

La dieta aglutinata nella celiachia: non solo effetti positivi

Umberto Volta

DIMEC, Università di Bologna

Board Società Europea per lo studio della Celiachia (ESsCD)

Board Associazione Italiana Celiachia (AIC)

Consulente Scientifico AIC Emilia-Romagna



Dieta senza glutine:
unica terapia per la celiachia:
“molte luci” e “poche ombre”

LUCI

- ▲ Risoluzione sintomi intestinali ed extra-intestinali
- ▲ Miglioramento/stabilizzazione dell'osteopenia/osteoporosi
- ▲ Remissione istologica
- ▲ Remissione sierologica
- ▲ Prevenzione patologie autoimmuni
- ▲ Protezione da complicanze (linfoma, celiachia refrattaria)



OMBRE

- ▲ Possibile deficit di minerali e vitamine
- ▲ Dislipidemia
- ▲ Intolleranza glucidica
- ▲ NAFLD/NASH
- ▲ Sindrome metabolica
- ▲ Problemi psicologici

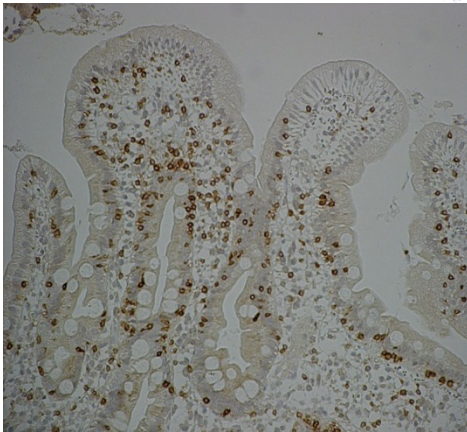
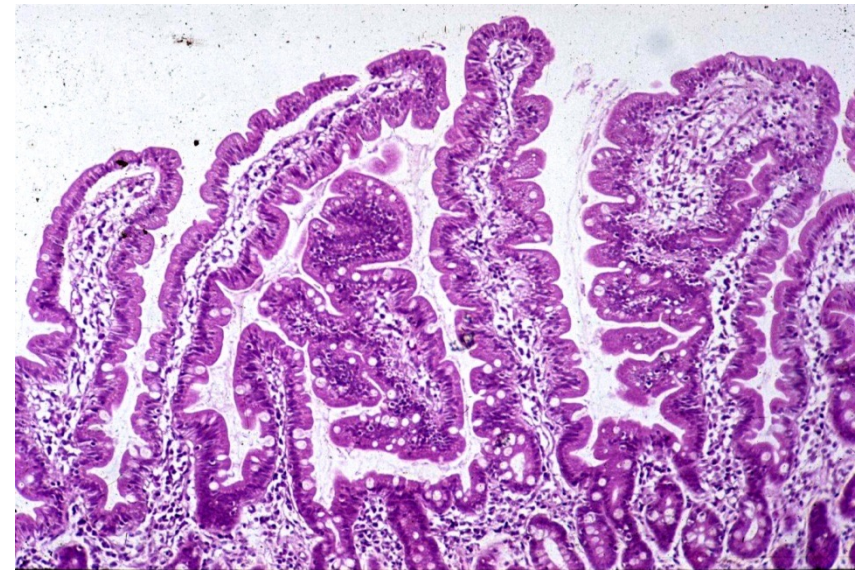
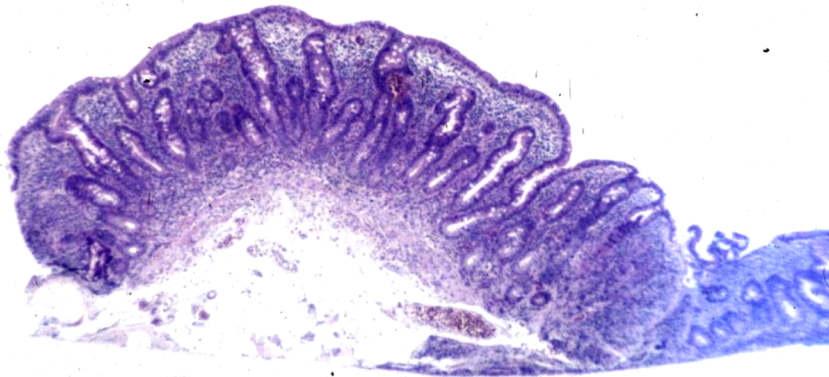
Tempi medi di risposta alla dieta dei sintomi intestinali ed extraintestinali

3 mesi	6 mesi	12 mesi
Meteorismo	Anemia	Osteopenia
Dolori addominali	Normalizzazione transaminasi	Normalizzazione sfera riproduttiva
Turbe dell'alvo	Recupero peso	
Vomito	Astenia	
Afte cavo orale		

Prevenzione di patologie autoimmuni indotta dalla dieta aglutinata

Verosimile	Ipotizzata	Assente
Diabete mellito di tipo 1	Patologia neurologica	Tiroidite autoimmune
	Patologia epatica	Morbo di Basedow

Normalizzazione /miglioramento dell'istologia



IEL >25/100 dopo dieta

Tempo minimo necessario per il recupero istologico: 12 mesi
Ma nella maggior parte dei casi soprattutto nella celiachia dell'adulto permane un incremento dei linfociti intraepiteliali anche dopo anni di dieta aglutinata stretta

Bardella MT et al Histopathology 2007, 50:465-471

Cause di decesso e Standardized Mortality Ratio nei celiaci

Studio	Corrao et al, Lancet 2001	Peters et al, Arch Intern Med 2003	
Pazienti	53 decessi su 1072 pz. (follow-up 6.432 pz-anni)	828 decessi su 10.032 pz. (follow-up 81.182 pz-anni)	
Reclutamento	11 U.O. di Gastro-enterologia Italiane	Swedish In-patients Registry 1964-1993	
	SMR (95% CI)	SMR (95% CI)	Cause di decesso
Generale	2.0 (1.5-2.7)	1.4 (1.2-2.6)	
Neoplasie Maligne	2.6 (1.7-3.9)	1.8 (1.4-2.3)	19.4%
Linfoma non Hodgkin	69.3 (40.7-112.6)	18 (11.3-27.2)	2.6%
Malattie respiratorie	3.6 (1.1-8.4)	1.8 (1.0-2.8)	9.8%
Malattie dell'apparato digerente	6.1 (3-10.9)	7.9 (5.6-10.8)	12.1%

Il rischio di linfoma e neoplasie si riduce nelle diagnosi precoci e nei celiaci con stretta compliance alla dieta

Dieta senza glutine:
unica terapia per la celiachia:
“molte luci” e “poche ombre”



OMBRE

- ▲ Possibile deficit di minerali e vitamine
- ▲ Dislipidemia
- ▲ Intolleranza glucidica
- ▲ NAFLD/NASH
- ▲ Sindrome metabolica
- ▲ Problemi psicologici

Deficit Nutrizionali e Celiachia

	alla diagnosi	GFD a breve termine (1 anno) ^a	Prodotti privi di glutine ^a	GFD a lungo termine (8-12 anni) ^b
Calorie/proteine	*			
Fibra	*	*	*	*
Ferro	*	*	*	
Calcio	*	*		
Vit. D	*	*		
Magnesio	*	*		
Zinco	*			
Vitamine	B1 (tiamina), B2 (riboflavina) B6 (piridosamina) B12 (cobalamina) Folati B3/PP (Niacina)	B1, B2, B6 B12 Folati Niacina	B1, B2 Folati Niacina	B12 Folati Niacina

^aThompson T J Am Diet Assoc 2000, 100:1389-96; ^bHallert C et al, Aliment Pharmacol Ther 2002, 16:1333-9

GFD: Gaps and Needs for a Healthier Diet

Nutritional status at diagnosis

- Iron deficiency
- Calcium deficiency
- Zinc deficiency
- Vitamin B12 and folate deficiency
- Vitamin A, D, E, K deficiency
- Excess of fat intake
- Secondary lactose intolerance

Nutritional status during adherence to GFD

- Iron deficiency
- Calcium deficiency
- Selenium, Zinc, Magnesium deficiency
- Vitamin B12, folate, vitamin C low intake
- Vitamin D deficiency
- Excess of fat intake
- Excess of sugar intake
- Controversial protein intake
- DF low intake

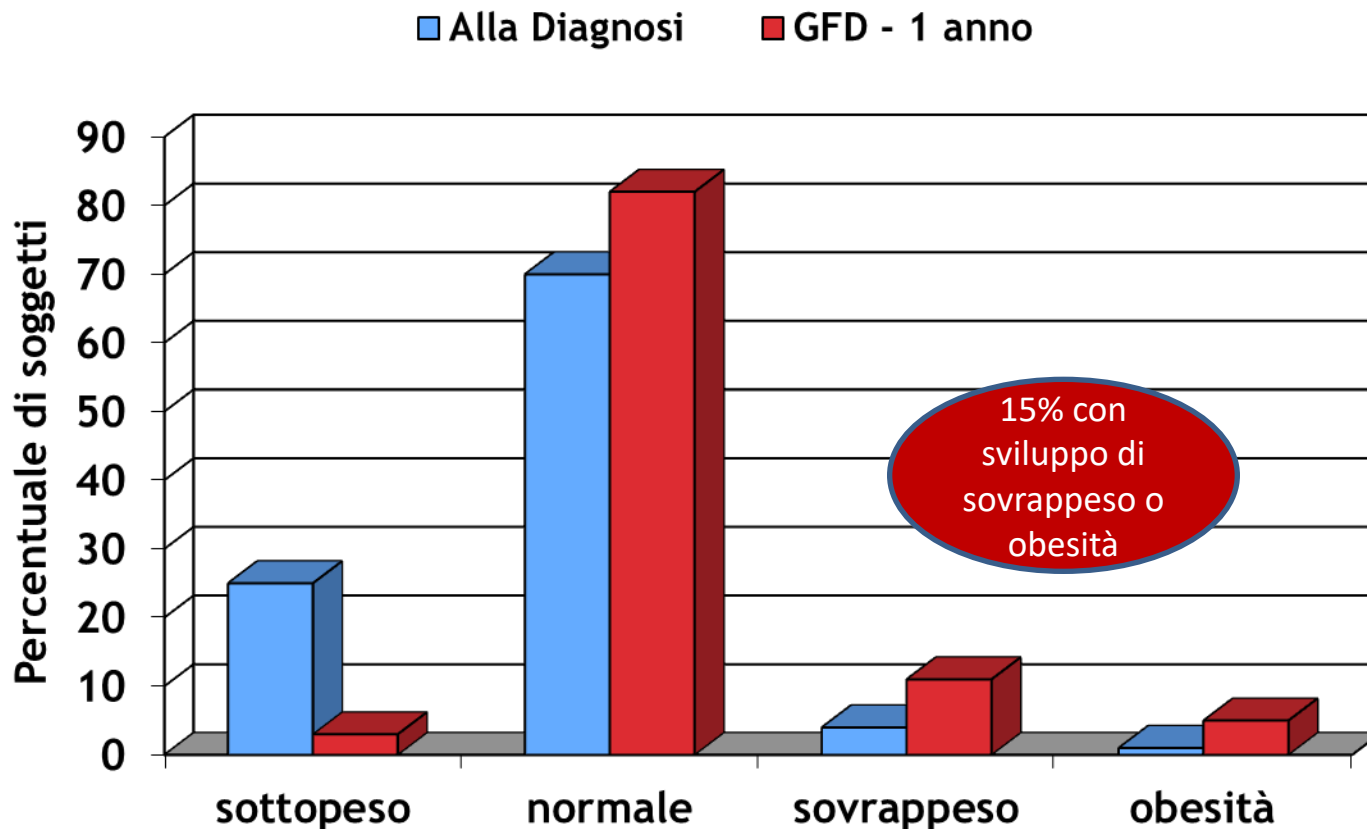
Sovrappeso ed obesità nella celiachia alla diagnosi e dopo dieta aglutinata



- In aumento la percentuale di celiaci (dal 5 al 39%) che al momento della diagnosi sono in condizione di sovrappeso (BMI 25-30) o di obesità (BMI > 30)
- Dopo un anno di dieta aglutinata vi è un significativo incremento di celiaci, che, normopeso alla diagnosi, sviluppano una condizione di sovrappeso o obesità

Dickey W et al. Am J Gastroenterol. 2006, 101:2356-9

Modificazioni del peso corporeo dopo 1 anno di GFD in 240 celiaci adulti
Centro di Riferimento per la Celiachia Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

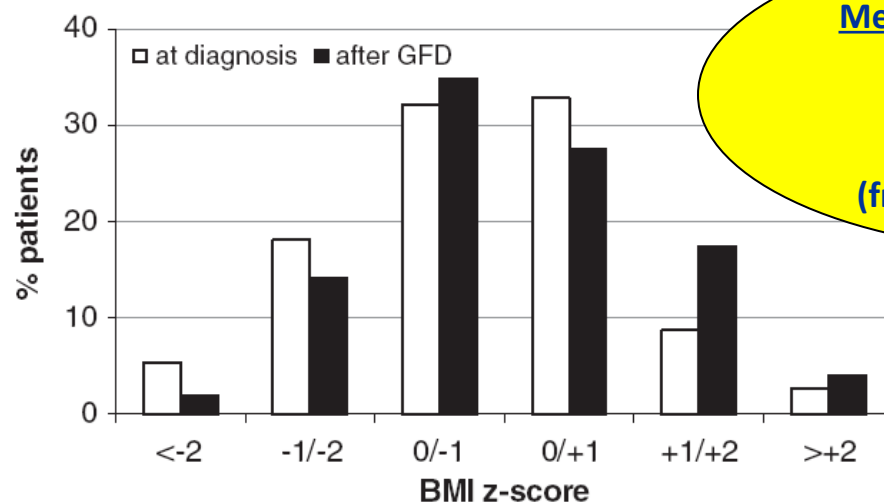


SHORT COMMUNICATION

Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis

Eur J Clin Nutr 2010, 64:1371-2

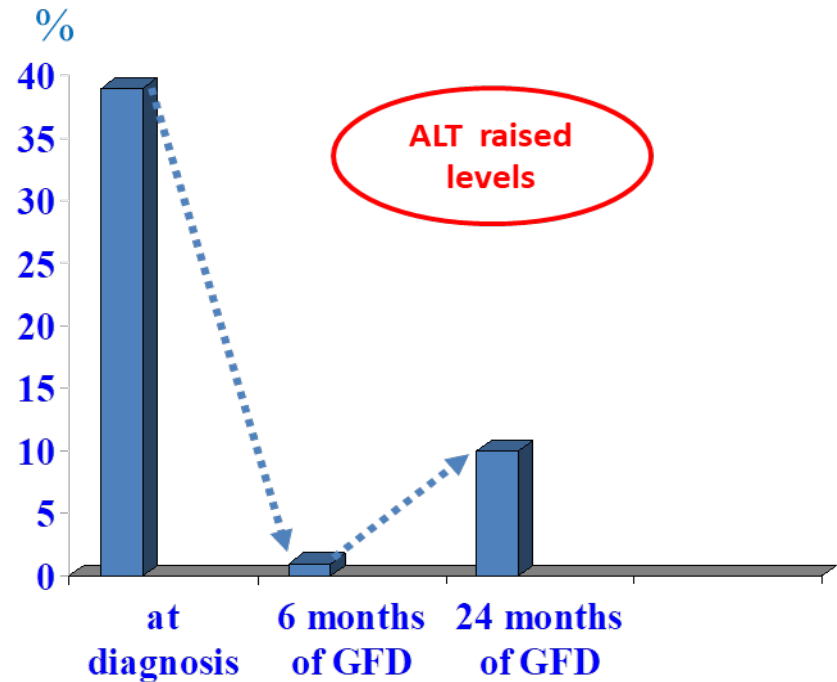
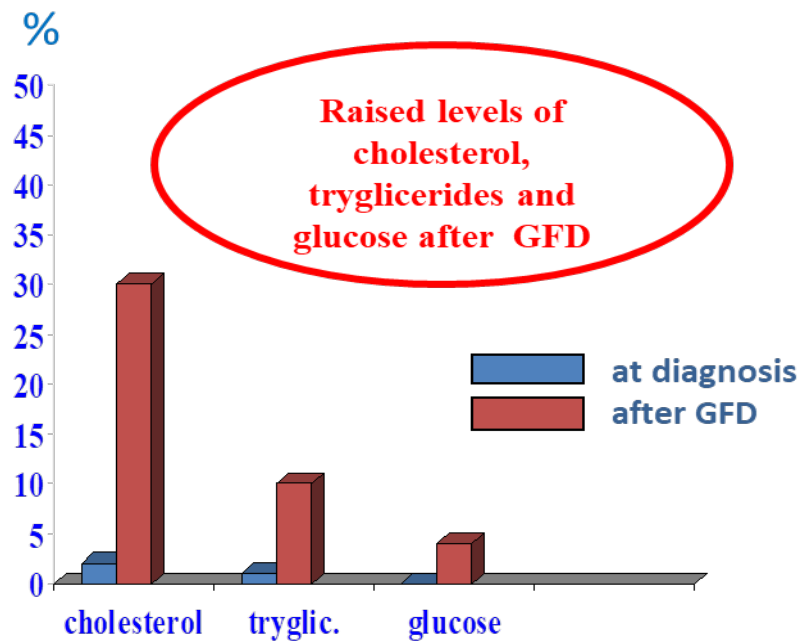
E Valletta^{1,3}, M Fornaro^{1,3}, M Cipolli², S Conte¹, F Bissolo¹ and C Danchielli¹



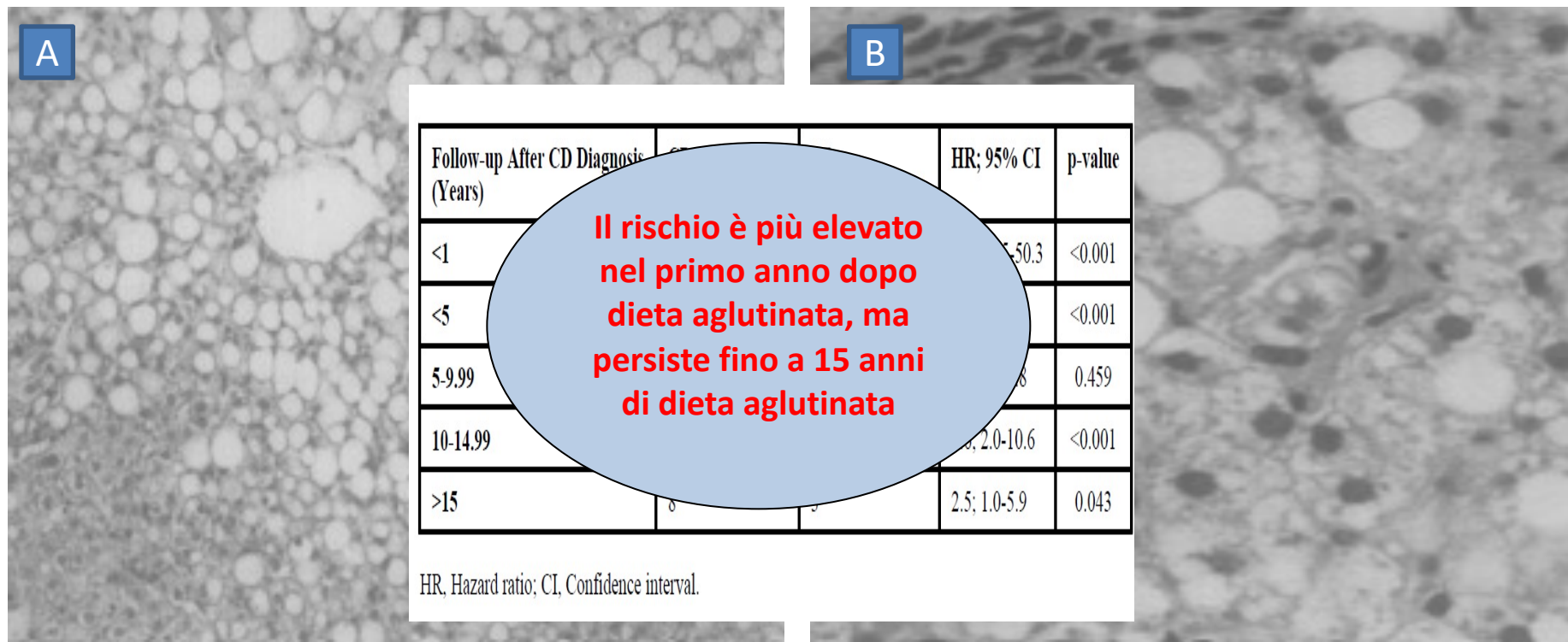
**Mean age at diagnosis 6 yrs,
follow-up 4 yrs:
after GFD overweight
doubled percentage
(from 11% to 21%) P=0.03**

Figure 1 Distribution of BMI z-score at diagnosis of celiac disease and after gluten-free diet.

Metabolic abnormalities and ALT levels at celiac disease diagnosis and after GFD



Aumentato rischio di fegato grasso e steatoepatite non alcolica (NAFLD/NASH) nella celiachia dopo dieta aglutinata



A-Ematossilina-eosina convenzionale: fegato grasso con elevato grado di steatosi pericentrale (ingrand. 40x)

B-Ematossilina-eosina convenzionale: steatosi epatica a medie e grandi bolle con degenerazione balloniforme (ingrandimento 120x)

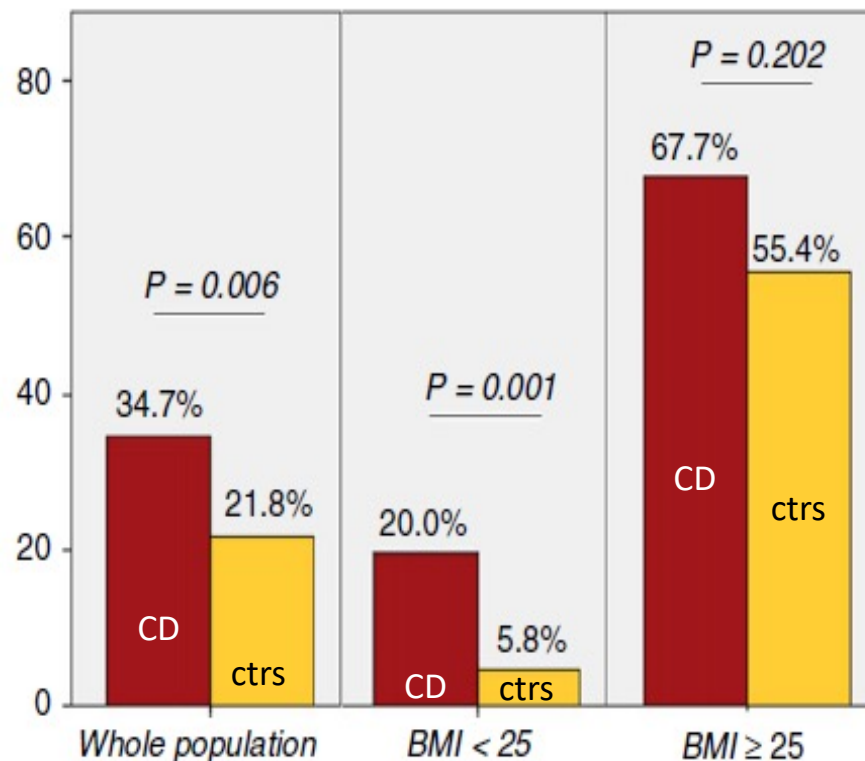
Reilly NR et al., J Hepatol 2015, 62:1405-11

Aumentato rischio di NAFLD/NASH nella celiachia dopo GFD

Fattori predisponenti la comparsa di NAFLD/NASH nella celiachia a dieta aglutinata

- Persistenza di alterazioni del microbiota dopo dieta aglutinata
- Alterata permeabilità intestinale ancora presente dopo dieta senza glutine
- Aumentato assorbimento intestinale dovuto alla ricrescita dei villi
- Elevato contenuto di lipidi e carboidrati nei prodotti commerciali gluten-free che favorisce lo sviluppo di sindrome metabolica

NAFLD/NASH nella celiachia dopo dieta aglutinata correlata con il body mass index (BMI)



High fat content of gluten-free commercial products

- Bread substitutes (slice toasted, crackers, breadsticks)
 - ▶ fat content from 1.5% a 20%
 - ▶ caloric intake from 353 a 466 kcal per 100 grams
 - ▶ rarely reported fat saturated content
 - ▶ most of products contain “oils and/or vegetable margarines”
- Sweets, biscuits/wafers and snacks
 - ▶ fat content from 5% to 30%
 - ▶ caloric intake from 300 to 550 kcal per 100 grams
 - ▶ most of products contain “oils and/or vegetables margarines (oils of palm/coconut palm)”

Glycaemic index (GI) of GF foods

Food	Calculated GI
White bread	100
GF biscuit	83 ± 14
GF pasta	77 ± 18
GF white bread	114 ± 21
GF fibre bread	109 ± 13

Packer SC et al., Diabet Med 2000, 17:657-60

Food	Calculated GI
White bread	100
GF biscuit	NT
GF pasta	255
GF white bread	230
GF fibre bread	NT

Berti C et al., Eur J Nutr 2004, 43:198:204

In general GI of GF products is significantly higher than that of the corresponding gluten-containing foods

Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet

Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 352–359

R. Tortora*, P. Capone*, G. De Stefano*, N. Imperatore*, N. Gerbino*, S. Donetto†, V. Monaco*, N. Caporaso* & A. Riso*

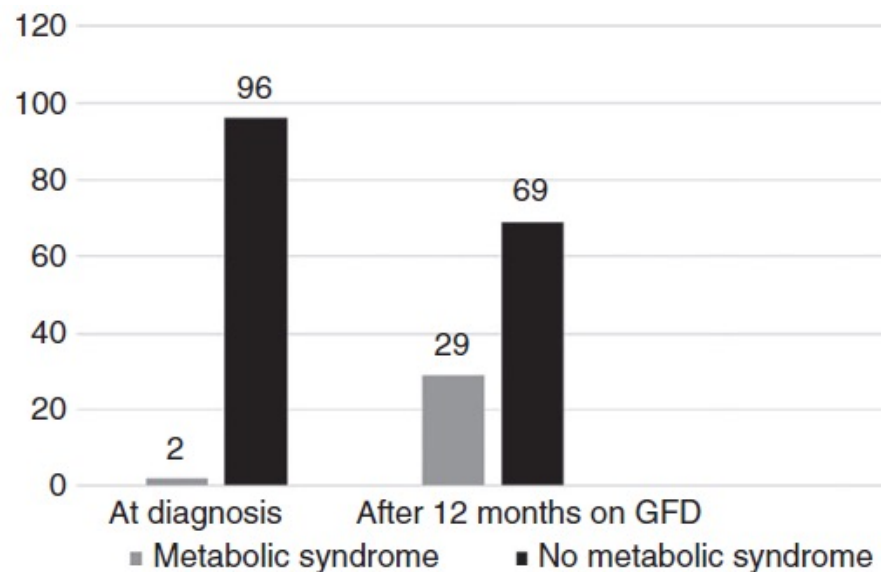


Figure 1 | Prevalence of MS at diagnosis and 1 year after starting GFD. The percentage of MS increased from 2% (2 of 98) to 29.5% (29 of 98).

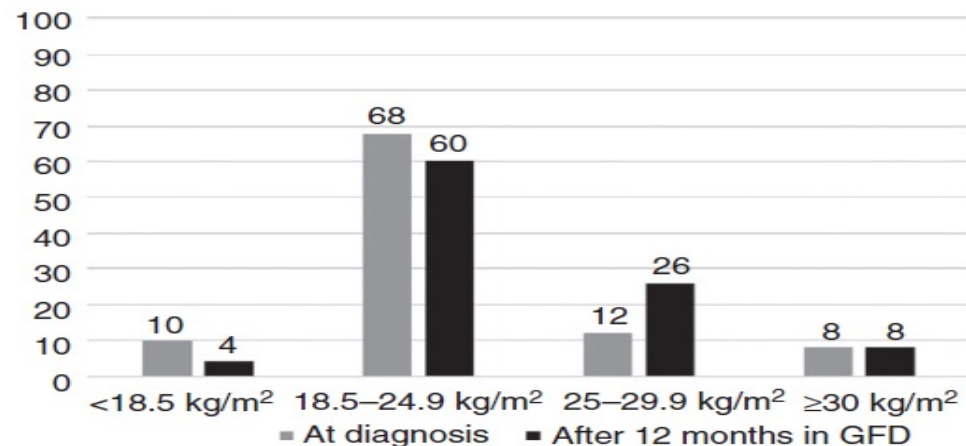


Figure 3 | Comparison of prevalence of BMI class at CD diagnosis and after 1 year of GFD. BMI <18.5 kg/m² (underweight): 10.2% (10 of 98) vs. 4% (4 of 98); BMI 18.5–24.9 kg/m² (normal weight): 69.3% (68 of 98) vs. 61.2% (60 of 98); BMI 25–29.9 kg/m² (overweight): 12.2% (12 of 98) vs. 26.5% (26 of 98); BMI ≥30 kg/m² (obese): 8.1% (8 of 98) vs. 8.1% (8 of 98).

Perché i pazienti celiaci sono a potenziale rischio di dislipidemia, NAFLD/NASH e sindrome metabolica dopo GFD?

- L'assorbimento dei nutrienti migliora e quindi l'introito calorico aumenta a parità di introito alimentare
- Il senso di sazietà viene raggiunto a livelli di introito calorico più elevato, per il ridotto contenuto di fibra della dieta priva di glutine e per la scomparsa dei disturbi digestivi come il meteorismo
- I pazienti tendono naturalmente a mantenere invariato il livello di dispendio calorico (attività fisica)
- Una cattiva scelta degli alimenti privi di glutine può comportare un significativo aumento dell'introduzione di grassi e calorie: es. passare dal pane ai derivati del pane come crackers o grissini aumenta il contenuto di grassi da 2 a 10-14 g per 100 di prodotto e il contenuto calorico di 90 kcal per 100 g di prodotto
- Raramente viene data l'indicazione di intensificare l'attività fisica quando si cambia alimentazione

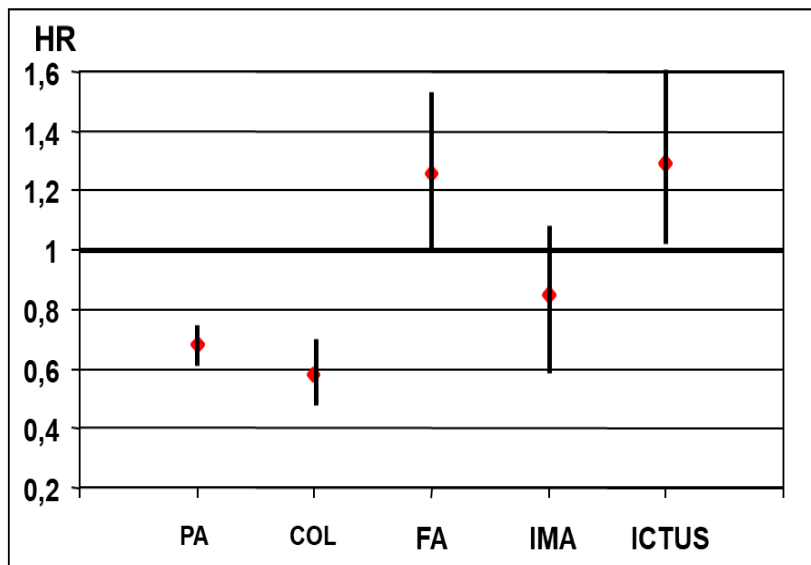
Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study

J. WEST*, R. F. A. LOGAN*, T. R. CARD*, C. SMITH† & R. HUBBARD*

*Division of Epidemiology and Public Health, Medical School, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK; †School of Medical and Surgical Sciences, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital, University of Nottingham, Nottingham, UK

Accepted for publication 26 April 2004

Dal “General Practice Research Database”, che raccoglie i dati di 8.000.000 di assistiti da Medici di Medicina Generale in UK, sono stati raccolti dati di 3590 sogg. Celiaci e 17925 controlli appaiati (21248 e 117210 pz-anni)



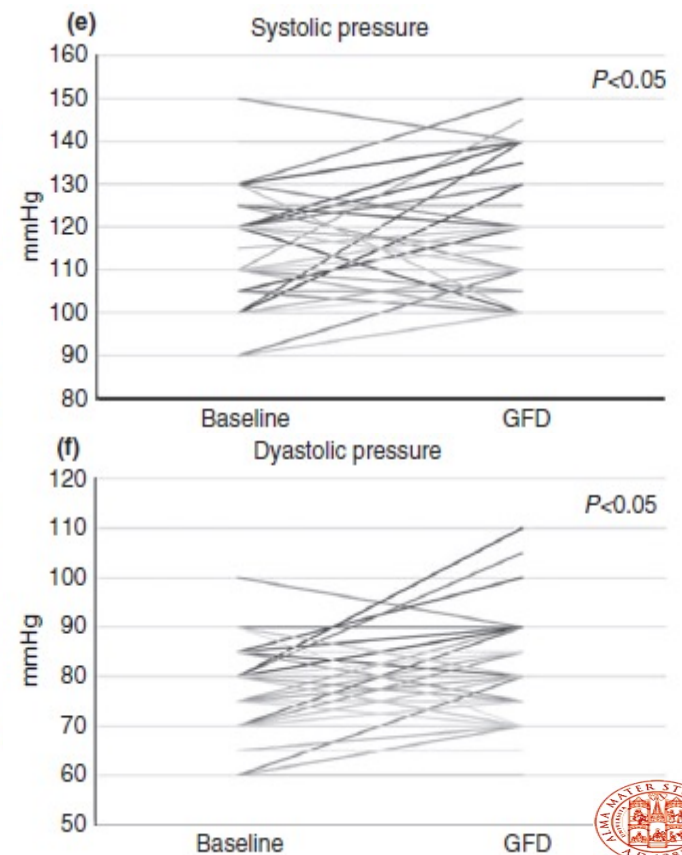
1. PA: Ipertensione
2. COL: ↑ Colesterolo
3. FA: Fibrillaz. Atriale
4. IMA: Infarto miocardio
5. Ictus

Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 352–359

R. Tortora*, P. Capone*, G. De Stefano*, N. Imperatore*, N. Gerbino*, S. Donetto†, V. Monaco*, N. Caporaso* & A. Rispo*

Table 1 | Comparison of prevalence of MS (and its sub-categories) and HS at diagnosis and 1 year after starting GFD. The prevalence of MS (and its sub-categories) are reported as dichotomised values (presence/absence). The continue variables (waist circumference, glycaemia, HDL cholesterol, triglycerides, BMI) are reported as mean $\pm$ s.d.

Variables	Diagnosis	GFD	P	OR
Metabolic syndrome (Yes/No)	2/96	29/69	<0.01	14
Hypertension (Yes/no)	4/94	18/80	<0.05	4.5
Waist circumference (Yes/No)	48/50	72/26	<0.01	1.5
Hyperglycaemia (Yes/No)	7/91	25/73	<0.01	3.5
High HDL cholesterol (Yes/No)	32/66	34/64	0.7	
High level of triglycerides (Yes/No)	7/91	16/82	0.055	2.3
Hepatic steatosis (Yes/No)	18/80	28/70	0.1	
Waist circumference, cm (mean $\pm$ s.d.)	85 ($\pm$ 12)	88 ($\pm$ 11)	<0.01	
Glycaemia, mg/dL (mean $\pm$ s.d.)	86 ($\pm$ 11)	92 ($\pm$ 11)	<0.01	
HDL cholesterol, mg/dL (mean $\pm$ s.d.)	51.8 ($\pm$ 14)	53.8 ($\pm$ 14)	0.1	
Triglycerides, mg/dL (mean $\pm$ s.d.)	89.2 ($\pm$ 40)	92.8 ($\pm$ 50)	0.6	
BMI, kg/m ² (mean $\pm$ s.d.)	22.9 ($\pm$ 4)	24.1 ($\pm$ 4)	0.01	



Stipsi ostinata in celiaci a dieta aglutinata

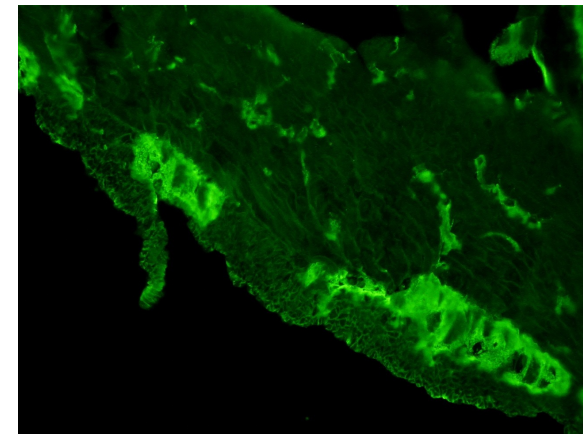
U. Volta, Proceedings of the XII International Celiac Disease Symposium, New York 2006



- In aumento la percentuale di celiaci che al momento della diagnosi presenta una condizione di stipsi
- Dopo 1 anno di dieta aglutinata possibile comparsa di stipsi non presente alla diagnosi o peggioramento della stipsi già presente fino allo sviluppo in alcuni casi di veri e propri quadri subocclusivi

Possibili cause:

1. Alterata motilità
2. **Diminuito introito di fibra nella GFD**
3. Autoanticorpi diretti verso i plessi nervosi intestinali di Meissner ed Auerbach



Sintomi funzionali dell'apparato gastroenterico secondari al consumo eccessivo di dietoterapeutici

- In una percentuale di celiaci con apporto di cereali basato sull'uso prevalente di dietoterapeutici si ha lo sviluppo di sintomi funzionali gastroenterici, quali nausea, vomito, alterazioni dell'alvo e meteorismo, non presenti prima della diagnosi o risolti nella fase iniziale della dieta
- Tali sintomi sono attribuibili alla presenza di conservanti ed addensanti nei dietoterapeutici (benzoato di sodio, glutammato, salicilati).
- Questi pazienti traggono grande beneficio dalla sostituzione dei dietoterapeutici con cereali naturalmente privi di glutine, in particolare mais, riso, grano saraceno, teff (riduzione sintomi dal 61% al 17%)

Problemi psicologici e celiachia

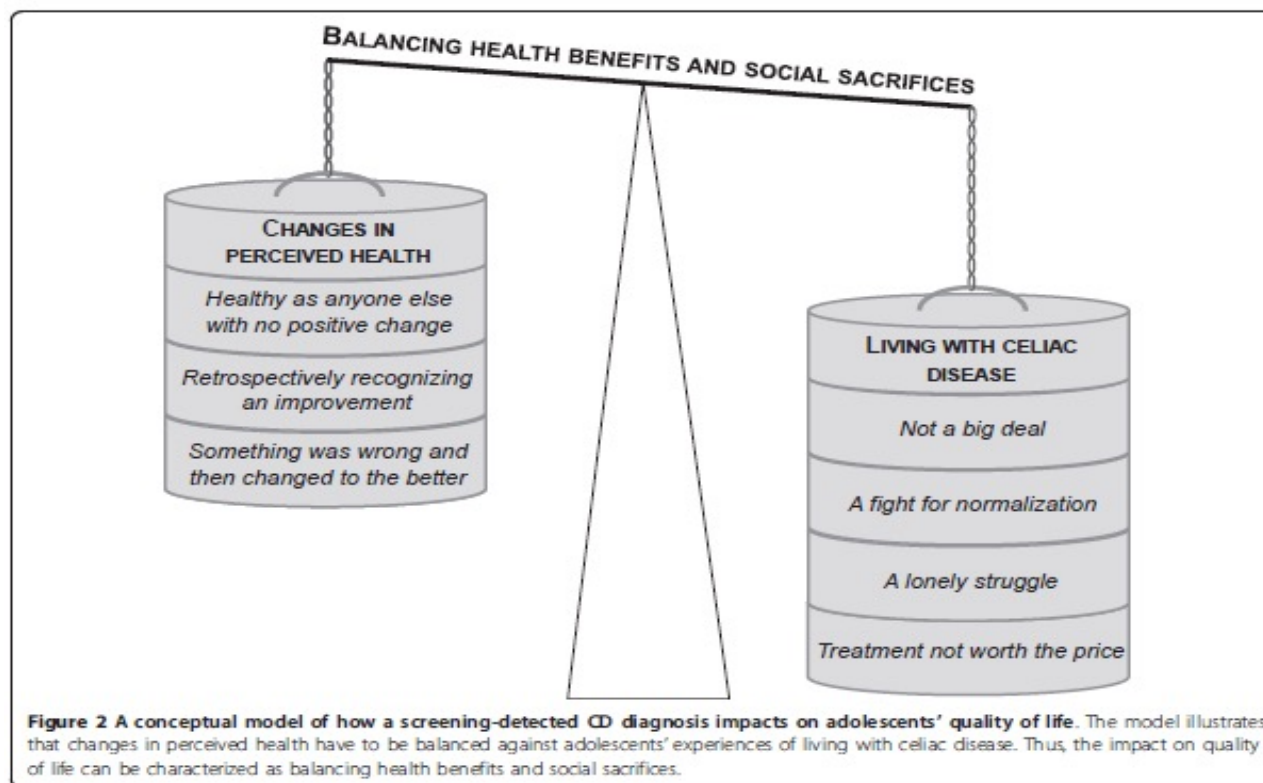
- La dieta aglutinata porta ad un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti, ma molti di loro riferiscono di non avere una buona qualità di vita
- I problemi di socializzazione legati alle difficoltà incontrate nell'alimentazione fuori casa contribuiscono al mantenimento e talvolta allo sviluppo di una tendenza allo stato depressivo, riscontrato in circa il 15-20% dei celiaci adolescenti ed adulti già alla diagnosi (il problema è meno rilevante in età pediatrica).
- La dieta aglutinata infatti è in grado di migliorare lo stato d'ansia, ma non la depressione pre-esistente alla diagnosi.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Balancing health benefits and social sacrifices: A qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life

Anna Rosén^{1,2*}, Anneli Ivarsson¹, Katrina Nordyke¹, Eva Karlsson³, Annelie Carlsson⁴, Lars Danielsson⁵, Lotta Högborg⁶ and Maria Emmelin^{1,2}



Qualità di vita (QoL) nella celiachia a dieta senza glutine

Età adulta

- La dieta migliora la QoL nei celiaci adulti con sindrome da malassorbimento
- Una scarsa QoL dipende dalle restrizioni sociali imposte dalla dieta
- I celiaci diagnosticati per screening ed asintomatici non percepiscono miglioramento della QoL dopo dieta

Età pediatrica

- La percezione del miglioramento della QoL varia nel bambino in base all'età
- La QoL va valutata in base a questionari differenziati per bambini e adolescenti
- In linea generale i celiaci diagnosticati in età pediatrica hanno dopo dieta una QoL migliore degli adulti

Van de Water JM & Mulder C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009,6:204-5;
van Koppen EJ et al. Pediatrics 2009, 123:e582-8

Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali della dieta aglutinata nella celiacahia

- Consulto con un dietista esperto per una corretta impostazione della dieta
- Educazione sulla malattia con aderenza stretta alla dieta senza glutine per tutta la vita
- Identificazione e trattamento di difetti nutrizionali (vitamine: folati, B12 e vit liposolubili; minerali ferro, calcio, fosforo)
- Accesso a gruppi di supporto
- Follow up a lungo termine da parte di un Team multidisciplinare (Gastroenterologo, Medico di Famiglia, Dietista, Gruppi di autoaiuto - Psicologo)

Percorso educativo per celiachia

Corso di educazione su alimentare e aspetti psico-sociali nella celiachia - Policlinico S.Orsola-Malpighi

- Istruzioni sulla dieta priva di glutine
 - Cereali e farine da evitare e quelle consentite
 - Linee guida sulla corretta alimentazione, bilancio energetico
 - Aspetti particolari (es. Ferro, Calcio, Vit D, Vit. Gruppo B, Fibre, Carnitina)
 - Fare la spesa, leggere le etichette, cross contaminazione degli alimenti, ricette, sostituzioni
 - Mangiare fuori, viaggiare, rapporti con familiari e amici
 - Prodotti privi di glutine del commercio
- Principi generali sulla corretta alimentazione
 - Generalità - Bilancio energetico - Monitoraggio del peso - I principi nutritivi
 - Piramide alimentare - Porzioni raccomandate
 - Educazione agli acquisti - Le etichette degli alimenti
- Attività fisica e bilancio energetico
- Dieta priva di glutine e aspetti psico-sociali

Esigenze insoddisfatte della dieta aglutinata

Tavola rotonda 19th ICDS, Parigi 2019

- Training educazionale per una sana e corretta alimentazione senza glutine
- Miglioramento della qualità nutrizionale dei prodotti commerciali gluten-free in termini di riduzione del loro contenuto in acidi grassi saturi, conservanti ed addensanti
- Una migliore accettazione della diagnosi di celiachia in grado di eliminare le problematiche che spesso si associano al fatto che vi è una visione negativa della nuova condizione
- Riduzione dei costi dei prodotti gluten-free
- Sviluppo di terapie di supporto alla dieta aglutinata in grado di alleviare i sintomi persistenti

RESEARCH SUMMARY

A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease

Schuppan D et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2032441
N Engl J Med 2021; 385:35-45

CLINICAL PROBLEM

In celiac disease, transglutaminase 2, an autoantigen, causes deamidation of certain glutamine residues in gluten peptides. This process triggers T cells to damage the mucosa in the small intestine. Current treatment is limited to following a strict gluten-free diet.

CLINICAL TRIAL

Design: A phase 2, proof-of-concept, randomized, controlled trial to assess the efficacy and safety of ZED1227, a selective oral transglutaminase 2 inhibitor, during gluten challenge in patients with well-controlled celiac disease.

Intervention: 159 adults with confirmed celiac disease controlled by diet were assigned to one of three doses of ZED1227 (10, 50, or 100 mg) or placebo daily for 6 weeks. Participants ate a biscuit containing 3 g of gluten each morning and otherwise followed their regular gluten-free diet. The primary end point was attenuation of gluten-induced mucosal damage, as measured by the ratio of villus height to crypt depth in duodenal-biopsy samples.

RESULTS

Efficacy: All three doses of ZED1227 led to significantly less gluten-induced mucosal damage at 6 weeks than placebo.

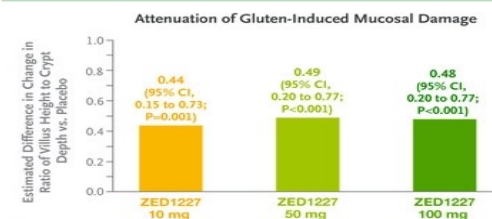
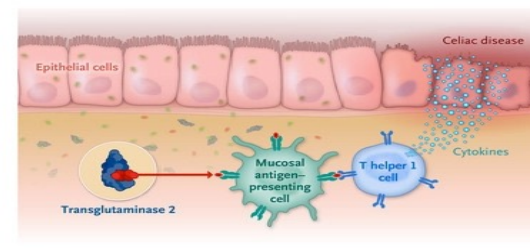
Safety: Most adverse events occurred at a similar incidence in the ZED1227 groups and the placebo group. Rash developed in 3 patients in the 100-mg ZED1227 group.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

- Whether efficacy and safety would be similar in a larger group of patients over a longer time.
- Whether effectiveness will be seen with real-world consumption of small amounts of gluten.

Links: Full article | NEJM Quick Take | Editorial



CONCLUSIONS

In this preliminary trial, the investigational transglutaminase 2 inhibitor ZED1227 attenuated gluten-induced duodenal mucosal damage, as compared with placebo, in patients with celiac disease.

New perspectives
for a supportive therapy
to GFD in celiac disease

NEW FINDINGS

TAK-101 was well tolerated in patients with celiac disease undergoing oral gluten challenge, and prevented immune activation and small intestinal mucosal injury, with no evidence of systemic immune suppression.

LIMITATIONS

These small phase 1 and 2 studies were of limited duration. Longer-term effects of TAK-101 on celiac disease symptoms were not fully evaluated.

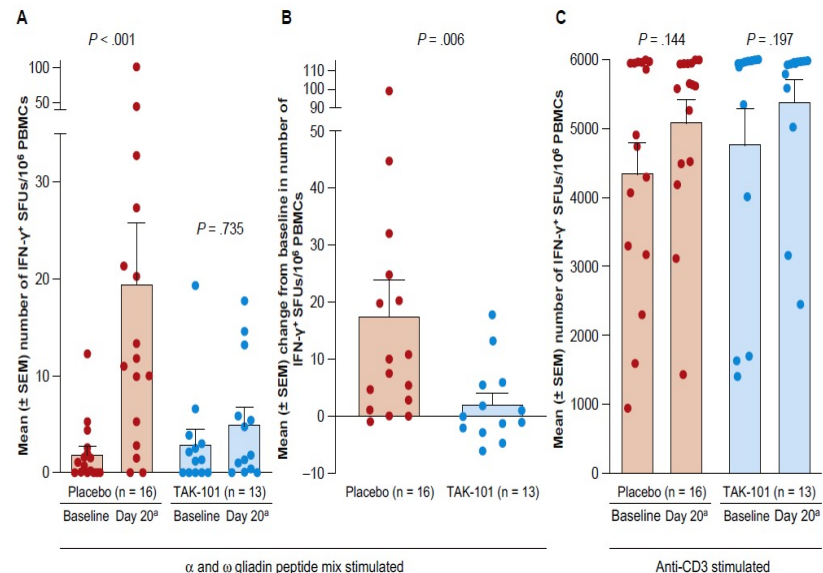
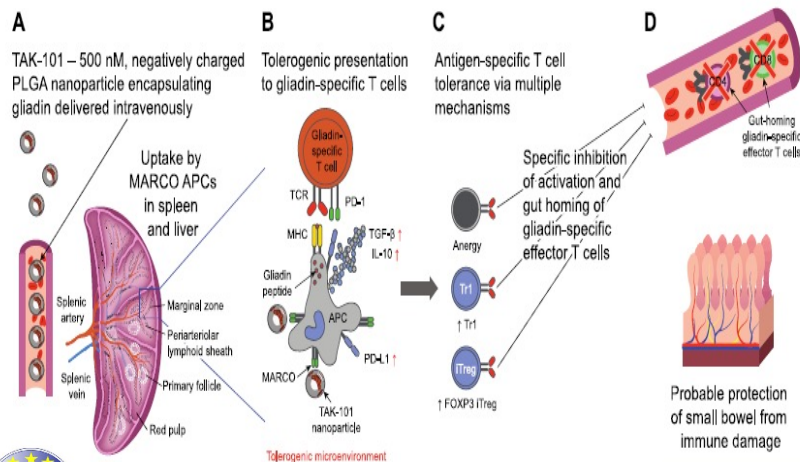
IMPACT

TAK-101 prevented gluten-induced immune activation in CeD. This is the first trial demonstrating antigen-specific immune tolerance in autoimmune disease, which represents a novel approach translatable to other immune-mediated diseases.

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Ciarán P. Kelly,^{1,*} Joseph A. Murray,^{2,*} Daniel A. Leffler,^{3,4} Daniel R. Getts,^{5,6} Adam C. Bledsoe,⁷ Glenda Smithson,⁴ M. Roy First,⁵ Amy Morris,⁵ Michael Boyne,⁵ Adam Elhofy,⁵ Tsung-Teh Wu,⁸ Joseph R. Podojil,^{5,6} and Stephen D. Miller,^{6,9} on behalf of the TAK-101 Study Group



Anti-CD3 stimulated

Take home message

- La dieta aglutinata è tuttora la sola terapia efficace per la celiachia
- I suoi effetti positivi superano di gran lunga alcuni side-effects che possono essere causati soprattutto da una alimentazione senza glutine non corretta
- Una dieta sbilanciata con uso eccessivo di prodotti dietoterapeutici commerciali può favorire deficit vitaminici e di sali minerali ed alterazioni metaboliche (dislipidemia, NAFLD /NASH ed in alcuni casi sindrome metabolica)
- La dieta aglutinata può favorire un peggioramento o la comparsa ex-novo di stipsi principalmente dovuta alla scarsa assunzione di fibre nella dieta aglutinata e ad alterazioni della motilità
- I conservanti/addensanti presenti nei prodotti commerciali gluten-free (benzoato di sodio, glutammato, salicilati) possono favorire l'insorgenza di disturbi funzionali a livello delle vie digestive
- Le limitazioni sociali della dieta gluten-free possono avere un impatto negativo in una piccola parte di celiaci, soprattutto in età adolescenziale e negli asintomatici