Università Politecnica delle Marche

Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche
(Direttore: Prof. Gian Marco Giuseppetti)

L'impiego dell'avena nella dieta senza glutine

Introduzione

L'avena (*Avena sativa*) è un cereale ampiamente utilizzato nella alimentazione umana da millenni, soprattutto nelle regioni a clima temperato dell'Europa Nord-Occidentale. Dai semi dell'avena si ricava la farina, oltre ai "fiocchi", utilizzata per la preparazione di pane, pappe (porridge), biscotti, muesli e bevande (latte d'avena). Simile ad altri cereali per il contenuto di macronutrienti, l'avena presenta interessanti proprietà nutrizionali, soprattutto in rapporto all'elevato contenuto di fibre solubili, particolarmente di beta-glucani, cui si deve l'effetto ipocolesterolemizzante di questo cereale. [1]

La celiachia è una patologia autoimmunitaria indotta dal glutine, complesso proteico presente nel frumento, orzo e segale, caratterizzata dalla presenza di atrofia della mucosa intestinale, autoanticorpi circolanti e sintomi intestinali ed extraintestinali. La frequenza della celiachia nella popolazione generale è pari a circa l'1 %. Il trattamento della celiachia, e di altri disturbi indotti dal glutine quali la sensibilità al glutine non celiaca (NCGS), si basa notoriamente sulla esclusione del frumento, orzo e segale, mentre sono permessi i cereali privi di glutine, quali il riso ed il mais, e tutti gli altri alimenti naturali. [2]

L'avena era stata originariamente esclusa nel trattamento dietetico della celiachia, sebbene mancassero studi scientifici sulla potenziale tossicità, per il celiaco, di questo importante alimento. A partire dagli anni '90 del secolo scorso, numerosi lavori scientifici hanno invece dimostrato, sulla base di dati clinici, immunologici ed istologici, che l'avena non contaminata dal glutine non solo è ben tollerata, ma può anche migliorare la qualità nutrizionale della dieta senza glutine. Ormai da molti anni, prodotti a base di avena non contaminata sono

Direzione Tel. 071 5964078 / Fax 071 2206221
Vice Direttore Prof.L. Mazzanti Tel.071 2204675/2206014
Responsabile Amministrativa Rag. P. Canonico Tel. 071 2206222
Sezione Biochimica Biologia Fisica Resp. Prof. G. B. Principato Tel. 071 2204641
Sezione Scienze Cliniche Specialistiche Resp. Prof. A. Giovagnoni Tel. 071 5964078
Sezione Scienze Odontostomatologiche Resp. Prof. M. Procaccini Tel. 071 2206219

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Polo Murri
Via Tronto 10
60126 Ancona AN
www.univpm.it
dip.disco@univpm.it
C.F. / P.I. 00382520427

ampiamente consumati da parte di pazienti celiaci nei paesi del NordEuropa, quali il Regno Unito, l'Irlanda e la Finlandia, nei quali questo cereale è sempre stato un alimento basilare per tutta la popolazione.

In Italia l'impiego dell'avena nell'alimentazione umana è tradizionalmente poco diffuso. Questo riscontro spiega verosimilmente sia il minore interesse al "recupero" di questo cereale nella mensa del celiaco, che l'assenza nel mercato italiana, a tutt'oggi, di prodotti a base di avena non contaminata per il trattamento della celiachia. Tuttavia, considerazioni di tipo nutrizionale-salutistico, oltre che la comprovata sicurezza di questo cereale, suggeriscono che, anche nel nostro Paese, la comunità delle persone intolleranti al glutine possa trarre benefici dall'impiego alimentare dell'avena.

In questo documento verranno analizzati i dati clinici, immunologici e nutrizionali, sulla base dei quali è stata dimostrata la sicurezza e l'efficacia dell'impiego dell'avena nel trattamento della celiachia.

Il ruolo patogenetico del glutine nella celiachia

Tra i disturbi glutine-indotti, la celiachia è certamente quello più conosciuto, motivo per il quale nella seguente trattazione fisiopatologica faremo riferimento essenzialmente a questa condizione.

La celiachia è una intolleranza geneticamente determinata al glutine, caratterizzata da una patologia di tipo autoimmune localizzata primariamente nella mucosa intestinale del piccolo intestino. I geni predisponenti allo sviluppo della celiachia sono numerose decine, tra questi giocano un ruolo preminente alcuni alleli del sistema HLA (il DQ2 ed il DQ8). La malattia è scatenata dal glutine, complesso proteico presente nel frumento, orzo e segale. Tra le frazioni proteiche del frumento, è la frazione alcool-solubile, cioè le prolamine (gliadine e le glutenine), quella dotata di tossicità per l'intestino celiaco. A livello intestinale, le proteine del glutine sono idrolizzate solo parzialmente, a causa del loro elevato contenuto di prolina e della fisiologica carenza dell'enzima prolil-endopeptidasi (PEP) nella mucosa intestinale

umana. Tracce di peptidi del glutine possono quindi attraversare la barriera intestinale. I peptidi del glutine vengono deamidati ad opera della transglutaminasi mucosale, reazione che aumenta la loro affinità per i recettori HLA localizzati sulle antigen-presenting cells (APC) intestinali. Il legame peptide-APC determina infine l'attivazione di una risposta T linfocitaria cui consegue infiammazione e, in ultima analisi, il danno intestinale tipico della celiachia (atrofia villare con ipertrofia delle cripte ed aumento dei linfociti intraepiteliali). [3]

E' stato dimostrato che la frazione proteica del frumento contiene decine di peptidi capaci di attivare una forte risposta T linfocitaria intestinale nel celiaco, tra i quali soprattutto il cosiddetto 33-mer, peptide altamente immunogenico contenente ben 6 epitopi tossici. Peptidi stimolanti sono stati riscontrati nelle gliadine, nelle glutenine e nelle prolamine dell'orzo e della segale, mentre l'avenina (frazione proteica dell'avena) contiene solo due peptidi per i quali sarebbe stata occasionalmente riscontrata una debole immunogenicità *in vitro*. [4]

Gli studi clinici sull'avena nel trattamento della celiachia

Come precedentemente accennato, la dieta senza glutine, introdotta dal pediatra olandese W. Dicke agli inizi degli anni '50 del secolo scorso per la cura della celiachia, non includeva l'avena tra i cereali consentiti, nonostante la mancanza di alcuna specifica evidenza clinico-scientifica al riguardo.

La rivalutazione dell'avena prese origine da un lavoro casistico svolto in Finlandia da Janatuinen e coll., pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 1995. Questi autori svolsero un trial randomizzato comparando gli effetti della dieta gluten-free standard con una dieta gluten-free supplementata con avena (dose giornaliera consigliata pari a 50-70 g). La casistica comprendeva 52 soggetti celiaci già trattati e 40 nuovi diagnosticati. Tutti i pazienti vennero sottoposti a biopsia intestinale prima e dopo il trattamento (6-12 mesi), con apporto individuale medio di avena pari a 46-49 g al giorno. Al termine dello studio non

furono riscontrate differenze significative nei parametri clinici e nello stato nutrizionale dei pazienti. Soprattutto, non furono messe in evidenza differenze significative tra i due gruppi nei parametri istologici intestinali, a conferma che l'ingestione protratta di avena non aveva esercitato alcuna azione lesiva sulla mucosa intestinale, sia nei celiaci già in trattamento dietetico che in quelli con diagnosi recente. Gli autori concludevano che quantità moderate di avena possono essere incluse quotidianamente nella dieta priva di glutine senza alcun rischio per il paziente. [5] L'anno seguente (1996), i risultati dello studio finlandese venivano confermati dal lavoro irlandese di Srinivasan e coll. [6]

Successivamente, due studi confermarono l'assenza di tossicità dell'avena, sia a livello immunologico che istologico, nei pazienti affetti da dermatite erpetiforme, variante "cutanea" della celiachia: lo studio inglese di Hardman, [7] su 10 pazienti la cui dieta veniva supplementata giornalmente per 12 settimane con un apporto medio di 62 g di avena non contaminata, e lo studio finlandese di Reunala (1998) [8] su 11 pazienti trattati con 50 g di avena per 6 mesi.

I dati dell'adulto sono stati confermati anche per l'età pediatrica, grazie ai lavori svolti inizialmente negli USA [9] ed in Svezia. [10] Lo studio svedese, randomizzato ed in doppiocieco su 93 bambini celiaci alla diagnosi, non metteva in evidenza alcuna differenza nei parametri clinici, anticorpali ed istologici intestinali tra i bambini trattati con prodotti a base di avena (apporto medio giornaliero pari a 15 g) rispetto ai controlli. Nello stesso gruppo di pazienti, neppure gli anticorpi anti-avenina mostravano alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento. [11]

Sono ormai disponibili anche studi con follow-up di lunga durata sull'impiego dell'avena nella dietoterapia della celiachia. Tali indagini, dopo trattamento con avena protratto per 2, 5 fino ad 8 anni, confermano la sicurezza dell'avena, sulla scorta dei dati anticorpali ed istologici intestinali, quest'ultimi notoriamente considerati la metodica più sensibile per svelare la tossicità da glutine nel soggetto celiaco. [12-17]

Per la scarsa diffusione dell'avena nella dieta mediterranea, in Italia l'interesse per questo cereale nella dieta celiaca è stato finora modesto. Tuttavia, sono stati di recente pubblicati i risultati preliminari dell'unico lavoro clinico svolto in Italia sull'impiego dell'avena nella dietoterapia della celiachia. Il trial, di tipo multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato con placebo ed in doppio cieco, è ancora in corso, ma alcuni risultati preliminari, relativi a 171 bambini già in trattamento per celiachia al momento dell'ingresso nello studio, confermano l'assenza di alcuna interferenza negativa sulla permeabilità intestinale (indagata mediante test al doppio zucchero), indicatore della funzione intestinale, in seguito al consumo protratto (6 mesi) di quantità medio-elevate (fino a 40 g/die nei bambini più grandicelli) di prodotti contenenti avena non contaminata da glutine.
[18]

A partire dagli ultimi 20 anni ad oggi, decine di migliaia di pazienti celiaci, soprattutto nei paesi del Nord Europa e Nord America, assumono regolarmente prodotti a base di avena. Una potenziale azione lesiva dell'avena nel celiaco è stata segnalata soltanto in un adulto norvegese nel quale la prova si scatenamento con avena aveva determinato la ricomparsa di sintomi (dermatite) e di atrofia della mucosa intestinale alla biopsia. [19-20] Trattandosi di un caso sporadico, è difficile stabilire se questo paziente presentasse una vera intolleranza all'avena o se la ricaduta clinico-istologica fosse da attribuire alla contaminazione dietetica di glutine proveniente da altre fonti. Ne consegue come la vera intolleranza all'avena debba oggi essere considerata un evento del tutto eccezionale.

Come segnalato in molti dei lavori precedentemente citati, in una discreta percentuale dei pazienti celiaci (circa il 10%), l'assunzione di avena si associa alla comparsa di sintomi dispeptici, soprattutto meteorismo, talora dolori addominali e diarrea, la cui intensità dipende dalla quantità di avena consumata. Poiché in questi casi non si osserva alcuna

modificazione dei parametri bioumorali ed istologici di attività della malattia, tali sintomi sono stati attribuiti al maggiore consumo di fibra alimentare che l'introduzione di avena comporta.

In definitiva, i numerosi studi clinici oggi disponibili sull'impiego dei prodotti contenenti avena non contaminata nella dietoterapia della celiachia hanno messo in evidenza che:

(a) Tranne casi eccezionali, i pazienti celiaci possono tollerare normalmente quantità medie/elevate di avena non contaminata (50-100 g nell'adulto), senza presentare alcun effetto "tossico" a livello sintomatologico, sierologico (anticorpi antigliadina, anti-avenina, anti-endomisio ed anti-transglutaminasi) ed istologico intestinale;

(b) La buona tolleranza dell'avena è stata osservata anche dopo somministrazione prolungata di questo cereale (diversi anni), sia negli adulti che nei bambini;

(c) L'avena è ben tollerata anche dai pazienti affetti da dermatite erpetiforme (cosiddetta "celiachia della pelle");

(d) Alcuni effetti collaterali osservati talora dopo ingestione di avena, soprattutto gonfiore e dolore addominale, sono da attribuire al maggiore contenuto di fibra alimentare dell'avena rispetto ad altri prodotti gluten-free.

Gli studi *ex-vivo* e *in-vitro*

La sicurezza dell'avena nella dieta gluten-free è attestata anche da molti studi di laboratorio, condotti soprattutto su biopsie intestinali indagate mediante tecniche immunoistochimiche e/o mantenute in coltura di breve durata (24-48 h). E' stato osservato che Il challenge in vitro con il digesto di avenina e la sua frazione C non induce produzione di anticorpi antiendomisio su espianti di mucosa intestinale prelevati da pazienti celiaci in trattamento dietetico. [21] In contrasto con il digesto di gliadina, la coltura di biopsie celiache in presenza di avenina non determina produzione di IFN-gamma o di IL-2. [22] Una approfondita analisi immunoistochimica della mucosa intestinale di soggetti trattati con avena per tre mesi non ha messo in evidenza alcuna attivazione immunitaria, valutata mediante studio di HLA-DR,

Ki-67, CD25, CD54 [intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)] e la triptasi mastocitaria. [23] Dopo 5 anni di consumo di prodotti a base di avena, nelle biopsie intestinali di soggetti celiaci adulti non si è osservata alcuna variazione nella densità dei CD3, dei linfociti intraepiteliali alfa-beta e gamma-delta, rispetto ai controlli. [24] Il consumo di avena non determinava la produzione di anticorpi antitransglutaminasi a livello mucosale nei bambini celiaci. [25] Uno studio recente ha utilizzato la tecnica del challenge acuto (100 g di avena per 3 giorni consecutivi) per indagare la reattività dei T linfociti intestinali prelevati dalla mucosa dei soggetti celiaci. Rispetto ai cereali "tossici", quali il frumento e l'orzo, l'avena dimostrava una ridotta capacità di attivazione dei T linfociti, attribuita dagli autori a vari fattori quali la maggiore suscettibilità dell'avenina alla digestione da parte delle endopeptidasi intestinali e la debole affinità di legame per i recettori HLA-DQ2. [26]

D'altra parte, linee di T linfociti specifici anti-avenina sono state riscontrate nei 3 casi precedentemente descritti di intolleranza all'avena. Il significato di tale osservazione rimane incerto, poiché simili linee T-cellulari venivano evidenziate anche in due celiaci che tolleravano normalmente l'avena. [18] Un certo grado di immunoreattività alle proteine dell'avena, valutato mediante misurazione delle proliferazione o delle citochine IL-2 e IFNgamma, è stato riscontrato nelle linee T-cellulari di origine mucosale intestinale. [27]

Alcune caratteristiche composizionali possono spiegare l'assente/ridotta tossicità dell'avenina rispetto ad altre prolamine (es. gliadine) tossiche per il celiaco. Sia l'avena che i cereali con tossicità celiaca (frumento, orzo e segale) appartengono alla stessa famiglia botanica (Poaceae), ma a differenti *tribus* (l'avena alle Aveneae e gli altri cereali alle Triticeae). Tutte le proteine dannose per il celiaco sono ricche di prolina e di glutamina, motivo per il quale vengono denominate "prolamine". Tuttavia, le prolamine dell'avena rappresentano solo il 10-15% mentre quelle del frumento, orzo e segale costituiscono il 30-50% del totale proteico. Parallelamente il contenuto di prolina è positivamente correlato con la tossicità di alcuni cereali per il celiaco. Le avenine presentano un contenuto di prolina nettamente inferiore rispetto alle frazioni maggiormente tossiche del frumento, cioè le

gliadine e le glutenine ad alto peso molecolare (HMG). [1-3] In definitiva, è possibile concludere che gli studi in vitro hanno prevalentemente confermato l'assenza di tossicità delle proteine dell'avena nei confronti della mucosa intestinale e/o delle cellule del sistema immunitario del soggetto celiaco. Le proteine dell'avena contengono alcuni peptidi in grado di attivare debolmente la risposta T-cellulare di alcuni pazienti con celiachia, riscontro il cui significato appare, nella stragrande maggioranza dei casi, privo di significato clinico.

Importanza della varietà di avena

Diverse decine di varietà di avena (*Avena sativa*) sono impiegate correntemente in ambito di nutrizione umana. Dati recenti suggeriscono che le discrepanze di alcuni risultati *in vitro* relativi alla sicurezza dell'avena possano dipendere, almeno in parte, dalla diversa composizione ed effetto di varietà diverse. [28] Ballabio e coll. hanno indagato la crossreattività tra le avenine e le gliadine in 36 varietà di avena mediante le tecniche SDSPAGE/Immunoblotting ed ELISA. Il pattern proteico di ciascun cultivar presentava differenze quantitative e qualitative che correlavano con la variabile affinità di legame con anticorpi anti-gliadina. Le varietà BG1, BG5, Irina e Potenza non presentavano quantità misurabili di proteine affini al glutine, mentre la varietà BG2 conteneva proteine affini al glutine in quantità superiore alle 20 parti per milione (ppm). [29] In un altro lavoro, le varietà *Avena genziana* ed *Avena potenza* non mostravano *in vitro* alcuna attività correlata alla patogenesi della celiachia. Tuttavia queste due varietà presentavano ancora un certo grado di T-reattività, verosimilmente al disotto rispetto ad una soglia di rilevanza sul piano clinico. [30] L'affinità per l'anticorpo anti-33 (come già accennato il pepdite immunodominante principale) sembra rappresentare un biomarker della immunogenicità dell'avena. [31] E' stata anche segnalata una correlazione diretta tra l'immunogenicità delle diverse varietà di avena e la presenza di specifici peptidi immunostimolanti. [32] Il recente studio italiano di Silano e coll. ha messo in evidenza che la varietà di Avena *nave*, rispetto alla I*rina* ed alla P*otenza*,

è maggiormente capace di stimolare la risposta flogistica correlata alla risposta immune della celiachia, valutata *in vitro* in base alla agglutinazione delle cellule K562, la resistenza elettrica trans-epiteliale nel monostrato di cellule T84 ed i livelli intracellulari di transglutaminasi 2 e della forma fosforilata della proteina 42-44 nelle cellule T84. [33]

Il significato clinico delle osservazioni riportate in questo paragrafo resta tuttavia da confermare.

Il profilo nutrizionale dell'avena

L'avena presenta proprietà estremamente interessanti per la nutrizione umana. Contrariamente alla maggior parte dei cereali, l'avena conserva praticamente tutto il valore nutritivo dopo la brillatura, poiché la crusca ed il germe aderiscono alla mandorla. Per quanto riguarda la composizione, analogamente ad altri cereali, l'avena contiene prevalentemente carboidrati specie complessi (72.3% di cui amido 59.2 %), ma anche proteine (12.6%) e lipidi (7.1%). L'amido, costituito da amilosio ed amilopectina, è notevolmente digeribile. L'olio di avena (6-8 % in peso) è soprattutto di tipo polinsaturo. Il fior di farina è una buona fonte di magnesio e di tiamina; contiene fosforo, potassio, ferro, acido pantotenico e rame; è inoltre fonte di fibre. La crusca cruda è ricca di magnesio, tiamina e fosforo ed è una buona fonte di potassio; contiene ferro, zinco, acido folico e pantotenico e rame. L'avena contiene un antiossidante naturale (avenantramide), che la rende resistente all'irrancidimento, ac. fitico e lipasi, un enzima che prende sapore di sapone in presenza di sostanze quali il bicarbonato di sodio, l'olio di palma e l'olio di cocco. La lipasi viene inattivata dal calore. [34]

Il vantaggio principale dell'avena, sotto il profilo nutrizionale, è il suo contenuto di fibra solubile, particolarmente di β-glucano, che può favorire la riduzione del colesterolo LDL nei soggetti affetti da ipercolesterolemia. Il contenuto in auxina (un ormone vegetale che favorisce la crescita in altezza delle piante) la renderebbe benefica per i bambini. Grazie

alla ricchezza in silicio, l'avena sarebbe diuretica. La crusca dell'avena può avere un favorevole effetto lassativo. [1]

Diversi lavori hanno dimostrato che l'assunzione regolare di avena migliora, nel lungo termine, il profilo nutrizionale della dieta senza glutine, soprattutto per quanto attiene l'apporto di proteine, fibre, calcio, ferro e vit. B1. [35-36]

Infine, l'impiego dell'avena, nell'ambito della dieta priva di glutine, consente di ampliare la scelta dei cereali permessi, altrimenti limitata prevalentemente al riso ed al mais. Tale maggiore varietà rappresenta un indiscutibile vantaggio non solo sul piano nutrizionale e della qualità della vita, ma anche in riferimento alle problematiche di tossicologia alimentare che una dieta molto ristretta può creare, soprattutto nel lungo termine. In anni recenti sono stati messi in discussione i potenziali rischi, per il paziente celiaco, legati all'inevitabile consumo di notevoli quantità di mais (contaminazione da micotossine) [37] e/o di riso (contaminazione da arsenico). [38] L'ingresso di un altro cereale nella dieta quotidiana permette di "diluire" il consumo di riso e mais, in tal modo riducendo gli eventuali rischi connessi con l'impiego di una dieta necessariamente "monotona".

In conclusione, possiamo affermare che la disponibilità dell'avena aumenta il valore nutrizionale e la palatabilità della dieta senza glutine, amplia il ventaglio delle scelte alimentari ed, in definitiva, contribuisce a migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da celiachia. [2]

La contaminazione da glutine dell'avena

La possibile contaminazione dell'avena da parte di glutine derivante dal frumento limita attualmente la disponibilità di prodotti di avena che siano sicuri per i pazienti celiaci. Tale contaminazione è frequente nei prodotti in commercio e può verificarsi a partire dal campo di coltivazione e lungo tutti i successivi passaggi della filiera produttiva (trebbiatura, stoccaggio dei grani, molitura e successive lavorazioni).

L'elevata frequenza della contaminazione dell'avena disponibile in commercio è dimostrata da diversi studi analitici. In un lavoro svolto negli USA, solo 3 su 12 campioni di prodotti di avena analizzati, scelti tra quelli di maggiore consumo da parte della popolazione generale, presentavano una concentrazione di glutine inferiore al limite massimo tollerabile per il celiaco (20 ppm). Gli altri nove contenevano quantità di glutine variabili tra le 23 e le 1807 ppm. [37] Una indagine svolta in Canada su 133 campioni di avena disponibile al supermercato dimostrava che l'88% dei prodotti testati erano contaminati a livelli superiori rispetto alle raccomandazioni Codex per i prodotti privi di glutine, con un contenuto di glutine variabile tra 21 e 3800 ppm di avena. [40]

La produzione di alimenti a base di avena pura, non contaminate da glutine, richiede una filiera dedicata in tutte le fasi produttive, dalla semina alla raccolta, stoccaggio e produzione alimentare. L'Associazione Celiaca Canadese suggerisce di adottare lo standard più elevato relativamente alla purificazione del seme di avena da impiegare per la produzione di alimenti per celiaci (cosiddetto Foundation #1): questo standard (sviluppato dalla associazione Select Seed Growers) permette la presenza massima di 0-1 seme di frumento, orzo, segale o triticale per Kg di semi di avena (tenendo presente che 1 Kg di avena contiene circa 30000-40000 semi). Solo i semi di avena prodotti in base a tale standard dovrebbero essere impiegati per la produzione di alimenti per celiaci, mediante un sistema dedicato e certificato HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points). [41] In base a quanto esposto, si ritiene importante sottolineare che, allo stato attuale, solo i prodotti a base di avena non contaminata, prodotti mediante filiere dedicate, possano essere ammessi alla mensa del celiaco. Occorre invece sconsigliare l'uso di prodotti "comuni" a base di avena nel trattamento dietetico della celiachia, poiché tali alimenti sono frequentemente contaminati da glutine di frumento, a livelli non accettabili nella dieta gluten-free.

Le raccomandazioni del Codex Alimentarius e di altri organismi internazionali e nazionali

Il Codex Alimentarius è costituito da un insieme di regole e di normative elaborate dalla *Codex Alimentarius Commission*, una Commissione (suddivisa in numerosi comitati) istituita nel 1963 dalla FAO e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Scopo precipuo della Commissione in oggetto è quello di proteggere la salute dei consumatori e assicurare la correttezza degli scambi internazionali.

Lo standard del *Codex Alimentarius* per gli alimenti speciali per le persone intolleranti al glutine, rivisto nel 2008, non prende una posizione del tutto esplicita in merito all'avena. In base a questo standard internazionale, gli alimenti "privi di glutine" sono definiti come "uno o più ingredienti derivanti dal frumento (comprese le varie specie di *Triticum* quali il grano duro e tenero, la spelta ed il kamut), l'orzo, la segale, l'avena e relative varietà incrociate, specificamente trattati mediante un procedimento di rimozione del glutine fino a livelli inferiori a 20 mg/Kg di prodotto finito (così come disponibile al consumatore)". Lo standard del Codex riconosce che "l'avena può essere tollerata dalla maggior parte delle persone (ma non tutte) intolleranti al glutine. Pertanto, l'uso di avena purificata, non contaminate da frumento, orzo o segale, negli alimenti a fini speciali può essere determinato a livello nazionale". [42]

Secondo la American Dietetic Association (ADA), il consumo di 50 g di avena secca al giorno, non contaminata da frumento, orzo e segale, non solo è da considerare privo di rischi per coloro che praticano una dieta senza glutine, ma può anche migliorare la capacità individuale di seguire appropriatamente tale schema alimentare. [43] La regola attualmente in discussione da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense prevede che l'avena possa essere etichettata come "priva di glutine" qualora il contenuto di glutine sia inferiore alle 20 ppm. L'Associazione Celiaca Canadese (Canadian Celiac Association) ha stabilito che l'avena possa essere inclusa nella dieta senza glutine, possibilmente con supervisione medica. La stessa Associazione suggerisce un consumo giornaliero massimo di avena purificata pari a 50-70 g per l'adulto e 20-25 g per l'età pediatrica. [44] Una posizione simile è sostenuta da diverse associazioni europee di pazienti celiaci.

La posizione attuale della Associazione Italiana Celiachia (AIC) è la seguente: "Recenti evidenze sperimentali e trial clinici hanno concluso che l'avena è ben tollerata dalla maggior parte dei soggetti celiaci. L'AIC, in base al principio di precauzione, attende una più accurata definizione delle specifiche caratteristiche delle tipologie di avena maggiormente adatte alla dieta senza glutine, per poterne consigliare il consumo ai celiaci." [45]

Conclusioni

Sulla scorta dei dati disponibili, analizzati dettagliatamente nella presente disamina, è possibile concludere che l'assunzione di quantità moderate di prodotti a base di avena non contaminata da glutine, anche su base giornaliera, è da considerare sicura per il soggetto affetto da celiachia o dermatite erpetiforme, sia in età adulta che pediatrica. Al fine di riconoscere tempestivamente eventuali reazioni avverse, peraltro estremamente rare, è consigliabile avviare la supplementazione di avena nel soggetto celiaco dopo l'avvenuta normalizzazione del quadro sierologico/istologico (in genere dopo 1-2 anni di dieta senza glutine) e sotto sorveglianza medica.

L'avena da utilizzare nella dieta senza glutine deve essere priva di contaminazione da glutine secondo la normativa internazionale vigente (glutine < 20 ppm), possibilmente scelta tra le varietà delle quali sia stata dimostrata *in vitro* una assente/minima capacità di attivare la risposta immunogena tipica della celiachia.

L'aggiunta dell'avena nella dieta senza glutine permette di: (a) migliorare la qualità nutrizionale della dieta, soprattutto grazie all'apporto di fibra solubile, con effetti positivi sulla

funzione intestinale, sul metabolismo glucidico e sulle concentrazioni del colesterolo plasmatico, (b) implementare la palatabilità della dieta ed aumentare la gamma di scelte alimentari; (c) diluire gli eventuali rischi tossicologici dipendenti dalla eccessiva restrizione di scelta dei cereali che la dieta senza glutine può comportare.

In definitiva l'inclusione dell'avena nella dieta senza glutine è da considerare un intervento dietetico in grado di migliorare la qualità della vita di un grande numero di pazienti affetti da intolleranza al glutine.

Ancona, 10 Giugno 2015

Prof. Carlo Catassi

Direttore Clinica Pediatrica,
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Bibliografia

1. Rasane P, Jha A, Sabikhi L, Kumar A, Unnikrishnan VS. Nutritional advantages of oats and opportunities for its processing as value added foods - a review. J Food Sci Technol 2015; 52: 662-75.
2. Fasano A, Catassi C. Clinical Practice. Celiac Disease. N Engl J Med 2012; 367: 2419-26.
3. Holmes G, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease. Oxford 2012: Health Press. pp 1128.
4. Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. Immunogenetics 2012; 64: 455-60.

5. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kamppainen TA, Kosma VM, Jarvinen RM, Uusitupa MI, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. N Engl J Med 1995; 333: 1033-7.
6. Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. BMJ 1996; 313: 1300-1.
7. Hardman CM, Gariogh JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, et al. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. N Engl J Med 1997; 337:1884-7.
8. Reunala T, Collin P, Holm K, Pikkarainen P, Miettinen A, Vuolteenaho N, et al. Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis. Gut 1998; 43: 490-3.
9. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Bamhurst R, Osberg I, Bao F. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. J Pediatr 2000; 137: 361-6.
10. Högberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. Gut 2004; 53: 649-54.
11. Hollén E, Holmgren Peterson K, Sundqvist T, Grodzinsky E, Högberg L, Laurin P, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE. Coeliac children on a glutenfree diet with or without oats display equal anti-avenin antibody titres. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 42-7.
12. Janatuinen EK, Kemppainen TH, Julkunen RJ, Kosma VM, Maki M, Heikkinen M, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut 2002; 50: 332-5.
13. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner M, Nilsson LA, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 163-9.
14. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1463-72.

15. Sey MS, Parfitt J, Gregor J. Prospective study of clinical and histological safety of pure and uncontaminated Canadian oats in the management of celiac disease. J Parenter Enteral Nutr 2011; 35: 459-64.
16. Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Mäki M. Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients. Nutrients. 2013; 5: 4380-9.
17. Cooper SE, Kennedy NP, Mohamed BM, et al. Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge. Clin Exp Immunol 2013; 171: 313-8.
18. Gatti S, Caporelli N, Galeazzi T, Francavilla R, Barbato M, Roggero P, Malamisura B, Iacono G, Budelli A, Gesuita R, Catassi C, Lionetti E. Oats in the diet of children with celiac disease: preliminary results of a double-blind, randomized, placebocontrolled multicenter Italian study. Nutrients 2013; 5: 4653-64.
19. Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. Gut 2003; 52: 1649-52.
20. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, et al. The Molecular Basis for Oat Intolerance in Patients with Celiac Disease. PLoS Med 2004; 1: e1.
21. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr 2001; 74: 137-40.
22. Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M, et al. Avenin fails to induce a Th1 response in celiac tissue following in vitro culture. Gut 2003; 52: 47-52.
23. Srinivasan U, Jones E, Carolan J, et al. Immunoistochemical analysis of celiac mucosa following ingestion of oats. Clin Exp Immun 2006; 144: 197-203.
24. Kemppainen T, Janatuinen E, Holm K, et al. No observed local immunological response at cell level after five years of oats in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 54-9.
25. Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 559-65.

26. Hardy MY, Tye-Din JA, Stewart JA, Schmitz F, Dudek NL, Hanchapola I, Purcell AW, Anderson RP. Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immuno-dominant hordein peptides. J Autoimmun 2015; 56: 56-65.
27. Kilmartin C, Wieser H, Abuzakouk M, Kelly J, Jackson J, Feighery C. Intestinal T cell responses to cereal proteins in celiac disease. Dig Dis Sci 2006; 51: 202-9.
28. Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, et al. Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1302-5.
29. C. Ballabio a, F. Uberti a, S. Manferdelli, et al. Molecular characterisation of 36 oat varieties and in vitro assessment of their suitability for coeliacs' diet. Journal of Cereal Science 2011; 54: 110-115.
30. Maglio M, Mazzarella G, Barone MV, Gianfrani C, Pogna N, Gazza L, Stefanile R, Camarca A, Colicchio B, Nanayakkara M, Miele E, Iaquinto G, Giardullo N, Maurano F, Santoro P, Troncone R, Auricchio S. Immunogenicity of two oat varieties, in relation to their safety for celiac patients. Scand J Gastroenterol 2011; 46: 1194-205.
31. Comino I, Real A, de Lorenzo L, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. Gut 2011; 60: 915-22
32. Real A, Comino I, de Lorenzo L, et al. Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. PLoS One 2012; 7: e48365.
33. Silano M, Pozo EP, Uberti F, Manferdelli S, Del Pinto T, Felli C, Budelli A, Vincentini O, Restani P. Diversity of oat varieties in eliciting the early inflammatory events in celiac disease. Eur J Nutr 2014; 53: 1177-86.
34. Anonimo. Il grande libro degli alimenti. Milano 2007: Touring Editore.

35. Kemppainen TA, Heikkinen MT, Ristikankare MK, Kosma VM, Julkunen RJ. Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. Eur J Clin Nutr 2010; 64: 62-7.
36. Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PH. J The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. Hum Nutr Diet 2009; 22: 359-63.
37. Dall'Asta C, Scarlato AP, Galaverna G, Brighenti F, Pellegrini N. Dietary exposure to fumonisins and evaluation of nutrient intake in a group of adult celiac patients on a gluten-free diet. Mol Nutr Food Res 2012; 56: 632-40.
38. Rahman MA, Hasegawa H. High levels of inorganic arsenic in rice in areas where arsenic-contaminated water is used for irrigation and cooking. Sci Total Environ 2011; 409: 4645-55.
39. Thompson T. Gluten Contamination of Commercial Oat Products in the United States. N Engl J Med 2004; 351: 2021-2.
40. Koerner TB, Cléroux C, Poirier C, et al. Gluten contamination in the Canadian commercial oat supply. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2011; 28: 705-10.
41. Rashid M, Butzner D, Burrows V, et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. Can J Gastroenterol 2007; 21: 649-51.
42. CODEX-STAN 118-1981. Standard for food for special dietary use for persons intolerant to gluten. CCNFSDU Committee FAO/OMS 2008.
43. American Dietetic Association. Evidence-based nutrition practice guidelines on celiac disease. May 2009 http://adaportalxm.com.
44. Rashid M, Butzner D, Burrows V, et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a position statement by the Canadian Celiac Association. Can J Gastroenterol 2007; 21: 649-51.

45. Associazione Italiana Celiachia. www.celiachia.it

Direzione Tel. 071 5964078 / Fax 071 2206221
Vice Direttore Prof.L. Mazzanti Tel.071 2204675/2206014
Responsabile Amministrativa Rag. P. Canonico Tel. 071 2206222
Sezione Biochimica Biologia Fisica Resp. Prof. G. B. Principato Tel. 071 2204641
Sezione Scienze Cliniche Specialistiche Resp. Prof. A. Giovagnoni Tel. 071 5964078
Sezione Scienze Odontostomatologiche Resp. Prof. M. Procaccini Tel. 071 2206219

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Polo Murri
Via Tronto 10
60126 Ancona AN
www.univpm.it
dip.disco@univpm.it
C.F. / P.I. 00382520427