

Intolleranze al glutine. Aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici

(Il glutine: un grande nutriente che può far male)

Gi. Gasbarrini, F. Bonvicini, F. Simeoni, Ga. Gasbarrini

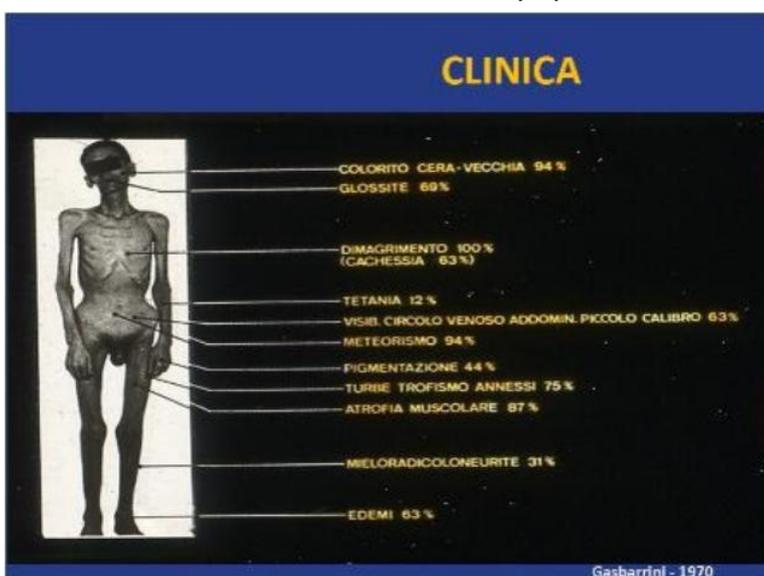
Il glutine è una sostanza lipoproteica derivata, in presenza di acqua e di energia meccanica, dall'unione di due proteine la gliadina e la glutenina, situate principalmente nell'endosperma dei cereali (frumento, farro, segale e orzo). E' spesso usato come sostitutivo della carne in diete vegetariane, ad esempio nel cibo Seitan.

Secondo la legge italiana, la minima quantità di glutine che deve essere presente nel grano tenero tipo 00 è il 7%. Pur essendo una proteina è nutrizionalmente sbilanciato in quanto carente dell'aminoacido lisina.

In tutte le cosiddette piramidi alimentari i farinacei stanno alla base, indicando i principali alimenti necessari.

La frazione tossica in alcune situazioni patologiche è costituita dalle gliadine contenute nel glutine. Si tratta di una frazione proteica dei farinacei della quale le coinvolte in situazioni patologiche sono le prolamine ed in particolare le alfa, le beta, le gamma e le omega gliadine, quest'ultime meno ricche di prolina e di glutamina¹.

La **MALATTIA CELIACA** è la più importante malattia correlata con il glutine. Si tratta di una malattia infiammatoria a lunga vita coinvolgente il canale digerente ed in particolare l'intestino tenue, determinante malassorbimento dei nutrienti in individui geneticamente suscettibili, indotta dalla ingestione di glutine e innescata da particolari situazioni ambientali. Il 10-40% della popolazione generale è geneticamente predisposta. Si verifica in circa il 1% della popolazione infantile e adulta. Circa 9 su 10 celiaci rimangono non diagnosticati.



Il primo caso da noi studiato risale agli anni '60, e fu poi descritto nel 1970 : presentava una grave sintomatologia di malassorbimento con stato cachettico (Fig. 1). In quell'epoca però la eziopatogenesi esatta della malattia era ancora incerta, tanto è vero che, in una nostra monografia del 1966, la chiamammo "Sprue Idiopatica"².

Fig.1- M.celiaca: grave malnutrizione per malassorbimento.

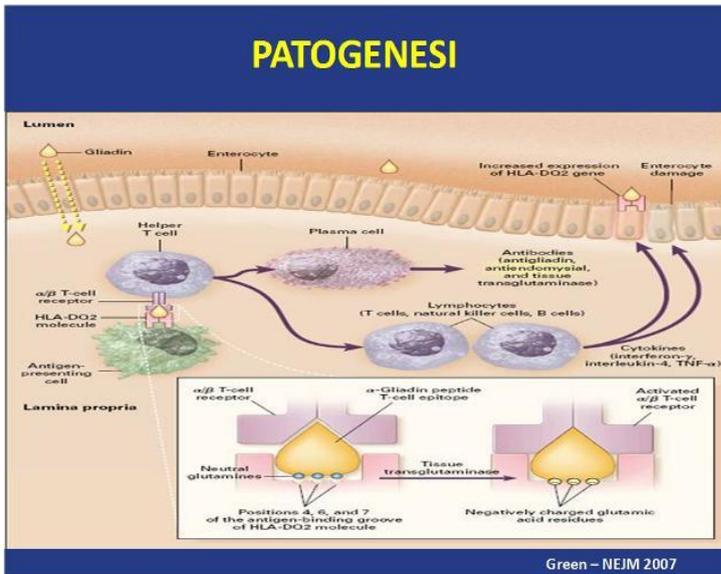


Fig.2 Infiltrazione linfocitaria intraepiteliale che indica la compartecipazione, primaria o reattiva, del tessuto linfoide intestinale (Fig.3)⁴. In questa malattia aumenta nettamente l'infiltrato linfocitario intraepiteliale.

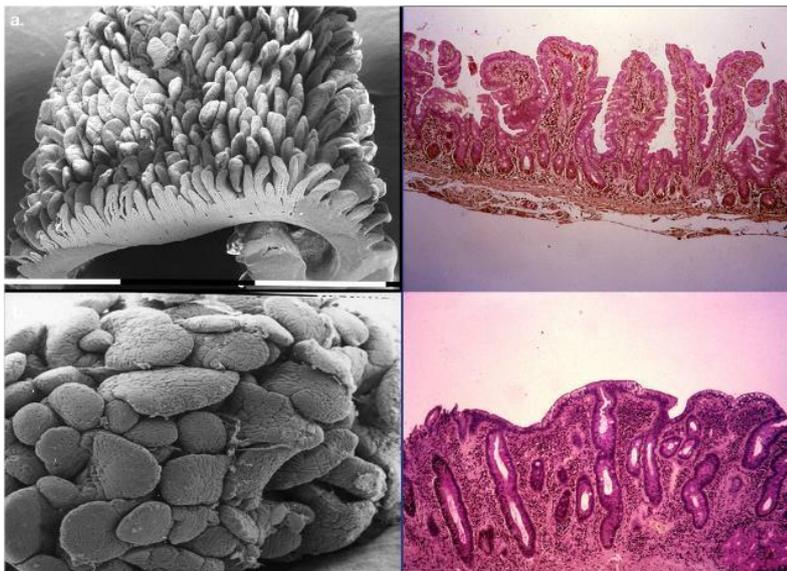


Fig.3- Biopsie intestinali viste al microscopio elettronico a scansione, a sinistra, e al microscopio ottico, a destra. In alto: mucosa costituita da villi normali; in basso: m.celiaca con villi piatti, cripte ipertrofiche e importante aumento dei linfociti intraepiteliali e nella lamina propria.

Ma, come mai, come indicato in particolare nelle ricerche dagli anni '70 ai '90, il numero dei celiaci diagnosticati è tanto aumentato? È aumentata la morbilità della celiachia o sono aumentati i mezzi per diagnosticarla e comprendere quali frazioni dei cereali e quali fra i vari tipi di grano usati a scopo alimentare sono maggiormente tossici?^{3, 5}

Per rispondere a questa domanda dobbiamo valutare con una certa attenzione la storia dell'uomo:

- quando le caratteristiche dell'Homo di Neanderthal, in particolare fra 20.000 e 10.000 anni fa, cambiarono nell'Homo Sapiens, si ebbe un particolare sviluppo della vita stanziale nei riguardi di quella migratoria o cacciatrice e, quindi, ebbe sviluppo la coltivazione, in

particolare a partire dalla cosiddetta zona della "mezzaluna fertile" coinvolgente l'Egitto e poi verso il levante e tutto il resto del mondo conosciuto;

- nacquero le valli fertili con le prime civiltà agricole che, favorite dal raffinarsi dei metalli, dal rame al bronzo e poi al ferro, permisero la costruzione di attrezzi atti alla coltivazione. Ed ecco la crescita di diverse specie di cereali e di legumi selvatici che, comunque, in un primo tempo, non contenevano un grande quantitativo di glutine, specie se non venivano ben cotti;

- nei Musei Egizi (Fig.4) si rinvengono piccole statue rappresentanti la elaborazione dei farinacei. Noi stessi, negli anni '90, abbiamo valutato i diversi danni indotti sull'intestino tenue del malato celiaco da frazioni di farinacei con diverso quantitativo di gliadine: le omega rispetto alle alfa⁶;

- in Cina prevaleva la coltivazione del riso. In Medio Oriente, in particolare con la progressiva desertificazione del Sahara, vanno in uso cereali ricavati da granaglie di minore altezza e con ridotto contenuto di glutine; in particolare, in Israele, si fa uso di pane azzimo, costituito da farina di cereali ed acqua, ma senza avere subito il processo di fermentazione mediante il lievito;

Fig.4



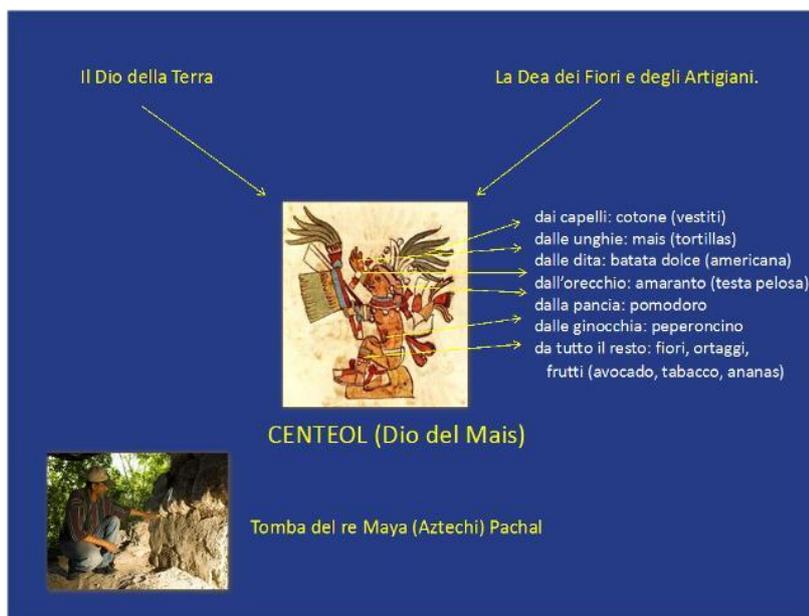
- è proprio il pane azzimo che, anche per la caratteristica facilità della preparazione, viene usato anche per motivi religiosi oltreché dietetici. Come dimostrato anche ripercorrendo le battaglie presso il mar Nero, come, ad esempio, durante l'assedio di Masada, i Romani impararono a conoscere quanto gli Israeliti usavano nella loro alimentazione e che aveva costituito il cibo facile da preparare e comodo nel trasporto, come descritto nel capitolo XXII dell'Esodo. Inoltre, di pane azzimo è costituita l'Ostia dell'Eucarestia.

- la più antica tipologia di frumento coltivato è rappresentato dalle tre differenti specie del genere Triticum: il Farro piccolo, medio e grande (Triticum Spelta)⁵. Questo costituisce, in particolare, un alimento che Tacito racconta fosse dato ai soldati romani la sera prima delle grandi battaglie e che li metteva quasi in uno stato di ebbrezza tali da renderli sprezzanti del pericolo. L'ipotesi è che il glutine contenuto in questa granaglia superasse la barriera emato-encefalica inducendo tale effetto in gente non abituata a questo cibo; tale ipotesi è attualmente in uso per spiegare alcuni effetti del glutine sul sistema nervoso centrale;

- dalla storia ricaviamo altri esempi su l'effetto delle coltivazioni: Amilcare, fratello di Annibale e di Asdrubale, ammiraglio della flotta cartaginese, approdò in Sardegna e introdusse, in particolare sulla costa, la tecnica della coltivazione. I sardi, popolo migrante e pastore, per sopravvivere, si ritirarono nella parte centrale dell'isola, sui monti. Quando i

Cartaginesi lasciarono la terra conquistata, questa si trasformò in paludi dove regnò la zanzara, del genere Anofele, che portò l'infestazione malarica, nel 540 a.C. La popolazione, geneticamente quasi selezionata anche per unioni fra consanguinei, e ormai abituata a far uso di frumento, oltre a costituire uno dei principali focolai malarici, rappresenta, oggi, una sede di alta incidenza della malattia celiaca;

- vi è poi il problema dell'individuazione, per quanto possibile, non solo sul piano narrativo, come noto per la descrizione di Areteo di Cappadocia (272 a.C.)⁷, e del riconoscimento, attraverso studi di genetica condotti sugli scheletri, di possibili portatori di malattia celiaca nella storia relativamente antica. Certo non si è potuto contare sullo studio delle antiche tombe sarde dell'epoca pre-mesolitica (9.500-9.000 a.C.) perché esposte alle intemperie e ai furti. Lo stesso vale per quanto avvenuto nelle tombe del Centro America, in particolare ricordando che i re Atzechi, come nel caso dei re Maya, si facevano seppellire a Pachal, dove ritenevano si trovasse anche la tomba di Centeol, Dio del Mais, alimento che costituiva la base della loro alimentazione. Infatti, il Mais era stato deificato, ritenendolo



figlio del Dio della Terra e della Dea dei Fiori e degli Artigiani. Dal suo corpo infatti provenivano: il cotone per i vestiti (dai capelli), il mais per le tortillas (dalle unghie), la patata dolce americana (dalle dita), l'amaranto (dall'orecchio), il pomodoro (dalla pancia), il peperoncino (dalle ginocchia), i fiori, gli ortaggi, i frutti quali l'avocado e l'ananas, il tabacco (da tutto il resto) (Fig. 5).

Fig.5

Ed è probabilmente proprio per l'uso, nel 5000 a.C., a scopo alimentare di: Melanzane, Spirulina (alga energetica), Amaranto (pseudo-cereale), Quinoa (noto come "grano madre", ma in realtà barbabietole-spinaci), ma non di granaglie, che in quel paese non sono stati descritti casi di malattia celiaca;

- invece è proprio da studi condotti sullo scheletro che noi abbiamo potuto identificare quello che riteniamo sia il primo caso descritto, in maniera scientifica, rinvenuto nella città di Cosa, a 5 km da Ansedonia^{8, 9}. In un insediamento dei Romani, che facevano uso di farinacei (in particolare di Triticum monococco ed anche Spelta), in terra degli Etruschi, che mangiavano essenzialmente carne della selvaggina e dei pascoli, abbiamo visitato una tomba contenente lo scheletro di una giovane di circa 17 anni, conservata in una tomba detta "la Cappuccina", costruita in maniera da essere protetta da intemperie e da estranei. Apparteneva ad una famiglia romana agiata, come si può ricostruire dai monili d'oro, descritta come deceduta per una forma di malnutrizione che veniva proprio curata, in questo caso paradossalmente, con un'alimentazione ricca, e nelle cui spoglie abbiamo

riconosciuto segni di deperimento organico come da malassorbimento, quali una bassa statura come da turba dell'accrescimento, un'ipoplasia dello smalto dentario, la presenza di cribra orbitaria ed altri segni ossei specifici per la denutrizione da malassorbimento, con midollo affastellato e malformazione dell'acetabolo, tutti segni descritti nella malattia celiaca (Fig. 6).



Fig.6 – Particolari dello scheletro

Per tali reperti abbiamo convocato le Belle Arti di Firenze che ci ha concesso prelievi di tessuto osseo, prima, e di un dente, poi, sui quali ricerche di genetica, mediante lo studio con isotopi stabili C e N, ci hanno rivelato l'appartenenza alla malattia celiaca (DQ 8 fam, DQ 2.2 fam, DQ 2.5 vic): si tratta del primo caso descritto di malattia celiaca diagnosticata su basi scientifiche validate¹⁰. Stesse esperienze non sono state condotte in altre zone, anche di periodi simili, perché le tombe erano ormai svuotate degli scheletri o con reperti non perfettamente utilizzabili, in particolare per lo stato di conservazione e, in ogni caso, senza segni di malnutrizione o malformazioni correlabili con celiachia, né storie indicative per decessi prematuri e con denutrizione che avrebbero potuto essere indotte dall'assunzione, a scopo terapeutico-nutrizionale, di una notevole quantità di farinacei.

- Tacito racconta che anche la birra, ricavata dal frumento, fu una bevanda alcolica di importanza notevole, che questa era in uso in particolare nelle popolazioni germaniche e che, secoli dopo, in particolare nell'Alto Medioevo, fu importata in Italia anche dai Longobardi; questi raggiunsero il Centro-Sud dell'Italia e percorsero anche sentieri che, per molti anni, i nostri pastori hanno percorso nella Transumanza;

- nel Medioevo italico i gusti e le abitudini alimentari in parte si modificarono e, anche se ebbe un grande sviluppo l'allevamento di animali più o meno addomesticati, aumentarono le coltivazioni ed i farinacei rimasero alla base dell'alimentazione, sia per quanto si riferisce ai quantitativi, sia alla tipologia della preparazione, fra l'altro con l'uso del forno e quindi con alte temperature. A questo proposito bisogna tener conto del fatto che il glutine si forma. In particolare per quanto si riferisce ai suoi contenuti più tossici in caso di celiachia, specie dopo lunga cottura o bolliture, abitudine che si sviluppò nel tempo fino al 1800 d. C. I cereali vanno a far parte, così, della cosiddetta "cucina adulta"¹¹. Molti episodi, anche paradossali, potrebbero essere ricordati nella storia della nostra terapia alimentare: l'uso, su suggerimento medico, della "pastina glutinata", in caso di bambini malnutriti e con

disturbi intestinali (Fig. 7), e delle ricerche, degli anni '80, per la produzione del miglioramento genetico del frumento duro!⁶

Fig.7- Vaso di farmacia



Come abbiamo detto, la principale patologia legata all'assunzione di glutine è la Malattia Celiaca. Si tratta di una malattia cronica dell'intestino tenue a patogenesi immuno-mediata, caratterizzata da intolleranza permanente alle frazioni proteiche di grano, segale, orzo ed anche avena, che, in soggetti geneticamente predisposti, causa un danno mucoso che, progredendo attraverso vari gradi di gravità, conduce all'atrofia dei villi

del piccolo intestino, organo con moltissime funzioni fra le quali le principali sono l'assorbimento dei nutrienti, il controllo dell'attività immunologica, la funzione endocrina e quella motoria per il trasporto del bolo^{12, 13}.

La prevalenza della m. celiaca, in tutto il mondo, è aumentata in maniera esponenziale (Fig. 8)¹⁴. I suoi sintomi possono essere "classici", un tempo definiti "tipici", rappresentati dai disturbi intestinali e metabolici diarrea, steatorrea, calo ponderale e ritardo della crescita, e "non classici", prima definiti "atipici", non sempre legati strettamente al malassorbimento e/o con disturbi extra-intestinali.

Una recente classificazione delle **FORME CLINICHE**¹⁵ definisce, oltre alla forma "classica", con sierologia, endoscopia-istologia positiva, un'altra forma chiamata un tempo "silente" o "asintomatica", cui viene attribuito il termine di "subclinica": senza sintomi, con sierologica ed istologia positiva, viene rilevata in soggetti che sono stati studiati nell'ambito di



EPIDEMIOLOGIA

PREVALENZA



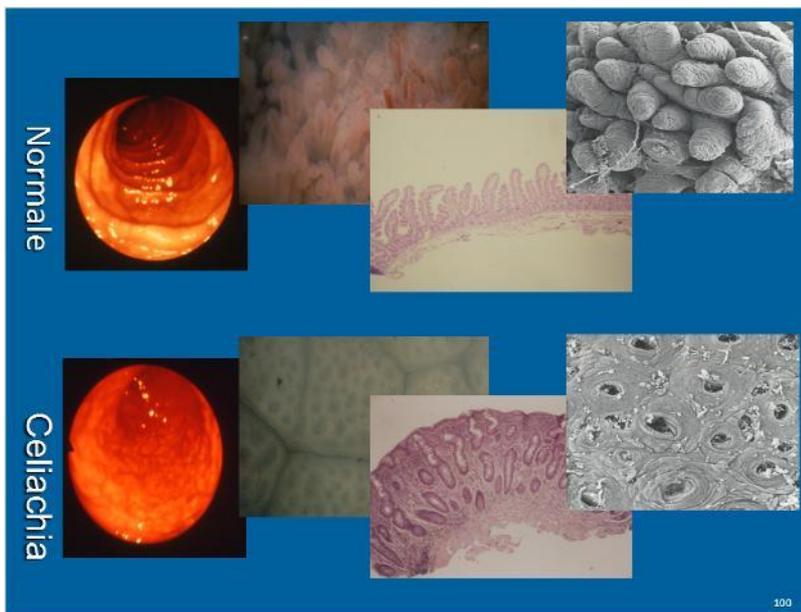
Fig.8

uno screening di popolazione o di un *case finding* in soggetti a rischio. La m. celiaca cosiddetta "potenziale" (con sierologia positiva e istologia negativa), identifica soggetti a rischio di sviluppare tale patologia, quali i familiari di primo grado di celiaci o pazienti con

malattie autoimmuni. L'uso del termine "celiachia latente" viene sconsigliato, in quanto ambiguo; si sovrappone alla forma "potenziale". Un tempo si riferiva a soggetti senza evidenza sierologica o istologica di celiachia, pur essendo in dieta libera, ma che avevano precedentemente avuto il riscontro di mucosa con atrofia dei villi. Nella celiachia cosiddetta "refrattaria" persistono o ricorrono segni e sintomi da malassorbimento, associati ad atrofia dei villi, nonostante i pazienti seguano dieta priva di glutine da almeno un anno. È due volte più frequente nel sesso femminile.¹⁵

Cercando di comprendere se la malattia è realmente aumentata o piuttosto se sono maggiori oggi le possibilità diagnostiche, occorre ricordare essenzialmente tre aspetti:

- il nostro primo riscontro di alterazioni macroscopiche, già allo studio endoscopico, della superficie mucosa duodeno-digiunale, con la scomparsa più o meno importante dei villi e maggiore evidenza della bocca delle cripte, tipicamente nella forma cosiddetta di "acciottolato romano"¹⁶.



o meno importante dei villi e maggiore evidenza della bocca delle cripte, tipicamente nella forma cosiddetta di "acciottolato romano"¹⁶. Tale segno, evidente in oltre il 30% dei celiaci adulti, ha indotto gli endoscopisti a fare biopsie anche a livello duodenale, contrariamente a quanto un tempo di abitudine poiché questo segmento del canale digerente è assai raramente interessata da neoplasia (Fig. 9)

Fig.9 - In successione, da sinistra a destra: visione in endoscopia, medioscopia, istologia ed elettron-microscopia in trasmissione della mucosa duodenale. In alto: normale. In basso: m. celiaca, nella quale la visione endoscopica mostra l'aspetto della superficie mucosa a "ciottolato" romano.

Anche il miglioramento delle tecniche endoscopiche, ed in particolare con lo studio "in immersione", con la "endoscopia in ingrandimento", con la "cromo-endoscopia e con la tecnica della "video-capsula", hanno permesso una valutazione dei reperti lungo tutto il tubo digerente, ed in particolare l'intestino tenue¹⁷. Da ricordare anche la nostra descrizione di forme con alterazioni endoscopiche e biottiche tipiche, ma localizzate solo a carico del bulbo duodenale, organo in genere non considerato nella celiachia¹⁸;

- l'altro aspetto è stato quello di valorizzare per la diagnosi non solo il rilievo di sintomi tipicamente digestivi, quali la diarrea ed anche la stipsi, la steatorrea, il calo ponderale (ma anche l'obesità!), il vomito, il dolore e la distensione addominale, la flatulenza, l'anoressia, la nausea e il vomito, ma anche segni sistemici, quali l'astenia, gli edemi, i crampi muscolari fino alla tetania, l'osteoporosi con correlati dolori ossei, la stomatite aftosa ricorrente, la glossite, la cheilite angolare, l'irregolarità mestruale, il "clubbing" ungueale, la bassa statura, le sclere blu, l'alterazione della dentina^{3, 14, 19};

- un terzo aspetto è stato la valorizzazione di esami di laboratorio, quali l'anemia sideropenica e/o da carenza di folati, l'ipocalcemia, l'allungamento del tratto PT all'ECG, la ipertransaminasemia, e la valutazione di malattie associate alla malattia celiaca, quali quelle ematologiche (l'atrofia splenica con correlata trombocitosi e facilità alle infezioni), quelle dermatologiche (la dermatite herpetiforme, la ipercheratosi follicolare, la alopecia), le neurologiche quali l'atassia definita appunto da glutine (autoimmune) e le psichiatriche/psicologiche (irritabilità, ansia, depressione, bassa performance scolastica), sia quelle dovute a danni regionali della vascolarizzazione cerebrale reversibili dopo dieta aglutinata^{20, 21}, sia quelle dovute alla cosiddetta " fobia sociale"²². Anche la presenza di patologie extra-intestinali a tutta prima non correlabili con la celiachia può suggerire la ricerca di questa malattia svelandone forme che altrimenti resterebbero non diagnosticate^{19, 23, 24} (Fig. 10).

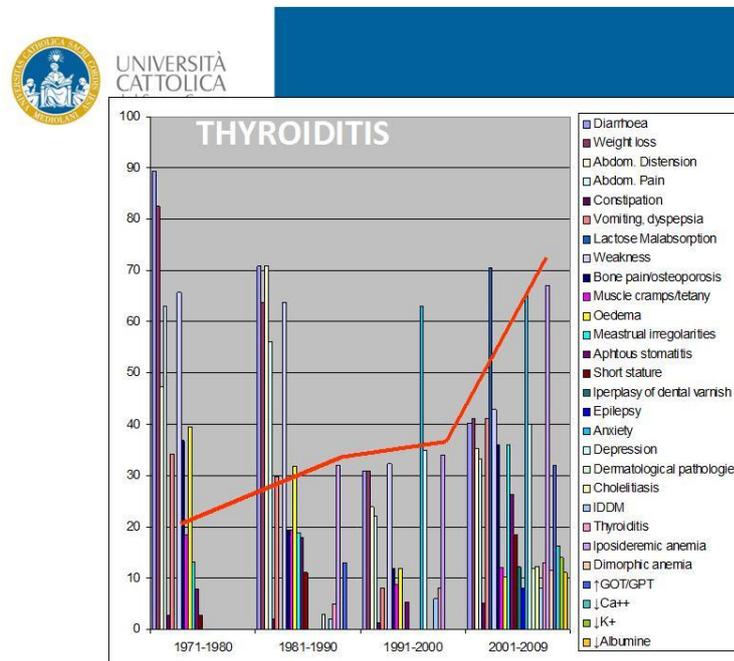


Fig.10 131

La malattia celiaca o almeno la patologia correlata al glutine non sembra interessare solo il genere umano, ma anche quello animale. In particolare la malattia è stata accertata nel cane, e in particolare nel Setter irlandese²⁵, e, più di recente, si ritiene sia possibile anche nei cavalli²⁶.

Se si vuole cercare di identificare le "patologie correlate al glutine" in una maniera più precisa di quanto tutt'ora in atto, in cui almeno il 90% di queste patologie resta non identificato, se ne devono prendere in considerazione tutte le forme ora riconosciute²⁷. Tali patologie, oltre a quella a patogenesi "autoimmune" e cioè la celiachia "classica" che esordisce mesi-anni dopo l'esposizione al glutine, sono:

- quella a patogenesi "allergica" che esordisce minuti-ore dopo l'esposizione;

- quella da difetto della "immunità innata" che esordisce ore-giorni dopo l'esposizione nota anche come "sensibilità" per il glutine.

L'ALLERGIA AL GRANO è una reazione immunologica avversa alle proteine del grano e può manifestarsi con segni cutanei, respiratorie e gastrointestinali, in forma di "anafilassi indotta dall'esercizio fisico" o come "asma occupazionale" ("asma del panettiere") e rinite provocate in particolare da omega5-gliadine inalate (diagnosticabili con prik-skin test) o, ancora, come orticaria da "contatto". È presente nel 2-9% della popolazione pediatrica e nello 0,4-0,5% della popolazione adulta occidentale.

Il ruolo della genetica è stato studiato a fondo. Nei gemelli omozigoti è presente nel 75% dei casi, nei dizigoti solo nell'11%. I neoepitopi deaminati si legano all'HLA DQ2 ristretto stimolando risposte T linfocitarie (TH1 e TH2) in espansione B clonale (Fig.11). La

transglutaminasi tessutale è un enzima ubiquitario nei tessuti che si combina in complessi con la gliadina⁴.

Si è molto discusso su quali sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo o, meglio, lo sviluppo anticipato, del quadro clinico dalla malattia celiaca: l'allattamento precoce più o meno protratto, l'anticipata esposizione ai farinacei, infezioni da Rotavirus. I risultati non sono ancora definitivi.

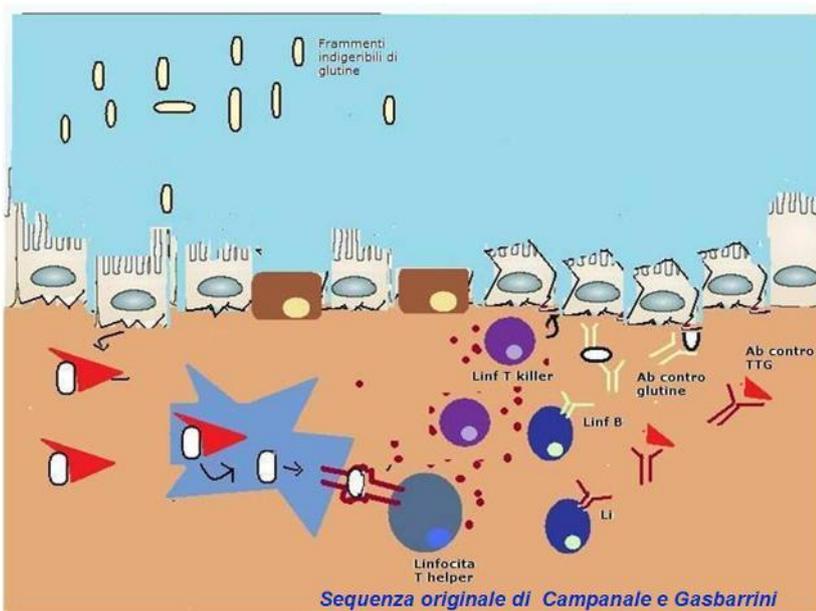


Fig.11- I neo-epitopi deaminati si legano ai fattori genetici (HLA DQ2) stimolando le risposte T linfocitaria in espansione B clonale intervenendo anche sulle transglutaminasi tissutali

Oltre all'anamnesi, all'esame obbiettivo, alla chimica clinica e ai test sierologici, il gold standard è rappresentato dalla integrazione con lo studio istopatologico delle biopsie dell'intestino tenue che evidenzia lesioni che si diffondono in senso cranio-caudale dal bulbo del duodeno lungo tutto il digiuno. I parametri sono tre: la tipologia dei villi intestinali, quella delle cripte di Galeazzi-Lieberkhun, l'infiltrato linfocitario intra-epiteliale e quello linfo-plasmacellulare nella lamina propria. A seconda della tipologia e dell'entità della lesione, queste strutture possono essere alterate in quattro gradi di gravità. Fra questi quello di I°, detto infiltrativo, è essenzialmente caratterizzato da un aumento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale ed è comune a molte altre malattie dell'intestino tenue, per la cui validazione noi riteniamo che sia più opportuna la valutazione di più specifiche alterazioni strutturali in particolare dell'epitelio assorbente¹⁴. Quello di II° è detto iperplastico, riferendosi alla ipertrofia delle cripte; quello di III°, detto distruttivo, indica il grado di alterazione in particolare dei villi e, secondo Oberhuber²⁸, dovrebbe essere diviso in 3 gradi (a, b, c) rappresentando il punto di passaggio verso quello di IV°, detto atrofico. Tutto

ciò per cercare di standardizzare i criteri diagnostici istopatologici. Tuttavia, la modifica/integrazione di Oberhuber fatta alla classificazione di Marsh, è stata contestata da Marsh stesso e da altri Autori^{29, 30}.

I test anticorpali più sensibili e specifici per la diagnosi di malattia celiaca appartengono alla classe delle IgA e sono gli anti-gliadina (validi solo entro i primi due anni di vita), gli anti-endomisio e gli anti-transglutaminasi³¹.

Le caratteristiche dell'azione del **Microbiota Intestinale** possono modificare l'attività dei processi di assorbimento, con interferenze di tipo competitivo o contrastativo^{32, 33}. Quando in un celiaco diagnosticato si verifica una non risposta alla dieta aglutinata bisogna prendere in considerazione una diagnosi differenziale con molte malattie parassitarie (Giardia Lamblia), autoimmuni (Enteropatia), da radiazioni, IBD, TBC, Sprue tropicale, linfomi, forme eosinofile, intolleranze ad altri cibi. Però, assai spesso, è la scarsa aderenza alla dieta aglutinata che simula una non risposta.

Un particolare interesse, attualmente, è rivolto a cercare di definire quale è la dose minima di glutine tollerata anche nei celiaci.

Una particolare responsabilità del Medico nel non effettuare una corretta diagnosi scaturisce dall'esame delle complicanze, spesso mortali^{34, 35}.

Un particolare interesse è rappresentato dalla sensibilità al glutine non celiaca che va diventando sempre più comune e che è di almeno sei volte più frequente della vera malattia celiaca.

La **SENSIBILITA' AL GLUTINE NON CELIACA** è una patologia derivata, come già sopra-riportato, dal rapporto dell'uomo con la sua fonte principale di nutrimento, il grano, e rilevata già negli anni '70³⁶. Per il riconoscimento della Sensibilità al Glutine Non Celiaca (**NCGS**) è stata ancora una volta fondamentale la tenacia dei pazienti che, dagli anni '70, afferivano numerosi agli Ambulatori per la Celiachia e che non possedevano i requisiti sierologici, genetici e istopatologici richiesti per tale diagnosi; a volte presentavano anticorpi anti-gliadina, IgG, un dato che veniva attribuito a una sorta di memoria immunologica, ma ritenuto assolutamente aspecifico. Dopo che erano state escluse patologie poste in diagnostica differenziale, i pazienti prendevano l'iniziativa di auto-medicarsi assumendo dieta aglutinata, dalla quale trovavano peraltro immediato giovamento.

Da allora gli studi scientifici sono aumentati in maniera esponenziale, soprattutto negli ultimi anni, configurando l'ipotesi di questa nuova entità nosologica.

Per quel che riguarda l'Italia, nel **luglio 2015 il Ministero della Salute** l'ha formalmente riconosciuta, anche se ancora controversa, riportando la seguente definizione: ***presenza, in rapporto all'ingestione di alimenti contenenti il glutine, di sintomi intestinali ed extra-intestinali in pazienti in cui m. celiaca e allergia a proteine del frumento siano già state escluse.***

Il Ministero ha inoltre elencato i sintomi principali che caratterizzano la NCGS (Tab. 1).

Tab. 1- Clinica della NCGS

SINTOMI FREQUENTI

INTESTINALI

Dolore intestinale
Meteorismo
Flati
Borborigmi
Diarrea
Ridotta consistenza delle feci
Stipsi
Urgenza alla defecazione
Sensazione di incompleta evacuazione
Nausea
Pirosi
Dolore epgastrico

EXTRA-INTESTINALI

Astenia
Malessere generale
Cefalea
Depressione
Ansietà
Mente annebbiata
Stomatite aftosa
Parestesie
Artralgie
Mialgie
Asma
Riniti
Eruzioni cutanee

Si può rilevare come tali sintomi siano comuni non solo alla celiachia, ma anche alla *sindrome dell'intestino irritabile*, nonché alla *s. da contaminazione batterica dell'intestino tenue* che condivide, con la celiachia, l'alterazione del *microbiota*

intestinale³⁷. La presenza di sintomi extra-intestinali è di grande interesse per l'inquadramento della patologia in oggetto; infatti dà alla NCGS la connotazione di patologia immuno-mediata, cosa che la differenzia sostanzialmente dalla *s. dell'intestino irritabile* con la quale entra in diagnostica differenziale per le evidenti sovrapposizioni sintomatologiche.

Da rilevare, in particolare, tra i sintomi extra-intestinali, l'astenia, che caratterizza la maggior parte dei celiaci e per la quale spesso non viene rilevata una causa specifica legata, ad esempio, alle conseguenze del malassorbimento o a patologie endocrine autoimmuni associate.

Di grande interesse il coinvolgimento della psiche e dell'encefalo in termini di depressione, ansia, e della cosiddetta *foggy mind*, *mente annebbiata*. Successivamente tratteremo anche dei disturbi psichiatrici e neurologici associati sia alla celiachia che alla NCGS.

Poiché la NCGS, ad oggi, non ha marcatori sierologici, né istopatologici, al contrario della celiachia in cui il principale agente eziopatogenetico è stato riconosciuto nel glutine, sono in corso di studio altre componenti del grano, in particolare, le **PROTEINE NON DERIVATE DAL GLUTINE**, chiamate con l'acronimo **ATIs: Inibitori di alfa Amilasi e Tripsina**³⁸.

Altre proteine sono state trovate in percentuale minore nel chicco di grano: inibitori della proteasi della serina, Tioiredoxina, Agglutinina.

A seguito di queste ricerche si è giunti ad integrare la definizione di gluten sensitivity con **wheat/gluten sensitivity**.

La nostra Scuola nel 2014 aveva già introdotto il concetto che il grano di cui l'uomo si ciba e con cui interagisce, non è fatto solo di glutine. Questo concetto è insito nel titolo della pubblicazione³⁹ "Wheat-related disorders-a broad specrum of *evolving* diseases".

Successivamente sono comparsi articoli dal titolo altamente esplicativo, quali: Do we need to worry about eating wheat ?⁴⁰ Nonceliac gluten and wheat sensitivity³⁸, fino ad arrivare a parlare di PANE e malattie mentali: Bread and other edible agents of mental diseases⁴¹.

La presenza di sintomi extra-intestinali indica che la NCGS, contrariamente al colon irritabile, è immuno-mediata. In linea, quindi, con il concetto che altre componenti del grano avrebbero dovuto essere studiate, i ricercatori sono arrivati a identificare, come sopra-riportato, le proteine non derivate dal glutine che inibiscono alfa amilasi e tripsina: ATIs-Amylase Trypsin Inhibitors, considerate *triggers* di quella che viene correttamente

PROTEINE NON DERIVATE DAL GLUTINE: ATIs Amylase Trypsin Inhibitors

- ▣ RAPPRESENTANO IL 4% DELLE PROTEINE DEL GRANO
- ▣ Sono resistenti alle proteasi intestinali
- ▣ Sono pesticidi naturali
- ▣ Stimolano la risposta immunitaria innata
- ▣ Attività dose-dipendente , non presente nei cereali aglutinati
- ▣ Partecipano alla risposta immunitaria della celiachia
- ▣ Hanno un ruolo nelle malattie immunitarie intestinali e extra-intestinali: AR, LES, Asma ,Sclerosi multipla, NAFDL, IBD.

definita Non-Celiac Wheat sensitivity^{42,43} (Tab. 2). Resistenti alle proteasi, attivano il complesso Toll Like Receptor 4 (TLR4) nei monociti, macrofagi e cellule dendritiche della mucosa intestinale; ciò non avviene ingerendo cereali che non contengono il grano.

Nella m. celiaca possono contribuire alla stimolazione delle *antigen presenting cells* e attivare le cellule T. Il loro ruolo nelle malattie immuno-mediate intestinali ed extra-intestinali può essere anche quello di indurre l'aggravamento delle malattie

stesse, ad esempio nelle IBD- Inflammatory Bowel Diseases.

Queste proteine sono l'arma con la quale il grano si difende dagli aggressori esterni, come il verme della farina che possiede proteasi di superficie, e altri parassiti; si possono quindi a buon diritto definire *pesticidi naturali*, quelli tanto auspicati dai promotori della agricoltura biologica (G. Gasbarrini et al, 2016, Il Cibo Biologico, in corso di pubblicazione). Ricercatori del Dipartimento di Psicologia della Scuola di Padova, già citati nel riferimento bibliografico n. 41, fanno rilevare come le piante non abbiano alcun modo di difendersi dalle aggressioni esterne, dall'essere mangiate e ridotte in minuscoli pezzi e digerite, se non attraverso la produzione di tossine e veleni per le creature che si cibano dei loro semi. D'altra parte chi si ciba di questi semi sviluppa e adotta contromisure che vanno dall'acuire la percezione del sapore amaro, alla capacità di detossificare.

Sfortunatamente, il genoma del grano che assicura la migliore qualità di pane si associa a proteine tossiche. Queste proteine resistono fortemente alla digestione; tuttavia,

vengono disperse quando si cuoce la pasta in acqua salata; possono persistere invece nella birra, nel cous cous cotto a vapore lungamente e possono essere inalate dalla farina cruda.

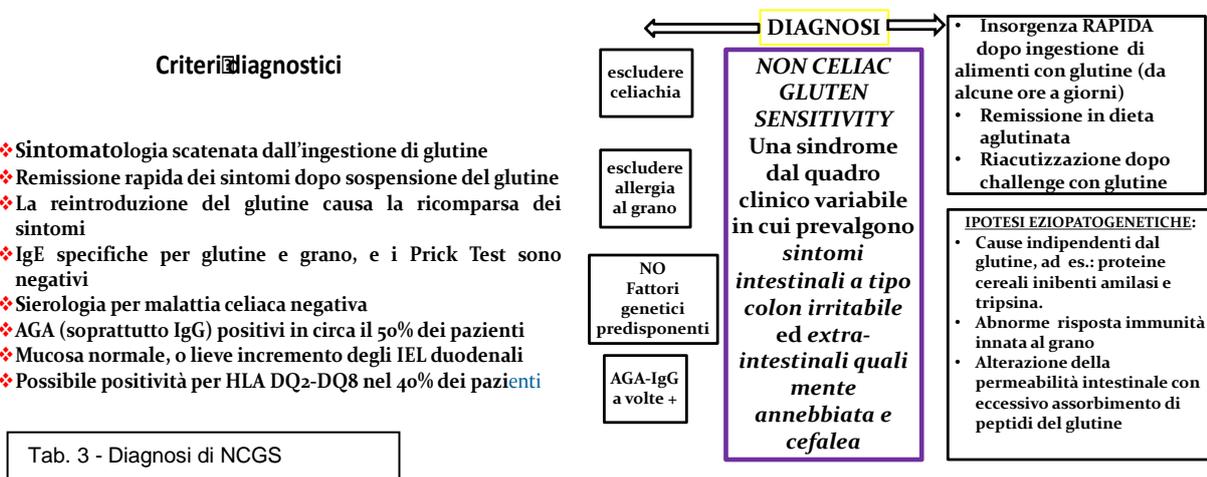
Le **manifestazioni cliniche** della NCGS sono già state riportate nella tabella 1. Dalla letteratura citiamo un lavoro⁴⁴ in cui viene riportata la prevalenza di sintomi gastrointestinali (GI) ed extra-intestinali in 78 pazienti con NCGS. Spesso si associano due o più sintomi. Si evince che i sintomi GI prevalenti sono il dolore addominale (77%) e il *bloating* (72%). Tra i sintomi extra-intestinali prevalgono la mente annebbiata /*foggy mind* (42%) e l'astenia (36%).

Il **ruolo dell'HLA**: la NCGS si manifesta in individui portatori degli aplotipi HLA associati alla celiachia⁴⁵. La presenza di HLA-DQ2 nei pazienti con intestino irritabile (IBS) è un fattore predittivo di risposta alla dieta aglutinata⁴⁶. Poco più del 50% dei pazienti con NCGS è positivo per HLA DQ2 e/o DQ8^{47, 48}.

Il **ruolo degli AGA**: AGA IgA e IgG sono stati riscontrati nel 50 % dei pazienti con NCGS⁴⁷; in un altro studio su 78 pazienti con NCGS⁴⁹ AGA IgG erano presenti nel 56,4% dei casi con alti titoli anticorpali e AGA IgA solo nel 7,7% dei casi.

La **permeabilità intestinale nella NCGS**: mentre è ben nota la funzione della zonulina e di altre proteine dei complessi giunzionali degli enterociti nel regolare la permeabilità intestinale che risulta aumentata nella malattia celiaca^{50, 51, 52}, come già in precedenza riportato, non ci sono sicure evidenze sulla eventuale alterazione (aumento) della permeabilità intestinale nella NCGS, e i risultati degli studi sono controversi⁴⁷.

I **criteri diagnostici** sono riassunti nella tabella 3⁴⁴. Da sottolineare la rapidità di insorgenza dei sintomi dopo assunzione di cibo contenente il glutine, l'altrettanto rapida remissione dopo la sospensione del glutine, e la recidiva dopo *challenge*. Questi aspetti clinici differenziano la NCGS dalla m. celiaca. Tra gli altri criteri, da evidenziare l'assenza di alterazioni morfologiche della mucosa intestinale, eccettuato il non costante rilievo di un aumentato infiltrato linfocitico intraepiteliale, quale si può osservare nella m. celiaca con alterazioni di grado 1, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber. La tabella 4⁵³ riassume i criteri diagnostici per la NCGS.



La **diagnosi** è, almeno allo stato attuale, di esclusione e/o di diagnostica differenziale per i seguenti motivi:

- non esistono BIOMARKERS per la NCGS;
- in caso di negatività del gluten challenge è necessario prendere in considerazione la s. del tenue contaminato, l'intolleranza ai FODMAPs (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides And Polyols. Anche nel grano vi sono FODMAPs, ma non giustificano la NCGS;
- di recente è stato proposto un **patch test al glutine**⁵⁴, esplicito nella tabella 5.
- sulla base del fatto che la diagnosi di NCGS non può essere solo di esclusione, si sono ricercati criteri standardizzati per stabilire il rapporto causa-effetto tra introduzione del glutine e comparsa dei sintomi, per valutare la risposta alla dieta aglutinata e al *gluten challenge* che riveste un ruolo chiave (Tab. 6)⁵⁵.

LA DIAGNOSI DI NCGS NON PUÒ ESSERE SOLO DI ESCLUSIONE

Oral Mucosal Patch Test For Gluten (Gompt)

applicazione di diretta di glutine concentrato su una piccola area, la mucosa del labbro superiore.

Induce reazione locale e sistemica :

- nel 75% dei casi di NCGS
- nel 15% dei celiaci non trattati
- nel 25% dei celiaci trattati.
- Nessuna reazione nei controlli sani.

Dopo 48 ore lesioni mucose del labbro, diarrea, mente annebbiata, dolore addominale, artralgie etc... i sintomi scompaiono dopo un mese di dieta aglutinata.

Tab. 5 - Patch test con il glutine

Standardizzazione dei metodi diagnostici:

Per evidenziare rapporto di causa-effetto tra glutine e quadro clinico (6 settimane di dieta aglutinata).

I pazienti identificano da 1 a 3 sintomi su una scala numerica.

Responders: riduzione > 30% di almeno 1 dei sintomi, senza peggioramento degli altri dello score basale. Questo per almeno 3 settimane

Diagnosi di NCGS esclusa se non vi è miglioramento entro le 6 settimane.

Ruolo chiave del gluten challenge: 1 settimana di glutine (8gr/die), 1 settimana

Wash out, 1 settimana glutine. Risultato positivo se almeno 30% di differenza tra glutine e placebo.

Tab. 6 - Standardizzazione suggerita per la diagnostica della NCGS

Un punto fondamentale da non dimenticare è che la diagnosi di NCGS deve essere, nel tempo, periodicamente riconsiderata e riverificata, non potendosi escludere l'insorgenza di m. celiaca in soggetti geneticamente predisposti o di altre patologie poste in diagnostica differenziale e precedentemente escluse, nonché la scomparsa di una sensibilità al glutine che non è celiaca e quindi può essere transitoria.

Non dobbiamo dimenticare che la corretta valutazione di quanto il glutine provoca nei soggetti con riferita NCGS può avvenire soltanto attraverso studi controllati in doppio cieco con placebo.

Uno studio italiano multicentrico prospettico su pazienti con sospetta NCGS⁵⁶ riporta come questa sia fortemente correlata al genere femminile e all'età adulta. La prevalenza è lievemente superiore a quella della m. celiaca.

Un trial italiano randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, in cross over⁵⁷ su soggetti con sospetta NCGS ha dimostrato che la severità dei sintomi aumenta significativamente durante una settimana di assunzione di piccole quantità di glutine comparate con il placebo.

Uno dei più recenti studi riportati in letteratura⁵⁸ è stato condotto su 80 pazienti con NCWS (Non Celiac Wheat Sensitivity); in questi sono stati identificati e rilevati **markers di attivazione di una risposta immunitaria sistemica** e di **danno degli enterociti**, ovviamente in assenza di m. celiaca. In particolare in questi soggetti sono stati rilevati elevati livelli sierici di CD14 solubile e della proteina legante il LPS (LipoPolySaccharide), così come attività anticorpale verso LPS e *flagellina* dei batteri. Sono stati anche rilevati livelli elevati di FABP2, Fatty Acid Binding Protein, marker di danno degli enterociti; quest'ultimo aspetto sembra supportare l'ipotesi di una aumentata permeabilità della barriera mucosa.

Come comportarsi?

Di recente è invalsa l'abitudine di seguire una dieta priva di grano o di glutine indicati come causa di obesità e diabete.

Uno studio sperimentale su animali nutriti con diete a diversa composizione, ma con lo stesso apporto calorico, evidenzia come nel gruppo *dieta standard più glutine* è aumentata l'espressione della interleuchina-6 legata all'insorgenza di diabete, artrite reumatoide, cancro e, comunque, aumento del TNF. Inoltre, in tutte le diete arricchite con glutine si associa aumento del peso corporeo e dei depositi di grasso⁵⁹.

Tuttavia non va dimenticato che la dieta *zero-grano* induce carenze di vitamina B, di proteine, di minerali, tra cui ferro e zinco, e di fibre⁶⁰.

L'uomo e il grano hanno avuto, nei secoli, uno sviluppo e una crescita paralleli, adattandosi l'uno all'altro, attraverso mutazioni genetiche; le spighe si sono accorciate per resistere al vento ed essere raccolte più facilmente; la tipologia del volto umano è cambiata per la minore necessità di azione delle mascelle che, assieme ai denti, si sono rimpicciolite⁴¹.

Il cosiddetto miglioramento della civiltà nell'uomo ha portato ad un incremento dell'uso dei farinacei; i primi effetti di questo cambiamento di alimentazione rappresentato da una dieta non variata e quindi non equilibrata, sono stati: riduzione della statura, della durata della vita, con aumento, nell'uomo, della mortalità infantile, delle malattie infettive, dell'osteoporosi, delle carie dentali.

Da sottolineare, per quanto si riferisce all'osteoporosi, che questa è una caratteristica propria della malattia celiaca, in particolare se non trattata con dieta aglutinata. D'altronde, la dieta aglutinata, in quanto basata largamente sull'uso del mais, è particolarmente ricca in Nichel, pertanto spesso provoca allergie nei pazienti.

Nei periodi di carenza di grano in Europa, ad esempio durante la II guerra mondiale, si era verificata una riduzione dei ricoveri per schizofrenia, malattia psichiatrica per l'insorgenza della quale i celiaci sono considerati ad alto rischio.

La produzione di anticorpi anti glutine (anti transglutaminasi 6) rivolti contro la sostanza cerebellare, la guaina mielinica dei nervi, il GABA, può causare patologie neurologiche (atassia) e psichiatriche (schizofrenia), depressione e ansia⁶¹. La nostra

Scuola ha approfondito le problematiche psicologiche dei celiaci, tra cui la cosiddetta fobia sociale²². Depressione e psicosi migliorano quando la dieta priva di glutine porta anche ad un miglioramento del quadro clinico non più reso precario dai disturbi indotti dalla celiachia. Anticorpi anti- glutine sono stati rilevati anche in patologie non celiache, ad es. l'autismo (nel 78% dei pazienti)⁴¹. Ricordiamo anche che ansia e depressione, oltre alla mente annebbiata, sono riportati nella NCGS. In tutto quanto sopra-riportato un ruolo fondamentale è giocato anche dalla integrità della barriera mucosa intestinale e di quella emato-encefalica. Infatti un'altra ipotesi sull'interferenza del glutine con il comportamento dell'uomo è che frammenti di glutine indigeriti, chiamati **endorfine/gliadorfine**, passino la barriera emato-encefalica⁴¹.

La **terapia più opportuna** è da ricercare in metodi o in farmaci che tendono a ridurre il passaggio del glutine dal lume intestinale alla corrente ematica della lamina propria, in particolare attraverso il complesso giunzionale apicale degli enterociti. Molte sono le ricerche in atto sotto questo profilo; nei celiaci è stato dimostrato come aumenti la secrezione della zonulina, una proteina che regola la permeabilità intestinale attraverso le tight junctions o zonulae occludentes, con conseguente aumento della permeabilità intestinale; sono state studiate anche altre proteine dei complessi giunzionali del citoscheletro intraepiteliale: claudina, e-cadenina, beta caderina, occludina. Il disassemblamento dei complessi giunzionali porta alla perdita della polarità delle cellule e aumenta la permeabilità paracellulare^{50, 51, 52}.

Molte sostanze (Pipelina, Larazotide⁶², Glutenasi, ecc.) sono tuttora in via di sperimentazione e ricerche specifiche sono rivolte ai contaminanti. Altre strategie terapeutiche in corso di validazione comprendono la detossificazione del glutine (glutenasi), vaccini per indurre tolleranza al glutine...⁶³.

Per il momento si può concludere così:

- le patologie correlate al glutine non si limitano alla malattia celiaca;
- nel corso dei secoli sono state selezionate qualità di grano con contenuto di glutine sempre più alto;
- il glutine è componente essenziale della dieta, in particolare di quella occidentale;
- qualunque individuo, anche se a basso rischio, è suscettibile di sviluppare reazioni avverse al glutine.

BIBLIOGRAFIA

1. Balakireva AV, Zamyatnin A Jr. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016; 8: 644-71.
2. Gasbarrini G, Lancellotti A, Melchionda N, Labriola E. Aspetti eziopatogenetici e patologici della sprue idiopatica. *La clinica*. Bologna: Cappelli Ed, 1966.
3. Labo' G, Gasbarrini G, Corazza GR. La malattia celiaca dell'adulto. In *Atti Relazione 84° Congresso Soc It Med Int*. Milano: Pozzi Ed, 1984: 314-54.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.

5. Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increment in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 1155-9.
6. Frisoni M, Corazza GR, Lafiandra D, et al. Wheat deficient in gliadin: promising tool for treatment of coeliac disease. *Gut* 1995; 36: 375-8.
7. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk and potential new treatment paradigm. *Gut and Liver* 2015; 9: 28-37.
8. Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born? The Italian case from the archeologic site of Cosa. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 502-3.
9. Gasbarrini G, Rickards O, Martinez-Cabarga C, et al. Origin of celiac disease: how old are predisposing haplotypes? *World J gastroenterol* 2012; 18: 5300-4.
10. Scorrano G, Brilli M, Martinez-Labarga C, et al. Paleodiet reconstruction in a woman with probable celiac disease: a stable isotope analysis of bone remains from the archeological site of Cosa (Italy). *Am J Phys Anthropol* 2014; 154: 349-56.
11. Ballarini G. Celiachia, vendetta di una cucina tradita. In *Accademia Italiana della Cucina. Atti del Convegno Intolleranze e alleanze alimentari, 2010 Teramo 8 maggio*; 83-92.
12. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-50.
13. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 37: 1480-93.
14. Gasbarrini G, Miele L, Malandrino N, et al. Celiac disease in the 21st century: issues of under – and over-diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 1-7.
15. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, et al. The Oslo definition for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
16. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741-4.
17. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8562-70.
18. Cammarota G, Cesano P, La Mura M, et al. Role of the “immersion technique” in diagnosing celiac disease with villous atrophy limited to the duodenal bulb. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 571-5.
19. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015; 12: 561-71.
20. Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004; 116: 312-7.
21. De Santis A, Addolorato G, Romito A et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient. Regression after a gluten- free diet. *J Intern Med* 1997; 242: 421-3.
22. Addolorato G, Mirijello A, D’Angelo C, et al. Social phobia in coeliac disease. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43: 410-5.
23. Losowsky MS. A history of coeliac disease. In *Malabsorption Syndrome*, Gasbarrini G Ed, Rome, Karger. *Dig Dis* 2008; 26: 112-20.
24. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V. Celiac disease: what’s new about it. In *Malabsorption Syndrome*, Gasbarrini G Ed. Rome, Karger. *Dig Dis* 2008; 26: 121-7.
25. Garden DA, Pidduck H, Lakhani KH, et al. Inheritance of gluten sensitive enteropathy in Iris Setters. *Am J Vet Res* 2000; 1: 462-8.
26. van der Kolk JH, van Putten LA, Mulder CJ. Gluten-dependent antibodies in horses with inflammatory small bowel disease (ISBD). *Vet Q* 2012; 32: 3-11.

27. Sapone A, Baj JC, Ciacci L, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicina* 2012; 10: 13.
28. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
29. Marsh MN, Johnson MW, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 99-109.
30. Biagi F, Vattiato C, Burrone M, et al. Is a detailed grading of villous atrophy necessary for the diagnosis of enteropathy? *J Clin Pathol* 2016; 69: 1051-4.
31. Baj JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121-6.
32. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7186-7202.
33. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the microbiome in celiac disease: a randomised controlled trial. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2016: 1-16. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9048574>
34. Wright DH. The major complication of coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 351-69.
35. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 785-90.
36. Ellis A, Linaker BD. Non coeliac gluten sensitivity. *Lancet* 1978; 1: 1358-9.
37. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing celiac disease. *Gut* 2015; 64: 406-17.
38. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Shuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-1204..
39. Gasbarrini GB, Mangiola F. Wheat-related disorders: a broad spectrum of "evolving" diseases. *Ueg journal*; 2: 254-62.
40. Shevry PR, Hey SJ. Do you need to worry about eating wheat? *Nutrition Bulletin* 2016; 41: 6-13.
41. Bressan P, Kramer P. Bread and Other Edible Agents of Mental Disease. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10: 3-11.
42. Shuppan D, Picken G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29:469-76.
43. Shuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activation of innate immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 260-3.
44. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 295-9.
45. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587-94.
46. Wahnschaffe U, Schulzke M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 844-50.
47. Sapone A, Lammers KN, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.

48. Troncone R, Jabn B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-90.
49. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-5.
50. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1096-100.
51. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and Zonulin release by binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008; 135: 194-204.
52. Ciccocioppo R, Finamore A, Ara C, Di Sabatino A, Mengheri E, Corazza GR. Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 502-11.
53. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(s2): 16-26.
54. Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, et al. Intestinal, systemic, and oral gluten-related alterations in patients with nonceliac gluten sensitivity. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 849-58.
55. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77.
56. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85.
57. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected NCGS. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1604-12.
58. Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65: 1930-7.
59. Freire RH, Fernandes LR, Silva RB, et al. Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. *Int J Obes* 2016; 40: 479-86.
60. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies. A review. *Clin Nutr* 2016; 35: 1236-41.
61. Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee PS. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients* 2014; 6: 15-36.
62. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148: 1311-9.
63. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. State of the art review. *BMJ* 2015; 351: h4347.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dott.ssa Fiorenza Bonvicini, Ricercatrice in Semeiotica Medica, Università di Bologna

Dott. Francesco Simeoni, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Teramo

Dott. Gabriele Gasbarrini, Facoltà di Agraria, Università di Pisa.

Per la corrispondenza: g.gasb@libero.it