

# Ancora sulla sensibilità al glutine

GINO ROBERTO CORAZZA, ANTONIO DI SABATINO, PAOLO GIUFFRIDA

Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia, Pavia

La questione della *non-coeliac gluten sensitivity* (NCGS) agita le menti e i sogni dei gastroenterologi e dei pediatri italiani e non italiani. Negli ultimi mesi abbiamo assistito a un acceso dibattito tra sostenitori di questa nuova sindrome - medici ma soprattutto pazienti, loro familiari e industria - e, in numero senz'altro minore, coloro che si pongono in un atteggiamento prudenzialmente critico - medici e ricercatori - preoccupati, tra l'altro, che l'uso indiscriminato dei prodotti senza glutine precluda la diagnosi di nuovi celiaci. Il nostro punto di vista è che questa contrapposizione si sta svolgendo e radicalizzando in assenza di evidenze scientifiche a favore dell'una o dell'altra tesi.

Come è stato più volte sottolineato, il concetto di intolleranza al glutine non associata a marcatori sierologici o istopatologici non appartiene né al presente né al recente passato. Si basa sull'osservazione di singoli casi clinici<sup>1-3</sup>, caratterizzati da intestino normale e da una significativa sintomatologia addominale dopo assunzione di glutine, che regrediva dopo la sua sottrazione dalla dieta e si ripresentava dopo un rechallenge, e su qualche studio controllato ma non privo di lacune metodologiche, come la scarsa chiarezza circa i criteri di inclusione dei pazienti<sup>4</sup>. Chi ha lavorato per numerosi anni sul piano clinico-scientifico sulla malattia celiaca, come il nostro gruppo, ha certo incontrato qualche paziente con queste caratteristiche. Ma è sufficiente tutto ciò per il clamore e per il processo autocatalitico che sul web si è svolto negli ultimi mesi? In particolare, ricordiamo la na-

scita di un *Journal of Gluten Sensitivity* con annessi forum e discussioni, in cui viene trasmesso il messaggio che il glutine risulta tossico per buona parte della popolazione. Com'è possibile riportare su un piano di obiettività scientifica le spinte (magari inconsapevoli, ma certo comprensibili) provenienti dall'industria? Le stime epidemiologiche indicate anche in pubblicazioni scientifiche sono da accettare come tali o devono essere sottoposte a verifiche estremamente attente prima di ingenerare comportamenti dietetici scorretti? Nella popolazione generale degli Stati Uniti la consapevolezza di NCGS risulta maggiore rispetto a quella di malattia celiaca e questo è strano<sup>5</sup>. In altre parole, se da una parte consideriamo che la sindrome possa esistere, dall'altra siamo inclini ad accettare tutti gli inviti alla prudenza e al rigore scientifico che da più di una direzione pervengono.

Molti aspetti devono essere ancora chiariti. È stato affermato che la NCGS costituisca non già una sindrome eziologicamente eterogenea ma una vera e propria malattia caratterizzata da una patogenesi immunologica univoca e, in particolare, da una selettiva attivazione dell'immunità innata<sup>6,7</sup>. Noi, al contrario, riteniamo che tali conclusioni possano scaturire solo da studi finalizzati a valutare e criticamente esaminare innanzitutto la risposta al pasto di glutine, molecola notoriamente alquanto complessa, da parte dell'individuo normale. A questo proposito, ad esempio, vecchi studi<sup>8,9</sup>, mai più ripresi, avevano dimostrato che alimenti contenenti glutine, quali pane e pasta, inducono in volontari sa-

ni un significativo aumento dei processi fermentativi intestinali con comparsa di sintomi, come discomfort o dolore addominale, meteorismo, flatulenza e diarrea, legati all'interazione tra amido e parte proteica (costituita per l'85% da glutine) della farina di grano. Inoltre, il glutine induce modificazioni del transito intestinale naloxone-reversibili e, pertanto, ascrivibili alle sue note proprietà oppioidi<sup>10</sup>. È stato dimostrato che il glutine è anche in grado di causare un basso grado di infiammazione intestinale in modelli sperimentali, anche se questo processo deve essere ancora confermato sull'uomo<sup>11</sup>. Per ultimo, ma non ultimo, i sintomi che alcuni soggetti riferiscono in seguito all'ingestione di glutine potrebbero essere provocati da un effetto nocebo. La rilevanza di questo fenomeno nei pazienti che credono di essere intolleranti a taluni alimenti è già stata comprovata in studi in doppio cieco<sup>12,13</sup>. È noto che l'effetto placebo delle diete da eliminazione è mediamente largamente superiore a quello dei farmaci, e questo punto riveste, quindi, enorme importanza. Ad ogni modo, per essere chiari, a nostro parere il nocciolo della questione è: come si fa a parlare di una nuova sindrome senza aver chiarito qual è la risposta al pasto di una molecola così complessa in termini appunto di motilità, fermentazione, svuotamento gastrico e colecistico, interazione con gli ormoni intestinali?

È noto che non esiste un biomarcatore utile all'identificazione di questa condizione, e sarà difficile poterne disporre in futuro se la molteplicità eziologica che ipotizziamo verrà con-

fermata. Tutti parlano di cifre e si cercano consensi su nomenclatura e classificazione di questa condizione<sup>14</sup>, ma di fatto sono solo due gli studi randomizzati in doppio cieco finora condotti<sup>15,16</sup>, peraltro su casistiche piuttosto eterogenee e con risultati difficilmente comparabili per differente durata e disegno dello studio (*crossover* solo nel secondo caso), diverso alimento utilizzato nel braccio attivo (glutine e frumento, rispettivamente), diverso metodo di mascheramento dell'alimento (aggiunta di glutine esogeno al pane aglutinato e capsule, rispettivamente) e differente alimento utilizzato nel braccio placebo (pane aglutinato e xilosio, rispettivamente). Nello studio di Biesiekierski<sup>15</sup> sono criticabili ai nostri occhi la provenienza della popolazione reclutata, in particolare la mancata esclusione di qualsiasi forma di allergia al glutine, e il fatto che soltanto 13 dei 19 (68%) pazienti inclusi nel braccio attivo hanno riportato sintomi, tra l'altro con un punteggio medio inferiore a 40/100 considerando 100 come la massima gravità e 0 l'assenza della sintomatologia. In nessuno di questi due studi i rispettivi Autori si sono preoccupati di valutare a priori la riconoscibilità degli alimenti che "in cieco" contenevano glutine. A questo proposito l'Associazione Italiana Celiachia ha istituito un Comitato Scientifico che ha promosso un'indagine di approfondimento prospettica su pazienti *sospetti* di questa forma di intolleranza.

In conclusione, il problema della diagnosi di NCGS non è di facile risoluzione. A questo proposito, in un nostro recente editoriale<sup>17</sup> è presente un'aperta (solo apparente) contraddizione. Anche sulla base delle indicazioni dell'*American Academy of Allergy*<sup>18</sup>, abbiamo cercato di disegnare un algoritmo diagnostico semplificato che prevede l'impiego di un test in singolo cieco qualora le modificazioni sintomatologiche siano numericamen-

te quantizzabili, riservando un formale test in doppio cieco solo in pazienti particolarmente complessi o in un contesto di ricerca clinica. Ci siamo accorti che tale indicazione che ci sembrava chiara è stata per altri fonte di confusione. Vorremmo qui chiarire, a scanso di ulteriori equivoci, che al momento attuale tutto ciò che riguarda la NCGS si svolge in un contesto di ricerca. Non disponiamo di un biomarcatore, non conosciamo i meccanismi, non abbiamo un solo dato epidemiologico attendibile per capire quanti dei pazienti che ritengono di essere affetti da NCGS lo siano veramente. È possibile, quindi, una sola conclusione: c'è molto da lavorare, tutto questo lavoro si svolge in ambito pre-clinico, non c'è il minimo spazio per immotivate spinte in avanti (auto-prescrizione della dieta aglutinata, campagne pubblicitarie e altro). Ingiustificate diete aglutinate sono pericolose non solo per i costi a carico della comunità<sup>19</sup>, ma anche per la salute di pazienti erroneamente inquadrati. Non ci sentiamo retri nel concludere che qui non si tratta di negare il futuro, ma si tratta di ribadire che il primo dovere etico del medico è quello di perseguire, per vie appropriate, la diagnosi corretta del proprio paziente.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Prof. Gino Roberto Corazza  
e-mail: [gr.corazza@smatteo.pv.it](mailto:gr.corazza@smatteo.pv.it)

**Bibliografia**

1. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358-9.
2. Jonas A. Wheat-sensitive-but not coeliac. *Lancet* 1978;2:1047.
3. Dahl R. Wheat sensitive-but not coeliac. *Lancet* 1979;1:43-4.
4. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79:801-6.
5. Simpson S, Lebowhl B, Di Giacomo D, Mi-

- naya MT, Sanders DS, Green PH. Awareness of celiac disease and gluten sensitivity in the United States. *Gastroenterology* 2011;140: S443.
6. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152: 75-80.
7. Sapone A, Lammers KM, 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.
8. Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981; 304:891-2.
9. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H2 excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987;92:383-9.
10. Corazza GR, Frazzoni M, Strocchi A, et al. Alimentary exorphyn actions on motility and hormonal secretion of gastrointestinal tract. In: Fraioli F, Isidori A, Mazzetti M (Eds). *Opioid peptides in the periphery*. Amsterdam: Elsevier Sciences Publisher, 1984: 243-7.
11. 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.
12. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
13. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N Engl J Med* 1990;323:429-33.
14. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
15. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
16. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012 Jul 24. doi: 10.1038/ajg.2012.236.
17. Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012;156:309-11.
18. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
19. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PH. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:423-30.