

71° Congresso Nazionale Fimmg - Metis

UN MEDICO PER LA PERSONA, LA FAMIGLIA, LA SOCIETÀ

PERCORSI SIMPeSV PER UN AMBULATORIO
DEGLI STILI DI VITA

Intolleranze alimentari: tra mito e realtà



Lorenzo M Donini

5 - 10 ottobre 2015

SIMPeSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

Reazioni avverse al cibo

La European Academy of Allergology and Clinical Immunology, distingue tra reazioni tossiche e non tossiche.

Le **reazioni tossiche**, o da avvelenamento, sono causate dalla presenza di tossine nell'alimento e dipendono esclusivamente dalla quantità di alimento tossico che viene ingerito (avvelenamento da funghi).

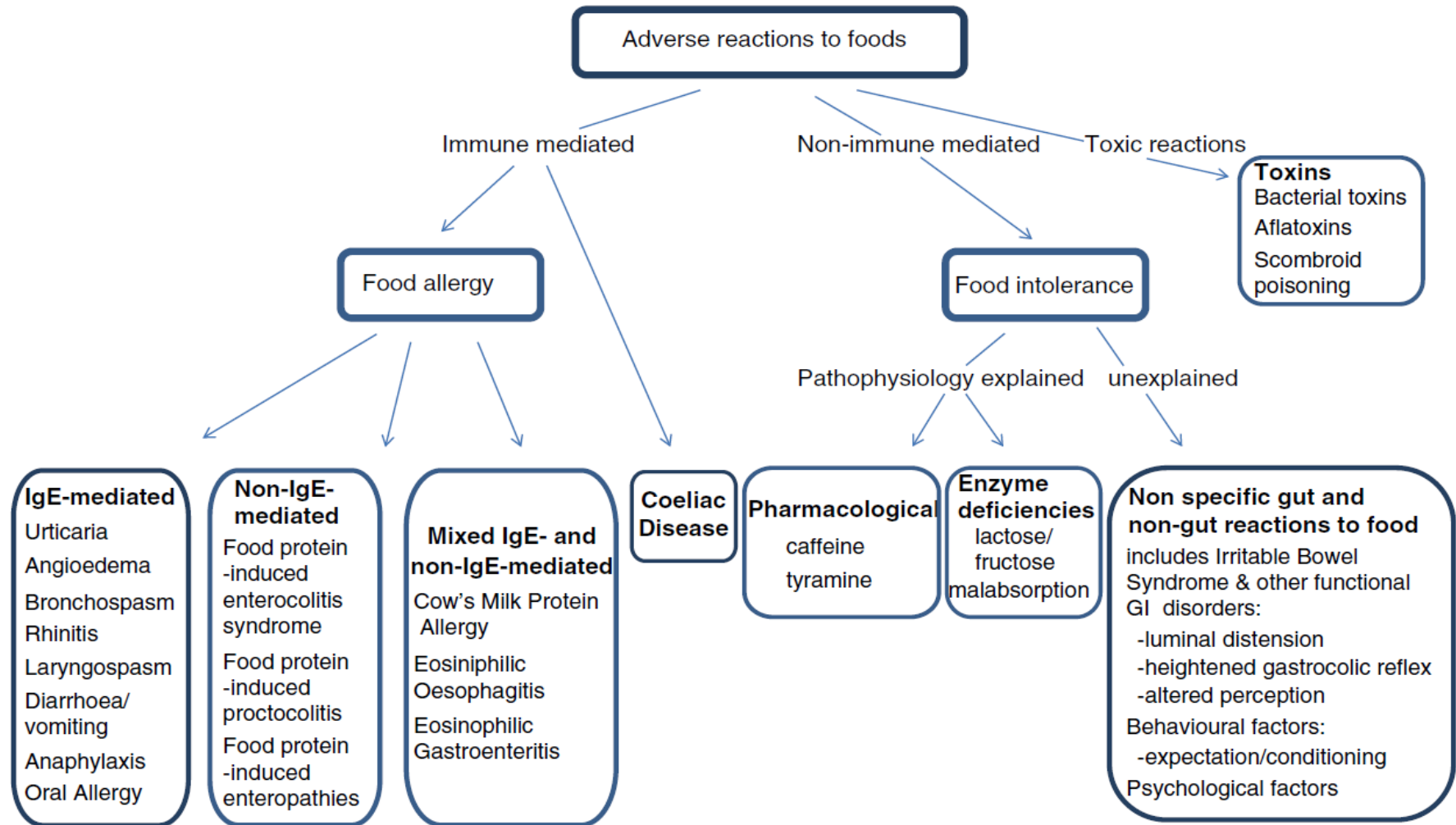
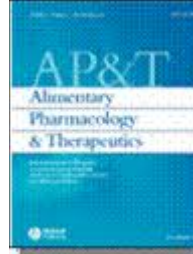
Le **reazioni non tossiche**, invece, dipendono dalla suscettibilità dell'individuo e si suddividono in allergie e intolleranze.

Le **reazioni avverse al cibo** costituiscono una delle aree più controverse della medicina: **non sono sempre chiari i meccanismi che ne stanno alla base e c'è ancora molta incertezza sulla sintomatologia clinica, sulla diagnosi e sui test che vengono utilizzati per effettuarla.**

Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances

Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 3-25

J. L. Turnbull*, H. N. Adams† & D. A. Gorard†



- Esistono molte incertezze riguardo l'esatta **prevalenza** delle intolleranze e delle allergie alimentari. Le cause di questo sono numerose: confusione nella terminologia, differenze nei criteri diagnostici e mancanza di procedure diagnostiche idonee, disuguaglianze nelle valutazioni da parte dei genitori nel caso di bambini.
- Sicuramente sono in aumento le allergie di tipo respiratorio, ma non è chiaro quale sia il trend di quelle alimentari. La prevalenza di questo tipo di allergie, infatti, potrebbe essere sovrastimata a causa dell'**utilizzo di test diagnostici alternativi o che non hanno un valore scientifico**.
- **A livello nazionale** i dati sulla prevalenza delle reazioni avverse al cibo sono piuttosto scarsi. Lo studio ICONA 2003 sulla copertura vaccinale, condotto dall'Istituto superiore di sanità, ha raccolto anche il dato sulle allergie alimentari: l'8% delle madri ha riferito che il proprio bambino ha sofferto o soffre di intolleranze, ma su questo dato ci sono forti differenze regionali.
- **Studi europei** stimano una percentuale di reazioni avverse al cibo intorno al 7,5% nei bambini e al 2% negli adulti.
- L'American Academy of Allergy Asthma and Immunology riporta i dati relativi agli **Stati Uniti**: l'8% dei bambini di età inferiore a sei anni ha reazioni avverse al cibo; di questi, dal 2 al 4% hanno reazioni allergiche. Tra gli adulti la prevalenza di reazioni avverse al cibo è stimata intorno all'1-2%.
- **La diffusione delle diverse reazioni avverse da cibo è legata in gran parte alle abitudini di vita**: in Italia le intolleranze più comuni sono quelle al latte, al grano, all'uovo e alla soia (quest'ultima è diffusa soprattutto tra i bambini, la cui alimentazione è particolarmente ricca di questa sostanza). Negli Stati Uniti l'intolleranza più diffusa è quella alle arachidi, nei paesi scandinavi quella al pesce.

ALLERGIE ALIMENTARI

- Ogni risposta clinica ad un determinato alimento basata su una **reazione immunologica anormale**. Comprende reazioni mediate dagli anticorpi di tipo immunoglobuline E (IgE) o di altro tipo.
- Le allergie possono
 - manifestarsi anche senza sintomi intestinali.
 - avere anche complicanze più gravi, fino allo shock anafilattico.
- **“The big 8”**: latte, uovo, soia, grano, arachide, frutta secca, pesce, crostacei

INTOLLERANZE ALIMENTARI

- Comprendono ogni reazione che segue all'ingestione di un alimento (tossica, metabolica o farmacologica) e **non è di tipo immunologico**; per la maggior parte dei casi sono causate da difetti enzimatici (es. intolleranza al lattosio).
- La **sintomatologia** associata alle intolleranze alimentari è piuttosto variabile: generalmente si riscontrano sintomi prettamente intestinali (dolori addominali, diarrea, vomito, perdita di sangue con le feci), raramente vengono colpiti altri organi.
- La sintomatologia legata alle intolleranze può in alcuni casi divenire cronica.

Intolleranze alimentari

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari:

- **Farmacologiche:** si manifestano in soggetti che hanno una reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi (amino vasoattive, caffeina, alcol etilico)
- **Da additivi aggiunti agli alimenti (coloranti, conservanti, ...).** Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.
- **Enzimatiche:** determinate dall'incapacità, per difetti spesso congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo (lattosio, celiachia, favismo)

Tabella 1 – Le intolleranze farmacologiche

molecola	cibi in cui è presente	sintomi dell'intolleranza
amine vasoattive		
istamina	pesci della famiglia degli scombridi, altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito birra	nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, sensazione di bruciore e formicolio in bocca, orticaria, abbassamento della pressione, mal di testa, palpitazioni cardiache
tiramina	formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia	mal di testa, aumento della pressione, palpitazione, vampate di calore, sudorazione, nausea, vomito
feniletilamina	vino rosso, cioccolato	
altre sostanze		
caffeina	caffè e bevande commerciali	ansia, attacchi di panico
capsicina	peperoncino	eritemi, bruciore della pelle
miristicina	noce moscata	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, secchezza della bocca, palpitazioni, allucinazioni
alcol etilico	bevande alcoliche	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, tachicardia, abbassamento della pressione, sonnolenza, coma

Intolleranze alimentari di tipo farmacologico

- Si manifestano in individui che hanno una **reattività abnorme** a sostanze presenti in alcuni cibi.
- Possono essere dovute alla presenza nel cibo di amine vasoattive o altre molecole.
 - Amine vasoattive:
 - **istamina** (diamina ad azione ipotensiva): pesci della famiglia degli scombridi e altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito, cibi fermentati anche vegetali, birra.
 - Qualcuno ritiene che l'istamina possa essere anche di provenienza endogena, prodotta dalla degranolazione dei mastociti a sua volta causata da una sostanza non ancora identificata contenuta negli scombridi o - anche se non provato - da enzimi come tripsina o da altre sostanze come peptoni contenuti nel bianco d'uovo, crostacei, cioccolato, fragole, etanolo, pomodori, agrumi
 - l'intossicazione da scombridi, pur essendo istamino mediata, essa non è legata ad una suscettibilità individuale, e quindi, secondo alcuni andrebbe inclusa tra le intossicazioni e non tra le intolleranze alimentari di tipo farmacologico
 - **tiramina** (cibi fermentati, tra cui formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia) e feniletilamina (cibi fermentati, nel vino rosso e nel cioccolato (monoamine ad azione vasopressoria)
 - triptamina, dopamina e serotonina
 - Altre molecole: **metilxantine** (caffeine, teofillina, teobromina), **capsicina** (peperoncino), **miristicina** (noce moscata), **alcol etilico**

Intolleranze alimentari

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari:

- **Farmacologiche:** si manifestano in soggetti che hanno una reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi (amino vasoattive, caffeina, alcol etilico)
- **Da additivi aggiunti agli alimenti (coloranti, conservanti, ...).** Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.
- **Enzimatiche:** determinate dall'incapacità, per difetti spesso congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo (lattosio, celiachia, favismo)

Tabella 2 – Le intolleranze dovute ai principali additivi

additivo	cibi in cui è presente	sintomi della reazione
antiossidanti		
solfiti, butilidrossianisolo, butilidrossitulene	molte bevande (vino, birra, succhi di frutta), formaggi, frutta secca, salse, crostacei	asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria, angiodema
conservanti		
sorbati, benzoati, p- idrossibenzoati	molte bevande, formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati	asma
nitrito e nitrato di sodio	carni salate, stagionate, essiccate, in scatola	mal di testa, vasodilatazione al viso
esaltatori di sapidità		
glutammato di sodio	carni in scatola, alimenti preconfezionati, dadi per brodo, piatti tipici della cucina orientale	sindrome del ristorante cinese (mal di testa, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo)
dolcificanti		
aspartame		mal di testa, orticaria
sorbitolo	caramelle, gomme da masticare	dolore addominale, flatulenza, diarrea
addensanti	dolci, caramelle, gelati, creme, budini, formaggi molli, condimenti commerciali	eczemi, asma, rinite, orticaria

Additivi alimentari e reazioni avverse

- Se per la maggioranza delle persone gli additivi alimentari non costituiscono un problema, alcuni soggetti che soffrono di specifiche allergie possono essere sensibili a determinati additivi quali alcuni coloranti e i solfiti.
- Le reazioni da additivi, seppur da considerare tra le **intolleranze**, possono talvolta riconoscere un meccanismo immunologico, quando gli additivi si legano a proteine alimentari con legame covalente, funzionando così da apteni e realizzando in questo modo una **reazione allergica**
- Possono provocare reazioni di vario tipo, mediate da **meccanismi immunologici anche IgE dipendenti**, o da **meccanismi farmacologici**, con il rilascio di istamina o di neuropeptidi.

Additivi alimentari e reazioni avverse

- **Antiossidanti** (prevencono l'irrancidimento dei grassi e degli oli e la variazione di colore dei cibi)
 - **solfiti** hanno capacità sia antiossidante sia conservante. Usati soprattutto come sodio metabisolfito, sono contenuti in molte bevande (p.e. vino, birra, succhi di frutta) e in alimenti come formaggi, frutta secca, salse, crostacei. Possono dare crisi asmatiche, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria e angioedema.
 - **butilidrossianisolo (BHA) e butilidrossitoluene (BHT)** sono antiossidanti aggiunti ad oli e grassi, per evitarne l'ossidazione. Si trovano anche in molti altri alimenti, p.e. nei cereali da colazione. Possono dare orticaria anche per lunghi periodi.
- **Conservanti** (proteggono dal deterioramento provocato dai microrganismi).
 - **solfiti**, già menzionati tra gli antiossidanti,
 - **sorbati, benzoati e p-idrossibenzoati** sono largamente presenti in numerose bevande alcoliche e non e in numerosi alimenti come formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati. Possono dare asma.
 - **nitrito e nitrato di sodio** sono usati per la conservazione delle carni salate, stagionate, essiccate e in scatola. Possono dare cefalea e vasodilatazione al viso.
- **Coloranti naturali** (p.e. clorofilla, carotenoidi, rosso di barbabietola, antociani) e **artificiali** (p.e. giallo di tartrazina, giallo arancio, eritrosina, rosso cocciniglia).
 - il **giallo di tartrazina**. Sono stati pubblicati lavori di segno opposto sulla sua capacità di provocare asma e di crociare con l'acido acetil salicilico. La sindrome orticaria-angioedema può essere provocata da tartrazina e da altri coloranti.

Additivi alimentari e reazioni avverse

- **Esaltatori di sapidità**

- **glutammato di sodio**, molto usato nella cucina orientale e in molti alimenti in scatola (carni) o preconfezionati (ravioli, alcuni insaccati) oltre che nei dadi per brodo. Può dare la “sindrome da ristorante cinese” qualche ora dopo aver consumato il pasto, (cefalea, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo; secondo alcuni autori anche asma)

- **Dolcificanti**

- **aspartame** può dare cefalea ed orticaria
- **saccarina** non c'è quasi nulla in letteratura
- **sorbitolo**, usato soprattutto nelle caramelle e nella gomma da masticare, può dare dolore addominale, flatulenza, diarrea

- **Addensanti**

- **gomme vegetali** (p.e. gomma arabica, guar, carragenani) provenienti da alcune piante esotiche. Sono contenuti in dolci, caramelle, gelati, creme, budini, conserve, succhi di frutta, margarine, formaggi molli, condimenti commerciali e altri cibi). Possono dare eczemi, asma, rinite perenne, orticaria.

Postulated Mechanisms to Explain ...

- **Tartrazine Sensitivity**
 - **histamine release** from mast cells

(tartrazine inhibits also the cyclo-oxygenase pathway of arachidonic acid breakdown – as ASA - with an increase of lipoxigenase pathway – similarly to corticosteroid; this second mechanism seems to have no effect on adverse reactions to foods)

- **Sulphite Sensitivity**
 - **sulphur dioxide** is formed from sulphuric acid when the sulphite dissolves: acts as a direct irritant on hypersensitive airways
 - **sulphite acts as a hapten**, combines with a body protein to form a neoantigen that elicits antigen-specific IgE: Type I hypersensitivity reaction
 - **enzyme deficiency**: deficiency of sulphite oxidase system which converts sulphite to the inert sulfate
- **MSG**
 - **glutamate** acts as a precursor for the neurotransmitter acetylcholine

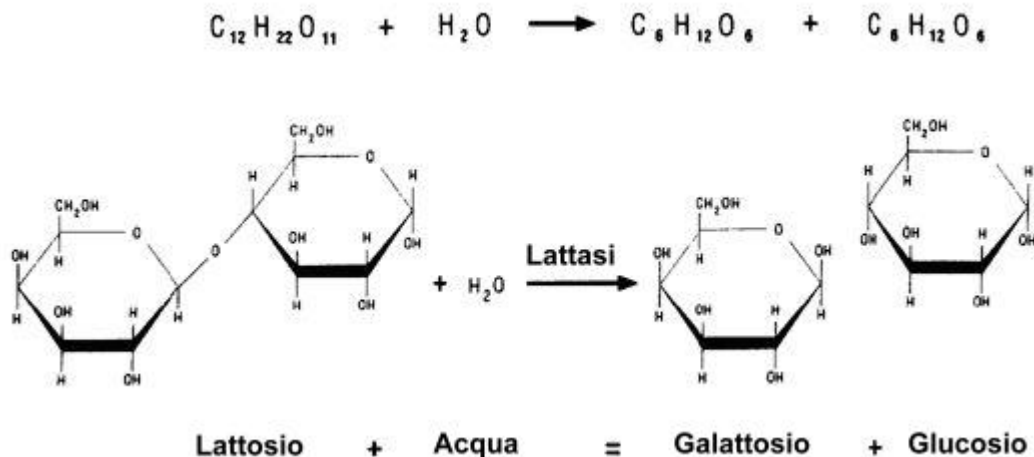
Intolleranze alimentari

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari:

- **Farmacologiche:** si manifestano in soggetti che hanno una reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi (amino vasoattive, caffeina, alcol etilico)
- **Da additivi aggiunti agli alimenti (coloranti, conservanti, ...).** Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.
- **Enzimatiche:** determinate dall'incapacità, per difetti spesso congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo (lattosio, celiachia, favismo)

Intolleranza al lattosio

- **La più comune intolleranza enzimatica è quella al lattosio** (che non va confusa con l'allergia alle proteine del latte), generalmente ereditaria e molto diffusa in Asia e in alcune regioni dell'America. In Europa, è più frequente nelle aree mediterranee, tra cui l'Italia e meno nel Nord.
- Il **lattosio** è lo zucchero contenuto nel latte. Prima di essere assorbito e utilizzato dall'organismo il lattosio deve essere scomposto nelle sue componenti, il **glucosio** e il **galattosio**. Per effettuare questa operazione è necessario un enzima chiamato **lattasi**. Se non vengono prodotte sufficienti quantità di lattasi una parte del lattosio può non essere digerito.
- **Una scarsa produzione di lattasi non implica necessariamente l'intolleranza al lattosio.** Pertanto, questa intolleranza può essere ridotta attraverso la graduale reintroduzione nella dieta dei cibi contenenti lattosio.



Intolleranza al lattosio

Il deficit di lattasi si suddivide in :

- **deficit congenito** (ipolattasia): è molto raro e si manifesta alla nascita e determina una totale incapacità nella digestione del lattosio e di tutti i cibi che lo contengono
- **deficit primario**: nel calo fisiologico post svezzamento dell'attività enzimatica, su base genetica ed etnica. Tutti i bambini fino a due anni di età circa producono la lattasi per poter assimilare il latte materno. Poi, con lo svezzamento, l'enzima non viene più prodotto, o viene prodotto in quantità via via sempre più limitata. I segni e i sintomi in genere divengono clinicamente apparenti fino all'età di 6-7 anni e possono restare tali fino all'età adulta a seconda della quantità di lattosio ingerito nella dieta e della velocità di diminuzione dell'attività lattasica intestinale. Molto spesso, il deficit di lattasi è solo parziale e la quantità di lattosio tollerata varia da individuo a individuo e può modificarsi nel tempo
- **deficit secondario**: disturbo spesso transitorio, dovuto ad una condizione patologica che compromette il regolare e fisiologico assorbimento del lattosio. Alcune malattie (gastroenterite acuta, malattia celiachia, malattia diverticolare Malattia di Crohn, ecc.), infatti, possono distruggere i microvilli intestinali, sede dell'attività dell'enzima lattasi. Tale intolleranza può essere transitoria (3-4 mesi) o definitiva essendo legata allo stato della malattia intestinale di base.

TABELLA 2: Epidemiologia dell'ipolattasia primaria acquisita⁶

POPOLAZIONE	PREVALENZA
NORD-EUROPEI	2-15%
AMERICANI CAUCASICI	15%
ITALIANI	40-50%
ARABI	20-75%
INDIANI D'AMERICA	80-100%
ASIATICI	95-100%
NERI AMERICANI	60-80%
ABORIGENI AUSTRALIANI	85%

Burgio G.R. et al.: Prevalence of primary adult lactose malabsorption and awareness of milk intolerance in Italy. *Am J Clin Nutr* 1984;39:100-104.

De Ritis F.: High frequency of lactase activity deficiency in small bowel of adults in the Neapolitan area. *Enzymol Biol Clin (Basel)* 1970;11:263-267.

Intolleranza al lattosio

- La **terapia di “necessità”** in caso d'intolleranza al lattosio è un regime alimentare che preveda l'eliminazione o la riduzione del lattosio dalla dieta tenendo conto di un **“valore soglia” pari 12-15 gr** al di sopra del quale compare la sintomatologia (molti intolleranti al lattosio sono comunque in grado di tollerare **6 g di lattosio**)
- E' quindi importante **individuare la quantità tollerata**, affidandosi anche alla lettura delle etichette commerciali.
- **Se l'intolleranza è lieve** possibile controllare i sintomi bevendo il latte durante i pasti, sostituendo i prodotti freschi con quelli fermentati, bevendo latte povero di lattosio o yogurt. Alcuni formaggi (parmigiano, emmental, cheddar, edam) contengono pochissimo lattosio.
- **Se l'intolleranza è grave** è importante fare attenzione e leggere accuratamente le etichette degli alimenti: il lattosio, infatti, è utilizzato in molti cibi pronti.

TABELLA 1: Contenuto di lattosio nel latte e alcuni suoi derivati.

ALIMENTO (100g)	CONTENUTO DI LATTOSIO (g)
LATTE VACCINO INTERO	4.8
LATTE VACCINO PARZIALMENTE SCREMATO	4.9
LATTE VACCINO MAGRO (SCREMATO)	4.9
LATTE DI CAPRA	4.2
LATTE DI BUFALA	4.9
LATTE IN POLVERE INTERO	35.1
LATTE IN POLVERE MAGRO	50.5
YOGURT	3-4
RICOTTA FRESCA VACCINA	4.0
RICOTTA ROMANA DI PECORA	3.2
FORMAGGINI	6
FORMAGGI FRESCHI (CRESCENZA, CAPRINO, MOZZARELLA)	1-3
EMMENTHALER E FORMAGGI A SEMIDURA	0.1
PARMIGIANO REGGIANO, GRANA PADANO E FORMAGGI A PASTA DURA	0
LATTE UMANO	7.0

Intolleranza al lattosio

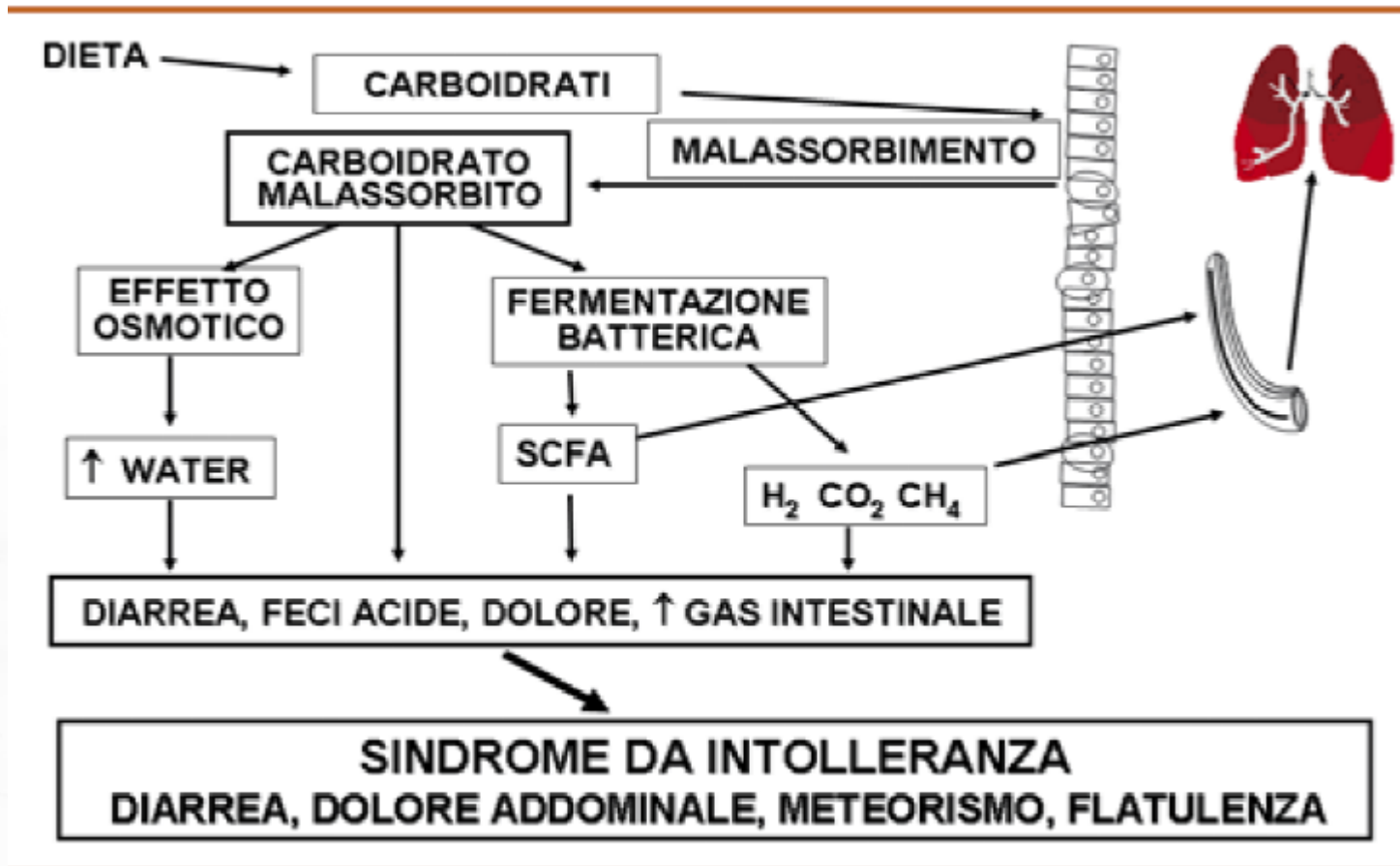
- **fonti “nascoste” di lattosio** (da considerare nei soggetti «ipersensibili»):
 - come **componente di alcuni alimenti**: pane e altri prodotti da forno; cereali per la prima colazione; purea di patate istantanea; margarina; condimenti per insalate, carni; caramelle e altri spuntini; miscele per frittelle, biscotti e torte; surgelati
 - come **additivo** lo si può trovare anche nel prosciutto cotto, nelle salicce e negli insaccati in genere
 - **farmaci**: il lattosio è utilizzato in più del 20% dei farmaci che richiedono ricetta medica e in circa il 6% dei farmaci da banco

Intolleranza al lattosio

- La **quota di lattosio non digerita** e non assorbita dall'intestino tenue raggiunge il colon, un organo non in grado di assorbire gli zuccheri.
- Qui viene fermentato dalla **flora batterica** residente con produzione di acidi grassi a catena corta (butirrato, acetato, propionato), acqua e gas (CO_2 , H_2 , CH_4 , N_2):
 - gli **acidi grassi a catena corta**, fisiologica fonte di energia per le cellule del colon, se presenti in concentrazioni eccessive causano dolore sia per acidificazione del contenuto del viscere sia per effetto irritativo diretto mucosale, che provoca, inoltre, un' accelerazione dell'attività motoria del colon e quindi diarrea (← minore efficienza dei meccanismi di assorbimento dell'acqua)
 - l'eccessivo contenuto fecale in **acqua** è causato anche dalla sua liberazione durante i processi di fermentazione dello zucchero
 - l'eccessiva produzione di **gas** provoca i cosiddetti sintomi "gas-relati", quali il meteorismo, la flatulenza e la distensione addominale che, se eccessiva, può favorire la comparsa del dolore

Intolleranza al lattosio

- La **sintomatologia è dose-dipendente**: maggiore è la quantità di lattosio ingerita, più evidenti sono i sintomi, che possono includere flatulenza, diarrea, gonfiore e dolori addominali.



Intolleranza al lattosio

- Non tutti i soggetti con malassorbimento di lattosio, tuttavia, presentano la sindrome da intolleranza (30-50% degli ipolattasici presentano l'intolleranza).
- I motivi per cui ciò accade sono parzialmente chiari ma sembrano dipendere da:
 - quantità di **lattasi** residua espressa dalle cellule del tenue
 - quantità di **lattosio** introdotta con l'alimentazione
 - **composizione del pasto**, in quanto in grado di influenzare il tempo di svuotamento gastrico. I nutrienti più efficaci nel rallentare lo svuotamento gastrico sono i lipidi, seguiti da proteine, fibre e carboidrati
 - **tempo di transito intestinale**, in quanto in grado di influenzare il tempo di contatto tra lattosio e lattasi. Un'accelerazione del transito riduce la possibilità di contatto tra enzima e substrato impedendo alla lattasi residua di idrolizzare il lattosio
 - **sensibilità viscerale**: soggetti "ipersensibili" (caratterizzati da basse soglie di sensibilità) possono percepire come fastidioso uno stimolo applicato a livello del colon che in soggetti normosensibili risulta asintomatico e quindi possono reagire con disagio agli effetti a livello intestinale di fattori intraluminali.
 - **caratteristiche quali-quantitative della flora batterica** del colon possono svolgere un ruolo importante e condizionare l'entità dei processi fermentativi
 - **fattori psicologici** possono influenzare il livello di percezione dei sintomi

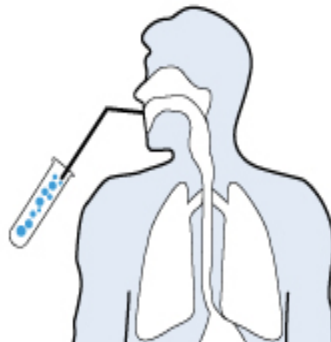
Intolleranza al lattosio

- L'esclusione spontanea dalla dieta del latte e dei suoi derivati comporta un aumentato rischio di sviluppare **carenze nutrizionali**.
- Diventa difficile soddisfare i fabbisogni giornalieri di Ca. Ciò a livello osseo ostacola il raggiungimento di un adeguato **livello di mineralizzazione** nell'età giovanile e favorisce lo sviluppo di **osteoporosi** in epoca perimenopausale, post-menopausale e senile (Matlik L. et al.: Pediatrics 2007; Di Stefano M. et al.: Gastroenterology 2002; Kull M. et al.: Scand. J. Gastroenterol. 2009)
- La percezione da parte del paziente di essere portatore di intolleranza al lattosio si associa ad **ipertensione arteriosa e T2DM** (Nicklas T.A. et al.: Am J Clin Nutr 2011)
- Il consumo abituale di latte e derivati si associa ad una **minore incidenza di carcinoma del colon** (Huncharek M. et al.: Nutr Cancer 2009; Pufulete M.: Nutr Res Rev 2008)

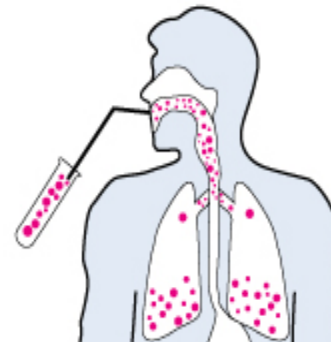
Come si esegue il breath test?

I test del respiro sono sicuri e semplici da eseguire. Bastano 3 passi:

1. Raccogliere l'espirato
(campione - BASE)



2. Assumere il pasto
del test (liquido o
solido)



3. Raccogliere l'espirato
ad intervalli regolari
(campioni - POST)

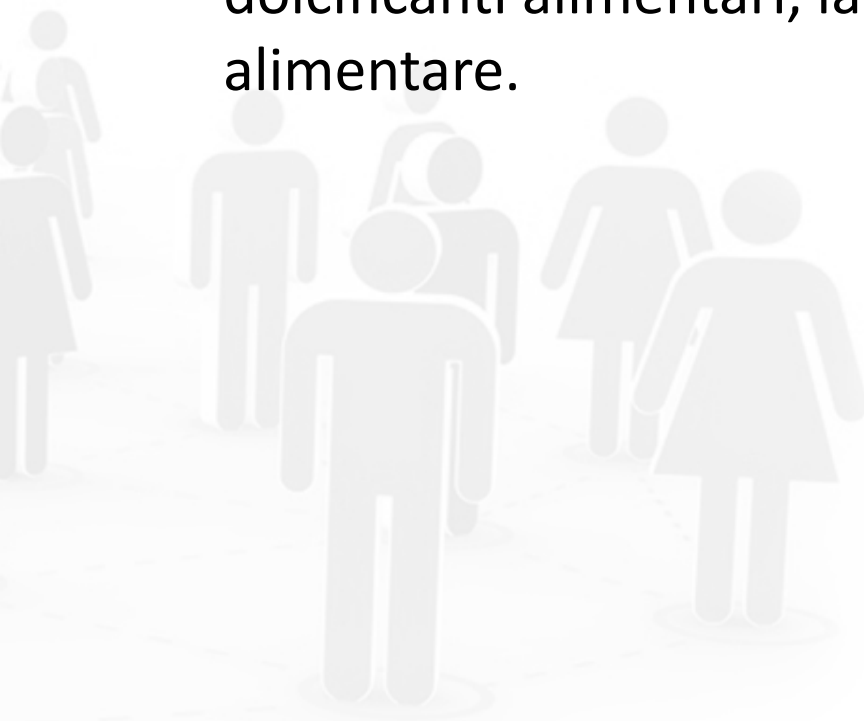


Il principio del test si basa sull'evidenza che se uno zucchero non viene assorbito a livello dell'intestino tenue viene fermentato dalla flora intestinale con la formazione di grosse quantità di **idrogeno**, che in parte viene assorbito nel colon a livello ematico ed una parte di esso sarà eliminata con la respirazione.

Ingestion of usually 50 gm lactose powder

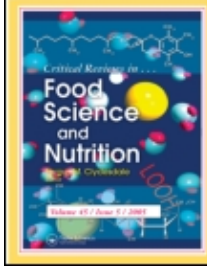
Hydrogen breath test: positive
>20 ppm

- La cascata di eventi indicata per l'intolleranza al lattosio è identica per **qualsiasi forma di zucchero** che non venga assorbita dall'intestino tenue: fruttosio, mannitolo, dolcificanti alimentari, lattulosio, compresa la fibra alimentare.



Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 51:583–592 (2011)
Copyright © 2011 ILSI North America
ISSN: 1040-8398 / 1549-7852 online
DOI: 10.1080/10408398.2011.566646



MARIE E. LATULIPPE¹ and SUZANNE M. SKOOG²

The inability to properly utilize fructose manifests in one of two forms:

- 1) a genetic aberration termed **“hereditary fructose intolerance,”** resulting from a deficiency of the hepatic enzyme aldolase B
- 2) **incomplete fructose absorption** (often referred to as fructose malabsorption), a condition not known to be genetic in which the capacity of the gut to transport fructose across the intestinal epithelium is exceeded (diagnosis through breath testing for hydrogen and/or methane production after consumption of a fructose-containing beverage or food)

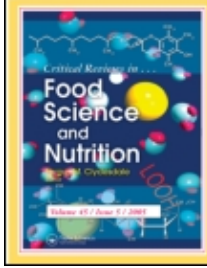
Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 51:583–592 (2011)

Copyright © 2011 ILSI North America

ISSN: 1040-8398 / 1549-7852 online

DOI: 10.1080/10408398.2011.566646



MARIE E. LATULIPPE¹ and SUZANNE M. SKOOG²

- **Incomplete fructose absorption** is now accepted within the gastroenterological community as a consequence of normal physiology in which the absorptive capacity of the gut is exceeded.
- This capacity varies widely within the population for reasons that are yet unknown; however, it has been estimated that up to 50% of the U.S. population (Gibson et al., 2007) is unable to absorb **25 g of pure fructose** as evaluated in clinical studies. In clinical trials, it was shown that up to 80% of healthy controls were unable to absorb a **50 g fructose load** (Braden, 2009).
- The total daily fructose intake of all individuals (ages 1+ years) was estimated to be **49 g at the mean and 87 g at the 95th percentile** (NHANES 1999-2004)
 - Adolescent and young adult (ages 15–22 years) males have the highest total fructose intakes of 75 g at the mean and 121-134 g at the 95th percentile.
 - Older adult males and females (ages 51+ years) have lower total fructose intakes of 41 g and 32 g at the mean and 60 g and 79 g at the 95th percentile, respectively.

The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005–06: main results in terms of food consumption

Catherine Leclercq*, Davide Arcella, Raffaella Piccinelli, Stefania Sette, Cinzia Le Donne and Aida Turrini on behalf of the INRAN-SCAI 2005–06 Study Group†

INRAN, National Research Institute for Food and Nutrition, Via Ardeatina 546, I-00178 Rome, Italy

Food categories	Total population (n 3323)				
	Mean	SD	Median	95th*	99th*
Sugar, fructose, honey and other nutritious sweeteners	16.6	15.0	14.2	43.5	62.7

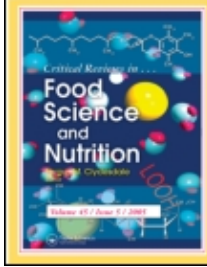
Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 51:583–592 (2011)

Copyright © 2011 ILSI North America

ISSN: 1040-8398 / 1549-7852 online

DOI: 10.1080/10408398.2011.566646



MARIE E. LATULIPPE¹ and SUZANNE M. SKOOG²

Food or Ingredient	Data Source	Measure	g	Total Sugars, g	Total Glucose, g ^a	Total Fructose, g ^b	Net Fructose, g ^c
<i>Sweeteners</i>							
Honey	d	1 tsp	7.0	5.8	2.6	2.9	0.3
Molasses	d	1 tsp	6.7	3.7	1.8	1.8	0.1
Sugar, table	d	1 tsp	4.2	4.2	2.1	2.1	0.0
Sugar, brown	d	1 tsp	4.6	4.5	2.2	2.2	0.0
Syrup, chocolate	g	1 tsp	6.5	3.3	2.0	1.1	0.0
Syrup, corn	g	1 tsp	7.2	5.7	5.7	0.0	0.0
<i>Fruits</i>							
Agave, cooked (Southwestern)	d	—	100	20.9	2.4	18.4	16.0
Apples, raw w/ skin	d	1 med	182	18.9	6.3	12.6	6.3
Bananas	d	1 med	118	14.4	7.3	7.1	0.0
Grapes, red or green	d	1 cup	151	23.4	11.0	12.4	1.4
Oranges, navel	d	1	140	11.9	5.8	6.1	0.4
Pears	d	1 med	178	17.4	5.6	11.8	6.2
Watermelon	d	1 cup diced	152	9.4	3.4	6.0	2.6
<i>Beverages</i>							
Apple juice	d	8 fl oz	248	23.9	8.1	15.8	7.7
Apple, grape, pear juice blend	d	8 fl oz	250	24.9	9.4	15.4	6.0
Cola (sucrose)	g	12 fl oz	369	40.5	20.3	20.3	0.0
Cola-type soft drink (HFCS) ⁱ	g	12 fl oz	369	41.1	18.6	22.5	3.9
Cola-type soft drink (HFCS) ⁱ	d	12 fl oz	369	39.0	16.5	22.5	6.0
Grape juice	d	8 fl oz	253	35.9	17.3	18.7	1.4

Published in final edited form as:

Curr Gastroenterol Rep. 2014 January ; 16(1): 370. doi:10.1007/s11894-013-0370-0.

Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs

Amy Fedewa¹ and Satish S. C. Rao²

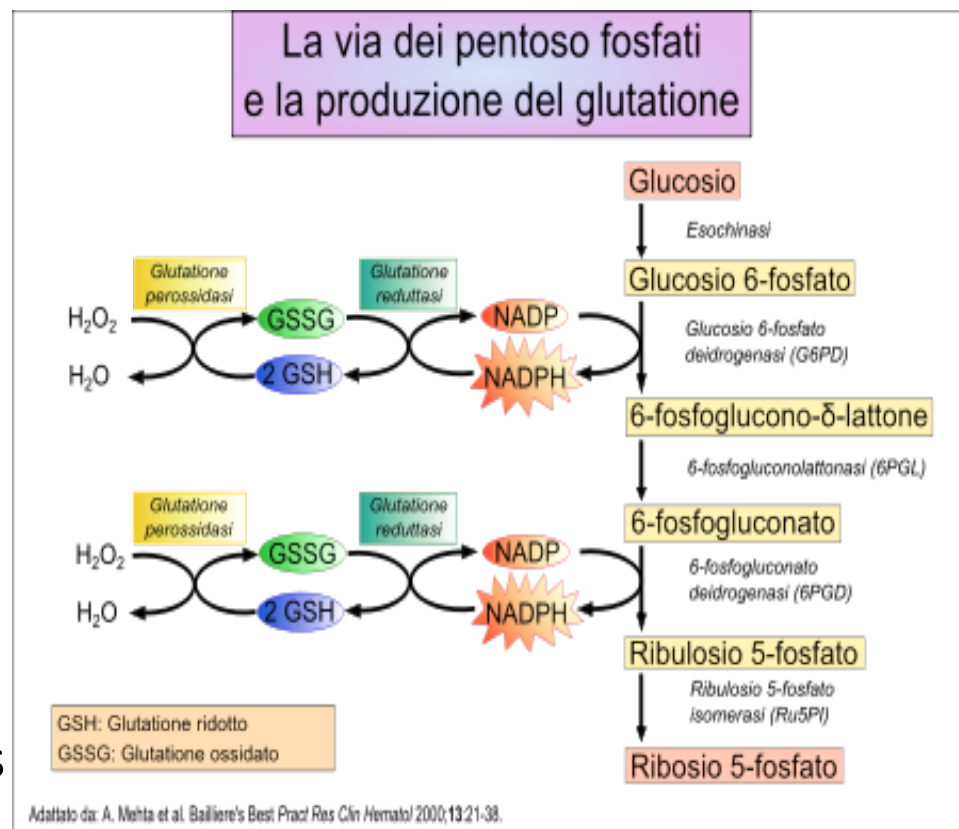
- **FODMAPs** (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) are a group of short-chain carbohydrates which are poorly absorbed in the GI tract.
 - the monosaccharide fructose, the oligosaccharide fructan (short chains of fructose units with a terminal glucose molecule), the disaccharide lactose, polyols are sugar alcohols (sorbitol, lactitol and xylitol)
- FODMAPs if not absorbed (at least 70% of polyols are not absorbed in healthy individuals) are **highly osmotic substances rapidly fermented by bacteria.**
- FODMAPs may induce **GI symptoms** via immune-mediated pathways, luminal distension or through direct action of the FODMAPs themselves

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*



WHO Working Group¹ *Bulletin of the World Health Organization*, 67 (6): 601–611 (1989)

- G6PD catalyses the first step in the hexose monophosphate pathway, converting glucose-6-phosphate to 6-phosphogluconolactone and reducing the cofactor nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADP) to **NADPH**.
- In the red cell this pathway is the only source of NADPH, which is necessary to **protect the cell and its Hb from oxidation** in view of their role in O₂ transport.
- The -SH groups of several enzymes and of the f3-chain of Hb are particularly vulnerable to oxidation.



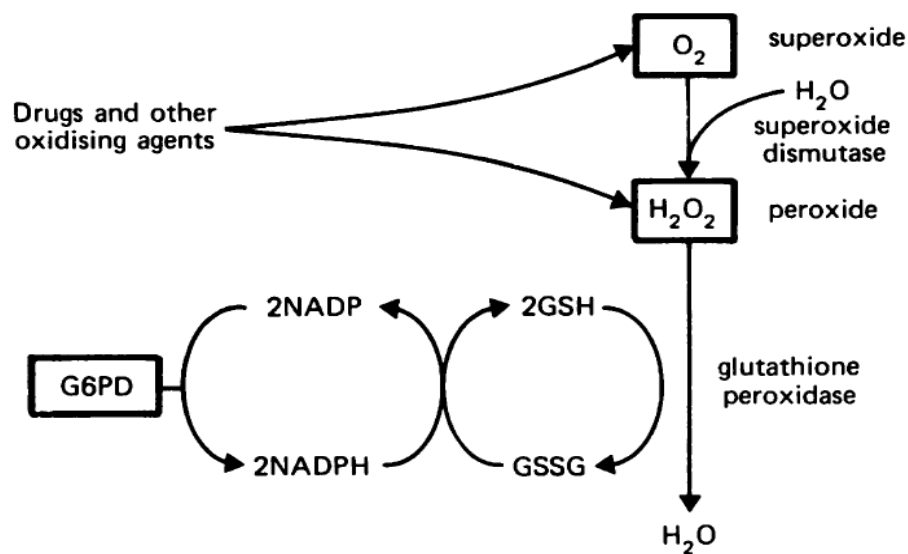
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*



WHO Working Group¹ *Bulletin of the World Health Organization*, 67 (6): 601–611 (1989)

- Protection against oxidation is mediated by **glutathione** which is actively synthesized and is present in high concentration in red cells, almost entirely in the reduced form (GSH).
- GSH can restore oxidized -SH groups, and reacts with peroxides via glutathione peroxidase, becoming itself oxidized in the process.
- **NADPH is required for regeneration of GSH** by the enzyme glutathione reductase.

Fig. 1. **G6PD generates the NADPH which protects the red cell against peroxides and superoxides generated by oxidative stresses.**



Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*

WHO Working Group¹ *Bulletin of the World Health Organization*, 67 (6): 601–611 (1989)



- **Favism** is used to describe the occurrence of an acute haemolytic reaction in a G6PD-deficient individual following the ingestion of broad beans (*Vicia faba*).
- The mechanism of red cell destruction during the haemolytic crisis is still poorly understood, but it is clear that **oxidative damage** leads to denaturation and precipitation of haemoglobin to form Heinz bodies, which cause the red cells to become trapped in the spleen, where they are destroyed.
- **Acute haemolysis** begins within one or two days of the administration of the drug. The reaction may vary from transient mild anaemia to rapidly progressing anaemia with back and abdominal pain, jaundice and haemoglobinuria, and transient splenomegaly. Heinz bodies are found in the red cells in the peripheral blood.

Favismo

- Il favismo è una malattia già conosciuta in tempi molto antichi, tanto è vero che in un aforisma di Ippocrate si raccomandava di evitare le fave e già un secolo prima, presso la scuola di Pitagora, veniva addirittura sconsigliato di attraversare i campi di fave.
- La possibilità che si scateni una crisi emolitica dopo il contatto con le piante di **fave** o l'inalazione del polline è molto controversa, ma l'ingestione delle fave è certamente una causa di emolisi acuta, tradizionalmente denominata favismo ittero-emoglobinurico.
- **Il deficit di G6PD è una causa necessaria ma non sufficiente** delle crisi fabiche poiché non tutti gli individui carenti vanno incontro a crisi emolitiche, probabilmente solo il 25-30% dei casi. D'altra parte uno stesso individuo può dimostrare una **sensibilità alle fave** molto variabile in epoche diverse della sua vita.

Favismo

- Il **meccanismo di emolisi** non è completamente conosciuto anche se sono stati individuati diversi componenti delle fave con potenziale azione tossica, la vicina, la convicina, l'ascorbato e la L-DOPA. Le sostanze più dannose sono la vicina e la convicina, i glucosidi della pirimidina, che nell'intestino, mediante la α -glucosidasi, vengono trasformati nei rispettivi agliconi, la divicina e l'isouramile.
- Questi composti vanno incontro ad autossidazione e formano **radicali liberi che a loro volta provocano la produzione di specie attive dell'ossigeno e l'ossidazione del GSH.**
- Tra i **fattori che determinano l'insorgere di una crisi fabica** vi sono la quantità di fave ingerite in rapporto alla massa corporea (che probabilmente spiega l'elevata frequenza di favismo nei bambini), il trattamento delle fave (quelle fresche sono più dannose di quelle cotte, surgelate o in scatola), il livello di maturazione delle fave (quelle poco mature contengono livelli più elevati di glucosidi).
- LUZZATTO L. 1995. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and thi pentose phosphate pathway. In: Blood principles and practice 01 hematology. R.L. Handin, S.E. Lux & T.P. Stossel (Eds). J.B. Lippincott, Philadelphia. p.1897-1923.
- LUZZATTO L. 1998. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan and Osld's hematology olinlancy and childhood. D.G. Nathan & S.H. Orkin (Eds). W.B. Saunders, Philadelphia. p. 704-726.
- BEUTLER, E. 1994. G6PD deficiency. Blood 74: 3613-3636
- BEUTLER, E. 1995. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other enzyme abnormalities. In: Williams Hematology. Beutler . E., Lichtman, M.A., Coller, B.S., and Kipp, T.J. (Eds). Mc Graw Hill Inc: New York. p. 564-581.

Diagnosi

- La **diagnosi** di intolleranza alimentare deve prevedere l'utilizzo di test specifici e validati secondo protocolli ben definiti (breath-test, Ab specifici per la celiachia + biopsia del tenue, ...)
- Oggi esistono anche dei **“test alternativi”** (per esempio il test citotossico) per diagnosticare le intolleranze alimentari, ma sono privi di attendibilità scientifica e non hanno dimostrato efficacia clinica.

Test cosiddetti «alternativi» per la diagnosi di intolleranze alimentari

- I cosiddetti test per l'intolleranza alimentare non hanno alcuna base scientifica: ne è stata infatti testata senza successo la **riproducibilità** dei risultati in uno stesso soggetto.
- **Non c'è correlazione tra i risultati dei test e l'esperienza clinica del paziente**, che non ha in genere osservato reazioni introducendo gli alimenti risultati "positivi" e, a volte non li ha mai neppure assaggiati.
- Sono **test costosi** e le **diete incongrue** che vengono prescritte sulla base dei risultati del test possono avere effetti dannosi.
- La ricerca di **anticorpi IgG e IgG4** verso gli alimenti è oggi molto pubblicizzata. Il test viene effettuato anche in numerosi laboratori pubblici. Le frequenti positività riscontrate si limitano a segnalare quali alimenti vengono più frequentemente assunti dal paziente, senza relazione con allergie o intolleranze. In pratica, quando il cibo attraversa il tubo digerente, viene riconosciuto dall'organismo e "schedato" con la produzione di questi particolari anticorpi, riscontrabili in una vasta percentuale della popolazione, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi con alimenti.

Test cosiddetti «alternativi» per la diagnosi di intolleranze alimentari

- Kinesiologia applicata (DRIA test e simili);
- Test di citotossicità (Citotoxic test, test di Bryan, ecc.);
- Test EAV (elettroagopuntura secondo Voll, Vega test, Sarm test, Biostrength test e loro varianti);
- Test di provocazione/neutralizzazione, Test di provocazione/ neutralizzazione sublinguale;
- Biorisonanza, Analisi del capello, Mineralogramma;
- Pulse test, Test del riflesso cardiaco-auricolare;
- Test Melisa, Iridologia,
-
- Inutile è anche la ricerca di anticorpi della classe IgG o IgG4 specifici per alimenti.

Alternative allergy tests

- Alternative allergy tests have **no medical evidence** behind them - that is, they cannot be relied upon to give any accurate results.
- At best, these tests are a **waste of money** and are of no help in diagnosis.
- At worst they are **dangerous** - either by failing to pick up a significant allergy or by over-diagnosing multiple allergies.
- These tests tend to suggest **long lists of foods** that could be avoided unnecessarily.
- This can lead to the **exclusion of multiple foods** from the diet. Whilst this might be unhealthy for an adult, it can be positively harmful in a child or an adult with complex medical health needs. An extremely restricted diet can lead to severe nutritional deficiencies and eventually to malnutrition.

Conclusioni

La *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, distingue tra reazioni tossiche e non tossiche. Le **reazioni non tossiche** dipendono dalla suscettibilità dell'individuo e si suddividono in allergie e **intolleranze**.

Le **allergie alimentari**, a differenza delle intolleranze, sono caratterizzate da risposte cliniche ad un determinato alimento basate su una **reazione immunologica anormale**.

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari: **farmacologiche** (reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi), da **additivi aggiunti agli alimenti** (non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia), **enzimatiche** (incapacità di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo)

Le **reazioni avverse al cibo** costituiscono una delle aree più controverse della medicina: **non sono sempre chiari i meccanismi che ne stanno alla base e c'è ancora molta incertezza sulla sintomatologia clinica, sulla diagnosi e sui test che vengono utilizzati per effettuarla.**



**«Grande è la
confusione
sotto il cielo.
Quindi, la
situazione è
eccellente»**

Mao Tse-tung