

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Corso di Dottorato Scienze della Nutrizione XXXII ciclo

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità



TESI DI DOTTORATO DI RICERCA VARIAZIONI DELLA SPESA ENERGETICA BASALE IN SOGGETTI ALLERGICI PRIMA E DURANTE TRATTAMENTO

Dottorando: Dott.ssa Ludovica Leone

Tutor: Prof. Carlo Virginio Agostoni

Coordinatore del Dottorato: Prof. Luciano Pinotti

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
ALLERGIE ALIMENTARI	3
<i>Epidemiologia</i>	<i>4</i>
<i>Classificazione Allergeni alimentari</i>	<i>6</i>
<i>Manifestazioni cliniche.....</i>	<i>11</i>
<i>Diagnosi.....</i>	<i>13</i>
<i>Trattamento dietetico.....</i>	<i>15</i>
<i>Stato nutrizionale del paziente con allergia alimentare.....</i>	<i>16</i>
INDICI BIOCHIMICI.....	20
<i>Albumina.....</i>	<i>21</i>
<i>Prealbumina.....</i>	<i>22</i>
<i>Trasferrina.....</i>	<i>22</i>
FABBISOGNI ENERGETICI.....	23
<i>La calorimetria indiretta.....</i>	<i>24</i>
<i>Quoziente respiratorio.....</i>	<i>24</i>
SCOPI.....	27
MATERIALI E METODI.....	27
<i>Pazienti.....</i>	<i>27</i>
<i>Protocollo dello studio.....</i>	<i>28</i>
<i>Materiali e metodi.....</i>	<i>28</i>
<i>Analisi statistiche.....</i>	<i>30</i>
RISULTATI.....	32
DISCUSSIONE.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	37
TABELLE.....	44
FIGURE.....	56

INTRODUZIONE

ALLERGIA ALIMENTARE

L'allergia, in generale, viene definita come una reazione di ipersensibilità che ha alla base un meccanismo immunologico provato o fortemente sospettato (1-5).

Le allergie ed intolleranze alimentari sono meglio definite come reazioni avverse agli alimenti, ovvero manifestazioni cliniche indesiderate ed impreviste relative all'assunzione di un dato alimento.

Le reazioni avverse agli alimenti (figura 1) possono essere classificate in:

- Tossiche: contaminazione batterica (es. sindrome sgombroide), contaminazione da tossine, contaminazione da sostanze chimiche di sintesi.
- Non tossiche (da ipersensibilità): - reazioni immunomEDIATE
- IgE mediate (allergie alimentari);
- miste (IgE /cellulo mediate) es. gastroenteropatie eosinofile;
- non IgE mediate (enterocolite da proteine alimentari, celiachia, sindrome sistemica da nichel); reazioni non immunomEDIATE (intolleranze alimentari).

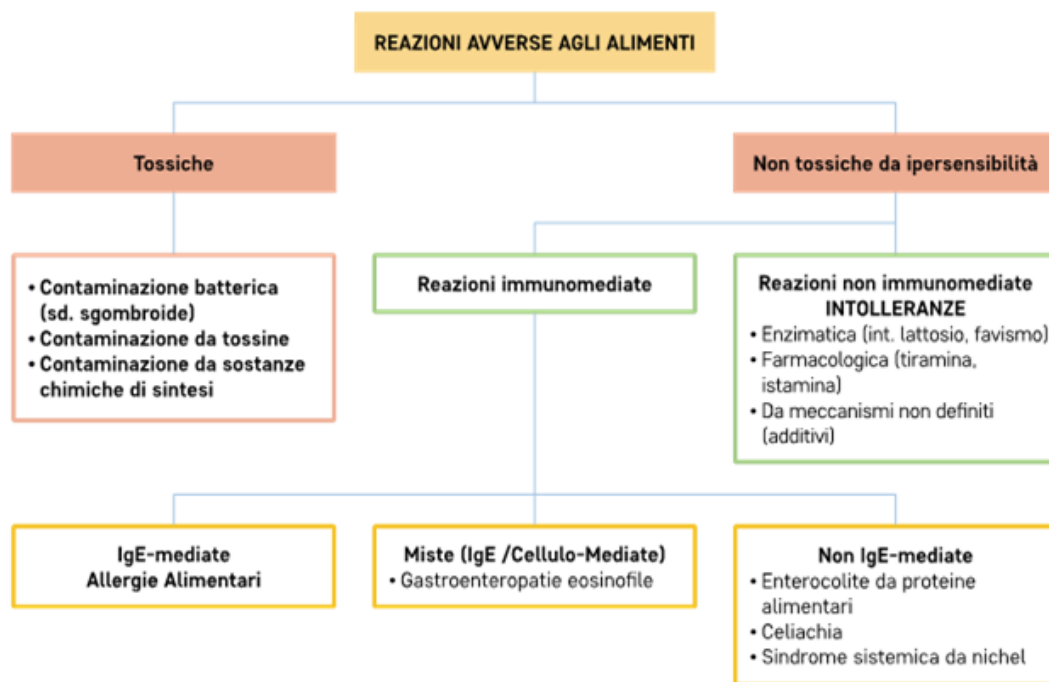


Figura 1 - Schema di classificazione delle reazioni avverse agli alimenti basato sui meccanismi patologici che le determinano EEACI (Modificato da Boyce J.A. et al, 2010)

Le allergie alimentari sono definite come reazioni avverse derivanti da una specifica risposta immunitaria riproducibile alla riesposizione ad un determinato alimento (6-8).

Le allergie alimentari includono:

- ✓ reazioni IgE-mediate o reazioni di ipersensibilità immediata (*reazioni di tipo I secondo Gell e Coombs*);
- ✓ reazioni non IgE-mediate o reazioni di ipersensibilità ritardata (*reazioni di tipo IV secondo Gell e Coombs*);
- ✓ reazioni miste, IgE- e non IgE-mediate.

I diversi meccanismi immunologici alla base delle allergie alimentari (AA) determinano un polimorfismo clinico: infatti, le allergie IgE-mediate sono tipicamente ad esordio acuto dopo il challenge con l'alimento, le reazioni cellulo-mediate, invece, hanno un esordio ritardato; le reazioni miste IgE-mediate/cellulo-mediate, infine, sono ad esordio immediato o ritardato (9,10).

Le reazioni allergiche si manifestano in seguito all'assunzione per via orale dell'alimento verso il quale il soggetto è sensibilizzato, ma possono manifestarsi anche in seguito al contatto cutaneo o all'inalazione dell'odore dell'alimento medesimo (11).

L'allergia IgE mediata (tipo I) è l'unica veramente pericolosa per la vita; essa implica una prima fase di sensibilizzazione, quando l'organismo viene a contatto con l'allergene e non riconoscendolo come appartenente a sé, lo etichetta come non-self e inizia a produrre anticorpi specifici di classe E (IgE). Così, ogni volta che l'organismo entrerà in contatto con l'antigene verso cui è sensibilizzato, si scatenerà rapidamente una reazione allergica che, in casi estremi, può causare anafilassi. È importante ricordare che la sensibilizzazione ad un alimento non vuol dire allergia ed i fattori che determinano concrete manifestazioni cliniche in soggetti sensibilizzati sono complessi e relativi sia al soggetto (ad esempio livello di IgE e reattività d'organo), sia all'allergene (ad esempio digeribilità, labilità e concentrazione) (12,13).

Epidemiologia

Secondo le stime più recenti l'AA interessa il 5% dei bambini di età inferiore a 3 anni e circa il 4% della popolazione adulta. Tuttavia la percezione globale di "allergia alimentare" nella popolazione generale risulta molto più alta, intorno al 20%. L'AA può manifestarsi già in età pediatrica oppure

insorgere in età adulta: nel primo caso spesso regredisce (come ad esempio nel caso di latte e uovo), mentre se comparsa successivamente tende a persistere per tutta la vita. (14).

La prevalenza dell'allergia agli alimenti è aumentata negli ultimi 10-15 anni, sia nei paesi più industrializzati come Australia, Asia, Europa Occidentale e Nord America, sia nei paesi in via di sviluppo. Ad esempio, i tassi di prevalenza di accessi per anafilassi alimentare in Australia sono aumentati del 350% nel decennio 1994-2005.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, è stato recentemente osservato un significativo incremento della prevalenza in questa fascia di età, in generale più interessata rispetto a quella adulta da allergopatie. Le AA "percepiti", tuttavia, non sono sempre reali: i dati di autovalutazione, che riportano un'incidenza compresa tra il 12,4% e il 25%, sarebbero confermati dal Test di Provocazione Orale (TPO) solo nell'1,5-3,5% dei casi. Dal momento che pochi studi epidemiologici hanno utilizzato il *gold standard* diagnostico, ossia il TPO in doppio cieco contro placebo, sono necessarie ulteriori ricerche per una più accurata determinazione della prevalenza e dell'incidenza dell'AA nella popolazione pediatrica.

Parlando di ambito pediatrico è importante ricordare, inoltre, che l'AA rappresenta il primo gradino della marcia allergica e svilupparla entro i primi 24 mesi di vita significa avere la probabilità per i bambini di diventare asmatici intorno ai 7 anni di vita (15).

Recenti studi mostrano che la prevalenza dell'AA presenta una differente distribuzione geografica determinata da differenti abitudini dietetiche, dalle modalità prevalenti di cottura dei cibi, dalle modalità e tempi di svezzamento, dall'esposizione agli aeroallergeni e da fattori genetici (16, 17).

Complessivamente, le AA interessano circa 15 milioni di persone negli USA (18), con una prevalenza complessiva del 3-6%, con picchi del 10% in alcune zone (19). In Europa, di contro, i dati più attendibili sull'epidemiologia delle allergie alimentari derivano dagli studi che hanno preso parte al progetto EuroPrevall (19).

Nel programma EuroPrevall si inserisce la meta-analisi svolta da Rona e collaboratori (20) sulla prevalenza delle allergie all'arachide, all'uovo, al latte vaccino, al pesce e ai molluschi.

In questo lavoro sono stati considerati diversi livelli di evidenza di AA, come "autovalutazioni" (i.e. senza diagnosi) (23 studi), "positività ai test sierici e cutanei" (6 studi), "combinazioni di sintomi e risultati dei test", "positività ai test di provocazione orale" (6 studi), ed è stata inclusa anche una stratificazione per età.

Se si considerano gli studi di allergia a qualsiasi alimento (arachide, uova, latte, pesce, molluschi), dove i casi di poliallergia sono stati considerati come singole osservazioni, i valori di prevalenza complessiva sono (19,20):

- 12% sulla base di autovalutazioni nei bambini;
- 13% sulla base di autovalutazioni negli adulti;
- 3% sulla base di test e storia clinica in tutte le età;
- 3% sulla base di test di provocazione orale in doppio cieco controllati con placebo in tutte le età.

Nella valutazione dell'allergia ad alimenti specifici, la prevalenza di "autovalutazioni", di "sintomi con sensibilizzazione" e di "test di provocazione orale positivi" è risultata essere rispettivamente la seguente: arachide (0,75%, 0,75%, non disponibile), latte (3,5%, 0,6%, 0,9%), uovo (1%, 0,9%, 0,3%), pesce (0,6%, 0,2%, 0,3%) e molluschi (1,1%, 0,6%, non disponibile).

Per alcuni alimenti i valori di prevalenza cambiavano significativamente a seconda della fascia di età considerata. In particolare, nei bambini la prevalenza di autovalutazioni (6-7%) era considerevolmente maggiore rispetto a quella degli adulti (1-2%) (19,20).

In una *systematic-review* inserita nel progetto EuroPrevall è stata analizzata la prevalenza delle allergie agli alimenti vegetali (i.e. frutta, verdure, legumi, noci, frumento, cereali, soia, semi). Le analisi sono state basate anche in questo caso su differenti livelli di evidenza di AA: "autovalutazioni", "risultati dei test" e "test di provocazione orale".

Solo 6 dei 36 studi inclusi nelle analisi sono a supporto dei dati di prevalenza basati sui TPO e da questi ultimi è risultata una prevalenza compresa tra 0,1% e 4,3% per la frutta e la frutta secca, tra 0,1% e 1,4% per le verdure, e <1% per il grano, la soia e il sesamo.

I dati di prevalenza basati sui sintomi segnalati e sui risultati dei test cutanei riportano valori più alti: 0-4,2% per la frutta, 2,7% per le verdure e i legumi, 4,5% per la frutta secca, 1,2% per il grano e 0,6% per la soia (19,21).

Classificazione degli allergeni alimentari

Esistono due classi di allergeni alimentari, la classe 1 e la classe 2.

Gli allergeni di classe 1 rappresentano i sensibilizzatori primari e sono rappresentati da proteine di 10-70 kD stabili al calore, a pH acidi e alla degradazione proteasica (tabella 1) (22).

Tabella 1. Esempi dei principali allergeni alimentari di classe 1

<i>Fonte alimentare</i>	<i>Allergeni</i>
Latte vaccino	Cseine (a, b, k), α -lattoalbumina, β -lattoglobulina, sieralbumina
Uovo di gallina	Ovomucoide, ovoalbumina, ovotransferrina
Arachide	Vicilina, conglutina, glicinina
Soia	Glicinina, proflina, inibitori della tripsina
Pesce	Parvalbumina
Gambero	Tropomiosina
Frutta, verdure	Proteine di trasferimento lipidico (LTPs)

Gli allergeni di classe 2 sono generalmente cross-reattivi con proteine derivate dalle piante (tabella 2).

La cross-reattività risulta comunemente nella sindrome orale allergica o nella sindrome latex-frutta. Questi allergeni sono altamente instabili al calore e difficili da isolare. Non ci sono estratti commerciali standardizzati disponibili a scopo diagnostico per gli allergeni di classe 2 e perciò spesso si utilizzano gli alimenti che li contengono come fonte diretta (22).

Tabella 2. Esempi dei principali allergeni alimentari di classe 2

<i>Fonte alimentare</i>	<i>Allergeni</i>
Latex, avocado, banana, castagna	Glucanasi
Latex, avocado	Chitinasi
Ciliegia, mela, kiwi	Taumatina-simile
Mela, ciliegia, albicocca, pesca, pera, carota, sedano, prezzemolo nocciola	Omologhi della Betv1 della betulla
Latex, sedano, patata, pera, arachide, soia	Omologhi della Betv2 della betulla

Le proteine allergeniche originano da un'ampia varietà di fonti (polline, acari, muffe, prodotti animali, veleni, alimenti e latex) e sono in grado di indurre il sistema immunitario a produrre anticorpi IgE ad alta affinità e/o di scatenare sintomi allergici in individui sensibilizzati. Quando degli anticorpi IgE, originariamente prodotti contro un determinato allergene, si legano o riconoscono una proteina simile presente in un'altra fonte, si verifica un fenomeno di cross-reattività allergica (23).

Tuttavia, non in tutti i casi episodi di cross-reattività danno luogo a manifestazione cliniche: infatti, l'interazione degli anticorpi IgE con proteine omologhe all'allergene primario può scatenare reazioni

allergiche o essere completamente irrilevante per il paziente. Quindi, eliminare a priori il consumo di alimenti che potenzialmente possono dare luogo a fenomeni di cross-reattività è una pratica che può considerarsi a tutti gli effetti errata (23).

L'allergenicità degli antigeni alimentari può essere alterata da particolari condizioni fisiche e chimiche cui gli alimenti vengono sottoposti durante i processi tecnologici. In particolare, il pH acido gastrico è in grado di distruggere la struttura nativa di molti antigeni alimentari e mascherare la loro potenziale allergenicità.

Le terapie farmacologiche che alterano l'acidità gastrica (e.g. terapia anti-ulcera) possono inibire la protezione che l'ambiente gastrico esercita contro alcuni allergeni alimentari (22), ed anche le alte temperature cui gli alimenti vengono sottoposti durante la cottura diminuiscono l'allergenicità degli antigeni in essi contenuti (22).

Tra gli allergeni alimentari responsabili delle principali carenze nutrizionali riscontrate in età pediatrica (24,25) i più comuni sono:

Latte. L'allergia alle proteine del latte (APLV) in età pediatrica è l'AA più frequente, con una prevalenza del 1,9-4,9%.

Questa esordisce quasi sempre nel primo anno di vita, in genere più precocemente nel lattante alimentato con formula, rispetto all'allattato al seno.

L'acquisizione della tolleranza, cioè la remissione di sintomi, si verifica nel 40-50% dei casi entro il primo anno di vita e nell'85-90% dei casi entro il terzo anno di vita.

Lo spettro di manifestazioni cliniche dell'APLV è molto ampio e comprende sintomi gastrointestinali (reflusso gastro esofageo, coliche, stipsi, diarrea, vomito) nel 32-60% dei casi, manifestazioni cutanee (dermatite e meno frequentemente orticaria) nel 5-9% dei casi; meno comuni sono i sintomi respiratori. L'anafilassi si verifica nello 0,8-9% dei casi.

I meccanismi immunologici implicati sono sia di tipo IgE mediato che di tipo cellulo-mediato. Le proteine del latte vaccino sono classificate in caseine e sieroproteine, che costituiscono rispettivamente l'80% e il 20% della frazione proteica totale.

Le proteine del latte più allergizzanti sono le caseine, che rispondono tutte al nome di Bos d 8, la β -lattoglobulina (Bos d 4) e l' α -lattoalbumina (Bos d 5) (26,27).

Le caseine sono stabili a tutti i trattamenti termici a cui il latte vaccino è sottoposto (i.e. pastorizzazione e sterilizzazione). Le sieroproteine, invece, vengono parzialmente denaturate dai trattamenti termici.

Tali molecole presentano un'alta omologia di struttura con proteine contenute nel latte di altri mammiferi, in particolare ovini (capra e pecora). Minore analogia di struttura è invece riscontrabile

nel latte di equini (cavalla e asina) e di cammello; questi latti sono, pertanto, più comunemente tollerati dai pazienti con APLV, sebbene la tolleranza vada comunque verificata caso per caso.

Non è ancora chiaramente definito il grado di tolleranza del latte vaccino contenuto in alimenti cotti al forno ad elevate temperature (oltre 150°) e per lungo tempo (oltre 30 minuti), come ad esempio i prodotti da forno o i dolci. (27). La diagnosi si basa sulla storia clinica, l'eventuale utilizzo di test allergologici (in vivo ed in vitro), la dieta di esclusione ed il TPO, che è il test gold standard.

Il lattante che esegue dieta di esclusione delle proteine del latte vaccino dovrebbe assumere, come alternativa, formule speciali dedicate rappresentate dalle formule a base di proteine di latte vaccino estesamente idrolizzate, formule a base di idrolisati di soia e riso o miscele aminoacidiche.

In caso di lattanti allattati al seno, la madre deve optare per una dieta priva di latte e derivati associata ad adeguata supplementazione di calcio. Il latte di altri mammiferi o bevande a base di soia o riso non rappresentano un'alternativa nutrizionalmente adeguata al latte vaccino (9).

Uova. I principali allergeni delle uova (e.g. ovomucoide, Gal d 1, ovoalbumina, Gal d 2, Ovotransferrina, Gal d 3, lisozima, Gal d 4) sono tutti compresi all'interno dell'albume a eccezione della lievittina (Gal d 5) e della vitellogenina (Gal d 6) (27).

La stabilità delle proteine dell'uovo è elevata e le reazioni cliniche si evidenziano nella maggioranza dei casi sia dopo il consumo di uovo crudo, che dopo il consumo di uovo cotto. Tuttavia, una certa percentuale di soggetti tollera l'uovo molto cotto o l'uovo presente come ingrediente in prodotti da forno, come biscotti e torte (22). Anche per le uova, come per il latte, si osserva una tendenza all'acquisizione della tolleranza nei primi anni di vita. A differenza dei prodotti a base di latte, l'idrolisi enzimatica delle proteine dell'uovo non sempre fornisce risultati soddisfacenti per i soggetti allergici (27).

Cereali. I cereali sono responsabili di due forme di ipersensibilità alimentare, l'allergia al frumento e la malattia celiaca. L'allergia al frumento può realizzarsi per la produzione di IgE specifiche nei confronti di diverse classi di proteine, dalle gliadine all'alfa-amilasi; alcune di queste proteine risultano stabili alla denaturazione termica, quindi ancora pericolose per il soggetto allergico dopo la cottura o i comuni trattamenti tecnologici. E uno degli alimenti più frequentemente causa nell'anafilassi da esercizio fisico (26).

Arachide. L'arachide è spesso responsabile di fenomeni allergici anche gravi come lo shock anafilattico. Dal punto di vista della stabilità, il potenziale allergenico dell'arachide persiste ai comuni trattamenti tecnologici, ovvero tostatura e lavorazione che porta alla produzione di derivati (burro e farina di arachide). Risulterebbe invece tollerato dalla maggior parte dei soggetti allergici l'olio di arachide che è sottoposto a processi di rettifica, in grado di allontanare quasi totalmente la frazione

proteica. Sono noti casi di cross-reattività che si osservano maggiormente con la frutta a guscio (nociola, mandorla, noce brasiliana), piuttosto che con altri legumi (fagioli, carrube, ecc).

Soia. Spesso utilizzata nelle formule destinate all'allattamento dei soggetti allergici al latte vaccino, la soia si è dimostrata a sua volta in grado di indurre sensibilizzazione. È noto che il 10-14% dei soggetti allergici al latte vaccino diventa allergico anche alla soia. Relativamente alla stabilità ai trattamenti tecnologici, la soia come l'arachide mantiene il suo potenziale antigenico, ovvero la capacità di legare le IgE circolanti, anche dopo trattamenti termici a varie temperature e per tempi diversi. L'olio di soia, in cui la rettifica determina l'allontanamento della frazione proteica, risulta tollerato dalla maggioranza dei soggetti allergici. Per quanto riguarda le preparazioni contenenti fitosteroli/stanoli ottenuti a partire dalla soia è piuttosto improbabile che questi prodotti contengano residui di allergene in quantità tali da causare reazioni allergiche severe, nei soggetti allergici alla soia.

Frutta a guscio. I principali frutti a guscio coinvolti nelle reazioni allergiche sono la nociola, la noce, l'anacardo, la noce di Pecan, la noce del Brasile, il pistacchio, la noce di Macadamia, la mandorla. Non tutti questi frutti hanno elevata diffusione nel nostro Paese. Un'AA di comune riscontro nei nostri paesi è l'allergia alla Nociola. In questo caso, come per la Pesca, occorre individuare attentamente il profilo di sensibilizzazione del paziente la Nociola contiene infatti sia Profilina (correlata all'allergia al Nocciolo), ma anche LTP e Storage Protein, non denaturate dai trattamenti termici a cui questi frutti vengono comunemente sottoposti prima della commercializzazione. Tali allergeni possono causare, nel soggetto sensibilizzato, reazioni gravi, fino anche ad anafilassi mortale se non diagnosticati correttamente. Esistono casi documentati di cross-reattività sia tra i diversi frutti a guscio, sia con legumi anche se gli eventi clinici non sempre vanno in parallelo con la co-sensibilizzazione valutata con test in vitro. Vista quindi la variabilità immunologica e clinica di tali manifestazioni, si ribadisce l'importanza di una precisa valutazione allergologica, onde informare adeguatamente il paziente sul livello di rischio, ed evitargli situazioni che potrebbero mettere addirittura a repentaglio la vita stessa.

Pesci. I pesci rappresentano una complessa classe di alimenti, con relazioni filogenetiche molto diversificate. L'allergia al pesce è ben conosciuta e si manifesta sia in età pediatrica che in età adulta. Nonostante il numero molto elevato di pesci inclusi nella dieta mondiale, solo alcuni allergeni di origine ittica sono stati identificati dal punto di vista molecolare; tra questi, quello meglio caratterizzato è la parvalbumina del merluzzo, nota come Allergene M. Anche nel caso del salmone la proteina coinvolta nella sintomatologia allergica è la parvalbumina. L'Allergene M è stabile al calore e alla digestione; un caso di anafilassi è stato registrato in seguito al consumo di patatine fritte

in un olio usato in precedenza per friggere merluzzo. La cross-reattività, pur frequentemente osservata nei test in vitro, trova solo parziale riscontro nella co-sensibilizzazione in vivo.

Crostacei e molluschi. Anche crostacei e molluschi includono un elevato numero di specie, più o meno vicine dal punto di vista filogenetico. Tra le diverse specie sicuramente il gambero è quello più frequentemente responsabile di reazioni cliniche negli adulti. Anche in questo caso solo pochi allergeni sono stati studiati dal punto di vista molecolare e tra questi, la tropomiosina è l'allergene più conosciuto. La tropomiosina è stabile al calore e quindi può determinare reazioni cliniche dopo il consumo di crostacei (e molluschi) sia crudi che cotti. Fenomeni di cross-reattività sono stati osservati non solo tra i diversi crostacei (aragosta, granchio, ecc.) e molluschi (seppie, ecc), ma anche con aracnidi (acari della polvere) ed alcuni insetti (scarafaggi).

Manifestazioni cliniche

Le allergie alimentari possono manifestarsi con sintomi immediati o ritardati. Nel primo caso i sintomi insorgono da pochi minuti a poche ore (in genere, massimo due ore) dall'ingestione dell'alimento offending; nel secondo caso intercorrono almeno due ore (eccezionalmente prima) tra l'ingestione dell'alimento e la comparsa della sintomatologia.

L'espressione clinica può variare sensibilmente da grado lieve fino a forme severe (anafilassi) e coinvolgere più organi (cute, apparati gastrointestinale, respiratorio e cardio-circolatorio) (28,29).

Le reazioni di ipersensibilità immediata si verificano quando i pazienti sviluppano anticorpi IgE allergene-specifici in seguito alla penetrazione di proteine alimentari o peptidi attraverso la cute, la mucosa intestinale o respiratoria (22).

L'antigene viene processato dalle cellule APCs che lo presentano alle cellule T mediante il complesso maggiore di istocompatibilità. L'attivazione del recettore delle cellule T induce queste a interagire con le cellule B, che reagiscono producendo anticorpi IgE allergene-specifici. In seguito al legame delle IgE ai mastociti e ai basofili e a una seconda riesposizione all'antigene, i mediatori dell'infiammazione allergica vengono liberati con conseguente manifestazione clinica della patologia (22).

I sintomi dell'AA possono colpire ogni organo e apparato, con un grado di severità lieve fino a reazioni pericolose per la vita (30). La frequenza relativa delle allergie alimentari varia a seconda del disturbo clinico a cui esse tipicamente si associano (tabella 3).

Tabella 3. Prevalenza di allergia alimentare in specifici disturbi

<i>Disturbi</i>	<i>Prevalenza di allergia alimentare</i>
Anafilassi	35-55%
Sindrome orale allergica	25-75% in pazienti allergici ai pollini
Dermatite atopica	35% nei bambini (rara negli adulti)
Orticaria	20% in acuto (rara in cronico)
Asma	5-6% negli asmatici o in bambini allergici agli alimenti
Rinite cronica	rara

La sintomatologia delle reazioni IgE-mediate si manifesta rapidamente in seguito a esposizione allergenica e può essere di natura sistemica o multi-sistemica (anafilassi). Generalmente le reazioni IgE-mediate sono considerate reazioni acute, tuttavia esse si associano frequentemente con i sintomi cronici caratteristici delle reazioni di fase tardiva. Per esempio, i pazienti con la dermatite atopica e reazioni IgE-mediate da specifici alimenti sviluppano frequentemente problematiche caratteristiche delle reazioni di fase tardiva (22).

Le manifestazioni cutanee più comuni dell'AA sono l'orticaria e l'angioedema. Nei casi di orticaria cronica e angioedema che durano più di 6 settimane, l'AA spesso non è implicata e tali manifestazioni rimangono di natura idiopatica. Solo nel 10% dei casi le manifestazioni orticaroidi si associano alla sensibilizzazione alimentare (22).

I sintomi respiratori e oculari si verificano più comunemente insieme ad altre reazioni sistemiche. Durante i test di provocazione orale con alimenti sono stati osservati casi di congiuntivite, di rinite e di attacchi d'asma. I vapori o i fumi emessi durante la cottura di alcuni alimenti potrebbero indurre reazioni asmatiche, tuttavia casi isolati di asma in pazienti con AA si verificano raramente (22).

I sintomi gastrointestinali, come il mal di gola, secchezza della bocca e della lingua, nausea, vomito, crampi addominali e diarrea, rientrano spesso tra le manifestazioni cliniche di pazienti con AA. La sintomatologia gastrointestinale si manifesta da pochi minuti a 2 ore in seguito all'ingestione dell'alimento, o, occasionalmente, anche oltre le 2 ore (22).

I sintomi cardiovascolari sono la manifestazione clinica più severa e possono includere ipotensione, collasso vascolare e aritmia. I sintomi cardiovascolari raramente si verificano in modo isolato senza il coinvolgimento di altri sistemi d'organo. Eventi fatali sono associati anche fino alla metà dei casi di anafilassi osservati nei reparti di emergenza negli USA (22).

Diagnosi

La diagnosi di AA non è sempre agevole per la complessità delle variabili in gioco e prevede l'attenta valutazione dell'anamnesi personale e familiare, dell'esame clinico del paziente che insieme devono evidenziare un chiaro collegamento tra i sintomi e l'ingestione di un determinato alimento, ed infine con l'interpretazione dei test allergologici. (30).

I test diagnostici standardizzati, in vivo e in vitro, sono finalizzati all'individuazione dell'allergene alimentare responsabile. Anche l'interpretazione dei comuni test in vitro, ovvero del dosaggio delle IgE specifiche verso estratti alimentari, richiede un'attenta valutazione clinica e anamnestica al fine di quantificare la rilevanza clinica della eventuale positività riscontrata. Solo dopo che è stata effettuata una diagnosi certa di AA è opportuno escludere dalla dieta uno o più alimenti (30).

Il prick test è un test di I livello per la diagnosi di allergie alimentari è un test sensibile e specifico, relativamente semplice nella sua esecuzione, di basso costo ed a lettura immediata; si effettua utilizzando estratti allergenici purificati del commercio (prick test) oppure con alimenti freschi, in particolare del mondo vegetale (prick by prick). Quest'ultima metodica consente di testare alimenti che, individualmente, sono considerati possibile causa di disturbi e che non sono disponibili in commercio come estratti, ma anche per poter testare molecole altrimenti alterate dalle procedure di estrazione.

Dopo aver disinfettato la cute, si segnano i punti in corrispondenza dei quali si applica l'estratto allergenico con una penna demografica, includendo sempre un controllo positivo (istamina) e uno negativo (soluzione fisiologica). Si applica l'estratto allergenico da testare e si pratica poi una puntura usando delle apposite lancette di plastica. In caso di alimento fresco la lancetta viene prima intinta nell'alimento da testare. Se, dopo circa 15 minuti, il pomfo indotto dall'allergene è maggiore o uguale a 3 mm, il test si considera positivo (30).

La negatività dei test cutanei è particolarmente suggestiva di assenza di reazione IgE mediata, la positività invece può indicare solo sensibilizzazione e non essere causale per i disturbi riferiti. Eventuali trattamenti con antistaminico devono essere sospesi almeno 7 giorni prima del test.

I test sierologici per la ricerca di IgE totali e specifiche con metodi sierologici convenzionali sono test di II livello che possono supportare il sospetto di reazione IgE mediata agli alimenti ma non sono decisivi per l'esclusione di un alimento dalla dieta, né risultano più sensibili o specifici dei test cutanei: si tratta del dosaggio delle IgE totali (nell'adulto da effettuare sempre per una più corretta interpretazione dei valori delle IgE specifiche; nel bambino da valutare caso per caso) (PRIST) e della ricerca delle IgE specifiche mediante ImmunoCap o RAST: anche i test sierologici non sono

diagnostici, in quanto la negatività non esclude allergia e la positività può indicare solo sensibilizzazione. Tali Test devono essere utilizzati come prima indagine in caso di dermatiti estese, trattamento cronico con antistaminico, situazioni che rende i test cutanei non eseguibili. Test di secondo livello con metodiche sierologiche e con molecole ricombinanti sono test che utilizzano le nuove tecnologie in diagnostica molecolare: la Component Resolved Diagnosis. Consente di individuare la risposta IgE mediata verso componenti singoli degli alimenti (singole molecole quali profilina, LTP ed altre), distinguere fra sensibilizzazioni “vere” (a rischio maggiore di reazioni avverse importanti) e co-sensibilizzazioni (sensibilizzazioni verso molecole presenti sia negli aeroallergeni sia negli alimenti- con rischio minore di reazioni importanti, come la sindrome orale allergica) ed indicare quindi il livello di rischio verso reazioni più o meno gravi per il singolo paziente. E' possibile valutare il livello di IgE specifiche verso componenti molecolari con caratteristiche diverse di resistenza al calore, alla digestione peptica ed alla lavorazione industriale ed indirizzare quindi il paziente verso l'esclusione dell'alimento oppure indicare la possibilità di assumerlo con certe precauzioni (cottura, lavorazione industriale, privo della buccia etc.), sempre considerando le correlazioni con i dati clinici. Si sottolinea che non si tratta di test più sensibili dei precedenti, non sono quindi da effettuare in prima istanza nel sospetto di reazione allergica IgE mediata: hanno un ruolo determinante per lo specialista nell'approfondimento delle reattività del singolo paziente e sono fondamentali per indirizzare i comportamenti alimentari.

Un test di terzo livello è il test di scatenamento orale, questo tipo di test si effettua esclusivamente in sede specialistica ospedaliera: si tratta di test in vivo considerato il gold standard della diagnostica allergologica, si effettua in casi dubbi, nei quali cioè la correlazione stretta fra la sintomatologia ed i risultati dei test eseguiti non è concordante o decisiva e nei casi di polisensibilizzazione. Può essere eseguito in singolo cieco (solo il paziente non è a conoscenza dell'alimento proposto) oppure in doppio cieco (l'alimento viene somministrato da una terza persona rispetto al medico ed al paziente) oppure in doppio cieco contro placebo (è inserito anche l'alimento placebo nel test): numerose sono le variabili da considerare quando si intende effettuare tali test ma la prima fondamentale è la sicurezza per il paziente, per questo è necessaria ambientazione idonea e personale esperto (30).

Trattamento dietetico

L'intervento nutrizionale deve essere pianificato in modo da garantire che tutti i nutrienti presenti negli alimenti esclusi siano assunti da fonti alimentari alternative; nel momento in cui viene intrapresa una qualunque dieta di esclusione, anche per un solo alimento o gruppo alimentare, devono essere date corrette indicazioni nutrizionali al fine di assicurare innanzitutto un adeguato apporto calorico, oltre che di macro e di micronutrienti. Un adeguato follow-up è indispensabile al fine di valutare la compliance alla dieta, individuare precocemente i deficit nutrizionali e verificare il raggiungimento dell'avvenuta tolleranza. Sono poche in letteratura le informazioni pratiche relative al management nutrizionale del bambino allergico. (25).

I bambini con AA presentano un deficit di crescita rispetto ai soggetti non affetti da AA (31,32), direttamente proporzionale al numero di alimenti eliminati e alla durata della dieta (33,34). Il deficit di crescita è stato dimostrato già nel corso del primo anno di vita, indipendentemente dal tipo di alimentazione (32) e si osserva anche in bambini allergici con un intake calorico-proteico non differente rispetto ai sani (33). Sebbene i meccanismi eziopatogenetici non siano del tutto chiari, diverse ipotesi sono state chiamate in causa, tra di loro non mutualmente esclusive. Lo stato di infiammazione che caratterizza la malattia allergica potrebbe comportare una ridotta biodisponibilità di nutrienti o una eccessiva perdita degli stessi per aumento della permeabilità intestinale causata da mancata compliance alla dieta o dalla presenza di altre allergie alimentari concomitanti non diagnosticate (35). Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere l'aumento dei fabbisogni, come indirettamente dimostrato dall'effetto degli interventi nutrizionali sul recupero anatomico e funzionale della cute lesa (36). Alcune condizioni allergiche, quali l'esofagite eosinofila e la gastroenterite eosinofila, sono spesso accompagnate da inappetenza e precoce senso di sazietà, che possono comportare un ulteriore ridotto intake nutrizionale, e/o da altri disturbi del comportamento alimentare (37,38). Infine, bambini in dietoterapia possono sviluppare avversione verso alimenti tollerati con restrizione ulteriore della dieta che può significativamente contribuire a un ridotto intake calorico e di nutrienti (39). L'intervento nutrizionale, se correttamente pianificato e adeguatamente monitorato si è dimostrato efficace nel permettere un recupero della crescita (40), che a sua volta sembra correlare in maniera positiva con lo stato di salute in età adulta (41). Numerosi sono i fattori che possono portare a uno scarso accrescimento in bambini affetti da AA:

- Diagnosi ritardata,
- Esordio della malattia in età precoce
- Allergie alimentari multiple
- Malattia in fase attiva

- Infiammazione intestinale persistente (subclinica)
- Eliminazione di più alimenti dalla dieta
- Eliminazione dalla dieta di alimenti ad elevato valore nutrizionale (latte, uova)
- Scarsa compliance al management dietetico (mancata volontà di ampliare la dieta)
- Estrema autolimitazione degli alimenti
- Associazione con malattie atopiche (asma, eczema atopico) o con malattie croniche)

La maggior parte delle AA coinvolgono un numero limitato di alimenti: proteine del latte vaccino, uovo, grano, soia, riso, arachidi, legumi, pomodoro e pesce. Molti di questi alimenti non soltanto sono caratterizzati da un elevato valore nutrizionale, ma sono presenti come ingredienti in numerose preparazioni alimentari. (42).

In diversi studi è emerso che i bambini con AA, in particolare quelli allergici alle proteine del latte vaccino (APLV), sono soggetti a un rischio maggiore di malnutrizione rispetto ai coetanei non allergici (42).

Il latte, l'uovo e la soia sono importanti fonti di proteine e grassi, mentre i cereali sono la principale fonte di carboidrati complessi in una dieta. La sostituzione di questi alimenti, se mal eseguita, aumenta il rischio di carenza di macronutrienti e di un inadeguato intake energetico (42).

L'alterato processo di crescita può essere secondario ai maggiori fabbisogni energetici (e.g nei bambini con eczema severo), al malassorbimento (i.e. diarrea) o, più in generale, al processo infiammatorio in atto causato dall'esposizione più o meno continua agli allergeni (25 ,42, 43).

Eseguire una corretta diagnosi di AA è di fondamentale importanza in quanto è molto frequente l'auto-percezione di un'AA da parte dei genitori.

Se non prescritte in modo corretto, le diete di eliminazione possono risultare carenti o sbilanciate dal punto di vista nutrizionale.

Stato nutrizionale del bambino con allergia alimentare

Lo stato nutrizionale e lo stato di salute sono in relazione biunivoca. Infatti, un'alterazione dello stato nutrizionale può favorire l'insorgenza di malattia, così come una malattia può essere primitivamente responsabile un'alterazione dello stato nutrizionale (44).

Un bambino è in buona salute se cresce nel rispetto del suo potenziale genetico e secondo parametri di normalità, cioè secondo gli standard per età e sesso. La valutazione della crescita di un bambino, quindi, non solo è fondamentale per documentare il suo stato nutrizionale, ma costituisce uno

screening irrinunciabile per eventuali patologie che si manifestano con riduzione della velocità di crescita (45).

Gli obiettivi dell'intervento nutrizionale nel bambino allergico sono essenzialmente tre:

- 1) prevenire le reazioni allergiche,
- 2) assicurare una crescita e uno sviluppo adeguati,
- 3) riconoscere e trattare la malnutrizione.

La valutazione dello stato nutrizionale dei bambini con AA dovrebbe seguire un percorso diagnostico che prevede una serie di fasi successive: anamnesi nutrizionale dettagliata, valutazione della crescita, registrazione dell'intake nutrizionale ed eventuale valutazione di markers nutrizionali, intervento nutrizionale vero e proprio e infine adeguato piano di follow-up. Il primo passo è la raccolta dell'anamnesi nutrizionale, che deve essere mirata a identificare i fattori che possono contribuire al rischio nutrizionale.

La rilevazione degli indici antropometrici rappresenta lo step più importante della valutazione nutrizionale, poiché la crescita è un indicatore sensibile di un adeguato intake calorico e proteico. Nel corso della visita devono essere rilevati peso, lunghezza, circonferenza cranica e l'indice di massa corporea (BMI). I valori devono essere riportati sulle apposite curve di crescita. Per i primi due anni di vita dovrebbero essere utilizzate le curve del WHO per peso per età e lunghezza per età, che rappresentano lo standard di riferimento (46,47). Le curve di crescita WHO sono riportate sia sotto forma di percentili che di z-score: il range di normalità è tra il 2° ed il 98° percentile che corrisponde a - 2 DS e + 2 DS. Per bambini di età > 2 anni dovrebbero essere utilizzate le curve di crescita dei CDC (Centers for Diseases Controls) (48): i limiti di normalità sono compresi tra il 5° e il 95° percentile per il peso e per l'altezza. I bambini il cui peso, lunghezza o altezza siano al di sotto del 5° percentile o attraversino due percentili maggiori nell'arco di un anno sono a rischio nutrizionale e meritano una valutazione nutrizionale. Per bambini di età > 2 anni le curve del BMI permettono di diagnosticare una condizione di magrezza patologica e il rischio di malnutrizione sottostante da indagare (49). Anche se le singole misure di peso, altezza forniscono informazioni utili, un indice più sensibile di crescita è la velocità di crescita ossia l'aumento in altezza per unità di tempo. Il rallentamento della velocità di crescita è l'indicatore più sensibile di rischio nutrizionale e della necessità della valutazione dell'intake nutrizionale (50). Al contrario, l'intervento nutrizionale si riflette in un "catch up" della velocità di crescita, che è l'indicatore più sensibile per monitorarne l'efficacia (51).

Attualmente, il modo migliore di definire la malnutrizione è dato dall'utilizzo degli Z-score delle curve di crescita della WHO, in particolare gli Z-scores di peso-per-altezza e di altezza-per-età. La malnutrizione viene classificata come acuta o cronica (52):

- malnutrizione acuta moderata: $-2 < \text{Z-score P/A} < -3$
- malnutrizione acuta severa: $\text{Z-score P/A} < -3$
- malnutrizione cronica moderata: $-2 < \text{Z-score altezza-per-età} < -3$
- malnutrizione cronica severa: $\text{Z-score altezza-per-età} < -3$

Il diario alimentare dei tre giorni, che consiste nella registrazione scritta della quantità e del tipo di alimenti e bevande assunte dal bambino in tre giorni, di cui 2 giorni feriali e 1 festivo, rappresenta lo strumento più accurato perché fornisce informazioni di tipo quantitativo (53). I risultati ottenuti dal diario nutrizionale devono essere confrontati con gli intake raccomandati (54). Per completare la valutazione nutrizionale, di fronte a un sospetto di malnutrizione, secondo i criteri sopra definiti, è opportuno eseguire alcune indagini di laboratorio, con rilevazione degli indici nutrizionali, con particolare attenzione alle proteine plasmatiche. Il dosaggio delle proteine totali ha un valore limitato, è preferibile invece il dosaggio di proteine plasmatiche con breve emivita, indicatori relativamente più sensibili della sintesi e del catabolismo proteico.

L'intake calorico-proteico necessario dipenderà dallo stato nutrizionale del soggetto alla diagnosi, dal numero di allergie diagnosticate e infine dal tipo di manifestazioni cliniche presenti (31,32,55). L'intake calorico in generale è influenzato dal numero di pasti nel corso della giornata, dal numero di alimenti consumati, dalla densità calorica degli stessi e dalle porzioni. I lattanti possiedono una capacità innata di autoregolazione dell'intake calorico (ad esempio consumano porzioni maggiori rispetto alla media se la frequenza dei pasti è ridotta) (56). Tuttavia, la capacità di auto-regolazione può essere influenzata da fattori, come la palatabilità dell'alimento, che alterano i comportamenti alimentari guidati dal senso di fame (57). D'altra parte è di fondamentale importanza che il bambino allergico assuma un apporto calorico adeguato. Se ciò non avviene, gli aminoacidi liberi vengono ossidati per produrre energia e diventano inutilizzabili ai fini della sintesi proteica (54). Le fonti proteiche di elevato valore biologico includono anche i principali allergeni, inclusi latte, uova, soia, pesce e noci. Per questa ragione, le diete devono essere pianificate in modo da assicurare un adeguato apporto di aminoacidi essenziali attraverso la complementazione di fonti proteiche alternative, quali legumi e vegetali. Particolare attenzione va riservata ai bambini che devono eliminare due o più fonti proteiche animali dalla dieta, per i quali è necessario ricorrere quasi esclusivamente a proteine di

origine vegetale. Queste ultime hanno una biodisponibilità inferiore del 10-20% rispetto alle proteine animali; pertanto dal punto di vista pratico, la raccomandazione sarà quella di aumentare l'intake proteico del 20% dai 2 ai 6 anni e del 15-20% nei bambini oltre i sei anni (58). Nei bambini allergici al latte, si potrà considerare inoltre l'opportunità di proseguire l'assunzione delle formule speciali anche oltre l'anno di vita al fine di aumentare l'apporto proteico, qualora necessario. Le richieste calorico-proteiche del bambino affetto da AA potrebbero essere aumentate nei bambini affetti da forme di dermatite atopica di grado moderato severo e da forme di AA con manifestazioni gastrointestinali. In questi casi, per migliorare lo stato nutrizionale, si dovrebbe fornire al bambino un apporto calorico-proteico maggiore anche rispetto alle raccomandazioni per ottenere un recupero della crescita.

Per quanto riguarda l'intake lipidico può risultare compromesso nei soggetti in dietoterapia, non soltanto in termini di intake totale, ma anche in termini qualitativi. Questo aspetto merita attenta considerazione non soltanto per la conseguente restrizione dell'apporto calorico ma anche per la possibile carenza di acidi grassi essenziali.

Il particolare il profilo plasmatico osservato in bambini allergici in dietoterapia porta a ipotizzare accanto a un ridotto intake anche un consumo di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie omega-3 all'interno della flogosi allergica (59). Nei soggetti allergici, in generale, è raccomandabile l'utilizzo di oli vegetali, in particolare, olio d'oliva per fornire acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi e gli acidi grassi essenziali in adeguata quantità (60). La quantità di oli richiesta è da individualizzare sulla base del numero di alimenti permessi e della quantità giornaliera che viene consumata. Questo approccio permette di assicurare un intake adeguato di acidi grassi essenziali e promuovere così una crescita adeguata (61).

Il range di intake raccomandato per i carboidrati varia tra il 40-60% delle calorie totali giornaliere (62). Cereali, frutta e verdura rappresentano una buona fonte di carboidrati. Il consumo dei carboidrati deve essere enfatizzato anche nel bambino allergico non solo per il contributo nutrizionale, ma anche per l'apporto di fibre. Le forme cotte di frutta e verdura possono non fornire la stessa quantità di nutrienti rispetto alla forma cruda, tuttavia forniscono lo stesso quantitativo di fibra. Nella pratica clinica, per il bambino allergico al grano, è fondamentale assicurare un adeguato intake di carboidrati, indispensabili come fonte energetica per il funzionamento cerebrale, da fonti alternative al fine di prevenire stati di chetosi.

Infine un adeguato follow-up del bambino allergico in dietoterapia è essenziale. La composizione della dieta si modifica con la crescita del bambino e anche i fabbisogni nutrizionali cambiano a

seconda dell'età. La rivalutazione periodica del bambino e dei familiari è necessaria anche per valutare la compliance alla dieta. (45).

INDICI BIOCHIMICI

Gli esami di laboratorio rappresentano lo stadio intermedio (secondo livello) di analisi dello stato nutrizionale. Alcuni degli indici biochimici utilizzati per valutare la funzionalità corporea sono le proteine viscerali (VPs) e gli acidi grassi plasmatici totali (45).

Le VPs (e.g. siero albumina, prealbumina, transferrina) sono un insieme di proteine plasmatiche sintetizzate principalmente a livello epatico e utilizzate come indicatori per valutare lo stato nutrizionale del paziente o la risposta metabolica a un trattamento nutrizionale (63,64).

Le proteine viscerali non sono accumulate a livello epatico e, non appena vengono sintetizzate, vengono rilasciate dagli epatociti nella circolazione. Quando i fabbisogni proteici non sono soddisfatti, le proteine muscolari vengono catabolizzate per favorire la sintesi di proteine funzionali, tra cui rientrano anche le VPs (64).

Le VPs sono considerate dei biomarker dell'anabolismo proteico (45) in quanto, in condizioni di scarso intake calorico-proteico, il loro livello subisce una diminuzione significativa (63). Tuttavia, altre condizioni, come l'infiammazione, l'infezione, l'insufficienza epatica, la malattia cardiaca e lo stato di idratazione, possono influenzare la concentrazione plasmatica delle VPs (65). È necessaria quindi un'attenta interpretazione di questi biomarker per ottenere delle informazioni utili sullo stato nutrizionale del paziente (66).

Tra i fattori che non dipendono dalla dieta, l'infiammazione, o, più accuratamente, i mediatori dell'infiammazione, esercitano gli effetti più significativi sul livello delle proteine viscerali. L'infiammazione altera il normale metabolismo epatico e induce debolezza capillare (63,64).

Le citochine IL-1-simili e IL-6-simili sono i mediatori dell'infiammazione principalmente responsabili dell'aumentata sintesi epatica delle proteine di fase acuta e della diminuzione del livello delle VPs (63). In corso di infezione, infatti, l'incrementata sintesi epatica di proteine di fase acuta (e.g. proteina C reattiva e fibrinogeno) si associa a una contemporanea riduzione della sintesi di albumina, prealbumina e transferrina (45).

L'aumento della debolezza capillare, invece, è mediato dal fattore di necrosi tumorale e dai metaboliti secondari degli eicosanoidi. L'aumento della permeabilità capillare favorirebbe il trasferimento del siero e delle VPs nel compartimento extravascolare (64).

Albumina

L'albumina viene sintetizzata e secreta principalmente a livello epatico. In particolare, la produzione giornaliera epatica di albumina rappresenta circa il 40% dell'attività biosintetica di questo organo (64). I livelli plasmatici dell'albumina sono compresi tra 3,6 e 4,5 g/dL (52).

Le principali funzioni dell'albumina, che rappresenta il 60% del pool proteico plasmatico totale, sono il mantenimento della pressione oncotica e il legame di diverse molecole, come gli acidi grassi, la bilirubina, gli ormoni e i farmaci. L'emivita dell'albumina è lunga ed è di circa 18-20 giorni, per questo non è in grado di riflettere rapide modificazioni dello stato nutrizionale, in particolare a breve termine. Nei casi di grave malnutrizione, ovvero quando anche le riserve proteiche vengono intaccate, viene mobilizzata prima l'albumina presente nel pool extravascolare e, solo in un secondo momento, si vanno a ridurre anche le concentrazioni plasmatiche (45,65).

Il fattore più comune che causa una diminuzione dell'albuminemia è l'infiammazione. Tuttavia, la diminuzione dell'albuminemia non è dovuta tanto al minore tasso di produzione epatica, ma piuttosto alla sindrome dei capillari deboli, sempre frutto del processo infiammatorio. Il livello di albumina, quindi, diminuisce per l'aumentata permeabilità capillare, che permette il suo trasferimento dal comparto vascolare a quello interstiziale (63).

I livelli di albumina plasmatici possono essere influenzati anche da fattori extranutrizionali. L'albumina viene infatti down-regolata durante forti condizioni di stress a cui può essere sottoposto l'organismo (e.g. interventi chirurgici, insufficienza epatica, cardiopatia, danno renale). Quindi l'interpretazione del dosaggio va fatta in combinazione con altri tipi di informazioni (45,66).

Prealbumina

La prealbumina è una proteina non-glicosilata con un'emivita di 1,9 giorni principalmente sintetizzata e catabolizzata a livello epatico ed escreta a livello renale e gastrointestinale (67). La prealbumina è un trasportatore plasmatico dell'ormone tiroideo tiroxina e della proteina leganti il retinolo (68). I livelli plasmatici normali della prealbumina sono compresi tra 17,6 e 36 mg/dL (52).

Diverse caratteristiche rendono la prealbumina un biomarker nutrizionale potenzialmente sensibile. In particolare, il pool corporeo della prealbumina è relativamente piccolo, la sua emivita è breve ed è ricca dell'aminoacido essenziale triptofano (67).

La concentrazione sierica di prealbumina è influenzata da diversi fattori, inclusa una recente assunzione alimentare. La prealbuminemia è risultata diminuita nei pazienti dializzati, ipertiroidei, iperglicemici e con malattia epatica. Tuttavia, il fattore più comune che causa una diminuzione del livello di prealbumina è l'infiammazione che, attraverso determinate citochine (i.e. IL-6, IL-1 e TNF- α), attiva la sintesi epatica di proteine pro-infiammatorie, come la proteina C reattiva (PCR) (67).

La prealbumina potrebbe essere particolarmente utile nell'identificazione dei pazienti a rischio di malnutrizione (e.g. dovuto a una diminuzione dell'intake calorico-proteico), nell'ambito di programmi di screening nutrizionali. La concentrazione di prealbumina riflette recenti intake dietetici piuttosto che lo stato di nutrizione generale del paziente. Quindi, la prealbumina può caratterizzare un paziente a rischio di malnutrizione piuttosto che uno già malnutrito (67).

L'utilizzo della prealbumina nella diagnosi di malnutrizione è invece più controverso, soprattutto a causa della relazione inversa che lega la prealbuminemia alla risposta di fase acuta. Così i pazienti con lesioni multiple e severe infezioni spesso hanno una bassa prealbuminemia e un alto livello sierico di PCR. Quindi, la prealbumina non dovrebbe essere utilizzata né nello screening né nella diagnosi della malnutrizione nei pazienti a elevata componente infiammatoria (67).

Transferrina

La transferrina è una glicoproteina di sintesi epatica con la funzione principale di trasportatore plasmatico di ferro. Essa è localizzata pressoché interamente nello spazio intravascolare e il suo pool (< 0,1 g/kg di peso) e la sua emivita (8-9 giorni) sono inferiori a quelli dell'albumina (68). La transferrina è pertanto un biomarker dell'anabolismo proteico a medio termine con livelli plasmatici compresi tra 200 e 400 mg/dL (45).

La transferrina è meno accurata delle altre proteine plasmatiche per la valutazione dello stato nutrizionale. In particolare, essa può falsamente essere normale in presenza di malnutrizione proteico-calorica con carenza di ferro (68). Infatti, una carenza di ferro, che potrebbe essere frutto di uno squilibrio nutrizionale, aumenta la concentrazione sierica di transferrina (67).

FABBISOGNI ENERGETICI

Il fabbisogno energetico è costituito dall'energia consumata nelle 24 ore necessaria a mantenere in vita l'individuo, comprendente locomozione, assunzione, digestione, assorbimento e metabolizzazione dei nutrienti, e dall'accrescimento (45).

La spesa energetica totale delle 24 ore (*total energy expenditure*: TEE) è data dalla somma di più componenti: dispendio energetico basale (*basal energy expenditure*: BEE), termogenesi ed effetto termico del cibo (*thermic effect of food*: TEF) e dall'energia spesa con l'attività (*activity energy expenditure*: AEE). In età pediatrica, l'energia spesa per l'accrescimento (*growth energy expenditure*: GEE) rappresenta una voce ulteriore del dispendio energetico :

$$TEE = BEE + TEF + AEE + GEE$$

Il dispendio energetico basale, che dipende dalla massa corporea e dalla sua composizione, è la componente più rilevante (45). Il dispendio energetico basale si riferisce a uno stato metabolico standard che si realizza in pazienti svegli a digiuno dalla sera precedente, posti in posizione immobile e supina in un ambiente termoneutro (69).

Spesso, anche se impropriamente, il dispendio energetico basale viene chiamato anche dispendio energetico a riposo (REE). L'REE comprende l'effetto termogenetico degli alimenti e rappresenta la spesa energetica di un individuo che non sta compiendo attività fisica da almeno 30 minuti. Il dispendio energetico a riposo è in genere il 10% più alto rispetto il dispendio energetico basale (69,70).

La stima del dispendio energetico totale, il primo passo per programmare un intervento nutrizionale, spesso inizia dalla misura o dalla stima del dispendio energetico basale o a riposo (REE). L'REE può essere misurato attraverso la calorimetria indiretta ma, più comunemente, è stimato utilizzando le formule predittive (71).

Le 5 formule predittive più comunemente utilizzate per stimare l'REE sono la formula dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la formula di Harris-Benedict, la formula di Schodield, basata sul peso, la formula di Schofield, basata sul peso e l'altezza, e la formula di Oxford. Sebbene queste formule restituiscano delle stime accurate a livello della popolazione, la loro accuratezza diminuisce drasticamente a livello individuale se testate su bambini ospedalizzati. Questa scoperta ha importanti implicazioni nel trattamento e nella prevenzione della malnutrizione ospedaliera (71).

La calorimetria indiretta

La misura del dispendio energetico mediante la calorimetria indiretta è la metodologia raccomandata dalle società internazionali di nutrizione per l'elaborazione di terapie nutrizionali in un gruppo selettivo di pazienti (72).

La calorimetria indiretta misura gli scambi gassosi respiratori, che equivale a determinare la quantità di energia prodotta e di substrati ossidati dal paziente durante la misurazione. In particolare, le grandezze che vengono misurate dallo strumento sono il carico di ossigeno consumato (VO_2) e la produzione ed eliminazione di anidride carbonica (VCO_2) (72).

Nel caso di pazienti che respirano autonomamente, VO_2 e VCO_2 possono essere misurati utilizzando un casco *canopy* connesso a un apparato in grado di veicolare i gas respiratori presso gli analizzatori. Questi ultimi sono rappresentati da sensori paramagnetici o galvanici, che misurano la concentrazione di ossigeno, e da sensori infrarossi non-dispersivi, che misurano la concentrazione di anidride carbonica (72).

I pneumotachimetri sono i dispositivi più comunemente utilizzati per le misurazioni del flusso di gas. La sincronizzazione della misurazione delle concentrazioni dei gas respiratori e del flusso di gas permette una rilevazione di VO_2 e VCO_2 respiro dopo respiro. Durante la durata dell'esame calorimetrico, la media dei valori di VO_2 e VCO_2 viene automaticamente calcolata dallo strumento ogni minuto (72).

La VO_2 e la VCO_2 misurati in litri per minuto possono essere utilizzati per calcolare il dispendio energetico a riposo (REE) attraverso l'equazione di Weir:

$$REE \text{ (kcal/days)} = [(VO_2 * 3,94 + VCO_2 * 1,11) - 2.17 * N_2 \text{ urinario in g/die}] * 1440$$

L'azoto è presente nelle urine all'interno della molecola di urea, che rappresenta il prodotto del metabolismo proteico. Se questa componente viene eliminata, trascurando così gli effetti sull'REE del metabolismo delle proteine, si commette un errore minimale (72).

Affinché le misurazioni in vivo di VO_2 e VCO_2 possano riflettere il consumo di ossigeno dell'intero corpo e la produzione metabolica di anidride carbonica a livello cellulare, il paziente non deve essere soggetto a variazioni metaboliche significative o a cambiamenti di ventilazione repentini. Devono trascorrere almeno 30 minuti da ciascun cambiamento di ventilazione per permettere l'instaurarsi di un nuovo equilibrio dei valori di VO_2 e VCO_2 . Questo consente che il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica a livello cellulare e a livello del sito di misurazione dello strumento siano in equilibrio (72).

Lo *steady state* è la fase in cui, durante l'esame calorimetrico, viene raggiunto il suddetto equilibrio. Lo *steady state* viene definito come un periodo di almeno 5 minuti in cui i valori di VO_2 e VCO_2 variano meno del 10% tra loro. La condizione di *steady state* è un prerequisito essenziale per l'interpretazione realistica del risultato calorimetrico, specialmente quando il dispendio energetico delle 24 ore viene estrapolato da un test di breve durata (72).

Quoziente respiratorio

Il quoziente respiratorio (RQ) è il rapporto tra VO_2 e VCO_2 . RQ varia tra 0,67 e 1,3 e i valori al di fuori di questo intervallo indicano potenziali errori dovuti alla perdita di gas dal circuito (i.e. mancata cattura di una frazione dell'anidride carbonica espirata), a cambiamenti della ventilazione o a una debole condizione di *steady state* (72).

Il quoziente respiratorio riflette la sommatoria delle reazioni stechiometriche delle vie metaboliche principalmente attivate durante la misurazione calorimetrica. Per esempio, nella β -ossidazione, per ossidare un acido grasso, vengono prodotte 16 molecole di anidride carbonica e consumate 23 molecole di ossigeno. Così, un RQ di 0,7 ($16O_2/23CO_2$) rifletterebbe l'attivazione esclusiva del metabolismo lipidico. Analogamente, un RQ di 0,8 indica l'utilizzo a scopo energetico delle proteine, mentre un RQ di 1 rappresenta l'attivazione esclusiva del metabolismo glucidico (Figura 2) (69,71).

<p>■ Carbohydrate (glucose) oxidation: via aerobic glycolysis and citric acid cycle</p>	
$C_6H_{12}O_6 + 6 O_2 \rightarrow$	$6 CO_2 + 6 H_2O + 36 \text{ ATP (657 kcal)}$
$RQ = 6 CO_2 / 6 O_2 = 1.0$	
<p>■ Protein (washed meat) oxidation: via transamination, gluconeogenesis, glycolysis, and citric acid cycle</p>	
$C_{100}H_{159}N_{26}O_{32}S_{0.7} + 105.3 O_2 \rightarrow$	$13 CON_2H_4 \text{ (urea)} + 87 CO_2 + 52.8 H_2O + 0.7 H_2SO_4 + 271 \text{ ATP (4,948 kcal)}$
$RQ = 87 CO_2 / 105.3 O_2 = 0.83$	
<p>■ Fat (triglyceride) oxidation: via β oxidation and citric acid cycle</p>	
$C_{55}H_{102}O_6 + 77.5 O_2 \rightarrow$	$55 CO_2 + 51 H_2O + 429 \text{ ATP (7,833 kcal)}$
$RQ = 55 CO_2 / 77.5 O_2 = 0.71$	
<p>■ Lipogenesis from glucose</p>	
$13.5 C_6H_{12}O_6 + 3 O_2 \rightarrow$	$C_{55}H_{104}O_6 + 26 CO_2 + 29 H_2O$
$RQ = 26 CO_2 / 3 O_2 = 8.67$	
<p>■ Ketogenesis</p>	
$0.716 \text{ fat} + 0.437 \text{ L } O_2 \rightarrow$	$1 \text{ g ketones} + 0.111 \text{ L } CO_2 + 0.129 \text{ g } H_2O + 2.039 \text{ kcal}$
$RQ = 0.111 \text{ L } CO_2 / 0.437 \text{ L } O_2 = 0.25$	

Figura 2. *Quoziente respiratorio (RQ) derivato dall'ossidazione di carboidrati, proteine e dei grassi e dalla lipogenesi e dalla chetogenesi (Porter & Cohen 1996). ATP: adenosina trifosfato.*

Nelle condizioni standard in cui l'RQ viene eseguito e nel caso di un soggetto in salute si dovrebbe ottenere un RQ compreso tra 0,82 e 0,84, che è frutto di un utilizzo metabolico bilanciato di carboidrati, lipidi e proteine. Nei pazienti critici l'RQ complessivo può essere 1 o più alto a causa di un' aumentata attivazione della lipogenesi. Questo si verifica molto spesso quando il paziente è in uno stato di malnutrizione per eccesso. I pathways chetogenici generano invece un RQ più basso rispetto ai pathways ossidativi, tuttavia essi hanno generalmente un effetto minimo sull'RQ, a meno che non siano così significativi da innescare la chetonuria (69).

SCOPI

L'obiettivo di questo studio è valutare lo stato nutrizionale e antropometrico del bambino con AA e stimare l'appropriatezza dell'utilizzo delle formule predittive per il calcolo del metabolismo basale a riposo rispetto al dato misurato tramite la calorimetria indiretta, metodo considerato gold standard, per un approccio globale al paziente pediatrico con patologia allergica, in consistenza con il concetto di nutrizione di precisione.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Lo studio prevedeva un sample size di 50 soggetti di età inferiore a 3 anni con diagnosi accertata di AA, e controlli sani arruolati in occasione di controlli clinici di routine.

I soggetti di controllo rispondono agli stessi criteri di inclusione/esclusione ad eccezione del fatto che non presentano allergie alimentari. Nessuno dei soggetti inclusi nel gruppo di controllo aveva una storia clinica di malattia cronica e nessuno di essi era sottoposto a una terapia farmacologica.

Criteri di inclusione:

- età < 3 anni;
- bambini di etnia caucasica di sesso maschile e femminile;
- diagnosi accertata di allergia alimentare;

Criteri di esclusione:

- pazienti di età >3 anni;
- soggetti affetti da patologie croniche quali: fibrosi cistica e/o altre patologie di tipo genetico/metabolico, immunodeficienze, patologie gastrointestinali croniche (malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, Morbo di Hirschprung, pseudo-ostruzione cronica idiopatica, malformazioni, intestino corto congenito o post-chirurgico).

Protocollo dello studio

Una volta effettuata la diagnosi di AA e soddisfatti i criteri di inclusione ed esclusione, veniva illustrato lo scopo e le modalità dello studio ai genitori/tutori del bambino e ottenuto il consenso informato, prima dell'avvio di qualsiasi procedura relativa alla ricerca.

Per ogni bambino sono stati effettuati:

- raccolta dei dati anamnestici;
- valutazione antropometrica attraverso la misurazione di peso, lunghezza/altezza, BMI, relativi percentili e Z-scores;
- analisi di un diario alimentare di 3 giorni per valutare le abitudini alimentari e calcolare l'input calorico giornaliero;
- valutazione del dispendio energetico basale attraverso la calorimetria indiretta (Vmax 29) in modo da poter formulare consigli nutrizionali personalizzati e bilanciati per sesso ed età;
- prelievo di sangue da vena periferica per il dosaggio di marker di anabolismo muscolare (albumina, transferrina, prealbumina);
- predisposta e compilata una cartella clinica specifica che permetteva di raccogliere in maniera sistematica le caratteristiche demografiche, cliniche, nutrizionali durante tutta la durata dello studio.

Materiali e Metodi

La diagnosi di AA è stata effettuata tramite la storia clinica, l'esame obiettivo e la positività ai test allergologici: Skin Prick Test o test di radio-allergo-assorbimento (RAST).

Durante la prima visita allergologica (T0) veniva raccolta un'attenta anamnesi ed effettuata una valutazione clinico-auxologica comprendente età, peso, altezza, rapporto peso/altezza, indice di massa corporea (BMI), Z-scores, esame obiettivo e una descrizione dei sintomi da riferire ad AA. Gli indici antropometrici per età (*altezza-per-età*, *peso-per-età*, *BMI-per età*) e pondero-staturali (*peso-per-lunghezza/altezza*) espressi come Z-scores sono stati utilizzati per definire lo stato di

malnutrizione. Gli Z-scores sono stati ottenuti attraverso l'utilizzo del programma "WHO Anthro" versione 3.2.2.

La valutazione dello stato di nutrizione è stata eseguita attraverso il diario alimentare di 3 giorni, gli indici biochimici e la calorimetria indiretta.

Il diario alimentare di 3 giorni è stato utilizzato per una valutazione qualitativa e quantitativa dell'apporto calorico e di nutrienti, veniva utilizzato un'apposita scheda che permetteva la registrazione dei singoli alimenti consumati da parte dei pazienti (Figura 3). Per ciascun diario alimentare veniva sistematicamente effettuata la scomposizione bromatologica degli alimenti, ottenendo così il reale intake di energia e macronutrienti. I risultati della valutazione del diario alimentare di ciascun paziente venivano registrati sistematicamente su un'apposita tabella Excel. La scomposizione bromatologica degli alimenti riportati nei diari alimentari è stata effettuata attraverso l'utilizzo delle tabelle di composizione degli alimenti del CREA (Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria) disponibili in rete.

Gli intake calorici e di macronutrienti dei bambini allergici sono poi stati paragonati alla popolazione pediatrica sana di riferimento della stessa fascia di età (Tabelle 4,5,6,7 e 8).

Gli indici biochimici (albumina, prealbumina, transferrina) sono stati utilizzati per valutare la funzionalità corporea. Per la valutazione degli indici biochimici sono stati utilizzati i valori di riferimento della popolazione pediatrica sana (Tabelle 9 e 10).

Infine, dopo aver ottenuto il consenso del genitore, si sottoponeva il bambino all'esame di calorimetria indiretta (Vmax ® 29 Encore). La misura calorimetrica è stata effettuata secondo le condizioni standard indicate in letteratura (69). Durante l'esame, che prevedeva una durata di 30 minuti, i pazienti erano svegli e a digiuno dalla sera precedente, posti in posizione immobile e supina in un ambiente termoneutro. Dato che i pazienti erano tutti in grado di respirare autonomamente, l'esame è stato eseguito attraverso l'utilizzo di un casco *canopy* che veniva posto sopra il paziente. Il referto della calorimetria indiretta veniva allegato insieme a quello delle analisi ematiche e allergologico di ciascun paziente.

Attraverso l'utilizzo della calorimetria indiretta, è stato misurato il metabolismo energetico a riposo (REE) e il quoziente respiratorio (RQ) e calcolato il dispendio energetico totale (TEE) di ciascun paziente.

Nei pazienti con età compresa tra 1 e 12 mesi, la TEE è stata ottenuta sommando alla misura di REE, ottenuta con la calorimetria indiretta, la quota energetica dovuta alla termogenesi degli alimenti (10% REE) e alla crescita (Tabelle 9 e 10).

Nei pazienti con età maggiore a 12 mesi, la REE, dopo essere stata addizionata alla quota energetica dovuta alla termogenesi, è stata moltiplicata per il LAF mediano per fascia di età di riferimento (73). Successivamente, il dispendio energetico è stato addizionato alla quota energetica dovuta alla crescita (74).

Il paragone tra la TEE ottenuta a partire dall'REE misurato con la calorimetria indiretta e l'intake energetico reale ottenuto dai diari alimentari ha permesso di valutare l'adeguatezza calorica delle diete dei bambini allergici arruolati nello studio. La TEE ottenuta a partire dall'REE calorimetrico è stata anche paragonata con i livelli di assunzione di riferimento (AR) per la popolazione italiana (73), nella fascia di età 6-12 mesi e 1-17 anni, e con i fabbisogni energetici umani (74) nella fascia di età 0-6 mesi. Infine, il confronto tra il metabolismo basale predetto con l'equazione di Harris-Benedict e quello misurato è stato utilizzato per valutare l'applicabilità delle formule predittive nei pazienti con un'AA.

Ogni soggetto arruolato nello studio veniva poi sottoposto, ad un successivo controllo clinico, antropometrico e nutrizionale dopo 6 mesi dall'arruolamento. Nella tabella 11 sono riassunte schematicamente i parametri rilevati nello studio.

Analisi statistica

Gli obiettivi delle analisi statistiche sono:

- valutare la crescita dei pazienti con AA (Z-scores) all'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento dietetico e confrontarli con i controlli sani;
- stimare la proporzione di pazienti con valori di assunzione di macronutrienti al di fuori del range di normalità (LARN);
- stimare la proporzione di pazienti con valori plasmatici di proteine viscerali al di fuori del range di normalità;
- calcolare le differenze tra i valori di assunzione calorica reale, ottenuta con i diari alimentari, e i valori della TEE, ottenuti a partire dall'REE misurato con la calorimetria indiretta;
- calcolare la differenza tra valori del REE ottenuto con la calorimetria indiretta e quello calcolato con la formula predittiva di Harris-Benedict;

- stimare la proporzione di pazienti con valori di RQ al di fuori del range di normalità.

Le caratteristiche dei soggetti sono state sintetizzate utilizzando le frequenze assolute e le percentuali, per le variabili categoriche, e medie (o mediane) e deviazioni standard (o intervallo interquartile) per le variabili numeriche.

La scelta dell'utilizzo di media o mediana e, rispettivamente, di deviazione standard o intervallo interquartile, è stata effettuata valutando le caratteristiche della distribuzione di frequenze, specialmente la simmetria.

Sulla base di queste considerazioni, è stato ritenuto opportuno utilizzare come indici descrittivi la mediana e l'intervallo, che è stato calcolato come la differenza tra il valore massimo ed il valore minimo di una variabile numerica, per le variabili demografiche e antropometriche. La media e la deviazione standard sono stati utilizzati invece per le variabili derivate dall'analisi dei diari alimentari, metaboliche e biochimiche.

Non avendo a disposizione un gruppo di controllo per le proteine viscerali (prealbumina, albumina, transferrina), l'RQ e i diari alimentari, si sono utilizzati i valori di riferimento disponibili in letteratura per la popolazione sana (52, 69, 73-75).

Le proteine viscerali e l'RQ sono stati analizzati mediante le proporzioni di soggetti al di fuori degli intervalli di riferimento.

Avendo a disposizione un gruppo di controllo sano per le variabili delle misure antropometriche, e i valori di riferimento per la spesa energetica della popolazione sana, sono state calcolate le differenze utilizzando i test statistici.

Il calcolo delle differenze tra i valori di REE, misurato con la calorimetria indiretta, e i valori di metabolismo basale, stimati con l'equazione di Harris-Benedict, nel gruppo dei bambini con allergia agli alimenti, è stato effettuato mediante il test non parametrico di Wilcoxon per due campioni indipendenti.

La scelta di utilizzare un test non parametrico per il calcolo delle differenze statistiche è stata dettata dal fatto che la distribuzione delle osservazioni in ciascun caso è risultata asimmetrica. In ciascun caso, la probabilità di errore di prima specie del test di ipotesi è stata fissata al livello del 5%, quindi la significatività statistica è conseguita quando il valore-p è al di sotto di tale livello ($p < 0,05$).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione 20 del software SPSS (*Statistical Package for social science*).

RISULTATI

Caratteristiche demografiche, cliniche, antropometriche e stato nutrizionale

In questo studio sono stati arruolati 30 bambini (16 maschi) affetti da AA con età compresa tra 1 e 26 mesi, e 20 bambini sani (16 maschi) della stessa età entrambi afferenti alla Clinica Pediatrica De Marchi dell'Università di Milano, presso la U.O.C Pediatria a Media Intensità di cura– Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. 7 pazienti su 30 pazienti sono risultati allergici a più di un alimento e le allergie al latte e all'uovo sono risultate di gran lunga le più frequenti (tabella 13).

I sintomi dell'AA riscontrati nei pazienti arruolati sono riportati nella tabella 14 e sono stati a carico dell'apparato cutaneo, gastrointestinale e respiratorio.

Le caratteristiche demografiche e antropometriche dei due gruppi (bambini con AA e controlli sani) sono riportati in tabella 15 e 16.

Per quanto riguarda lo stato nutrizionale nel 40% dei pazienti allergici dei pazienti all'arruolamento (T0) paragonati ai controlli sani, è stata riscontrata una malnutrizione acuta/moderata con uno Z-score tra -2 e -3. Dopo 6 mesi di trattamento dietetico (T1) l'83% dei bambini è risultato normopeso e nessuno malnutrito. Questi dati sono espressi in tabella 17 e rappresentati nella figura 4.

Per quanto riguarda la crescita, valutata attraverso gli Z-score, nelle figure 5 e 6 si evidenzia l'efficacia di un adeguato intervento nutrizionale nel paziente con AA. Tutti i parametri (*z-score peso-altezza, peso-età, altezza-età e BMI-età*) si sono normalizzati dopo 6 mesi di trattamento dietetico. La crescita dei pazienti allergici equivale ad una crescita normale per sesso ed età paragonata ai controlli sani.

Valutazione degli indici biochimici

I valori plasmatici delle proteine viscerali incluse nello studio sono risultati disponibili per 22 pazienti con AA. Più della metà dei pazienti (59%) è risultato al di sotto del cut off minimo della prealbumina e il 50% è risultato al di sotto del cut off minimo della albumina (Tabella 18).

TEE, REE, intake energetico reale e RQ

La corretta misurazione del dispendio energetico tramite la calorimetria indiretta è di difficile esecuzione, soprattutto per il bambino piccolo, di conseguenza non per tutti i pazienti è stato possibile eseguirla. La calorimetria indiretta è stata eseguita in 16 pazienti con AA.

Sono state valutate le differenze tra i valori di assunzione calorica reale, ottenuta con i diari alimentari, e i valori della TEE, ottenuti a partire dall'REE misurato con la calorimetria indiretta, è risultato che l'82% dei pazienti con AA mostra un TEE maggiore rispetto all'intake calorico calcolato con il diario alimentare. Il Delta è stato calcolato: $(TEE T0 - \text{energia diario alimentare}) / TEE T0$. Il delta è risultato negativo solo in 2 pazienti su 11 questo dimostra che solo per 2 pazienti c'è stata una differenza a sfavore della TEE ($TEE < \text{del diario}$). Media 32.7%, DS 41.47.

In Tabella 19 si esprime un'analisi descrittiva dei risultati della calorimetria indiretta nei bambini con AA all'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento dietetico. Il dato è espresso graficamente in figura 7 e 8 per quanto riguarda l'REE e il TEE a T0 e T1.

l'REE misurato con la calorimetria indiretta è risultato significativamente più alto rispetto al metabolismo basale stimato con l'equazione di Harris-Benedict (Tabella 20).

Mentre per quanto riguarda l'RQ, solo per 3 pazienti è risultato al di sotto del range di normalità (tabella 21).

Diario alimentare

Non tutti i diari alimentari sono stati completati correttamente, per questo motivo per rendere il dato più realistico possibile sono stati selezionati e calcolati 11 diari. Dall'analisi bromatologica dei Diari alimentari sono emersi i seguenti dati: di particolare rilevanza è il 63% dei pazienti con AA con un intake calorico inferiore al fabbisogno medio indicato dalla letteratura (73) visto che, oltre all'energia necessaria al mantenimento e alla crescita, questi bambini devono sostenere anche il costo dell'infiammazione, dovuto alla malattia allergica. L'82% dei pazienti presentano un intake lipidico al di sotto del range di normalità (73) ben correla con il dato energetico, visto che i lipidi sono la fonte energetica senz'altro più rilevante nei primi anni di vita. Per quanto riguarda gli altri i macronutrienti il 91% bambini con AA hanno un intake inferiore di carboidrati rispetto ai LARN mentre l'82% hanno un intake di proteine superiore al fabbisogno (Tabella 22).

Nelle figure 9 e 10 sono espressi gli intake di energia e macronutrienti nei bambini con AA paragonati ai fabbisogni medi descritti nei LARN.

DISCUSSIONE

L'allergia alimentare è una malattia comune nell'infanzia, che è un periodo critico per la crescita. Diversi studi hanno riportato che i bambini con allergia agli alimenti hanno un peso, un'altezza e un BMI minore rispetto ai coetanei non allergici (76).

L'infiammazione allergica persistente che caratterizza il tratto gastrointestinale esita in una minore biodisponibilità e in una maggiore perdita di nutrienti (43).

La crescita è un indicatore generale dell'adeguatezza nutrizionale intensa come un corretto intake di energia e proteine. In questo lavoro di ricerca abbiamo riscontrato che il 63% dei pazienti con AA ha un intake calorico inferiore al fabbisogno medio indicato dalla letteratura visto che, oltre all'energia necessaria al mantenimento e alla crescita, questi bambini devono sostenere anche il costo dell'infiammazione, dovuto alla malattia allergica. L'82% dei pazienti presenta un intake lipidico al di sotto del range di normalità, questo ben correla con il dato energetico, visto che i lipidi sono la fonte energetica senz'altro più rilevante nei primi anni di vita. Per quanto riguarda gli altri i macronutrienti, il 91% bambini con AA hanno un intake inferiore di carboidrati rispetto ai LARN, mentre l'82% hanno un intake di proteine superiore al fabbisogno (73).

Inoltre, nel 40% dei pazienti all'arruolamento è stata riscontrata una malnutrizione acuta/moderata con uno Z-score tra -2 e -3. Dopo 6 mesi di trattamento dietetico l'83% dei bambini è risultato normopeso, nessuno malnutrito. Tutto questo è in linea con i parametri di crescita che all'arruolamento risultano sbilanciati paragonata a bambini sani della stessa età. Tutti i parametri (*z-score peso-altezza, peso-età, altezza-età e BMI-età*) si sono normalizzati dopo 6 mesi di trattamento dietetico. La crescita dei pazienti allergici equivale ad una crescita normale per sesso ed età paragonata ai controlli sani.

Dal punto di vista sintomatologico, il campione pediatrico è stato caratterizzato da una considerevole eterogeneità, sia per tipologia di allergia che per tipo di reazione.

I valori plasmatici di albumina, di transferrina e di prealbumina, sebbene siano tutti utilizzati nella valutazione dello stato nutrizionale, hanno un significato differente. La diversità dell'outcome nutrizionale proveniente da ciascuna di queste tre molecole è dovuta alla loro composizione chimica, alla loro emivita nel plasma, ai fattori che le influenzano e alla dinamicità relativa al loro pool corporeo (i.e. quanto velocemente rispondono a eventi esogeni) (45).

Sebbene i valori plasmatici della prealbumina siano influenzati da fattori extranutrizionali, il suo pool corporeo è relativamente piccolo, la sua emivita è breve ed è ricca dell'aminoacido essenziale triptofano (83). Queste caratteristiche fanno della prealbumina un biomarker nutrizionale più sensibile dell'albumina e della transferrina. La prealbuminemia, riflette recenti intake dietetici

piuttosto che lo stato di nutrizione generale del paziente. Quindi, la prealbumina può caratterizzare un paziente a rischio di malnutrizione piuttosto che uno già malnutrito (67). Più della metà dei pazienti (59%) è risultato al di sotto del cut off minimo della prealbumina mentre il 50% è risultato al di sotto del cut off minimo della albumina. I valori plasmatici di transferrina sono risultati in tutti i pazienti nella norma. Considerando la prolungata emivita plasmatica e il fatto che i pazienti erano tutti all'esordio della patologia allergica, questo era un risultato atteso. Mehta e collaboratori hanno ipotizzato che, la perdita di nutrienti causata dalla persistente infiammazione allergica o dall'alterata permeabilità intestinale, potrebbero essere fattori decisivi a determinare un intake di nutrienti inadeguato (42). Quindi, la minore produzione epatica di prealbumina riscontrata nel 59% dei pazienti, potrebbe essere causata anche dalla persistente infiammazione allergica e dall'anomala permeabilità intestinale, come suggerito da Mehta e collaboratori (42). Una limitata assunzione di aminoacidi alimentari esita in una decurtazione del bilancio di azoto e al mancato ricambio della massa magra corporea. Ciò è accompagnato dalla minore produzione epatica di mRNA della prealbumina e da una conseguente ridotta esportazione di molecole di prealbumina mature nel plasma (77).

Il quoziente respiratorio è un indice che riflette il pathway metabolico principalmente utilizzato per la produzione di energia. Un RQ prossimo a 0,7 riflette l'attivazione del pathway lipolitico e l'utilizzo degli acidi grassi come principale substrato energetico (69). Un RQ prossimo a 0,8 riflette invece l'utilizzo delle proteine a scopo energetico (72) e questo stato catabolico potrebbe susseguirsi a quello lipolitico in caso di una malnutrizione per difetto prolungata. In questo studio solo per 3 pazienti l'RQ è risultato al di sotto del range di normalità. Il QR è influenzato anche dal bilancio energetico indipendentemente dalla composizione della dieta, e quindi dall'apporto calorico in rapporto ai valori di mantenimento. Un bilancio energetico negativo (dieta ipocalorica), denota un abbassamento del QR, e quindi un aumento dell'ossidazione di grassi.

La TEE dei bambini allergici, ottenuta a partire dall'REE misurato con la calorimetria indiretta, è risultata significativamente maggiore rispetto all'intake calorico calcolato con il diario alimentare. In aggiunta, anche l'REE dei bambini con AA misurato con la calorimetria indiretta, è risultato significativamente maggiore rispetto al metabolismo basale predetto con l'equazione di Harris-Benedict. Questi risultati sono a conferma dell'ipotesi elaborata da Venter e collaboratori (43) per cui i bambini con AA e dovrebbero essere sottoposti a una rivalutazione del loro metabolismo basale e della loro capacità di sintesi proteica. La misura del metabolismo basale in pazienti con uno stato di infiammazione acuta o cronica in atto garantirebbe pertanto di definire a livello individuale i fabbisogni energetici e di nutrienti necessari alla crescita (43).

Come è stato visto anche in altri studi, la calorimetria indiretta è molto più precisa e accurata rispetto alle formule predittive nella misura del metabolismo basale (71).

Sulla base dei risultati di questo studio, la misura del metabolismo basale mediante la calorimetria indiretta sarebbe sempre opportuna e sempre consigliata nella gestione del nel paziente con AA. In questi pazienti, infatti, il surplus energetico determinato dall'infiammazione allergica e la diminuita biodisponibilità dei nutrienti, indotta dall'aumentata permeabilità gastrointestinale, potrebbero essere fattori particolarmente rappresentati. Pertanto, l'utilizzo dell'equazione di Harris-Benedict per la stima del metabolismo basale in pazienti con AA potrebbe essere inopportuno.

La valutazione nutrizionale e un regolare follow-up dietetico sono strumento fondamentale nelle AA in quanto rappresentano uno strumento con duplice obiettivo: da una parte la diagnosi che si basa sulla remissione dei sintomi e su di un challenge positivo, dall'altra il trattamento al fine di evitare carenze in eccesso e in difetto e per assicurare una gestione della crescita più bilanciata.

Questo è uno dei primi lavori di ricerca che caratterizza lo stato nutrizionale dei bambini con AA all'esordio della patologia, attraverso l'utilizzo di metodologie antropometriche, biochimiche e metaboliche (*calorimetria indiretta*) per ottenere un approccio completo e trattare questa patologia in maniera organica e personalizzata.

Un limite, imprevedibile, dello studio è la numerosità del campione, ma a causa della chiusura dell'attività ambulatoriale per l'emergenza COVID-19 non siamo riusciti a completare l'arruolamento e terminare il follow-up della metà dei pazienti già arruolati.

BIBLIOGRAFIA

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:155-60.
2. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne school children: have we reached the peak? *Med J Aust* 2004;180:273-6.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
5. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
6. N waru BI, Panesar SS, Hickstein L et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013; 3:13.
7. Jansen JJ, Kardinal AF, Huijbers G et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:446-56.
8. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
9. Panesar SS, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68:1353-61.
10. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1014-20.
11. Dunn G, Cullinane A, Daly C et al. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form (FAQLQ-PF) in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:476-85.

12. Tanno K. T., Calderon M. A., Smith H. E., Sanchez-Borges M., Sheikh A. & Demoly P. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organization Journal*, 2016. 9: 24-32.
13. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011; 31(1):61-75.
14. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NAID –sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: S1-S58.
15. Guida Pratica sulle Allergie, 2015; SIAP, SIPPS. Editem.
16. Bartra J., Garcia-Moral A. & EnriqueE. Geographical differences in food allergy. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2016. 59: 755-763.
17. Boyce J. A., Assa'ad A., Burks A. W., Jones S. M., Sampson H. A., Wood R. A., Plaut ;., Cooper S. F., Fenton M. J., Arshad S. H., Bahna S. L., Beck L. A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C. A. Jr., Eichenfield L., Furuta G. T., Hanifin J. M., Jones C., Kraft M., Levy B. D., Lieberman P., Luccioli S., McCall K. M., Scneider L. C., Simon R. A., Simons F. E., Teach S. J., Yawn B. P. & Schwaninger J. M. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 126(6): S1-58.
18. Gupta R. S., Springston E. E., Warrier M. R., Smith B., Kumar R., Pongracic J. & Holl J. L. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 2011. 128(1): e9-17.
19. Sicherer S. H. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. 127: 594-602.
20. Rona R. J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L. & Sodergen E. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. 120: 638-646.
21. Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R. J., Gislason D., Madsen C. & Summers C. (2008): The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121: 1210-1218.

22. Ho M. H.-K., Wong W. H.-S. & Chang C. (2014): Clinica spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & immunology*, 46: 225-240.
23. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P., Wopfner N. & Mari A. (2004): Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*, 59(3): 243-267.
24. Christie L., Hine R. J., Parker J. G. & Burks W. (2002): Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *Journal of American Dietetic Association*, 102(11): 1648-1651.
25. Venter C., Groetch M., Netting M. & Meyer R. (2018): A patient-specific approach to develop an exclusion diet to manage food allergy in infants and children. *Clinical and Experimental Allergy*, 48: 121-137.
26. Restani P., Ballabio C., Ghiglioni D., Martelli A., Signoroni P., Bonvini G., Mazzina O. & Fiocchi A. (2008): Allergie alimentari: dagli aspetti molecolari alle problematiche cliniche e normative. Istituto Scotti Bassani, Milano.
27. Ferri G., Arlorio M., Boniglia C., Copparoni R., De Castelli L., Giammarioli S., Mancuso T., Martelli A., Minale P., Plutino G., Restani P. & Tripodi S. (2018): Allergie alimentari e sicurezza del consumatore – Documento di indirizzo e stato dell’arte. Ministero della Salute – Direzione generale per l’igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione (Ufficio 5), Italia.
28. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21:1-12.
29. Tordesillas L., Berin M. C. & Sampson H. A. (2017): Immunology of food allergy. *Immunity*, 47: 32-50.
30. Ugazio A. G. & Marseglia G. L. (2017): *Immunologia e allergologia pediatrica*, 80, 107-109, 462-469. Pacini Editore, Pisa.
31. Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):262-75.
32. Allergie e intolleranze alimentari. Documento condiviso SIAAIC-AAITO-SIAIP e FNOMCeO. Febbraio 2016, Ed. Zadig.

33. Misselwitz, B, Pohl D, Frühauf H et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013; 1: 151–159.
34. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al.; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29 Suppl 1:1-49.
35. Tortorella V, Masciari P, Pezzi M et al. Histamine poisoning from ingestion of fish or scombroid syndrome. *Case Rep Emerg Med.* 2014; 2014:482-531.
36. Miazga A, Osiński M, Cichy W et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci.* 2015; 60 :118-24.
37. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-,di,monosaccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109:110-9.
38. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146:67-75.
39. Catassi C, Gatti S., Fasano. A The New Epidemiology of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jul;59 Suppl 1:S7-9.
40. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7: 1565-1576.
41. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5:3839–3853.
42. Mehta H., Groetch M. & Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2013, 13(3): 275-279.

43. Venter C., Mazzocchi A., Maslin K. & Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 17(3): 220-226.
44. Costantini M., Cannella C. & Tomassi G. (2016): *Alimentazione e nutrizione umana – 3^a edizione*, 509-516. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.
45. Catassi C., Agostoni C. & Diamanti A. (2016): *Manuale SIGENP di nutrizione pediatrica*, 17-18, 21, 38, 47, 52, 71, 75-78, 89-93. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.
46. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr.* 2015; 34:189-94.
47. Proietti M, Del Buono A, Pagliaro G et al. The intestinal permeability syndrome, celiac disease, gluten sensitivity, autistic spectrum, mycotoxins and immunological tolerance. *Mediterr J Nutr Metab* (2013) 6: 99 -104.
48. Position: Le cinque pratiche a rischio di inappropriatelyzza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare. Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)- *Slow Medicine*, agosto 2014.
49. Position: Le cinque pratiche a rischio d'inappropriatelyzza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare. Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica–Onlus e Fondazione Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)-*Slow Medicine*, agosto 2014.
50. Senna G, Bonadonna P, Schiappoli M et al. Pattern of use and diagnostic value of complementary/alternative tests for adverse reactions to food. *Allergy*. 2005; 60(9):1216-7.
51. Bégin P, Nadeau KC. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Ann.* 2013 Jun 1;42(6):102-9.
52. Giovannini M., D'Auria E., Caffarelli C., Verduci E., Barberi S., Indinnimeo L., Dello Iacono I., Martelli A., Riva E. & Bernardini R. (2014): Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force position statement. *Italian Journal of Pediatrics*, 40: 1-9.

53. Christie L, Hine RJ, Parker JG et al. Food allergies in children affects nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002; 102:1648-1651.
54. Des Roches A. Food allergy ad a new risk factor for scurvy. *Allergy* 2006; 61: 1487-88.
55. Skypala IJ, Williams M, Reeves L et al. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy* 2015; 5:34.
56. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76-85.
57. de Onis M, Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85:660–667.
58. T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe *N Engl J Med* 2008; 359:2105-20.
59. Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52:1125–33.
60. Semizzi M, Senna G, Crivellaro M et al. A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32:928-32.
61. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2015;38: 1567-82.
62. Blundell JE, King NA. Review:Overconsumption as a cause of weight gain: behavioural-physiological interactions in the control of food intake (appetite). *Ciba Found Symp* 1996;201:138-54.
63. Raguso C. A., Depurtuis Y. M. & Pichard C. (2003): The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care*, 6: 211-216.

64. Fuhrman M. P., Charney P. & Mueller C. M. (2004): Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*, 104: 1258-1264.
65. Leite H. P., Fisberg M., de Carvalho W. B. & de Camargo Carvalho A. C. (2005): Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition*, 21: 553-558.
66. Ong C., Han W. M., Wong J. J.-M. & Lee J. H. (2014): Nutritional biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: a critical appraisal of the literature. *Clinical Nutrition*, 33: 191-197.
67. Dellièrè S. & Cynober L. (2017): Is Transthyretin a good marker of nutritional status? *Clinical Nutrition*, 36: 364-370.
68. Bedogni G. & Cecchetto G. (2009): *Manuale ANDID di valutazione dello stato nutrizionale*, 68-69. Società Editrice Universo s.r.l., Roma.
69. Porter C. & Cohen N. H. (1996): Indirect calorimetry in critically ill patients: role of the clinical dietitian in interpreting results. *Journal of the American Dietetic Association*, 96(1): 49-57.
70. Arienti G. (2016): *Le basi molecolari della nutrizione – quarta edizione*, 47-48. Piccin Nuova Libreria, Padova.
71. Agostoni C., Edefonti A., Calderini E., Fossali E., Colombo C., Battezzati A., Bertoli S., Milani G., Bisogno A., Perrone M., Bettocchi S., De Cosmi V., Mazzocchi A. & Bedogni G. (2016): Accuracy of prediction formulae for the assessment of resting energy expenditure in hospitalized children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63: 708-712.
72. Mehta N. M., Smallwood C. D. & Graham R. J. (2014): Current application of metabolic monitoring in the pediatric intensive care unit. *Nutrition in Clinical Practice*, 29(3): 338-347.
73. Società Italiana di Nutrizione Umana – SINU – (2014): *Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia (LARN) per la popolazione italiana – IV revisione*, 60-61, 101, 139, 166, 179. SICS Editore Srl, Milano.
74. FAO/WHO/UNU (2001): *Human Energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation*. Roma, 17-24 ottobre.
75. European Food Safety Authority (EFSA) (2013): *Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union*. *EFSA Journal*, 11(10): 3408-3511.

76. Beck C., Koplin J., Dharmage S., Wake M., Gurrin L., McWilliam V., Tang M., Sun C., Foskey R. & Allen K. J. (2016): Persistent food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(2): 248-256.

77. Ingenbleek Y. & Bernstein L. H. (2015): Plasma transthyretin as a biomarker of lean body mass and catabolic state. *American Society for Nutrition*, 6: 572-580.

TABELLE

Tabella 4. LARN – Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana: ENERGIA.
Fabbisogno energetico medio (AR) nell'intervallo d'età 6-12 mesi

LARN - Energia			
<i>Sesso - Età (mesi)</i>	<i>DET (kcal/die)</i>	<i>Energia depositata (kcal/die)</i>	<i>Fabbisogno energetico (kcal/die)</i>
Maschi			
6	581	39	620
7	618	18	640
8	646	15	660
9	674	14	690
10	702	23	730
11	720	22	740
12	739	21	760
Femmine			
6	525	49	570
7	553	20	580
8	581	18	600
9	609	16	630
10	637	19	640
11	655	18	660
12	674	18	690

(SINU 2014)

Tabella.5 LARN – Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana: ENERGIA.
 Fabbisogno energetico medio (AR) nel sesso maschile e femminile nell'intervallo di età 1-17 anni

LARN - Energia			
Sesso – Età (anni)	Fabbisogno energetico (kcal/die) per un LAF di:		
	25° pct	mediana	75° pct
Maschi			
1	840	870	890
2	1090	1130	1160
Femmine			
1	770	790	810
2	1020	1050	1080

(SINU 2014)

Tabella 6. Livelli di assunzione di riferimento: PROTEINE

Fabbisogno di proteine per lattanti e bambini				
Età (mesi/anni)	AR (g/kg p.c./die)	PRI (g/kg p.c./die)	AI (g/kg p.c./die)	% En
0-6 mesi	-	-	1,52	-
7-12 mesi	1,11	1,32	-	-
1-3 anni	0,82	1,00	-	-
0-2 anni	-	-	-	8-12

(SINU 2014; Catassi et al. 2016)

Tabella 7. Livello di assunzione di riferimento: LIPIDI

Fabbisogno di lipidi per lattanti e bambini			
<i>Età (mesi/anni)</i>	<i>SDT</i>	<i>AI</i>	<i>RI</i>
Lattanti (0-6 mesi)			
Lipidi totali	-	-	50-55% En
Saturi	-	20% En	-
PUFA	-	7% En	-
Acido linoleico (LA)	-	4% En	-
Acido α -linolenico (ALA)	-	0,5% En	-
Lattanti (6-12 mesi)			
Lipidi totali	- <10% En	40% En	-
Saturi	En	-	-
PUFA	-	-	5-10% En
PUFA n-6	-	-	4-8% En
PUFA n-3	-	EPA + DHA 250 mg + DHA 100 mg	0,5-2% En
Bambini e adolescenti (1-17 anni)			
Lipidi totali	-	-	1-3 anni 35-40% En >4 anni 20-35% En
Saturi	<10% En	-	-
PUFA	-	-	5-10% En
PUFA n-6	-	-	4-8% En
PUFA n-3	-	EPA + DHA 250 mg 1-2 anni + DHA 100 mg	0,5-2% En

(EFSA 2013; SINU 2014; Catassi et al. 2016)

Tabella 8. *Livelli di assunzione di riferimento: CARBOIDRATI*

Fabbisogno di carboidrati per lattanti e bambini	
<i>Età (mesi)</i>	<i>RI</i>
0-6	40-45% En
6-12	45-55% En
12-36	45-60% En

(EFSA 2013; SINU 2014)

Tabella 9. *Valori di riferimento degli indici nutrizionali di anabolismo muscolare*

Biomarker dell'anabolismo proteico		
<i>Indici biochimici</i>	<i>Emivita</i>	<i>Livelli plasmatici</i>
Albumina	15-20 giorni	3,6-4,5 g/dL
Transferrina	2-4 giorni	2-4 g/L
Prealbumina	2-3 giorni	17,6-36 mg/dL

(Giovanni et al. 2014; Catassi et al. 2016)

Tabella 10. Standard di riferimento per la valutazione della spesa energetica. *Stima dei fabbisogni energetici per soggetti di fascia pediatrica di età compresa tra 0 e 12 mesi (FAO/WHO 2001)*

Age months	Weight kg	Weight gain g/d	Total energy expenditure ^a		Energy deposition ^b		Daily energy requirement ^c			
			MJ/d	kcal/d	MJ/d	kcal/d	MJ/d	kcal/d	kJ/kg/d	kcal/kg/d
Boys										
0-1	4.58	35.2	1.282	306	0.884	211	2.166	518	473	113
1-2	5.50	30.4	1.623	388	0.764	183	2.387	570	434	104
2-3	6.28	23.2	1.912	457	0.582	139	2.494	596	397	95
3-4	6.94	19.1	2.157	515	0.224	53	2.380	569	343	82
4-5	7.48	16.1	2.357	563	0.189	45	2.546	608	340	81
5-6	7.93	12.8	2.524	603	0.150	36	2.674	639	337	81
6-7	8.30	11.0	2.661	636	0.069	17	2.730	653	329	79
7-8	8.62	10.4	2.780	664	0.065	16	2.845	680	330	79
8-9	8.89	9.0	2.880	688	0.057	14	2.936	702	330	79
9-10	9.13	7.9	2.969	710	0.089	21	3.058	731	335	80
10-11	9.37	7.7	3.058	731	0.087	21	3.145	752	336	80
11-12	9.62	8.2	3.150	753	0.093	22	3.243	775	337	81
Girls										
0-1	4.35	28.3	1.197	286	0.746	178	1.942	464	447	107
1-2	5.14	25.5	1.490	356	0.672	161	2.162	517	421	101
2-3	5.82	21.2	1.742	416	0.559	134	2.301	550	395	94
3-4	6.41	18.4	1.960	469	0.285	68	2.245	537	350	84
4-5	6.92	15.5	2.149	514	0.239	57	2.389	571	345	83
5-6	7.35	12.8	2.309	552	0.199	47	2.507	599	341	82
6-7	7.71	11.0	2.442	584	0.083	20	2.525	604	328	78
7-8	8.03	9.2	2.561	612	0.069	17	2.630	629	328	78
8-9	8.31	8.4	2.665	637	0.063	15	2.728	652	328	78
9-10	8.55	7.7	2.754	658	0.074	18	2.828	676	331	79
10-11	8.78	6.6	2.839	679	0.063	15	2.902	694	331	79
11-12	9.00	6.3	2.920	698	0.060	14	2.981	712	331	79

Tabella 11. *Stima dei fabbisogni energetici per la crescita di soggetti di fascia pediatrica di età compresa tra 1 e 2 anni (FAO/WHO 2001)*

Age years	Boys		Girls	
	kg/year	g/day	kg/year	g/day
1-2	2.4	6.6	2.4	6.6
2-3	2.0	5.5	2.2	6.0
3-4	2.1	5.8	1.9	5.2
4-5	2.0	5.5	1.7	4.7
5-6	2.0	5.5	1.8	4.9
6-7	2.2	6.0	2.3	6.3
7-8	2.4	6.6	3.0	8.2
8-9	2.8	7.7	3.7	10.1
9-10	3.3	9.0	4.0	11.0
10-11	3.9	10.7	4.5	12.3
11-12	4.5	12.3	4.5	12.3
12-13	5.2	14.2	4.6	12.6
13-14	5.8	15.9	4.2	11.5
14-15	5.9	16.2	3.4	9.3
15-16	5.4	14.8	2.2	6.0
16-17	4.2	11.5	0.8	2.2
17-18	2.6	7.1	0	0

L'energia depositata nei tessuti in crescita è stata stimata moltiplicando la media dell'aumento di peso giornaliero in ciascuna fascia di età con la media dell'energia depositata nei tessuti in crescita (8,6 kJ o 2 kcal per g di peso acquisito).

Tabella 12. *Parametri da rilevare nello studio.*

		T0 (Arruolamento)	T1 (6 mesi)
ANAMNESI PERSONALE E FAMILIARE		•	
ESAME OBIETTIVO		•	
MISURE ANTROPOMETRICHE	Peso corporeo	•	•
	Altezza/lunghezza	•	•
	IMC	•	•
INDICI BIOCHIMICI			
	Albumina	•	•
	Prealbumina	•	•
	Colesterolo	•	•
	Trigliceridi	•	•
	Trasferrina	•	•
	AG plasmatici	•	•
PARAMETRI DIETETICI	Anamnesi alimentare	•	
	Diario alimentare	•	•
INDAGINI STRUMENTALI	Calorimetria indiretta	•	•

Tabella 13. Tipo di allergia

Tipo di allergia		
<i>Alimento</i>	<i>Numero di casi</i>	<i>Percentuale (%)</i>
Latte	14	54
Uovo	4	15
Latte e uovo	6	23
Latte, uovo e nocciola	1	4
Nocciola	1	4

Tabella 14. Sintomatologia

Sintomatologia		
<i>Sintomi</i>	<i>Numero di casi</i>	<i>Percentuale (%)</i>
Dermatite atopica	5	19
Dermatite atopica e vomito	2	8
Diarrea e vomito	2	8
Rinite e broncospasmo	1	4
Orticaria	6	23
Vomito	5	19
Diarrea	4	15
Dermatite atopica e orticaria	1	4

Tabella 15. Caratteristiche demografiche e antropometriche Allergici T0 e controlli sani

Caratteristiche demografiche e antropometriche Allergici T0 vs controlli sani					
	Allergici T0 (n=26)		Controlli (n=20)		p-value
	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	
Età (mesi)	7,50	25	14,00	35	0,006
Peso (kg)	7,55	7,75	10	10	0,096
Lunghezza (cm)	68,25	31	76	31	0,126
Indice di massa corporea (kg/m ²)	15,95	7,4	16,9	5,5	0,044
Peso-per-età Z-score	-0,385	4,26	- 0,255	3,36	0,877
Lunghezza-per-età Z-score	0,19	6,94	- 0,86	4,76	0,006
Peso-per-lunghezza Z-score	-0,535	5,48	0,19	3,77	0,022
IMC-per-età Z-score	-0,60	5,63	0,325	4,03	0,050

Tabella 16. Caratteristiche demografiche e antropometriche Allergici T0 e T1

Caratteristiche demografiche e antropometriche Allergici T0 e T1					
	T0 (n=26)		T1 (n=14)		p-value
	Mediana	Intervallo	Mediana	Intervallo	
Età (mesi)	7,50	25	15,5	29	0,001
Peso (kg)	7,55	7,75	10	7,2	0,001
Lunghezza (cm)	68,25	31	78	25	0,001
Indice di massa corporea (kg/m ²)	15,95	7,4	16,6	2,5	0,06
Peso-per-età Z-score	-0,385	4,26	0,32	2,52	0,93
Lunghezza-per-età Z-score	0,19	6,94	0,10	2,49	0,422
Peso-per-lunghezza Z-score	-0,535	5,48	0,39	3,34	0,69
IMC-per-età Z-score	-0,60	5,63	0,2	1,16	0,152

Tabella 17. *Stato nutrizionale in pz allergici e controlli sani*

Stato nutrizionale in pz allergici a T0 (n.26), T1 (n12) e controlli sani (n.20)			
	<i>Controlli n (%)</i>	<i>Allergici T0 n (%)</i>	<i>Allergici T1 n (%)</i>
Normopeso	16 (80)	13 (50)	10 (83)
Sovrappeso	3 (15)	1 (4)	2 (16)
Obesità	1 (5)	2 (7)	0
Malnutrizione	0	10 (40)	0

Tabella 18. *Valori delle proteine viscerali nei pazienti Allergici*

Valori delle proteine viscerali nei pazienti Allergici				
<i>Proteine viscerali</i>	<i>N</i>	<i>Media (RIQ)</i>	<i>N° di pazienti fuori dal range di normalità</i>	<i>Valori di riferimento*</i>
<i>Prealbumina</i>	22	17,2 (11-24)	13/22 (59%)	17,6-36 mg/dL
<i>Albumina</i>	22	4,7 (4,5-5)	11/22 (50%)	3,6-4,5 g/dL
<i>Transferrina</i>	22	248,4	0%	2-4 g/L

* *Giovannini e collaboratori (2014) per la prealbumina e l'albumina, Catassi e collaboratori (2016) per la transferrina*

Tabella 19. *Analisi descrittiva Calorimetria*

	Analisi descrittiva Calorimetria			
	<i>Allergici T0 (n21)</i>		<i>Allergici T1 (n5)</i>	
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>
TEE kcal/die	837,71	288,85	761,17	368,81
REE kcal/die	650,43	198,60	545	191,14
PBMR kcal/die	705,95	158,85	774,83	167,23
REE predicted %	98,9	43,22	74,17	34,43
RQ	0,84	0,15	0,93	0,16

Tabella 20. Confronto tra parametri metabolici misurati e calcolati dei pz allergici a T0

Confronto tra parametri metabolici misurati e calcolati dei pz allergici a T0 (n. 21)				
<i>REE misurata (kcal/die)</i>		<i>REE calcolato con H.-B. (kcal/die)</i>		<i>Test di Wilcoxon (p-value)</i>
Media	DS	Media	DS	
650,4	198,6	392,8	163	0,0001

Tabella 21. proporzione di pazienti con valori di RQ al di fuori del range di normalità

Pazienti con valori di RQ al di fuori del range di normalità a T0 e T1

<i>Quoziente respiratorio (RQ)</i>			
	Mediana	N° di pazienti fuori dal range di normalità*	Range interquartile
T0	0,83	3/16 (19%)	0,19
T1	0,86	0/6	0,22

* Range di normalità 0.67-1.3. Porter & Cohen (1996); Mehta et al. (2014).

Tabella 22. Scomposizione bromatologica dei diari alimentari

LARN vs DIARIO ALIMENTARE		
<i>Allergici T0 (n=11)</i>		
	Media	DS
LARN Energia kcal/die	682,36	188,6
Diario Energia kcal/die	756,45	339,1
LARN CHO g/die	90	41,6
Diario CHO g/die	47,4	22,7
LARN Lipidi g/die	33,9	9,5
Diario Lipidi g/die	28,7	13
LARN Proteine g/die	11,2	2,3
Diario Proteine g/die	27,3	14,7

FIGURE

Figura 3. Diario alimentare

Diario alimentare

NOME E COGNOME _____

DATA _____

CATEGORIA ALIMENTARE	ALIMENTI CONSUMATI	PORZIONE PREPARATA (g/ml)	ORA E LUOGO DI CONSUMO	SENSAZIONI PRIMA E DOPO IL PASTO
Colazione	_____ _____ _____			
Pranzo	_____ _____ _____			
Merenda	_____ _____ _____			
Cena	_____ _____ _____			
Latte	_____			
Latte	_____			

Osservazioni

•

Figura 4. Rappresentazione grafica dello stato nutrizionale dei pazienti allergici vs controlli sani

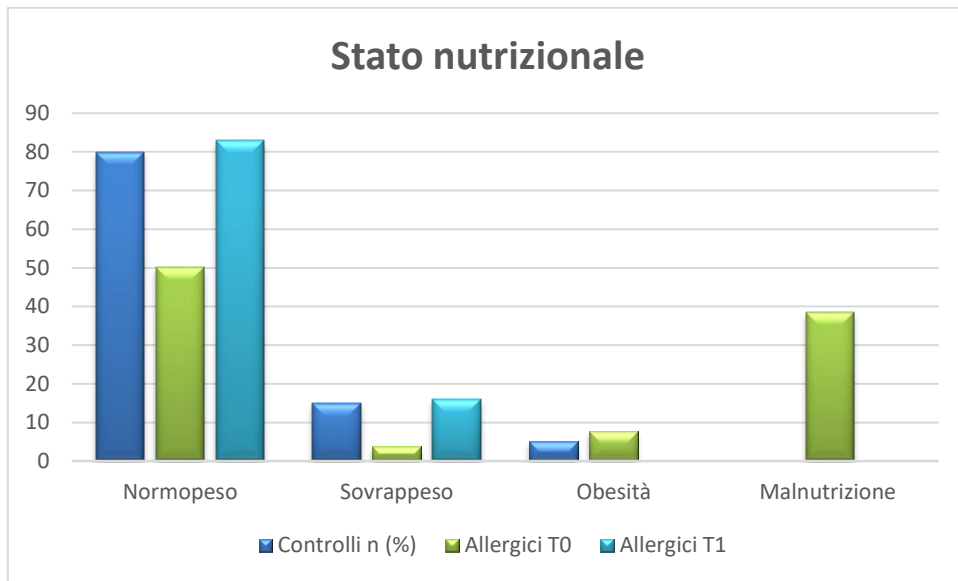


Figura 5. Z scores dei pazienti allergici all'arruolamento (T0) e dopo 6 mesi di trattamento dietetico (T1).

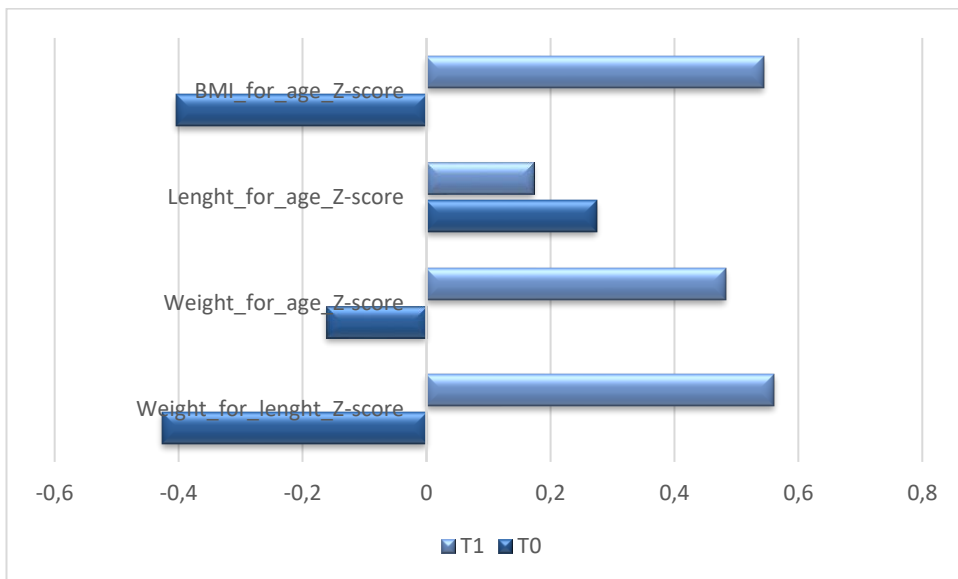


Figura 6. Z scores dei pazienti allergici T0 vs T1 vs controlli sani.

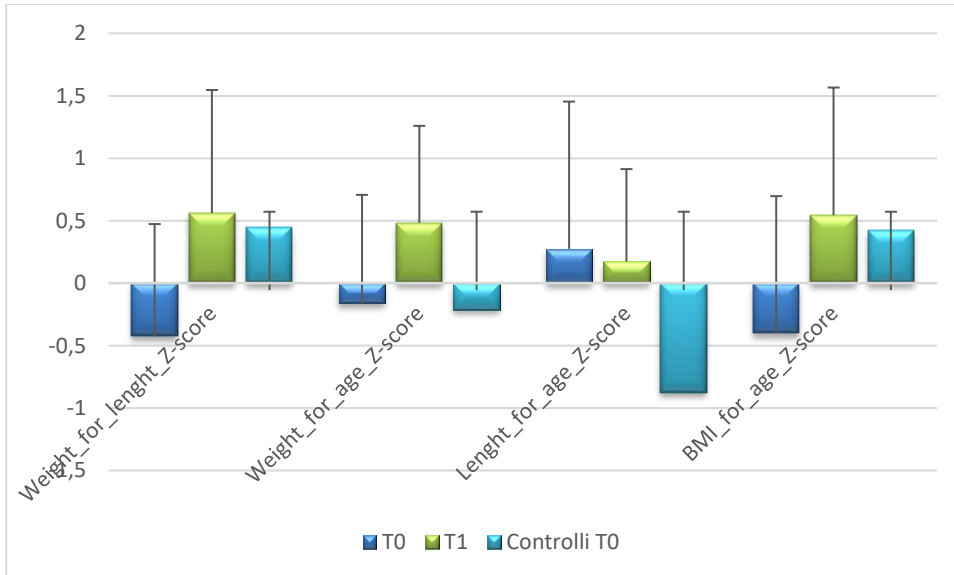


Figura 7. Metabolismo basale a riposo nei bambini allergici all'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento dietetico.

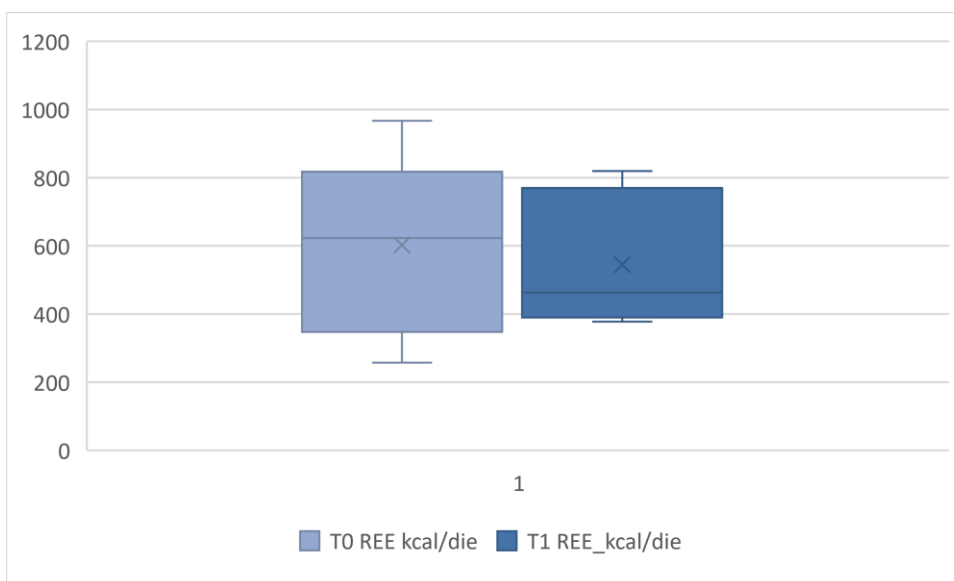


Figura 8. TEE nei bambini allergici all'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento dietetico.

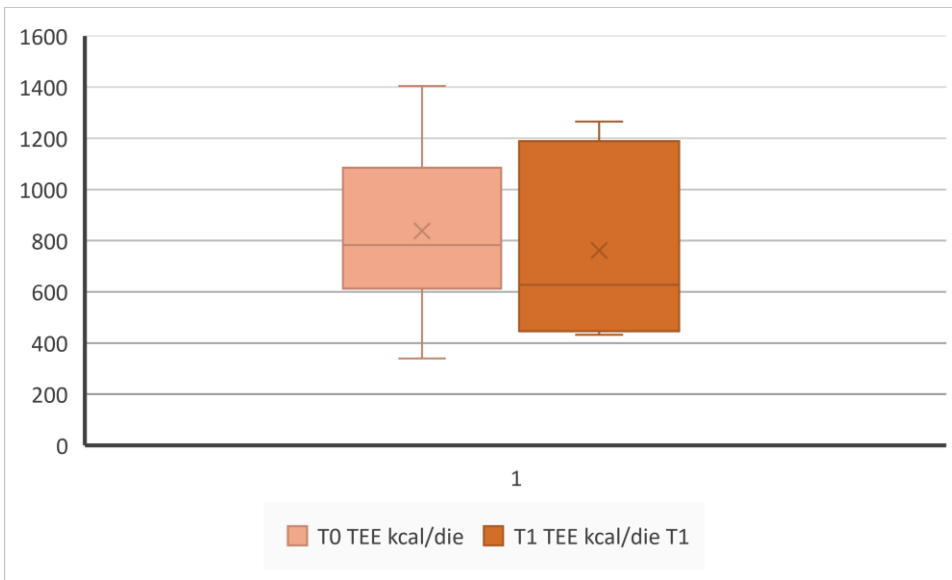


Figura 9. Rappresentazione grafica dell'intake di energia nei bambini con allergia alimentare paragonati con i fabbisogni medi descritti nei LARN.

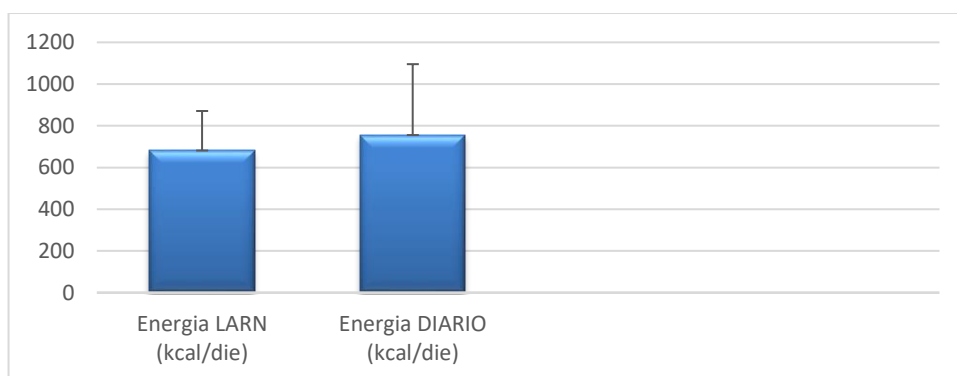


Figura 10. Rappresentazione grafica dell'intake di macronutrienti nei bambini con allergia alimentare paragonati con i fabbisogni medi descritti nei LARN.

