'ultimo caso in particolare è fondamentale quindi accompagnare, nel processo di crescita ed acquisizione di responsabilità, il paziente, dal momento che il genitore non è più l'unico a gestire l'alimentazione del figlio durante tutto l'arco della giornata.

I dati appena esposti sono tuttavia controversi. Secondo uno studio Kurppa et al del 2024 la clinica del paziente e la sintomatologia alla diagnosi apparentemente non influenzerebbero il grado di aderenza alla GFD (92). Inoltre, uno studio effettuato su una popolazione pediatrica in Svezia ha dimostrato come il tipo di diagnosi non influenzi l'aderenza alla dieta nel lungo periodo confermando la sicurezza delle linee guida 2020 ESPGHAN sulla diagnosi sierologica (93).

Il fattore che principalmente si associa ad un'elevata aderenza alla dieta invece è l'ampia conoscenza della GFD trasmessa a pazienti e familiari da un dietista o gastroenterologo esperto (94), e l'attitudine familiare, soprattutto per bambini piccoli,

a pianificare i pasti fuori casa, fornendo alternative senza glutine durante i momenti di socialità.

Secondo una revisione sistematica condotta nel 2019 (66) esiste anche una differenza nel grado di aderenza alla GFD in base alla localizzazione geografica, con la popolazione scandinava che presenta un'aderenza nettamente superiore rispetto a quella che si osserva nel resto d'Europa e in Nord America (rispettivamente 90%, 74%, 79%). Durante il periodo di lockdown per il COVID-19 è stata osservata un'aderenza maggiore del 29% alla dieta senza glutine sia in adulti che bambini grazie ad un'indagine italiana online del 2020 (66). Secondo uno studio effettuato in Paraguay sull'aderenza alla GFD in pazienti pediatrici ed adulti, i fattori maggiormente correlati ad un elevato grado di aderenza erano l'età pediatrica (bambini ed adolescenti) ed un maggior tempo trascorso dalla diagnosi (95). Inoltre si è osservata una miglior compliance in pazienti con grado di istruzione più elevato. Una rigorosa aderenza alla dieta è fondamentale per un miglioramento della clinica, dei valori laboratoristici, del quadro istopatologico oltre che per la prevenzione dell'insorgenza di complicanze associate a MC quali neoplasie, infertilità, osteoporosi, anemia ferro-carenziale. Risulta quindi fondamentale mantenere una continuità nell'educazione del paziente e familiari, aggiornandoli su eventuali novità o variazioni nel campo dietetico riguardo la GFD, oltre che la valutazione e rivalutazione dell'aderenza durante le visite di follow-up, in particolare nella fase critica dell'adolescenza, in modo da intervenire tempestivamente per correggere eventuali errori o indirizzare il paziente ad altre figure professionali, se necessario. Si evince quindi l'importanza di un follow-up regolare nel tempo per mantenere un'elevata aderenza alla dieta.

1.8 Metodi per valutare la compliance alla GFD

Esistono diversi metodi per valutare l'aderenza alla dieta in pazienti celiaci: intervista clinica, questionari alimentari, test sierologici, EGDS con biopsie duodenali, biomarker di nuova introduzione su diversi campioni biologici.

L'intervista clinica, volta ad individuare i sintomi e le loro variazioni nel tempo, può essere un modo per identificare pazienti che non aderiscono alla dieta senza glutine, ma non è utile nel monitoraggio dei pazienti a causa dell'elevata percentuale di forme silenti o paucisintomatiche alla diagnosi, della variabilità della sintomatologia data dalla contaminazione e inoltre non è indice del quadro istopatologico mucosale. Le interviste possono essere svolte, da parte di professionisti formati (dietisti, medici), sia di persona sia da remoto, valutando così le abitudini alimentari del paziente e quindi il livello di aderenza alla dieta, personalizzato in base alle risposte del paziente. I vantaggi di questo metodo includono un elevato grado di dettaglio dato dalla possibilità da parte del professionista di chiedere ulteriori domande e chiarimenti e da parte del paziente di potersi esprimere liberamente spiegando ogni concetto (96). Risulta quindi un metodo valido per valutare la presenza di eventuali errori o imprecisioni riguardanti la GFD nel singolo paziente. Questo metodo però è soggettivo, richiede molto tempo, spesso risulta poco pratico nell'ambito clinico ambulatoriale, è operatore-dipendente, non è in grado di identificare trasgressioni involontarie e non risulta quindi un metodo accurato per la valutazione dell'aderenza alla dieta (96).

L'esecuzione di una procedura endoscopica con la possibilità di eseguire delle prese bioptiche è il metodo più importante per valutare l'effettivo danno alla mucosa,

tuttavia è un metodo invasivo, costoso e poco pratico per un monitoraggio frequente dei pazienti affetti da MC.

La sierologia, seppur fondamentale per formulare la diagnosi, non ha una sensibilità sufficiente nell'identificare trasgressioni occasionali o contaminazioni. In particolare la valutazione degli anticorpi TG IgA viene usata per valutare la generale aderenza alla dieta dato che i valori tendono a diminuire e normalizzarsi con il passare del tempo; tuttavia, vi sono casi nei quali i livelli anticorpali elevati persistono nonostante la GFD (97), e altri casi nei quali gli anticorpi rientrano nei limiti di normalità a fronte di una scarsa aderenza alla dieta.

Vista la mancanza di marker sensibili per la valutazione dell'aderenza alla GFD sono state studiate diverse molecole negli anni tra cui le più promettenti sembrano essere la rilevazione dei peptidi immunogenici del glutine (GIPs) urinari e fecali oltre che dei miRNAs sierici e fecali; al contrario, la calprotectina fecale, proteine intestinali leganti acidi grassi (I-FABP) e la citrullina sono alterate in altre patologie gastroenteriche risultando quindi aspecifiche.

I GIP sono frammenti di glutine parzialmente digeriti che vengono escreti con l'urina e le feci di soggetti che consumano alimenti contenenti glutine, indicando così una mancata compliance alla terapia in pazienti con MC (98). Recenti studi hanno identificato il dosaggio di GIPs su campioni di urine del paziente come possibile marker dell'aderenza alla GFD, grazie all'ausilio di anticorpi monoclonali in grado di individuare la presenza di GIPs in coloro che abbiano assunto glutine nelle 24 ore precedenti la raccolta del campione di urine (99). Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare l'utilità nella pratica clinica di questo marcatore. Dati derivanti da

uno studio (Monachesi et al) dimostrano la presenza di positività ai GIPs urinari nel 34% dei pazienti in GFD e, successivamente all'introduzione di quantità variabili di glutine, questo valore sale al 68%, rimanendo dunque un metodo apparentemente poco accurato per valutare la compliance (100). Le conclusioni dello studio di Anat Guz-Mark et al dimostrano come nel 20% dei pazienti con apparente elevata aderenza alla GFD siano rilevabili GIPs urinari e fecali. Inoltre non è stata osservata una correlazione tra i valori di GIPs e altri metodi di valutazione dell'aderenza alla terapia (101). Altri studi indicano come la valutazione di GIPs urinari sia potenzialmente un metodo utile per valutare un'ingestione accidentale o involontaria effettuando ripetute misurazioni in seguito all'episodio sospetto (102). Dati meno promettenti sono stati osservati nello studio di Russel et al (87) dove l'incertezza su quale possa essere l'interpretazione corretta di un valore positivo di GIPs fecali in pazienti celiaci rende questo metodo ancora poco utile seppur molto sensibile. Infine uno studio di Martin-Masot et al conclude per l'utilità dei GIPs fecali nel valutare l'aderenza alla GFD nei mesi successivi alla diagnosi di MC in modo da correggere tempestivamente eventuali trasgressioni o imprecisioni con conseguente contaminazione (103).

Un altro biomarker d'interesse risultano essere i miRNAs, frammenti di 18-22 nucleotidi di RNA, che hanno il ruolo di regolare a livello post-trascrizionale l'espressione genica ed essendo tessuto specifici potrebbero avere un profilo di espressione specifico per MC (104). In particolare i miRNAs associati a MC sono: miR-191-50, miR-215-5p, miR125b-5p; questi risultano espressi solamente nel siero di soggetti affetti da celiachia dove partecipano a svariati processi cellulari quali apoptosi, proliferazione e meccanismi immunologici. Secondo lo studio di Francavilla et al (23) la variazione di alcuni miRNAs all'interno delle feci dei pazienti affetti da MC

potrebbero indicare il grado di aderenza di questi alla terapia dietetica. Inoltre è stato osservato come in seguito ad un periodo prolungato di GFD nei pazienti celiaci il pannello di espressione dei miRNAs si avvicinasse a quello normale presente in soggetti sani. Essi vengono anche secreti dalle cellule rendendo possibile la loro identificazione in alcuni liquidi biologici quali siero, ma anche plasma, saliva, urine, feci. Recenti studi (Felli et al) hanno individuato l'utilità dei miRNAs come marcatori sia per la diagnosi di pazienti borderline sia per la valutazione dell'aderenza alla dieta nel follow-up, rappresentando così un metodo non invasivo promettente, ma non ancora applicabile nella pratica clinica (104).

In un recente studio è stata valutata la concentrazione fecale di zonulina come marker di aderenza alla dieta senza glutine in una popolazione di pazienti pediatrici valutandola sia al baseline che in seguito a GFD. È stato osservato come i valori di zonulina si riducessero in seguito alla terapia dietetica rispetto ai pazienti neo diagnosticati (105). Questo nuovo marker sembrerebbe promettente come ulteriore metodo per valutare l'aderenza alla GFD ma necessità di ulteriori studi e quindi non è ancora applicabile nella pratica clinica.

Un ulteriore metodo per valutare l'aderenza alla GFD sono i questionari. Negli anni diversi questionari sono stati formulati e validati sia per pazienti adulti che pediatrici: per gli adulti, i più ampiamente utilizzati sono il CDAT e lo SDAT, mentre dei bambini si possono utilizzare i questionari CDAS, CDAT di Leffler e lo score di Biagi.

Il CDAT è il test sull'aderenza alla dieta per celiaci e valuta l'aderenza alla GFD nell'ultimo mese, grazie a 7 componenti volte ad indagare la frequenza del consumo di alimenti contenenti glutine, la difficoltà nel seguire la dieta e le conoscenze su di

essa (106). Lo SDAT è il test sull'aderenza specifico per celiachia che, pur valutando gli stessi aspetti e avendo valori di sensibilità e specificità comparabili al CDAT (dato osservato in uno studio comparativo tra i 2 questionari) (96), risulta meno utilizzato, data l'introduzione più recente (107). Nella popolazione pediatrica invece il CDAS, ovvero l'indagine sull'aderenza dietetica per celiaci, valuta la compliance alla terapia negli ultimi 3 mesi ed è composto da 14 items, volti ad indagare la frequenza di consumo di alimenti contenenti glutine, la conoscenza della GFD e le difficoltà nel seguire la dieta (98) ed è risultato affidabile e valido per valutare l'aderenza alla dieta (107). Il CDAT di Leffler invece è composto da 8 domande che valutano l'esposizione volontaria ed involontaria al glutine, ad ogni risposta corrisponde un punteggio da 0 a 3. Una volta sommati i punteggi di tutte le componenti si suddividono i pazienti in 3 categorie sulla base della compliance alla terapia dietetica: una compliance eccellente in caso di punteggio <2, una compliance buona per punteggi tra 3 e 6 ed una compliance insufficiente per punteggi >7 (107). Il questionario di Biagi è un'alternativa più semplice ed immediata essendo composto da 4 domande con uno score indicativo dell'aderenza alla dieta: un punteggio di 0-1 indica una bassa aderenza, un punteggio di 2 indica un'aderenza con errori significativi che necessitano di essere corretti ed un punteggio di 3-4 indica un'aderenza eccellente (106).

Nessuno dei metodi sopra esposti risulta del tutto affidabile o accurato, preso singolarmente, nella valutazione dell'aderenza alla GFD di pazienti con MC. Diventa quindi fondamentale l'utilizzo di diversi metodi insieme, per definire al meglio la compliance del paziente durante il follow-up, con la strategia migliore che risulta essere un approccio multidisciplinare che si avvalga di valutazione clinica e

laboratoristica, intervista alimentare e, in casi ove risulti necessario, valutazione istologica della biopsia intestinale (100).

1.9 Ruolo del dietista

Il ruolo di un dietista esperto nel riconoscimento di alimenti senza glutine e nella gestione dell'alimentazione sia a casa che fuori casa assume un significato sempre più importante nel percorso terapeutico della celiachia. La probabilità di una buona compliance alla dieta è correlata all'inserimento del paziente in un percorso di cura comprendente consulenze dietetiche durante tutto il follow-up, già a partire dalla diagnosi (108). Particolarmente utile risulterebbe una puntualizzazione dietistica nel periodo dell'adolescenza quando i pazienti cominciano a diventare sempre più indipendenti e autonomi nelle loro scelte alimentari (90). Il monitoraggio dell'aderenza alla dieta costituisce uno strumento fondamentale per il raggiungimento della remissione sierologica e istologica (108).

Vista l'associazione tra GFD di lunga durata e il rischio di alterazioni nutrizionali derivanti dal ridotto apporto di fibre, proteine, vitamina A, tiamina, folati, calcio e ferro (108) (109) oltre che da un eccesso di grassi (109) (110), il dietista ha anche un ruolo importante nella gestione di un'alimentazione equilibrata del paziente con MC. Gli alimenti senza glutine, sostitutivi di prodotti del commercio contenenti glutine, spesso sono formulati con l'aggiunta di additivi (come gli idrocolloidi) e grassi per migliorare la palatabilità e consistenza del prodotto (110); spesso dunque i valori nutrizionali dei due prodotti non sono comparabili come ad esempio nel caso della pasta o del pane, dove le versioni senza glutine hanno un quantitativo proteico nettamente inferiore (111) (112) (113). La riduzione dell'apporto proteico, secondo

uno studio di Forchielli et al, potrebbe derivare anche da un minor consumo di carni e latticini processati, alimenti lavorati quindi a rischio di contaminazione durante il processo produttivo, che non vengono sostituiti da altre fonti proteiche senza glutine (111). I soggetti affetti da MC hanno un rischio più elevato di essere intolleranti al lattosio, e in seguito assumere quantità insufficienti di calcio che, così come la vitamina D, andrebbe supplementato ogni qualvolta si rilevi una carenza dagli esami di laboratorio (108). Il ridotto consumo di fibre, inoltre, può portare ad una disbiosi intestinale. Il dietista dunque non ha solo un ruolo prettamente legato alla GFD, ma bensì un ruolo olistico nella gestione ed istruzione del paziente riguardo l'alimentazione intesa in modo globale (108) (114). Secondo uno studio di Lionetti et al la presenza della figura del dietista impatta positivamente sull'assunzione di nutrienti, con maggior benessere psicofisico in seguito a ridotto apporto di cibi ultra-processati (patatine, snack salati, cereali ricchi di zuccheri semplici, bibite gassate zuccherate e succhi) (110) (114) . Viene inoltre consigliato un maggior apporto di alimenti naturalmente privi di glutine appartenenti alla dieta Mediterranea. In uno studio (Johansson et al), svolto nell'arco di diversi anni, su 363 pazienti pediatrici affetti da MC si è dimostrata una correlazione tra l'intervento dietistico durante il follow-up, ed un risparmio economico (115). La consulenza dietistica può essere svolta sia di persona che da remoto, permettendo anche in questo caso un risparmio economico come osservato da Rashid et al (116). Nello studio di Isaac et al invece, è stato visto un aumento significativo dell'aderenza alla GFD in caso di follow-up dietistico del paziente (117). Diversi studi quindi concludono per l'importanza del ruolo del dietista esperto, non solo per favorire l'aderenza alla terapia, ma anche per promuovere una dieta equilibrata con elevati valori nutrizionali a discapito di

un'alimentazione con glutine e ricca di alimenti ultra-processati (108) (110) (114). In conclusione la figura professionale del dietista nel percorso diagnostico-terapeutico della celiachia gioca diversi ruoli importanti tra cui: l'informazione e istruzione del paziente sulla GFD, e la necessità di seguirla in modo rigoroso; la formulazione di un piano alimentare individuale in base al singolo soggetto; monitoraggio dello stato nutrizionale del paziente in particolare nelle fasi iniziali, dove può ancora persistere il malassorbimento; valutare la necessità di supplementazione in caso vi fossero dei deficit; fornire un supporto nel lungo periodo per affrontare le difficoltà collegate alla GFD.

2 Materiali e metodi

2.1 Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale di questo studio è stato la valutazione dell'aderenza alla GFD nella popolazione pediatrica affetta da MC, considerando i fattori implicati nella compliance alla terapia quali: una consulenza alla diagnosi e/o durante il follow-up da parte di un dietista specificatamente formato; il quadro clinico sintomatologico alla diagnosi; la necessità di eseguire o meno l'EGDS per formulare la diagnosi; tempo trascorso dalla diagnosi; la presenza di altri soggetti affetti da MC all'interno del nucleo abitativo; la presenza o meno di sintomatologia in seguito a contaminazione volontaria o involontaria; età ed etnia. Il grado di aderenza alla GFD è stato valutato con l'ausilio di 2 questionari sulla compliance alla terapia dietetica adeguati all'età pediatrica- il CDAT di Leffler e lo score di Biagi (106) (107).

Obiettivo secondario è stato la valutazione della correlazione tra i valori riportati ai due questionari nella popolazione esaminata e i valori anticorpali di TG IgA, come indice indiretto dello stato di guarigione mucosale.

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti

Per questo studio sono stati reclutati pazienti pediatrici dell'età dai 2 ai 17 anni, che hanno effettuato una visita di follow-up per MC, nel periodo da giugno 2022 a febbraio 2023, nell'ambulatorio di gastroenterologia pediatrica dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara o dell'Ospedale infantile Cesare Arrigo di Alessandria. I criteri di inclusione sono stati: la diagnosi di MC secondo le linee guida ESPGHAN effettuata precedentemente al reclutamento, l'età compresa tra i 2 e i 17 anni, la presenza del consenso informato dato dal genitore o tutore legale del paziente e del

paziente stesso quando appropriato per età, la presenza del dosaggio anticorpale di TG IgA alla diagnosi e massimo ad 1 mese di distanza dalla visita di follow-up. I criteri di esclusione invece sono stati: la presenza di barriera linguistica invalicabile, presenza di comorbidità psichiatriche, falsi negativi per i titoli anticorpali di TG IgA dati da un deficit di IgA totali, l'assenza contemporanea di tutti i criteri di inclusione.

2.2.1 Metodi e disegno dello studio

Durante lo svolgimento della visita di follow-up annuale per MC il paziente e/o i familiari venivano sottoposti di persona a 2 questionari sull'aderenza alla GFD adattati per l'età pediatrica (CDAT di Leffler e score di Biagi), in particolare sopra i 12 anni le risposte erano chieste direttamente al paziente, con l'eventuale aiuto da parte dei familiari, mentre sotto i 12 anni erano i familiari a rispondere, venendo comunque considerata l'eventuale opinione del paziente stesso.

Il questionario CDAT di Leffler è costituito da 8 domande volte ad indagare l'esposizione volontaria ed involontaria al glutine da parte del paziente. Ad ogni domanda corrisponde un punteggio da 0 a 3, in base alla risposta del paziente, che deve scegliere una delle possibili opzioni. Il risultato finale deriva dalla somma dei punteggi corrispondenti ad ogni domanda, suddividendo così i pazienti in 3 categorie in base all'aderenza alla dieta: compliance eccellente in caso di punteggio inferiore o uguale a 2, compliance buona in caso di punteggio compreso tra 3 e 6, scarsa compliance in caso di un punteggio superiore o uguale a 7. Nella Tabella 1 sono rappresentati gli item che compongono il CDAT di Leffler con i rispettivi punteggi assegnati ad ogni risposta.

Tabella 1: Questionario CDAT di Leffler

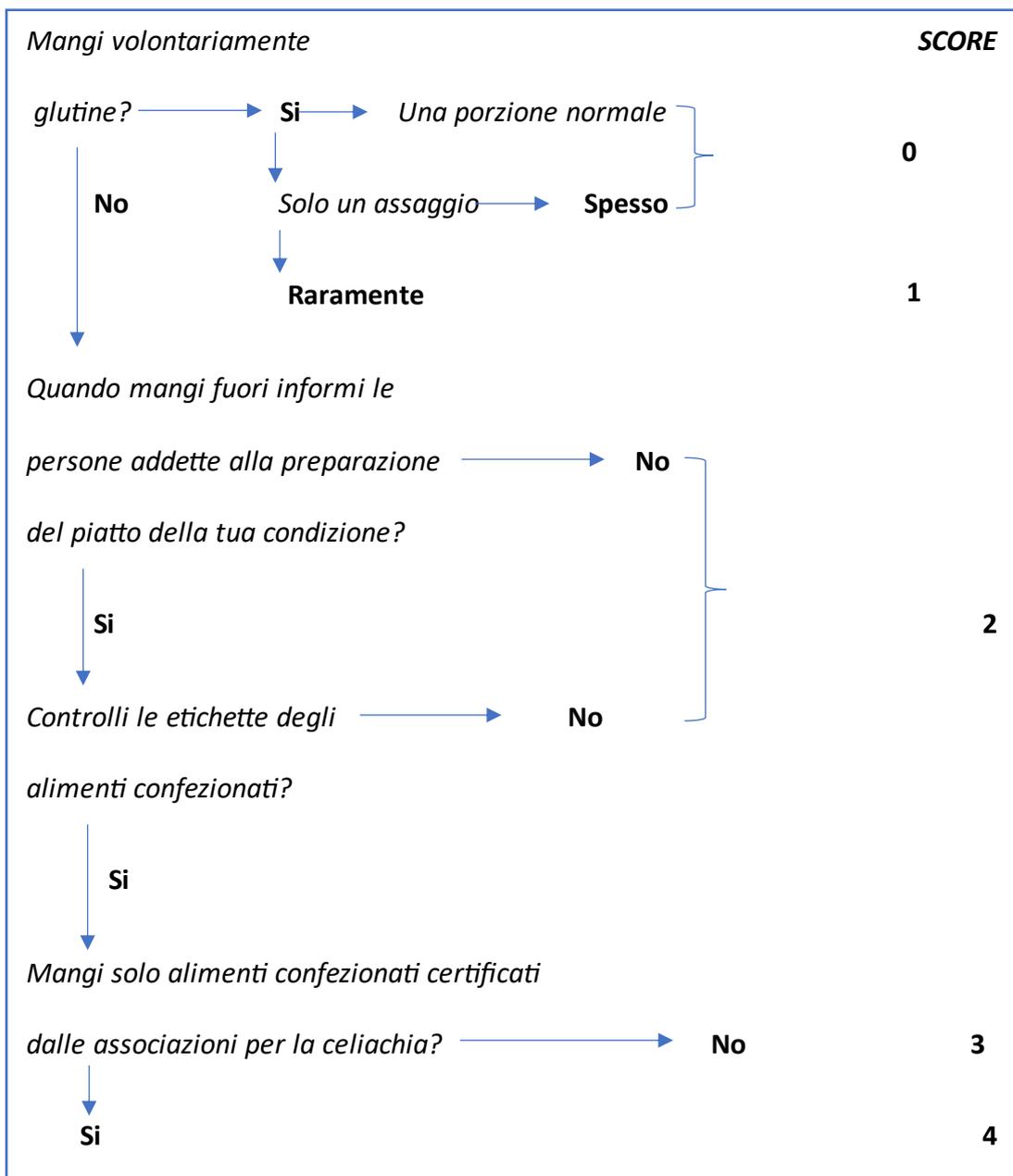
| DOMANDA | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|--|---|
| <i>1) Come definiresti mediamente la tua assunzione volontaria di glutine?</i> | Meno di 3 volte all'anno | Meno di 6 volte all'anno | Ogni mese | 1-2 volte a settimana |
| <i>2) Quando mangi fuori:</i> | Vai solo in ristoranti per celiaci o ti informi in maniera esaustiva sulla preparazione dei piatti? | Fai domande utili sulla preparazione dei piatti ma non ricerchi ristoranti per celiaci? | Fai qualche domanda utile sulla preparazione e dei piatti e non ricerchi ristoranti per celiaci? | Non fai alcuna domanda sulla preparazione dei piatti? |
| <i>3) Reputi l'esposizione accidentale al glutine importante per la tua salute?</i> | Sì | Indeciso | Poco importante | Non importante |

| | | | | |
|--|---|--------------------|--|---|
| 4) Cerchi di evitare tutte le possibili contaminazioni di glutine in cucina? | Tutte | La maggior parte | Qualche | Nessuna |
| 5) Eviti il glutine durante tutte le attività sociali, familiari e scolastiche? | Sempre | Il più delle volte | Qualche volta | Mai |
| 6) Ti consideri malato? | No | Raramente | Qualche volta | Si |
| 7) Controlli che tutte le medicine, i prodotti nasali e le vitamine siano senza glutine? | Sempre | Il più delle volte | Qualche volta | Mai |
| 8) Altro: | Leggi attentamente le etichette degli alimenti? | | Non leggi attentamente le etichette degli alimenti? /Ritardo | Hai sofferto di stanchezza eccessiva durante le ultime 4 settimane? |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | mentale o disturbi comportam entali | |
|--|--|--|--|--|

Il questionario di Biagi (Figura 1) è costituito da 4 semplici domande con un punteggio che va da 0 a 4 in base alle risposte del paziente: un'elevata aderenza alla GFD corrisponde a un punteggio di 3-4, un'aderenza alla GFD caratterizzata da errori che necessitano di una correzione corrisponde a un punteggio di 2, una bassa aderenza alla GFD corrisponde a un punteggio di 0-1.

Figura 1: Questionario di Biagi e score corrispondente



Oltre all'esecuzione dei questionari, alla visita di follow-up venivano raccolti i risultati laboratoristici recenti degli anticorpi TG IgA, così da poterli confrontare con i valori alla diagnosi, calcolando il numero di volte di cui il valore di sera ridotto.

Per ogni paziente sono stati inoltre raccolti i seguenti dati: età alla diagnosi, modalità di diagnosi (sierologica oppure istologica), tempo trascorso dalla diagnosi, presenza di sintomi alla diagnosi, presenza di conviventi affetti da MC, presenza di sintomi in seguito ad assunzione volontaria o involontaria di glutine, consulenza dietistica effettuata alla diagnosi o durante le visite di follow-up da parte di un dietista esperto in GFD.

2.2.2 Analisi statistica

Per riassumere le caratteristiche principali dei soggetti inclusi in questo studio è stata effettuata una statistica descrittiva, con le variabili categoriche riportate in forma di frequenze assolute e percentuali, mentre le variabili numeriche sono state riportate come medie e deviazione standard o mediana e range interquartili, se non distribuiti in modo normale secondo test di Shapiro-Wilks e QQplot. La kappa di Cohen è stata utilizzata per valutare il grado di concordanza tra la suddivisione dei soggetti in base all'aderenza alla GFD derivante dai 2 questionari (CDAT di Leffler e score di Biagi), classificandoli nel seguente modo: aderenza elevata se Leffler inferiore o uguale a 2 e Biagi superiore o uguale a 3, aderenza media se Leffler compreso tra 3-6 e Biagi=2, aderenza bassa se Leffler maggiore o uguale a 7 e Biagi inferiore o uguale a 1. La concordanza in base al valore della kappa di Cohen è stata così categorizzata:

- se k assume valori inferiori a 0, allora non c'è concordanza;
- se k assume valori compresi tra 0-0,4, allora la concordanza è scarsa;
- se k assume valori compresi tra 0,41-0,6, allora la concordanza è discreta;
- se k assume valori compresi tra 0,61-0,8, la concordanza è buona;
- se k assume valori compresi tra 0,81-1, la concordanza è ottima.

Per valutare la correlazione tra i valori degli anticorpi TG IgA in prossimità della visita e i punteggi ottenuti dai questionari di Leffler e Biagi (senza la sotto classificazione in base al risultato) durante la visita annuale, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman. Per valutare l'associazione tra le informazioni raccolte durante l'intervista e la probabilità dell'aderenza alla GFD, in base ai punteggi derivanti dai questionari, è stato stimato il rischio relativo (RR) e l'intervallo di confidenza corrispondente del 95% (95%CI) attraverso i modelli di regressione univariabili di Poisson con varianza robusta. Per questa analisi i risultati dei questionari sono stati suddivisi in 2 classi in base all'aderenza: ottimale per Leffler inferiore o uguale a 2 e Biagi superiore o uguale a 3 e subottimale per Leffler >2 e Biagi <3. Inoltre è stato stimato il RR corretto per il tempo trascorso dalla diagnosi. Per valutare l'associazione tra le informazioni raccolte durante l'intervista e i valori degli anticorpi TG IgA x ULN in prossimità della visita di follow-up sono stati applicati modelli di regressione lineare e, per rendere possibile questa analisi, sono stati esclusi valori outlier. Le analisi inoltre sono state corrette per il tempo trascorso dalla diagnosi.

2.2.3 Aspetti etici

Lo studio è stato svolto in linea con le regolamentazioni stabilite dal Comitato Etico locale (EC), la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida della buona pratica clinica (GCP). Un consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i genitori o tutori legali del paziente e dal paziente stesso se appropriato per età.

3 Risultati

3.1 Caratteristiche dei pazienti

Sono stati arruolati 139 pazienti pediatrici affetti da MC, le cui caratteristiche demografiche sono riassunte nella Tabella 2, reclutati presso 2 strutture- 101 nell'ambulatorio di gastroenterologia pediatrica dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara e i restanti 38 nell'Ospedale infantile Cesare Arrigo di Alessandria. Il 91,37% dei pazienti (127 soggetti) era di nazionalità italiana. La mediana della durata di malattia dei pazienti coinvolti nello studio era di 2,37 anni (con IQR tra 1,10-6,08). Presso il centro di Novara 64 soggetti erano di sesso femminile e 37 di sesso maschile; l'età media alla diagnosi risultava di 6,43 anni; presso il centro di Alessandria i soggetti di sesso femminile erano 23 mentre quelli di sesso maschile 15; l'età media alla diagnosi era di 7,83 anni.

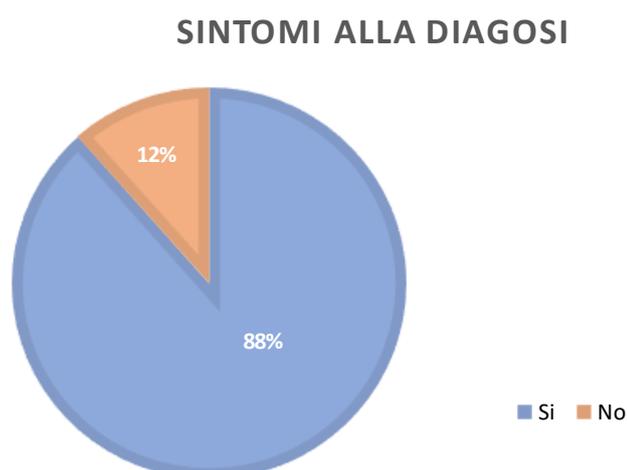
Tabella 2: Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati nello studio

| Sede: | NOVARA | | ALESSANDRIA | |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | femminile | maschile | femminile | maschile |
| Sesso | 64 (63,36%) | 37 (36,63%) | 23 (60,52%) | 15 (39,47%) |
| Nazionalità | italiana 93 (92,08%) | non italiana 8 (7,92%) | Italiana 34 (89,47%) | non italiana 4 (10,53%) |
| Età media | 6,43 anni | | 7,83 anni | |
| Deviazione standard (SD) | 3,43 | | 3,7 | |

3.1.1 Prevalenza dei sintomi e metodo di diagnosi

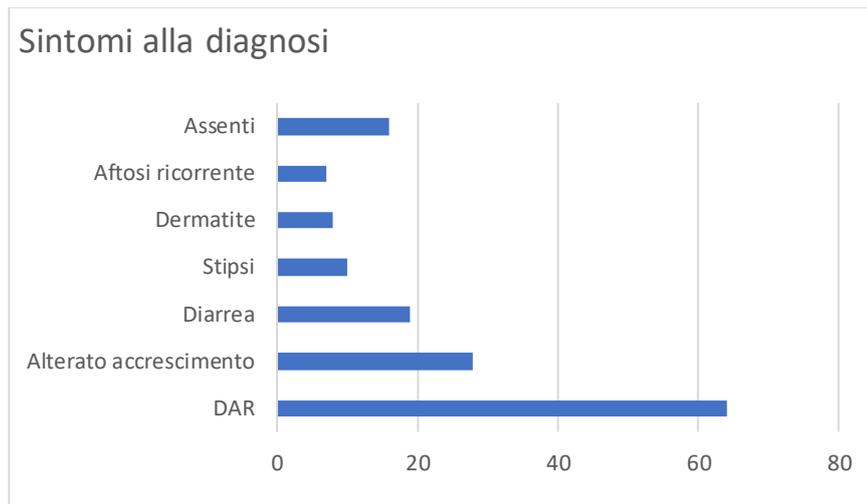
La presentazione clinica alla diagnosi, riassunta nella Figura 2, era variabile nei pazienti: quelli che presentavano almeno un sintomo correlato alla MC corrispondono al 88,5% (123 soggetti) contro il 11,5% (16 soggetti) dei pazienti asintomatici.

Figura 2: Presenza di sintomi alla diagnosi



I sintomi riferiti erano sia di tipo gastrointestinale che extra intestinale, e sono riassunti nella Figura 3. In particolare il sintomo più frequente in assoluto, il dolore addominale ricorrente, era presente in quasi la metà di tutti i soggetti (64 pazienti corrispondente al 46%) e in oltre la metà dei 123 pazienti sintomatici alla diagnosi (52%). Tra i sintomi extra intestinali quello più frequente invece era l'accrescimento alterato presente nel 20,1% dei pazienti (28 soggetti), seguito da dermatite erpetiforme nel 5,8% dei pazienti (8 soggetti) ed aftosi orale ricorrente nel 5% (7 soggetti). I pazienti sintomatici presentavano spesso più di un sintomo associato ad MC.

Figura 3: Frequenza dei sintomi alla diagnosi



La diagnosi è stata di tipo sierologico nel 59,7% dei pazienti, mentre il 39,6% ha effettuato un accertamento endoscopico (EGDS) con una diagnosi istologica su frammenti biotici. I pazienti asintomatici alla diagnosi sono stati sottoposti a screening sierologico per familiarità oppure per appartenenza a categorie a rischio, quali presenza di patologie autoimmuni (come il DM1).

3.1.2 Intervento dietistico

La consulenza dietistica alla diagnosi era stata effettuata nel 23,1% dei casi (32 soggetti), mentre nel restante 76,9% (107 soggetti) il ruolo di istruire il paziente e i familiari sulla GFD è stato svolto dal medico gastroenterologo pediatrico che ha effettuato la diagnosi.

Durante le visite di follow-up annuale il counseling dietistico è stato offerto al 60,4% dei pazienti (84 soggetti). I pazienti che hanno ricevuto un doppio intervento dietistico, sia alla diagnosi, che alle visite di follow-up, erano il 15,82% (22 soggetti).

La Tabella 3 riassume i dati sulla presenza del dietista nei vari momenti del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con diagnosi di MC.

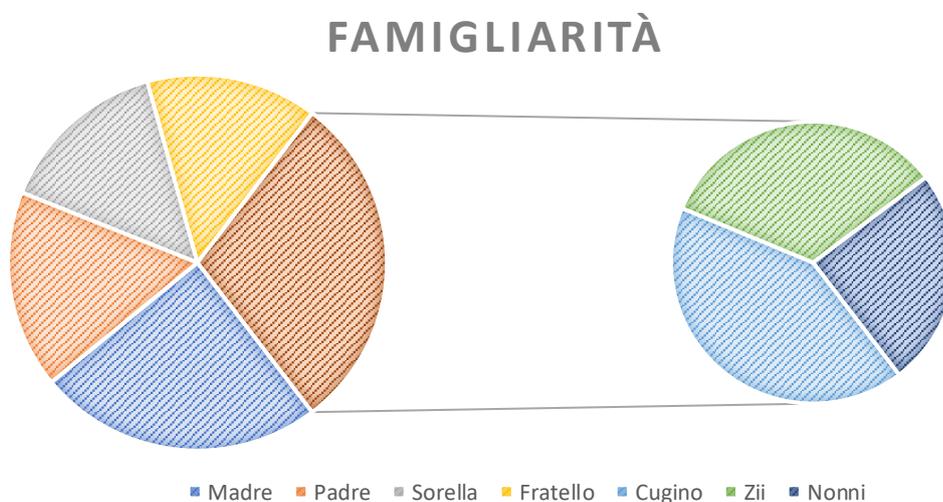
Tabella 3: Intervento dietistico

| Intervento dietistico | Diagnosi | Visite follow-up | Diagnosi e visite follow-up |
|-----------------------|--------------|------------------|-----------------------------|
| Si | 32 (23,02%) | 84 (60,43%) | 22 (15,82%) |
| No | 107 (76,97%) | 55 (39,56%) | |

3.1.3 Familiari affetti da malattia celiaca

Lo studio ha valutato anche la possibile influenza della presenza di un familiare celiaco, convivente o meno, e l'aderenza del paziente alla GFD. Come rappresentato nella Figura 4, un familiare affetto da MC coabitante con il paziente era presente nel 20,86% dei pazienti (29 soggetti), mentre un familiare non convivente nel 8,63% dei pazienti (12 soggetti). In questo secondo caso si trattava di parenti di 2° grado ovvero nonni, zii e cugini.

Figura 4: Familiarietà in parenti di 1° grado e 2° grado



3.1.4 Sensibilità alle contaminazioni

Per quanto concerne la sensibilità dei pazienti alle contaminazioni nella dieta, ovvero la presenza di manifestazioni cliniche in seguito a ingestione di glutine, questa è stata riferita nel 18,7% dei pazienti (26 soggetti), mentre il 17,3% dei pazienti (24 soggetti) risultava asintomatico come riassunto nella Tabella 4. Tuttavia la maggior parte dei pazienti, ovvero il 64% (89 soggetti), non era in grado di definire la propria sensibilità alla contaminazione, poiché apparentemente mai esposti ad una situazione a rischio dall'inizio della GFD. I principali sintomi riferiti in caso di ingestione di glutine in seguito all'inizio della terapia dietetica, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi alla diagnosi, erano il dolore addominale, vomito e diarrea.

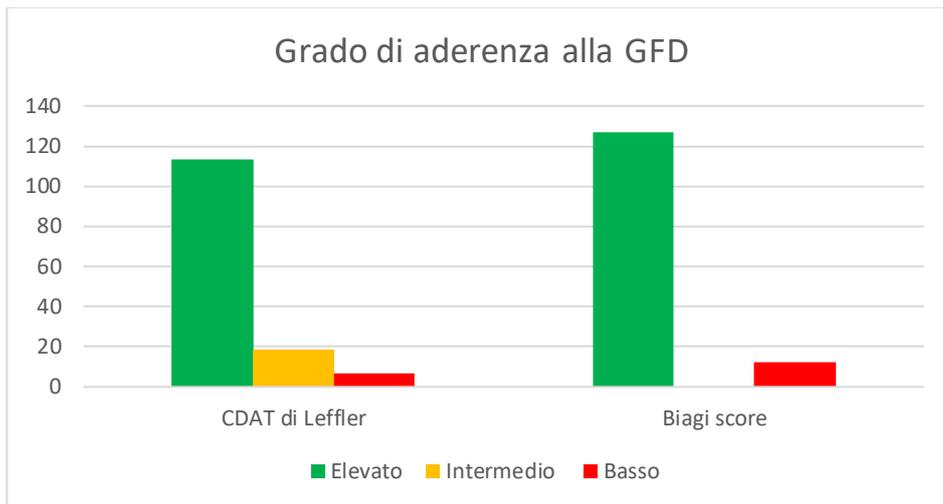
Tabella 4: Sensibilità alle contaminazioni riferita dai pazienti

| Sensibilità a contaminazioni | Si | No | Non noto |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 26 (18,71%) | 24 (17,27%) | 89 (64,03%) |

3.1.5 Aderenza alla dieta senza glutine

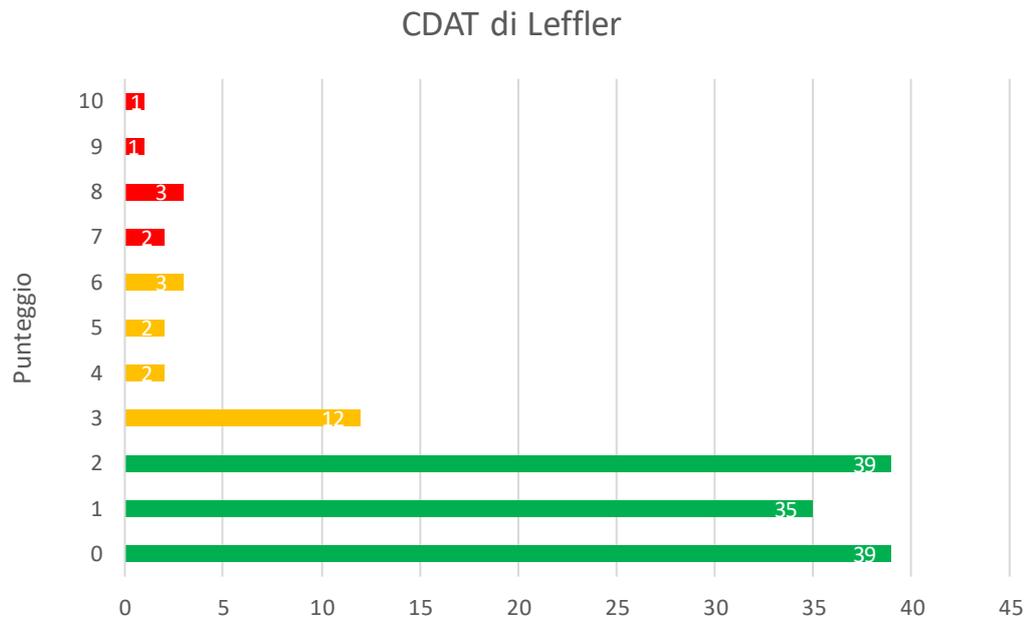
Per valutare l'aderenza alla GFD nei pazienti arruolati nello studio sono stati somministrati in sede di visita annuale di follow-up due questionari validati: il CDAT di Leffler e lo score di Biagi. I risultati sul grado di aderenza alla terapia dietetica ricavati dai 2 questionari sono riassunti nella Figura 5.

Figura 5: Risultati sull'aderenza alla GFD secondo i questionari



I dati derivanti dal CDAT di Leffler rappresentati nella Figura 6 mostrano: uno score indicativo di elevata compliance alla GFD (compreso tra 0-2) nel 81,3% dei pazienti; uno score intermedio (compreso tra 3-6) nel 13,2% dei pazienti, indicativo di una necessità di puntualizzazione dietistica; uno score maggiore o uguale a 7, indicativo di bassa aderenza nel 5,5% dei pazienti. Non erano disponibili i punteggi dei singoli item del CDAT di Leffler per 4 pazienti sui 139 arruolati.

Figura 6: Punteggi totalizzati nel questionario CDAT di Leffler



Nella Tabella 5 sono rappresentati gli 8 item che compongono il CDAT di Leffler. Il paziente doveva rispondere ad ogni domanda scegliendo una delle 4 opzioni disponibili. I punteggi associati ad ogni risposta data dal paziente, si sommano definendo così sottogruppi di pazienti in base all'aderenza alla dieta (scarsa, intermedia ed elevata).

Tabella 5: Punteggi per ogni item del CDAT di Leffler

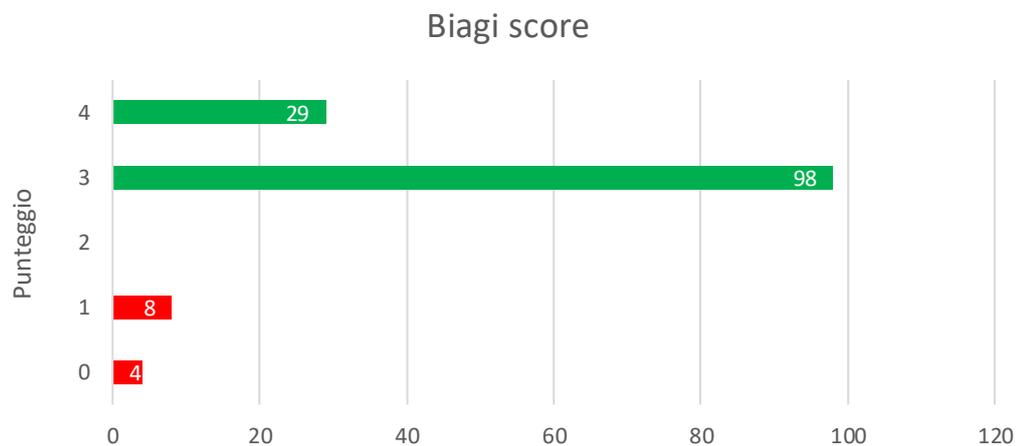
| Domanda | Risposta | Punteggio | N° di pazienti (%) |
|--|--------------------------|-----------|--------------------|
| Come definiresti mediamente la tua assunzione volontaria di glutine? | Meno di 3 volte all'anno | 0 | 119 (88,4%) |
| | Meno di 6 volte all'anno | 1 | 9 (6,66%) |
| | Ogni mese | 2 | 4 (2,96%) |
| | 1-2 volte a settimana | 3 | 3 (2,22%) |

| | | | |
|---|---|---|--------------|
| Quando mangi fuori: | vai solo in ristoranti per celiaci o ti informi in maniera esaustiva sulla preparazione dei piatti? | 0 | 67 (49,62%) |
| | fai domande utili sulla preparazione dei piatti ma non ricerchi ristoranti per celiaci? | 1 | 63 (46,66%) |
| | fai qualche domanda utile sulla preparazione dei piatti e non ricerchi ristoranti per celiaci? | 2 | 4 (2,96%) |
| | non fai alcuna domanda? | 3 | 1 (0,74%) |
| Reputi l'esposizione accidentale al glutine importante per la tua salute? | Si | 0 | 121 (89,62%) |
| | Indeciso | 1 | 12 (8,88%) |
| | Poco importante | 2 | 2 (1,48%) |
| | Non importante | 3 | 0 (0%) |
| Cerchi di evitare tutte le possibili contaminazioni di glutine in cucina? | Tutte | 0 | 124 (91,85%) |
| | La maggior parte | 1 | 11 (8,14%) |
| | Qualche | 2 | 0 (0%) |
| | Nessuna | 3 | 0 (0%) |
| | Sempre | 0 | 124 (91,85%) |

| | | | |
|---|---|---|--------------|
| Eviti il glutine durante tutte le attività sociali, familiari e scolastiche? | Il più delle volte | 1 | 8 (5,92%) |
| | Qualche volta | 2 | 3 (2,22%) |
| | Mai | 3 | 0 (0%) |
| Ti consideri malato? | No | 0 | 89 (65,92%) |
| | Raramente | 1 | 27 (20%) |
| | Qualche volta | 2 | 16 (11,85%) |
| | Si | 3 | 3 (2,22%) |
| Controlli che tutte le medicine, prodotti nasali e le vitamine siano senza glutine? | Sempre | 0 | 115 (85,18%) |
| | Il più delle volte | 1 | 17 (12,59%) |
| | Qualche volta | 2 | 3 (2,22%) |
| | Mai | 3 | 0 (0%) |
| Altro | Leggi attentamente le etichette degli alimenti? | 0 | 132 (97,77%) |
| | Non leggi attentamente le etichette degli alimenti? | 2 | 1 (0,74%) |
| | Hai sofferto di stanchezza eccessiva durante le ultime 4 settimane? | 3 | 2 (1,48%) |

Secondo i dati ottenuti dalla somministrazione dello score di Biagi, rappresentati nella Figura 7, il 91,4% dei pazienti presentava una stretta aderenza alla GFD (score maggiore o uguale a 3) contro l'8,6% dei pazienti con scarsa aderenza alla dieta (score inferiore o uguale ad 1). Nessun paziente ha ottenuto uno score intermedio (ovvero uguale a 2), indicativo di un'aderenza alla GFD con errori che necessitano di essere corretti tramite puntualizzazione dietistica.

Figura 7: Punteggi totalizzati per il questionario di Biagi



La concordanza tra i due questionari è risultata scarsa, come dimostra il valore del coefficiente della k di Cohen di 0,39 (95%CI 0.19–0.60).

3.1.6 Potenziali fattori determinanti l'aderenza alla GFD

Secondo i dati derivanti dal CDAT di Leffler l'aderenza è risultata significativamente più bassa nei pazienti di nazionalità non italiana rispetto a pazienti italiani, infatti la percentuale di pazienti con bassa aderenza risulta essere 58,3% nel primo caso e 15% nel secondo caso ($p=0,03$).

Dati sovrapponibili, benché non significativamente diversi, sono stati ottenuti con lo score di Biagi, dove una compliance bassa era presente nel 33,3% dei pazienti

stranieri contro il 6,3% dei pazienti italiani ($p=0,09$). I risultati di entrambi i questionari in relazione alla nazionalità sono riassunti nelle Figure 8 e 9.

Figura 8: Aderenza alla GFD nei pazienti di nazionalità italiana

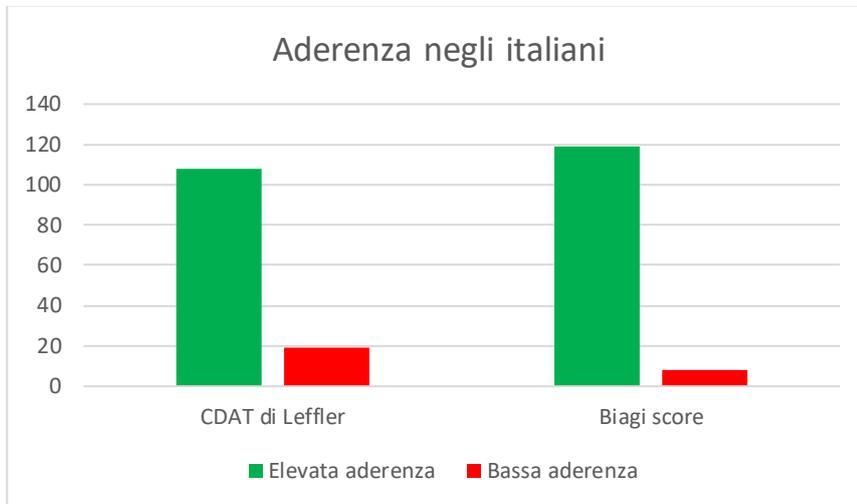
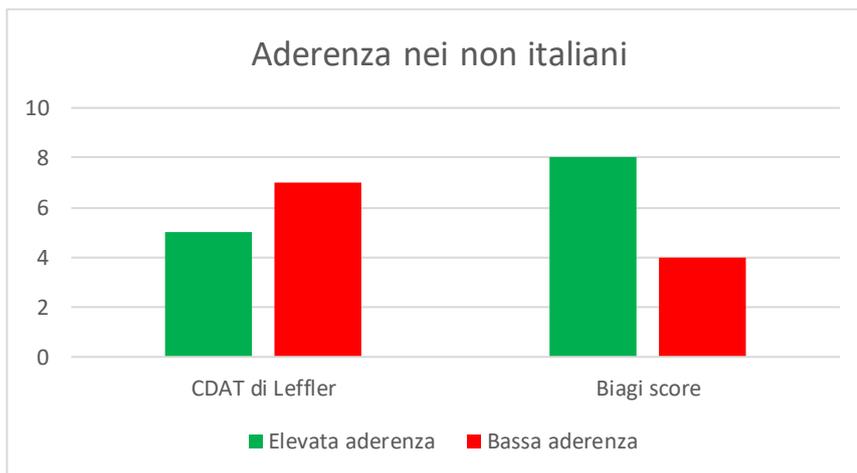


Figura 9: Aderenza alla GFD nei pazienti di nazionalità non italiana



Dai dati derivanti dal CDAT di Leffler non si è vista una differenza significativa tra il grado di aderenza (è stato escluso il grado intermedio non essendoci stato nessun paziente con valore corrispondente nello score di Biagi) e la presenza di sintomi alla diagnosi, di conviventi celiaci, l'aver avuto diagnosi istologica, l'aver ricevuto intervento dietistico alla diagnosi e il riportare sensibilità alle contaminazioni. Invece

i pazienti che hanno ricevuto un intervento dietistico alle visite di follow-up annuale hanno una frequenza maggiore di elevata aderenza alla GFD, rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto questo servizio. La compliance alla dieta, in base ai fattori sopracitati e il punteggio di CDAT di Leffler (escludendo pazienti con aderenza intermedia), è riportata nella Tabella 6.

Tabella 6: Prevalenza del grado di aderenza alla GFD secondo il CDAT di Leffler e dei potenziali fattori che la determinano

| Potenziali fattori determinanti l'aderenza alla GFD | | Elevata aderenza 113 soggetti | Bassa aderenza 26 soggetti | P-value | RR (CI 95%) | aRR (CI 95%) |
|--|----------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| Sintomi alla diagnosi | Presenti | 101 (89,38%) | 22 (84,62%) | 0,5467 (NS) | 1,09 (0,82- 1,47) | 1,10 (0,81- 1,48) |
| | Assenti | 12 (10,62%) | 4 (15,38%) | | 1 | 1 |
| Conviventi con MC | Presenti | 26 (23,01%) | 3 (11,54%) | 0,1166 (NS) | 1,13 (0,97- 1,33) | 1,13 (0,97- 1,32) |
| | Assenti | 87 (76,99%) | 23 (88,46%) | | 1 | 1 |

| | | | | | | |
|--|----------|-----------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------------------------|
| Diagnosi istologica (EGDS) | Presente | 44 (38,94%) | 11 (42,31%) | 0,7543 (NS) | 0,97 (0,83-1,15) | 0,97 (0,80-1,17) |
| | Assente | 69 (61,06%) | 15 (57,59%) | | 1 | 1 |
| Intervento dietistico alla diagnosi | Presente | 27 (23,89%) | 5 (19,23%) | 0,5886 (NS) | 1,05 (0,88-1,25) | 1,06 (0,86-1,30) |
| | Assente | 86 (76,11%) | 21 (80,77%) | | 1 | 1 |
| Intervento dietistico alle visite di follow-up | Presente | 73 (64,60%) | 11 (42,31%) | 0,0550 (NS) | 1,19 (1-1,43) | 1,22 (1,01-1,47) |
| | Assente | 40 (35,40%) | 15 (57,69%) | | 1 | 1 |
| Sensibilità alle contaminazioni | Presente | 22 (50%) | 4 (66,67%) | 0,4408 (NS) | 0,92 (0,75-1,13) | 0,92 (0,75-1,12) |
| | Assente | 22 (50%) | 2 (33,33%) | | 1 | 1 |
| Nazionalità | Italiana | 108 (95,58%) | 19 (73,08%) | 0,0379 | 1 | 1 |

| | | | | | | |
|--|--------------|-----------|------------|--|------------------|-------------------------|
| | Non italiana | 5 (4,42%) | 7 (27,92%) | | 0,49 (0,25-0,96) | 0,49 (0,25-0,96) |
|--|--------------|-----------|------------|--|------------------|-------------------------|

Nella Tabella 7 invece è rappresentata la distribuzione di bassa ed elevata aderenza alla dieta secondo lo score di Biagi in base ai parametri considerati nello studio. Si osserva come non vi sia una significativa associazione tra il grado di aderenza alla GFD e la presenza di sintomi alla diagnosi, la diagnosi istologica, l'intervento dietetico alla diagnosi o durante il follow-up. Al contrario in caso di presenza di un convivente celiaco la probabilità di elevata aderenza alla dieta aumenta del 12% ($p=0,0005$), rispetto ai pazienti che non presentano famigliari affetti da celiachia all'interno dell'ambiente domestico. Inoltre si è vista una maggior probabilità di elevata aderenza alla GFD in caso di sensibilità alle contaminazioni, seppur non significativa.

Tabella 7: Prevalenza del grado di aderenza alla GFD secondo lo score di Biagi e i potenziali fattori che la determinano

| Potenziali fattori determinanti l'aderenza alla GFD | | Elevata aderenza | Bassa aderenza | P-value | RR (CI 95%) | aRR (CI 95%) |
|---|--|------------------|----------------|---------|-------------|--------------|
| | | 127 soggetti | 12 soggetti | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|----------|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Sintomi alla diagnosi | Presenti | 113 (88,98%) | 10 (83,33%) | 0,6198 (NS) | 1,05 (0,87-1,27) | 1,05 (0,86-1,27) |
| | Assenti | 14 (11,02%) | 2 (16,67%) | | 1 | 1 |
| Conviventi con MC | Presenti | 29 (22,83%) | 0 (0%) | 0,0005 | 1,12 (1,05-1,20) | 1,12 (1,05-1,20) |
| | Assenti | 98 (77,17%) | 12 (100%) | | 1 | 1 |
| Diagnosi istologica (EGDS) | Presente | 51 (40,16%) | 4 (33,33%) | 0,6349 (NS) | 1,02 (0,93-1,13) | 1,02 (0,90-1,16) |
| | Assente | 76 (59,84%) | 8 (66,67%) | | 1 | 1 |
| Intervento dietistico alla diagnosi | Presente | 30 (23,62%) | 2 (16,67%) | 0,5430 (NS) | 1,03 (0,93-1,15) | 1,05 (0,92-1,21) |
| | Assente | 97 (76,38%) | 10 (83,33%) | | 1 | 1 |
| Intervento dietistico alle | Presente | 78 (61,42%) | 6 (50%) | 0,4601 (NS) | 1,04 (0,93-1,16) | 1,04 (0,94-1,16) |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----------------|---------------|----------------|---------------------|---------------------|
| visite di follow-up | Assente | 49 (38,58%) | 6 (50%) | | 1 | 1 |
| Sensibilità alle contaminazioni | Presente | 25 (56,82%) | 1 (16,67%) | 0,0821 (NS) | 1,21 (0,98-1,51) | 1,21 (0,98-1,51) |
| | Assente | 19 (43,18%) | 5 (83,33%) | | 1 | 1 |
| Nazionalità | Italiana | 119 (93,70%) | 8 (66,67%) | 0,0975 | 1 | 1 |
| | Non italiana | 8 (6,30%) | 4 (33,33%) | | 0,71 (0,48-1,06) | 0,71 (0,48-1,07) |

La correlazione tra i potenziali fattori determinanti l'aderenza alla dieta senza glutine ed il valore degli anticorpi TG IgA al momento della somministrazione del questionario sono riassunti nella Tabella 8. Nei pazienti con diagnosi istologica i valori degli anticorpi TG IgA erano inferiori, rispetto ai pazienti in cui è stata fatta una diagnosi sierologica. Inoltre, i livelli anticorpali al momento della somministrazione del questionario erano maggiori nei pazienti che presentavano valori elevati alla diagnosi (p value $< 0,0001$) rispetto a quelli che presentavano valori alla diagnosi inferiori, anche dopo adeguamento per la durata della malattia (p value $< 0,0001$). I valori di TG IgA correlavano inversamente con l'età dei pazienti, anche dopo correzione per la durata di malattia, e con la durata di malattia.

In particolare, nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli degli anticorpi TG IgA e i risultati dei questionari sull'aderenza alla GFD.

Tabella 8: Potenziali fattori determinanti l'aderenza alla GFD in relazione ai livelli di anticorpi TG IgA al momento della somministrazione dei questionari

| Potenziali fattori determinanti l'aderenza alla GFD | Univariabile | | Corretta per durata della malattia | |
|---|----------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|
| | Beta (se) | P-value | Beta (se) | P-value |
| Nazionalità (non italiana vs italiana) | 0,206 (0,328) | 0,5313 | 0,093 (0,315) | 0,7684 |
| Sesso (femmine vs maschi) | 0,325 (0,174) | 0,0651 | 0,306 (0,166) | 0,0685 |
| Sintomi alla diagnosi (si vs no) | -0,078 (0,278) | 0,7810 | 0,058 (0,268) | 0,8303 |
| Conviventi celiaci (si vs no) | -0,118 (0,209) | 0,5744 | 0,158 (0,190) | 0,6607 |
| Diagnosi istologica (si vs no) | -0,872 (0,154) | < 0,0001 | -0,756 (0,168) | < 0,0001 |
| Intervento dietistico alla diagnosi (si vs no) | 0,306 (0,214) | 0,1563 | -0,007 (0,227) | 0,9756 |
| Intervento dietistico alle visite di follow- | -0,105 (0,177) | 0,5559 | 0,092 (0,178) | 0,6041 |

| | | | | |
|--|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
| up (si vs no) | | | | |
| Sensibilità alle contaminazioni (si vs no) | 0,376 (0,277) | 0,1822 | 0,364 (0,272) | 0,1883 |
| Età | -0,066 (0,025) | 0,0092 | -0,908 (0,200) | < 0,0001 |
| Durata malattia [anni] | -0,077 (0,021) | 0,0004 | | |
| Valori anticorpi TG IgA x ULN alla diagnosi | 0,001 (0,000) | < 0,0001 | 0,001 (0,000) | < 0,0001 |
| Punteggio CDAT di Leffler (elevato vs basso) | 0,074 (0,219) | 0,7354 | 0,094 (0,209) | 0,6537 |
| Punteggio Biagi score (elevato vs basso) | 0,227 (0,328) | 0,4906 | 0,216 (0,313) | 0,4055 |

4 Discussione

L'obiettivo del nostro studio è stato valutare, grazie a diversi strumenti, l'aderenza alla GFD in una coorte di pazienti pediatrici con celiachia e di identificare quali siano i possibili fattori che la influenzino.

4.1 Valutazione dell'aderenza alla GFD

Il risultato più evidente dell'analisi condotta è stato che la classificazione dell'aderenza varia in base al questionario somministrato (dal 91.4% di aderenza eccellente per il questionario di Biagi fino all'81.3% rispetto a quello di Leffler semplificato), con solo una modesta concordanza tra i due questionari.

Un'ipotesi per spiegare queste differenze può essere data da alcune differenze nella strutturazione dei due questionari. È possibile che il questionario di Biagi risulti più semplice in quanto composto solo da 4 domande, formulate in modo più semplice, con risposte binarie si/no. Tuttavia, la maggiore semplicità potrebbe costituire anche un fattore limitante: in particolare, già con la prima domanda, ovvero: "Mangi volontariamente glutine?" ai pazienti che rispondevano con un'affermazione veniva assegnato un punteggio non superiore ad 1, classificando la loro aderenza alla dieta come bassa.

D'altra parte, una minore prevalenza di elevata aderenza alla dieta secondo il CDAT di Leffler può essere il risultato di diversi fattori, tra cui un numero più ampio di domande, formulate in modo più complesso e difficile da capire, con 4 opzioni di risposta per ogni domanda. Analizzando nel dettaglio alcuni singoli quesiti, notiamo come la prima domanda ovvero: "Quante volte consumi volontariamente glutine in un anno?" è di per se formulata in modo poco coerente con le raccomandazioni della dieta senza

glutine rigorosa, visto che una risposta: “meno di 3 volte l’anno” è considerata indicativa di un’elevata aderenza alla dieta, mentre l’assunzione volontaria di glutine dovrebbe essere nulla. Questa approssimazione porta inoltre ad una mancata distinzione rispetto tra i pazienti che evitano sempre il glutine e quelli che, anche con una frequenza molto limitata, lo assumono in maniera volontaria. Inoltre, entrambi i questionari non indagano la tipologia di cibo contenente glutine assunto, non discriminando tra la deliberata assunzione di prodotti a base di frumento (come pane e pizza) oppure di prodotti che riportano il claim “può contenere tracce di...”.

Rispetto alla quantità e alla frequenza dell’assunzione volontaria di glutine, solo il questionario di Biagi prende in considerazione la grandezza della porzione, differenziando le risposte in “una porzione normale” oppure “solo un assaggio”.

Il questionario di Leffler invece pone invece enfasi sul vissuto di malattia, con la domanda: “Ti consideri malato?”. Una risposta negativa è associata ad una migliore aderenza alla GFD. Questa interpretazione tuttavia è discutibile, in quanto è ipotizzabile che la malattia autopercepita possa implicare un maggiore livello di attenzione alla contaminazione crociata, se considerata potenzialmente dannosa dal paziente.

I risultati del nostro studio suggeriscono che per ottimizzare la valutazione dell’aderenza alla GFD nei pazienti pediatrici celiaci dovrebbe essere impiegato un team multidisciplinare, in quanto il solo utilizzo di questionari potrebbe produrre dei bias. In aggiunta, va considerato che i bambini o gli adolescenti che vengono in visita con i loro genitori potrebbero non rispondere in modo veritiero ai questionari per paura di sentirsi giudicati negativamente.

Pertanto, si potrebbe presupporre che questionari standardizzati possano essere utilizzati per fornire un'impressione generale del grado di aderenza alla GFD, ma comunque il loro utilizzo dovrebbe essere sempre associato all'intervento di un dietista esperto in celiachia che possa porre domande mirate e personalizzate in base al paziente che si trova di fronte.

Inoltre, va considerato che nessuno dei due score testati è risultato correlare con il valore di anticorpi antitransglutaminasi al momento della visita di follow-up, che al momento rappresenta l'indicatore più utilizzato per approssimare la restitutio ad integrum della mucosa duodenale, senza dover ricorrere ad una indagine endoscopica.

Come previsto, i livelli di TG-IgA al momento del colloquio erano più elevati nei pazienti che avevano ricevuto una diagnosi senza biopsia (poiché questa modalità di diagnosi è consentita solo in presenza di valori di TGA-IgA superiori 10 volte il limite superiore di normalità), una durata della malattia più breve e livelli più elevati alla diagnosi.

4.2 Fattori che influenzano l'aderenza alla GFD

Dai nostri risultati emerge come anche le variabili associate all'aderenza alla GFD variano in base allo strumento utilizzato per la sua valutazione.

L'età alla diagnosi non è risultata associata all'aderenza alla GFD valutata con i questionari CDAT di Leffler e score di Biagi. Al contrario, è stata vista una correlazione inversa tra l'età dei pazienti ed i valori degli anticorpi TG IgA al momento della somministrazione dei questionari.

L'età media alla diagnosi dei pazienti arruolati nello studio era di 6,39 anni, dato coerente con la letteratura e il trend in aumento dell'età alla diagnosi osservato negli ultimi anni. Diversi studi hanno riportato questo trend tra cui: uno studio del 2007

(Garampazzi et al) su 307 soggetti pediatrici nei quali è stato osservato un aumento dell'età alla diagnosi nell'arco di 20 anni passando da 4,2 anni a 5,4 anni (40); uno studio di Grzegorz Telega et al dal quale risulta un aumento dell'età alla diagnosi da 5,32 anni a 8,70 anni successivamente al 1995 (48); uno studio di Pedretti et al dove si è visto l'aumento dell'età alla diagnosi da 5,9 anni a 6,6 anni prima e dopo il 2012 (43). Questa variazione dell'età alla diagnosi, avvenuta nelle ultime decadi, è indicativa di una variazione anche della presentazione clinica della MC con riduzione della forma classica, caratterizzata da sintomi tipici gastrointestinali, in favore di un aumento delle forme atipiche o silenti, caratterizzate da sintomi più sfumati quali DAR, aftosi orale ricorrente o stipsi. È necessario tuttavia sottolineare che le diagnosi di pazienti con forme tipiche sono molto più precoci rispetto a quelle di pazienti con forme atipiche.

Per quanto riguarda la nazionalità, pur essendo la popolazione in analisi nel nostro studio per la maggior parte italiana ed avendo escluso a priori i pazienti stranieri con barriera linguistica non valicabile, l'aver origini italiane è risultato un determinante di migliore compliance alla GFD secondo lo score di Leffler. In particolare, essere straniero riduceva del 51% la probabilità di aderenza ottimale alla dieta. Anche se i pazienti con importante barriera linguistica erano stati esclusi dallo studio, è possibile che una subottimale comprensione dell'italiano possa aver contribuito a non comprendere appieno tutte le informazioni sulla GFD e sulla sua gestione fornite alla diagnosi, esponendo quindi i pazienti non italiani a maggiori errori nella gestione della terapia dietetica.

Per far fronte a questa possibilità, sarebbe utile che i servizi di mediazione culturale e/o traduzione venissero interpellati, anche in situazioni dove la barriera linguistica è moderata.

In questo studio non è stata osservata una associazione tra il tipo di diagnosi (sierologica in 83 soggetti e istologica in 55 soggetti) e il grado di aderenza alla GFD secondo i questionari CDAT di Leffler e score di Biagi. È stato invece osservato un livello di anticorpi TG IgA più elevato, al momento della somministrazione dei questionari, nei pazienti con diagnosi sierologica, apparentemente suggestivo di un'aderenza inferiore alla GFD, che tuttavia potrebbe derivare solamente dai valori iniziali degli anticorpi: più elevati nei soggetti passibili di diagnosi sierologica rispetto ai soggetti in cui, non risultando sufficientemente alti, era necessaria l'esecuzione dell'indagine istologica.

In accordo con le ultime linee guida dell'ESPHGAN del 2020, infatti, l'iter diagnostico per MC in età pediatrica non necessita dell'esecuzione di EGDS in caso di valori degli anticorpi TG IgA almeno 10 volte superiori al limite superiore di normalità e con positività agli anticorpi EMA, in due determinazioni distinte (118). Ciò ha reso possibile l'omissione di un esame endoscopico invasivo in pazienti pediatrici (seppur eseguito in regime di Day Hospital e sotto sedazione in presenza di un anestesista pediatrico) e una diagnosi più rapida data da risultati più immediati di un prelievo ematico rispetto a una valutazione anatomopatologica su biopsia intestinale. Esistono tuttavia situazioni nelle quali la sola analisi sierologica non è attendibile in particolare in caso di pazienti con deficit totale di IgA, nei quali un'elevazione della classe IgG degli anticorpi TG non risulta sufficiente, ed è dunque necessaria una conferma

istologica. Inoltre essendo necessaria l'esecuzione di 2 prelievi distinti è possibile una riduzione dei valori anticorpali in seguito a riduzione del consumo di glutine in pazienti con sintomatologia limitante, quindi una decisione del medico in accordo con la famiglia del paziente a procedere all'esecuzione di EGDS. Secondo la letteratura, la presentazione clinica della MC nei bambini è estremamente variabile con sintomi sia gastrointestinali che extra intestinali. In questo studio è stato osservato come il sintomo più frequente sia il dolore addominale ricorrente (DAR; 64 soggetti), seguito da diarrea (19 soggetti). Questi dati sono in linea con i risultati di altri studi nella letteratura quali: studio di Pedretti et al su una popolazione pediatrica di 1081 pazienti nei quali è stata osservata una riduzione di diarrea in favore di un aumento del DAR alla diagnosi (43); studio di Riznik et al nel quale il DAR è stato il sintomo più frequente in una coorte di 653 pazienti pediatrici in 5 stati dell'Europa Centrale (45). Di contro, negli ultimi 30 anni, è stato osservato un aumento di sintomi atipici quali astenia, aftosi orale ricorrente, cefalea, a discapito dei sintomi gastrointestinali tipici (43).

In questo studio 16 soggetti erano asintomatici al momento della diagnosi di MC il che corrisponde al 11,51% del totale dei pazienti arruolati. Di questi 10 pazienti avevano familiarità per MC (62,5%), dato indicativo di un'elevata efficacia dei test di screening in pazienti a rischio per presenza di familiari di 1° - 2° grado affetti da celiachia. Dati sovrapponibili sono stati osservati anche in altri studi quali: Roma et al condotto in Grecia dove la prevalenza di pazienti asintomatici era del 16% (38); Riznik et al dove la prevalenza di forme silenziose era addirittura maggiore arrivando al 20,5% (45); Balamtekin et al condotto in Turchia invece ha mostrato una prevalenza di soggetti asintomatici alla diagnosi lievemente inferiore arrivando al 6,8% (46).

La familiarità per MC era presente nel 30,21% dei casi sul totale dei pazienti (42 soggetti presentavano un parente di 1° o 2° grado affetto da celiachia), valore superiore rispetto al 24% ottenuto in altri studi (Oliveira et al (50); Riznik et al (45)).

Dai risultati del nostro studio si evince come il 20,86% dei pazienti arruolati (29 soggetti) presentava un familiare convivente affetto da MC. Il fatto di avere un convivente celiaco è risultato associato ad una migliore compliance alla GFD in base allo score di Biagi, con la stessa tendenza, benché non significativa, con il CDAT di Leffler. In particolare, secondo il CDAT di Leffler in questo gruppo di pazienti 26 (89,65%) presentava un'elevata aderenza, 2 (6,89%) un'aderenza intermedia e solamente 1 paziente (3,44%) una bassa aderenza; secondo lo score di Biagi invece tutti i 29 soggetti (100%) presentavano un'elevata aderenza alla dieta. È stato quindi osservato un aumento del 12% di probabilità di una aderenza stretta alla dieta senza glutine secondo lo score di Biagi nei pazienti con un convivente affetto da celiachia. Questo dato è probabilmente il risultato di una serie di fattori che impattano positivamente la gestione della terapia del paziente quali: la presenza di qualcuno in grado di guidare e consigliare il paziente pediatrico nella scelta degli alimenti senza glutine; la presenza di una persona in grado di pianificare e preparare pasti adeguati alle necessità del paziente; una figura di supporto sia a livello emotivo che gestionale, data la patologia cronica che li accomuna.

L'intervento dietistico alla diagnosi è un servizio fondamentale per istruire il paziente e i suoi familiari sulla dieta senza glutine, sul riconoscimento dei prodotti consentiti e vietati e sulla gestione dell'alimentazione fuori casa oltre che in contesti sociali. Essendo dimostrato in letteratura il rischio di sbilanciamento nutrizionale nei soggetti

che seguono la GFD, con un eccesso di grassi saturi ed una riduzione delle fibre alimentari (100) (104), oltre che diversi deficit sia di macro- (100) (106) che micronutrienti (98) (104), il ruolo del dietista è cruciale anche nella gestione quotidiana dell'alimentazione del paziente celiaco, per assicurare un bilanciamento nutrizionale ottimale. Una bassa aderenza alla dieta o sbilanciamento nutrizionale può inoltre essere gestito dal dietista in qualunque momento del follow-up del paziente affetto da MC, anche in forma telematica (111) riducendo così i costi per la famiglia (109) e migliorando la compliance alla terapia (112).

Dal nostro studio emerge come l'intervento della figura del dietista con esperienza sulla dieta senza glutine durante il follow-up sia un fattore determinante positivo per l'aderenza alla GFD. Questo non si applica all'intervento del dietista alla diagnosi, ma è necessario sottolineare che tutti i soggetti neodiagnosticati avevano ricevuto un'educazione sulla terapia dietetica dal gastroenterologo pediatrico, anche in assenza del dietista.

Ogni paziente affetto da MC deve essere a conoscenza delle possibili fonti di contaminazione con glutine quali: utensili da cucina condivisi con membri della famiglia a dieta libera, contatto con alimenti od oggetti contenenti glutine. La consapevolezza di quali siano le fonti di contaminazione rende possibile evitarle vista la capacità, anche di minime quantità di glutine, di riattivare una risposta autoimmune con eventuale manifestazione sintomatica. In questo studio una percentuale elevata di pazienti ha riferito che, apparentemente, non è mai entrata in contatto con alimenti contaminati con glutine dall'inizio della GFD. Tuttavia risulta probabile che essi fossero semplicemente asintomatici alle contaminazioni involontarie. L'assenza di sintomi in

seguito all'esposizione volontaria o involontaria al glutine però, non deve indurre il paziente ad una falsa convinzione che il suo organismo non subisca gli effetti negativi dati dal glutine, quindi è fondamentale che le figure professionali coinvolte nel follow-up del paziente lo informino sull'argomento indicando le possibili fonti di contaminazione in modo che queste possano essere evitate nel maggior grado possibile. Questo approccio sembrerebbe aiutare a migliorare la gestione dei sintomi residui e della qualità di vita dei pazienti affetti da celiachia.

5 Conclusioni

La valutazione dell'aderenza alla dieta senza glutine, nei pazienti pediatrici affetti da MC, dovrebbe presentare un approccio multidisciplinare, visti i limiti in caso di un approccio basato unicamente su questionari validati, che risultano scarsamente concordanti tra loro e non correlati al valore dei marcatori sierologici di malattia.

Al di là dei questionari utilizzati, i fattori potenzialmente determinanti un'elevata aderenza alla GFD sono risultati essere: la nazionalità italiana, la presenza di un convivente affetto da celiachia e l'aver ricevuto il consulto di un dietista qualificato durante il follow-up.

Per ottimizzare l'aderenza alla dieta è pertanto auspicabile che il dietista affianchi il gastroenterologo pediatra nella regolare attività ambulatoriale, soprattutto quando il piccolo paziente è il primo a ricevere una diagnosi di celiachia in famiglia, e che sia eventualmente previsto l'ausilio del mediatore linguistico-culturale, quando vi sia il dubbio di una barriera linguistica anche parziale.

6 Bibliografia

1. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
2. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Jan;5(1):3.
3. Kurppa K, Mulder CJ, Stordal K, Kaukinen K. Celiac Disease Affects 1% of Global Population-Who Will Manage All These Patients? What Are Criteria to Prioritize Along Risk for Complications? *Gastroenterology*. 2024 Jan 28: S0016-5085(24)00066-0. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.026. Epub ahead of print. PMID: 38290622.
4. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001;46(7):1500-5.
5. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, Scattolo N, Cinquetti M, Fasano A, Catassi C; Celiac Screening Team. Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(3):596-603.
6. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2003;1(1):19-27.
7. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdominal Radiology (NY)*. 2017;42(2):351-360.

8. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Internal Reviews of Immunology*. 2011 Aug;30(4):219-31. doi: 10.3109/08830185.2011.602443. PMID: 21787227.
9. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823-836.e2.
10. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2021;10(4):53-71.
11. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(3):158-62.
12. van Doorn RK, Winkler LM, Zwinderman KH, Mearin ML, Koopman HM. CDDUX: a disease-specific health-related quality-of-life questionnaire for children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(2):147-52.
13. Emanuele Bosi, Carlo Catassi. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 12, Issue 1, 2024, Pages 12-14, ISSN 2213-8587
14. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(3):286-92.
15. Nellikkal SS, Hafed Y, Larson JJ, Murray JA, Absah I. High Prevalence of Celiac Disease Among Screened First-Degree Relatives. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(9):1807-1813.

16. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017;8(2):27-38.
17. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017;3(2):150-162.
18. du Pré MF, Sollid LM. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(3):413-23.
19. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019;57(1):23-38.
20. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):142.
21. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiomemetabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One*. 2012;7(3): e33387.
22. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Applied and Environmental Microbiology*. 2013;79(18):5472-9.
23. Guz-Mark A, Perets TT, Biran N, Jack Y, Zevit N, Silbermintz A, Matar M, Nachmias-Friedler V, Waisbourd-Zinman O, Bar-Lev MR, Huta Y, Ashorov O, Gingold-Belfer R, Shamir R. Gluten Immunogenic Peptides Are Not Correlated With Reported Adherence to Gluten-Free Diet in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77(2):244-248. doi: 10.1097/MPG.0000000000003835. Epub 2023 May 19. PMID: 37204826.

24. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2013; 13:109.
25. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(1):36-40.
26. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, Liu E, Lernmark Å, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-Control Study on a Swedish Birth Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(3):403-409.e3.
27. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44(5):527-8.
28. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1304-15.
29. Ludvigsson JF, Nordenvall C, Järholm B. Smoking, use of moist snuff and risk of celiac disease: a prospective study. *BMC Gastroenterology*. 2014; 14:120.

30. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, Baronchelli C, Saragoni L, Parente P. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-196.
31. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances in Clinical Experimental Medicine*. 2017;26(4):729-737.
32. Mouslih A, El Rhazi K, Bahra N, Lakhdar Idrissi M, Hida M. Gluten-Free Diet Compliance in Children With Celiac Disease and Its Effect on Clinical Symptoms: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2023 Dec 9;15(12):e50217. doi: 10.7759/cureus.50217. PMID: 38077661; PMCID: PMC10710191.
33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141-156.
34. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed & Pharmacother*. 2000;54(7):368-72.
35. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2005;58(6):573-4.
36. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RP, Panimolle F, Mastrogiorgio G, Pietropaoli N, Magliocca FM, Bonamico M. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;56(4):416-21.

37. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(3):441-52.
38. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
39. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647-656.
40. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, Oderda G. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;45(5):611-4.
41. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatrics International*. 2015;57(1):107-12.
42. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
43. Pedretti M, Sbravati F, Allegri D, Labriola F, Lombardo V, Spisni E, Zarbo C, Alvisi P. Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1):235.
44. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, Absah I. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(4):432-437.

45. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Krencnik T, Not T, Palcevski G, Sblattero D, Werkstetter KJ, Dolinsek J. Clinical Presentation in Children with Coeliac Disease in Central Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(4):546-551.
46. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, Ozen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2010;52(3):239-44.
47. Dickey W. Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Coeliac disease in the twenty-first century. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2009;68(3):234-41.
48. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2008;162(2):164-8.
49. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Mäki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Archives of Disease in Childhood*. 1993;69(3):375-80.
50. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a Pediatric tertiary centre. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018;55(1):86-93.
51. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(12):969-71.
52. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(3):691-6.
53. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5(10):3975-92.

54. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2012;21(1):11-5.
55. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, González M, Navarro E, Canales P, Ossa C, Muñoz MP, Bascuñán KA, Araya M. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients*. 2020;12(1):156.
56. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2356-9.
57. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51(3):295-7.
58. Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. The overweight: a rare presentation of celiac disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016;70(2):282-4.
59. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Green PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(5):528-31.
60. Singh I, Agnihotri A, Sharma A, Verma AK, Das P, Thakur B, Sreenivas V, Gupta SD, Ahuja V, Makharia GK. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016;35(1):20-4.
61. Shahraki T, Shahraki M, Hill ID. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2018;13(2):127-131.

62. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44(4):267-71.
63. Setty-Shah N, Maranda L, Nwosu BU. Increased risk for vitamin d deficiency in obese children with both celiac disease and type 1 diabetes. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014; 2014:561351.
64. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients*. 2014;6(1):207-220.
65. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549-55.
66. Luque V et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: A position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Apr;78(4):973-995. doi: 10.1002/jpn3.12079. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38291739.
67. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. Practical insights into gluten-free diets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015;12(10):580-91.
68. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1412-1420.
69. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PH. Economic burden of a gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2007;20(5):423-30.
70. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary

- adherence ultimately achieved. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2011;20(3):241-5.
71. Tokatly Latzer I, Lerner-Geva L, Stein D, Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Disordered eating behaviors in adolescents with celiac disease. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2020;25(2):365-371.
72. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64(11):1371-2.
73. Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Zivanović D, Brdar R, Radlović V, Ristić D, Pavlović M, Stojsić Z, Vuletić B, Djurdjević J, Gajić M. Effect of gluten-free diet on the growth and nutritional status of children with coeliac disease. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2009;137(11-12):632-7.
74. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(4):384-8.
75. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, Hansen J, Dennis M, Leffler DA. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012;35(6):723-9.
76. Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, Erena E, Kalaycı AG. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Archivos Argentino de Pediatría*. 2018;116(4):248-255.
77. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-65.

78. Ferrara P, Cicala M, Tiberi E, Spadaccio C, Marcella L, Gatto A, Calzolari P, Castellucci G. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastroenterol Belgica*. 2009;72(3):296-300.
79. Levran N, Wilschanski M, Livovsky J, Shachar E, Moskovitz M, Assaf-Jabrin L, Shteyer E. Obesogenic habits among children and their families in response to initiation of gluten-free diet. *European Journal of Pediatrics*. 2018;177(6):859-866.
80. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Yüce A. Obesity in adolescents with celiac disease: two adolescents and two different presentations. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2011;53(3):314-6.
81. Størdal K. Growth and the changing faces of coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):1987-1988.
82. Sansotta N, Guandalini S, Romano S, Amirikian K, Cipolli M, Tridello G, Barzagli S, Jericho H. The Gluten Free Diet's Impact on Growth in Children with Celiac Disease in Two Different Countries. *Nutrients*. 2020;12(6):1547.
83. Conti Nibali S, Magazzù G, De Luca F. Obesity in a child with untreated coeliac disease. *Helvetica Paediatrica Acta*. 1987 Jun;42(1):45-8.
84. Oso O, Fraser NC. A boy with coeliac disease and obesity. *Acta Paediatrica*. 2006;95(5):618-9.
85. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, Monaco V, Caporaso N, Rispo A. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41(4):352-9.
86. Francavilla A, Ferrero G, Pardini B, Tarallo S, Zanatto L, Caviglia GP, Sieri S, Grioni S, Francescato G, Stalla F, Guiotto C, Crocella L, Astegiano M, Bruno M, Calvo PL, Vineis P, Ribaldone DG, Naccarati A. Gluten-free diet affects fecal small non-coding RNA

- profiles and microbiome composition in celiac disease supporting a host-gut microbiota crosstalk. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2172955. doi: 10.1080/19490976.2023.2172955. PMID: 36751856; PMCID: PMC9928459.
87. Russell AK, Lucas EC, Henneken LM, Pizzey CJ, Clarke D, Myleus A, Tye-Din JA. Stool Gluten Peptide Detection Is Superior to Urinary Analysis, Coeliac Serology, Dietary Adherence Scores and Symptoms in the Detection of Intermittent Gluten Exposure in Coeliac Disease: A Randomised, Placebo-Controlled, Low-Dose Gluten Challenge Study. *Nutrients*. 2024 Jan 17;16(2):279. doi: 10.3390/nu16020279. PMID: 38257173; PMCID: PMC10818827.
88. Högberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003;38(7):751-4.
89. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1): S135-41.
90. Pohoreski K, Horwitz SL, Gidrewicz D. Gluten-Free Diet Knowledge and Adherence in Adolescents with Celiac Disease: A Cross-Sectional Study. *JPGN Rep*. 2023 Jun 26;4(3):e330. doi: 10.1097/PG9.0000000000000330. PMID: 37600611; PMCID: PMC10435025.
91. Martín-Masot R, Jiménez-Muñoz M, Herrador-López M, Flor-Aleman M, Navas-López VM, Nestares T. The Importance of an Early Evaluation after Establishing a Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients*. 2023 Apr 4;15(7):1761. doi: 10.3390/nu15071761. PMID: 37049601; PMCID: PMC10097184.

92. Hård Af Segerstad EM, Avender H, Kornhall L, Agardh D. Dietary adherence is not dependent on the mode of diagnosis in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2024 Apr 24. doi: 10.1111/apa.17248. Epub ahead of print. PMID: 38656690.
93. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36602836.
94. Roma E, Roubani A, Kolia E, Panayiotou J, Zellos A, Syriopoulou VP. Dietary compliance and lifestyle of children with coeliac disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2010;23(2):176-82.
95. Real-Delor RE, Chamorro-Aguilera ME. Adherence to a gluten-free diet in celiac disease patients from Paraguay. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023 Oct-Dec;88(4):307-314. doi: 10.1016/j.rgm xen.2021.10.011. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35810096.
96. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, et al. A validated diseasespecific symptom index for adults with celiac disease. *Clin GastroenterolHepatol*. 2009;7(12):1328-1334.
97. Comino I, Moreno Mde L, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11825-11831.
98. Silvester JA, Graff LA, Rigaux L, et al. Diagnostic performance of the Specific Celiac Disease Adherence Test (SDAT) in adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(6):491-498.
99. Moreno ML, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients*.2017;9(1):46.

100. Monachesi C, Verma AK, Catassi GN, Franceschini E, Gatti S, Gesuita R, Lionetti E, Catassi C. Determination of Urinary Gluten Immunogenic Peptides to Assess Adherence to the Gluten-Free Diet: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(10): e00411.
101. Mello CRLE, da Silva GAP, Lins MTC, Antunes MMC. Gluten-free diet adherence in pediatric celiac patients: Evaluating CDAT questionnaire and test for gluten detection in urine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jun;78(6):1310-1316. doi: 10.1002/jpn3.12180. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38477385.
102. Mehta P, Li Q, Stahl M, Uusitalo U, Lindfors K, Butterworth MD, Kurppa K, Virtanen S, Koletzko S, Aronsson C, Hagopian WA, Rewers MJ, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Agardh D, Liu E; TEDDY Study Group. Gluten-free diet adherence in children with screening-detected celiac disease using a prospective birth cohort study. *PLoS One*. 2023 Feb 2;18(2):e0275123. doi: 10.1371/journal.pone.0275123. PMID: 36730234; PMCID: PMC9894423.
103. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand Clinical Outcomes. *Nutrients*. 2023 Sep 16;15(18):4013. doi: 10.3390/nu15184013. PMID: 37764795; PMCID: PMC10537989.
104. Felli C, Baldassarre A, Uva P, et al. Circulating microRNAs as novel non-invasive biomarkers of paediatric celiac disease and adherence to gluten-free diet. *EBioMedicine*. 2022; 76:103851.
105. Martínez Gallego MÁ, Crespo Sánchez MG, Serrano Olmedo MG, Buño Soto A, Álvarez Casasempere S, Nozal P, Martínez-Ojinaga E, Molina Arias M, Losantos-García I, Molero-Luis M. Trends in Faecal Zonulin Concentrations in Paediatric

- Patients with Celiac Disease at Baseline and on a Gluten-Free Diet: Exploring Correlations with Other Faecal Biomarkers. *Nutrients*. 2024 Feb 28;16(5):684. doi: 10.3390/nu16050684. PMID: 38474812; PMCID: PMC10934140.
106. Biagi F, Andrealli A, Ilaria L, et al. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br J Nutr*. 2009;102(6):882-887.
 107. Leffler, D. A. et al. A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults with Celiac Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 7, 530-536.e2 (2009).
 108. Katarzyna Gładys, Jolanta Dardzin, Marek Guzek, Krystian Adrych, Zdzisław Kochan and Sylwia Małgorzewicz: Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease: Implications for Clinical Practice. 2021 May 29;13(6):1859.
 109. Martin J., Geisel T, Maresch C., Krieger K., Stein J. Inadequate Nutrient Intake in Patients with Celiac Disease: Results from a German Dietary Survey. 2013;87(4):240-6.
 110. Elena Lionetti, Niki Antonucci, Michele Marinelli, Beatrice Bartolomei et al. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. 2020 Jan 4;12(1):143.
 111. Maria Luisa Forchielli, Lucia Diani, Flavio Labriola, Giulia Bolasco et al. Gluten Deprivation: What Nutritional Changes Are Found During the First Year in Newly Diagnosed Coeliac Children. 2020, 12(1), 60.
 112. J. Miranda & A. Lasa & M. A. Bustamante & I. Churruca & E. Simon. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. 2014 Jun;69(2):182-7.

113. Miriam Cornicelli, Michela Saba, Nicoletta Machello, Marco Silano, Susanna Neuhold. Nutritional composition of gluten-free food versus regular food sold in the Italian market. 2018 Dec;50(12):1305-1308.
114. M. Suarez Gonzalez, C. Bousoño Garcia, S. Jimenez Trevino, T. Iglesias Cabo & J. J. Díaz Martín. Influence of nutrition education in paediatric coeliac disease: impact of the role of the registered dietitian: a prospective, single-arm intervention study. 2020 Dec;33(6):775-785.
115. Johansson K, Malmberg Hård Af Segerstad E, Mårtensson H, Agardh D. Dietitian visits were a safe and cost-effective form of follow-up care for children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2019; 108:676–80.
116. Rashid M, Haskett J, Parkinson McGraw L, Noble A, van Limbergen J, Otley A. Teaching families of children with coeliac disease about gluten-free diet using distributed education: a pilot study. *Can J Diet Pract Res* 2021; 82:38–40.
117. Isaac DM, Wu J, Mager DR, Turner JM. Managing the pediatric patient with coeliac disease: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2016; 9:529–36.
118. 2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac disease
ESPGHAN_Advice_Guide