

# Un prodotto a base di varietà di grano duro è efficace nel ridurre i sintomi nei pazienti con sensibilità al glutine non celiaca: uno studio crossover randomizzato in doppio cieco

di

**Gianluca Ianiro Gianenrico Rizzatti Marco Napoli Maria Valeria Matteo Emanuele Rinninella Vincenzina Mora Caterina Fanali Alessia Leonetti Stefano Benedettelli Maria Cristina Melè Giovanni Cammarota Antonio Gasbarrini**

Centro Malattie Digestive, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, 00143 Roma, Italia

<sup>2</sup>

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agrarie, Alimentari, Ambientali e Forestali (DAGRI), Università degli Studi di Firenze, 50144 Firenze, Italia

\*

Autore a cui indirizzare la corrispondenza.

*Nutrienti* 2019 , 11 (4), 712; <https://doi.org/10.3390/nu11040712>

**Presentazione ricevuta: 28 febbraio 2019 / Revisionato: 19 marzo 2019 / Accettato: 23 marzo 2019 /**

## Astratto

I pazienti con sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) non soffrono di celiachia, ma i loro sintomi migliorano dopo una dieta priva di glutine (GFD). Tuttavia, ad oggi, non è chiaro se il glutine o altri componenti del grano siano responsabili di questi sintomi. Lo scopo di questo studio era di confrontare gli effetti di una varietà di grano duro biologico con quelli del grano commerciale standard in pazienti con nota NCGS. Abbiamo eseguito uno studio cross-over randomizzato in doppio cieco su 42 pazienti (età media 45 anni, 8 uomini) con NCGS diagnosticata secondo i criteri di Salerno e aderenza alla dieta senza glutine per almeno 12 settimane dallo screening. I soggetti arruolati sono stati assegnati in modo casuale a uno dei seguenti gruppi di trattamento: (A) una dieta di due settimane con pasta di varietà di grano Senatore Cappelli; (B) una dieta di due settimane con pasta commerciale standard. Quindi, dopo un periodo di sospensione di due settimane con dieta priva di glutine, ciascun paziente è passato all'altro gruppo di trattamento. I sintomi sono stati valutati attraverso una versione modificata della Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), adattata alla NCGS. Tra aprile 2018 e luglio 2018, sono stati arruolati nello studio 42 pazienti affetti da NCGS (70,6% femmine) e 34 pazienti hanno completato lo studio. I pazienti hanno riportato punteggi complessivi dei sintomi più bassi dopo aver mangiato pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard ( $p = 0,03$ ) e anche punteggi significativamente più bassi in diversi sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali specifici dopo aver mangiato pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard, in particolare, gonfiore ( $p = 0,04$ ), distensione addominale ( $p = 0,004$ ), eruttazione ( $p = 0,01$ ), flatulenza ( $p = 0,02$ ), sensazione di evacuazione incompleta ( $p = 0,001$ ), dermatite ( $p = 0,01$ ) e intorpidimento degli arti ( $p = 0,03$ ). Nel nostro studio, i pazienti con NCGS hanno riscontrato punteggi dei sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali più bassi dopo aver mangiato la varietà di grano Senatore Cappelli rispetto a un grano commerciale standard. Se i nostri risultati preliminari dovessero essere confermati da ulteriori studi, nuove alternative dietetiche potrebbero essere disponibili per i pazienti affetti da NCGS, con conseguenti benefici sanitari, economici e sociali.

### Parole chiave:

**sensibilità al glutine non celiaca ; glutine ; dieta senza glutine ; grano**

## 1. Introduzione

Numerosi disturbi gastrointestinali sono provocati dal consumo di componenti alimentari specifici, i più comuni sono le allergie alimentari, l'intolleranza al lattosio e i disturbi legati al glutine [ 1 ], che includono la malattia celiaca (CD), l'allergia al grano e la sensibilità al glutine non celiaca ( NCGS).

La NCGS è una sindrome complessa caratterizzata dalla comparsa di sintomi intestinali ed extra-intestinali legati al consumo di alimenti contenenti glutine in soggetti in cui la malattia di Crohn e l'allergia al grano sono state escluse mediante un adeguato work-up [ 2 ]. Sebbene il cardine della gestione della malattia celiaca consista nella stretta aderenza ad una dieta priva di glutine (GFD) [ 3 ], il ruolo del glutine nella

patogenesi della NSCG non è stato ancora chiarito. Sebbene nella NCGS sia spesso consigliato evitare il glutine, le prove a sostegno di questa pratica sono basse e spesso contrastanti [ 4 , 5 , 6 ]. In uno studio randomizzato incrociato in doppio cieco condotto su pazienti affetti da NCGS auto-riferiti, il glutine non ha esercitato alcun effetto dopo la riduzione nella dieta di carboidrati a catena corta fermentabili e scarsamente assorbiti [ 5 ]. In un altro studio clinico randomizzato in doppio cieco, solo il 14% dei pazienti i cui sintomi sono migliorati dopo una dieta priva di glutine di tre settimane ha mostrato una ricaduta sintomatica durante un ulteriore test con glutine [ 6 ].

Sulla base di queste prove, si ritiene che altri componenti del grano, tra cui agglutinine, fruttani o inibitori dell'amilasi-tripsina, svolgano un ruolo nella patogenesi di questa condizione [ 7 , 8 , 9 , 10 ]. Di conseguenza, il termine "sensibilità al grano non celiaca" (NCWS) viene sempre più preferito a quello di NCGS [ 11 , 12 , 13 ].

Inoltre, una dieta priva di glutine rigorosa potrebbe essere associata ad anomalie nutrizionali e metaboliche, come un aumento dell'apporto calorico, un basso consumo di fibre, possibilmente carenze di micro e macronutrienti [ 1 ] e alterazioni del microbiota intestinale, inclusa una riduzione dell'abbondanza di batteri benefici [ 14 ]. Infine, il consumo di prodotti senza glutine potrebbe risultare particolarmente costoso per questi pazienti.

Per questi motivi, l'identificazione di varietà di grano più tollerabili [ 15 ] per i pazienti con NCGS/NCWS potrebbe essere estremamente interessante, in quanto potrebbe rappresentare un'alternativa dietetica più adatta alla dieta priva di glutine con effetti meno dannosi sullo stato nutrizionale, essendo anche più economica.

Tra le diverse varietà di grano, quello Senatore Cappelli è un ceppo tradizionale italiano di grano duro che mostra caratteristiche nutrizionali più favorevoli, tra cui un maggiore contenuto di fibre e micronutrienti e una ridotta contaminazione da pesticidi, come il glifosato [ 15 , 16 , 17 , 18 ].

Lo scopo del presente studio era di confrontare gli effetti della varietà di grano Senatore Cappelli con quelli di un prodotto a base di grano disponibile in commercio in soggetti affetti da NCGS/NCWS.

## **2. Metodi**

### **2.1. Pazienti**

Tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio di gastroenterologia della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS da marzo 2018 a luglio 2018 sono stati valutati per l'assunzione. I criteri di inclusione erano: età superiore a 18 anni; diagnosi di NCGS secondo i criteri di Salerno (19); assenza di sintomi durante la dieta priva di glutine; aderenza alla dieta senza glutine per almeno 12 settimane dallo screening. I criteri di esclusione erano: età pediatrica; diagnosi di celiachia o allergia al grano; gravidanza o allattamento; comorbidità rilevanti (es. malattie infiammatorie intestinali, cirrosi epatica, ecc.); impossibilità di aderire alle procedure del protocollo di studio. Tutti i soggetti arruolati hanno fornito il proprio consenso informato scritto. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS.

### **2.2. Progettazione dello studio**

Questo studio è stato concepito come uno studio cross-over, randomizzato, controllato e in doppio cieco. Al basale, tutti i soggetti sono stati sottoposti a visita medica e nutrizionale, durante la quale sono stati registrati i sintomi e le abitudini alimentari e gli è stato fornito un piano dietetico da seguire per l'intero periodo di studio. Successivamente, sono stati assegnati in modo casuale ad uno dei seguenti gruppi di trattamento: (A) una dieta per due settimane con pasta ottenuta dalla varietà di grano duro Senatore Capelli; (B) una dieta di due settimane con pasta commerciale standard.

Successivamente al completamento di questo primo periodo, tutti i soggetti sono stati rimessi in terapia senza dieta priva di glutine per un periodo di sospensione di due settimane. Quindi, ciascun paziente è passato all'altro gruppo di trattamento per altre due settimane. A tutti i soggetti è stato chiesto di compilare un questionario quotidiano sui sintomi e un questionario sull'aderenza alla dieta per l'intero periodo di studio. Ai pazienti è stato chiesto di descrivere dettagliatamente eventuali alimenti aggiuntivi consumati rispetto alla prescrizione dietetica e di riportare indietro le confezioni di pasta non consumate.

I sintomi gastrointestinali sono stati valutati dal partecipante completando le schede del diario giornaliero utilizzando una versione modificata della scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali (GSRS), adattata su NCGS (19). Questa scala comprende la valutazione dei sintomi intestinali ed extra-intestinali e per ciascun elemento possono essere assegnati fino a 10 punti su una scala analogica visiva (VAS).

Se i pazienti non erano idonei a continuare una dieta specifica a causa di sintomi intollerabili, interrompevano il trattamento e la raccolta dei punteggi dei sintomi, venivano sottoposti a una dieta priva di glutine fino al completamento del periodo e ricevevano il trattamento rimanente, se presente, dopo il periodo di washout.

I pazienti sono stati sottoposti a visite da parte del team di gastroenterologia (GI, GR, MN, MVM, AG) e del team di dietisti (ER, MCM) al basale e alla fine di ciascun periodo di due settimane. Inoltre, i dietologi hanno seguito settimanalmente i pazienti tramite visite telefoniche per verificare la loro aderenza alla dieta.

### 2.3. Studiare le caratteristiche degli alimenti

Per ottenere la pasta sperimentale è stato utilizzato il grano duro (*Triticum turgidum* L. subsp. *durum*) varietà Senatore Cappelli. Come comparatore è stata utilizzata una pasta di semola standard disponibile in commercio, ottenuta da diverse varietà di cereali provenienti dall'Italia e da altri paesi europei ed extraeuropei e macinati in Italia. Entrambi i tipi di pasta sono stati forniti dalla Società Italiana Sementi (SIS) Bologna (Italia). La quantità giornaliera di pasta che i pazienti dovevano consumare era di 100 g. Le confezioni di entrambi i tipi di pasta erano identiche e non consentivano di riconoscere il tipo di pasta. I pacchi sono stati spediti al nostro centro tramite SIS in scatole diverse. Il team non in cieco ha preparato le singole confezioni di pasta etichettandole. L'etichetta riportava il nome del ricercatore principale, del dipartimento affiliato e indicazioni generali su come preparare e conservare la pasta. Sull'etichetta la lettera A o B ha permesso al team non cieco di distinguere i due tipi di pasta. Né i ricercatori né i pazienti erano a conoscenza dell'associazione tra lettere e tipi di pasta.

### 2.4. Risultati

L'endpoint primario era la differenza nel punteggio complessivo dei sintomi, misurato su una VAS, tra i due trattamenti.

Gli endpoint secondari erano le differenze nel punteggio di ciascun sintomo individuale, misurato su una VAS alla fine di ciascun periodo di trattamento, tra i due trattamenti.

### 2.5. Randomizzazione

La randomizzazione dei soggetti è stata eseguita da un membro del team in cieco. Il software del generatore, fornito da [www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com), ha generato blocchi permutati casuali, impostando una dimensione del blocco pari a 10 e un rapporto di allocazione uguale. L'elenco di randomizzazione è stato mantenuto sigillato per i ricercatori fino alla fine dello studio; solo l'équipe senza cieco era autorizzata ad aprire la busta per assegnare ai pazienti le corrette scatole di pasta.

### 2.6. Analisi statistica

Questo studio randomizzato e controllato è stato concepito come una prova di concetto, poiché non ci sono dati che suggeriscano quanto il consumo di pasta Senatore Cappelli abbia modificato i punteggi dei sintomi rispetto alla pasta commerciale standard nei pazienti con NCGS. A seguito di precedenti studi simili [ 4 , 5 ], abbiamo deciso di arruolare 21 pazienti per braccio.

È stata eseguita l'analisi per protocollo. Per l'analisi sono stati considerati solo i pazienti che sono entrati in entrambi i trattamenti dello studio. Il test dei ranghi con segno di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare dati non parametrici. È stata applicata la correzione di Bonferroni per confronti multipli. I valori p a due code <0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state effettuate con un calcolatore online (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>) e con Microsoft Excel per Mac (Microsoft Excel. Redmond, WA, USA: Microsoft, 2011).

## 3. Risultati

### 3.1. Popolazione dello studio

Tra aprile 2018 e luglio 2018, 116 pazienti si sono rivolti al Centro Malattie Digestive della Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS sono stati valutati per l'idoneità. Settantaquattro soggetti sono stati esclusi per i seguenti motivi: 52 pazienti non soddisfacevano i criteri di inclusione, 16 pazienti non aderivano adeguatamente alla dieta senza glutine al basale e 16 pazienti non erano disposti a partecipare. I restanti 42 soggetti sono stati inclusi nello studio. Le loro caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono dettagliate nella **Tabella 1**.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale.

Caratteristiche	
Sesso, F (%)	24 (70,6%)
Età (media ± DS)	42,5 ± 13,4 anni
<b>Elevati anticorpi celiaci nel siero (percentuale di pazienti)</b>	
Transglutaminasi tissutale (IgA)	0
Transglutaminasi tissutale (IgG)	0
Endomisio (IgA)	0

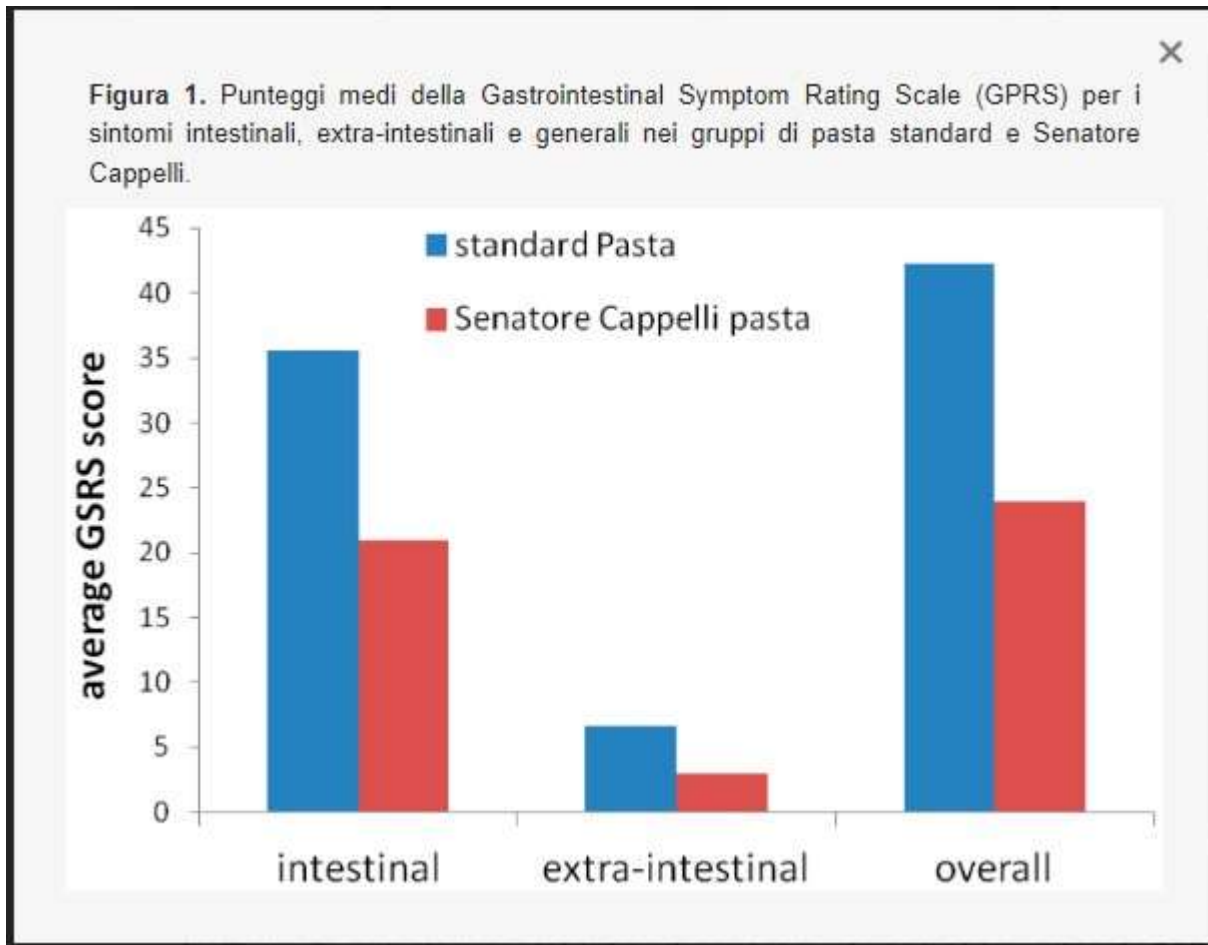
### 3.2. Aderenza ai trattamenti in studio

Trentaquattro pazienti (81%) hanno ricevuto entrambi i trattamenti in studio, mentre otto pazienti (19%) hanno interrotto prematuramente lo studio a causa di sintomi intollerabili e hanno rifiutato di assumere l'altro trattamento. Di questi otto pazienti cinque avevano assunto la pasta commerciale standard e tre la pasta Senatore Cappelli. Tutti hanno abbandonato lo studio in media dopo tre giorni di consumo del primo trattamento dietetico.

Tra i 34 pazienti che hanno completato entrambi i trattamenti in studio, 30 hanno completato l'assunzione di due settimane di pasta Senatore Cappelli e 25 hanno completato l'assunzione di due settimane di pasta commerciale standard. Tre pazienti hanno interrotto il consumo di pasta Senatore Cappelli dopo, rispettivamente, 4, 7 e 8 giorni di assunzione. Nove pazienti hanno smesso di mangiare la pasta commerciale standard dopo, rispettivamente, 1, 2, 4, 5, 7, 10, 10, 11 e 11 giorni di assunzione. Tutti i pazienti hanno aderito al programma dietetico prescritto durante lo studio. La durata complessiva del nostro studio è stata di cinque mesi (aprile-settembre 2018).

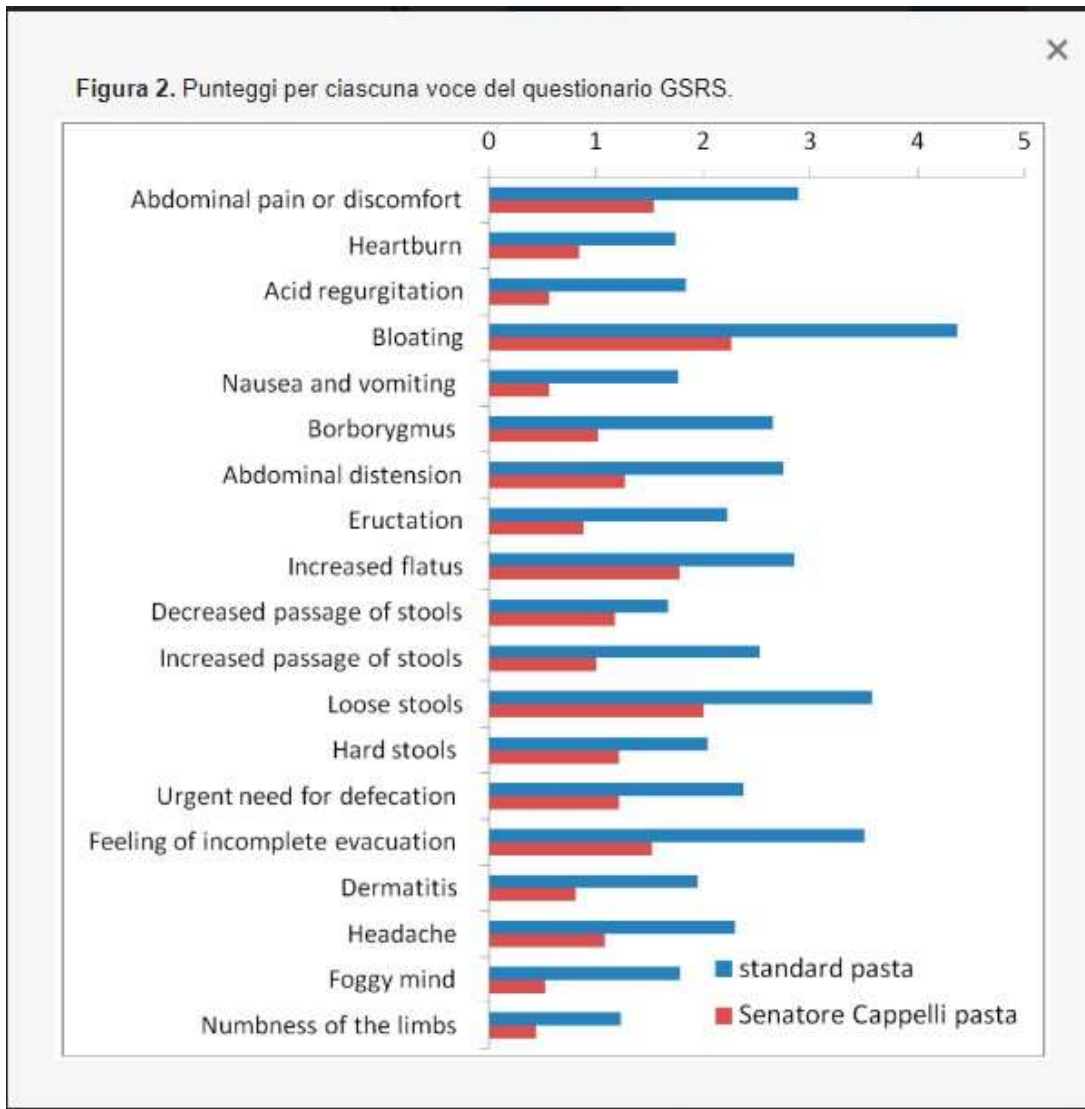
### 3.3. Effetto sui sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali

I pazienti hanno riportato punteggi significativamente più bassi relativi ai sintomi complessivi e intestinali dopo aver mangiato la pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard ( $p = 0,03$  e  $p = 0,02$ , rispettivamente). I punteggi GSRS medi per i sintomi intestinali, extra-intestinali e generali sono riportati nella [Figura 1](#).



**Figura 1.** Punteggi medi della Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GPRS) per i sintomi intestinali, extra-intestinali e generali nei gruppi di pasta standard e Senatore Cappelli.

La Figura 2 mostra i punteggi dei sintomi per ciascun elemento del questionario GSRS (i dati possono essere trovati nella Tabella S1). I pazienti hanno riscontrato punteggi significativamente più bassi in diversi sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali dopo aver mangiato la pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard. Nello specifico, punteggi più bassi nel gonfiore (media 3,99 vs 2,26;  $p = 0,04$ ), distensione addominale (media 2,75 vs 1,27;  $p = 0,004$ ), eruttazione (media 2,23 vs 0,88;  $p = 0,01$ ), flatulenza (media 2,85 vs 1,78;  $p = 0,02$ ) e sensazione di evacuazione incompleta (media 3,5 vs 1,52;  $p = 0,001$ ) sono stati riportati dopo il consumo di pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard.



**Figura 2.** Punteggi per ciascuna voce del questionario GSRS.

Allo stesso modo, i pazienti hanno manifestato punteggi significativamente più bassi nei sintomi extra-intestinali, tra cui dermatite (media 1,94 vs. 0,81;  $p = 0,01$ ) e intorpidimento degli arti (media 1,23 vs. 0,44;  $p = 0,03$ ) dopo aver mangiato la pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard. Sebbene non statisticamente significativa, una tendenza verso punteggi più bassi nel numero di evacuazioni ( $p = 0,05$ ), nausea, vomito, rumore intestinale ( $p = 0,06$ ), evacuazione di feci molli ( $p = 0,07$ ), rigurgito acido e mal di testa ( $p = 0,08$ ) è stato osservato dopo aver mangiato la pasta Senatore Cappelli. Dopo la correzione di Bonferroni è stata riscontrata una differenza significativa nella sensazione di evacuazione incompleta ( $p = 0,019$ ) e una tendenza verso una ridotta distensione addominale ( $p = 0,076$ ).

Non sono stati segnalati eventi avversi in entrambi i bracci di trattamento.

#### 4. Discussione

Sebbene la NCGS stia diventando sempre più popolare, la sua patogenesi è ancora poco conosciuta. Un corpus di conoscenze consolidato suggerisce che il glutine è il principale fattore scatenante della dieta NCGS [ 19 , 20 , 21 ].

Tuttavia, prove recenti hanno ridimensionato il ruolo del glutine nella NCGS, poiché solo una minoranza di pazienti ha manifestato una recidiva dei sintomi dopo la somministrazione di glutine in cieco [ 22 ]. Per questo motivo, si sospetta che altri componenti del grano svolgano un ruolo nello sviluppo dei sintomi associati



alla NCGS, tra cui gli inibitori dell'alfa amilasi e della tripsina [ 23 ], carboidrati fermentabili e scarsamente assorbiti, a catena corta (fermentabili, oligo-, di-, monosaccaridi e polioli (FODMAP) [ 5 ] e, più recentemente, fruttani [ 8 ].

In questo studio clinico cross-over randomizzato in doppio cieco, abbiamo scoperto che i pazienti con NCGS hanno riportato punteggi inferiori complessivi e specifici sui sintomi extra-intestinali e gastrointestinali dopo aver mangiato pasta fatta con la varietà di grano Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard ( $p = 0,03$ ).

La varietà di grano Senatore Cappelli presenta caratteristiche specifiche che potrebbero spiegare i punteggi più bassi dei sintomi riportati dai pazienti. La varietà di grano duro Senatore Capelli, derivata da una selezione in linea pura di un ecotipo tunisino Jeann Rhetifah, è una monovarietà di grano antico biologico, mentre la pasta standard di confronto commerciale era una miscela di diversi grani coltivati a livello intensivo. La varietà Senatore Cappelli mostra quantità significativamente più elevate di metaboliti secondari, inclusi isomeri di polifenoli liberi e legati, rispetto ad altri grani [ 24 ]. È stato ipotizzato che i drastici processi tecnologici applicati al grano, inclusa l'elevata raffinazione, rendono i prodotti a base di grano meno digeribili attraverso la perdita di composti antiossidanti e/o antinfiammatori e quindi portino a sintomi correlati alla NCGS [ 25 , 26 ]. Inoltre, è stato dimostrato che le proprietà della varietà Senatore Cappelli sono meno influenzate dalle condizioni ambientali rispetto ad altre varietà, e ciò potrebbe influenzare il contenuto di gliadina e il conseguente potenziale immunogenico [ 27 ]. Poiché entrambe le formulazioni di pasta includevano glutine e la varietà Senatore Cappelli mostra un contenuto proteico nella cariosside più elevato (14-15% su base secca) rispetto alle varietà più recenti, il nostro studio conferma i dati precedenti che supportano il ruolo di altre formulazioni di pasta senza glutine componenti nello sviluppo dei sintomi associati alla NCGS. Come già suggerito da altri autori, il termine NCWS sembra essere, quindi, più appropriato di NCGS, poiché più di un singolo componente del grano è ragionevolmente implicato nello sviluppo dei sintomi associati alla malattia [ 28 ].

I nostri risultati suggeriscono anche che i pazienti con NCGS possono consumare una specifica varietà di grano duro, anche se con glutine, con diversi potenziali benefici, tra cui l'evitamento di carenze nutrizionali e/o metaboliche [ 1 ], di squilibrio del microbiota intestinale [ 14 ] e di spese elevate per i prodotti senza glutine. Tuttavia, il nostro studio non è stato progettato per valutare il microbiota e/o i cambiamenti nutrizionali dopo il trattamento, né è stata eseguita un'analisi dei costi. Pertanto, sono necessari ulteriori studi specificamente progettati per valutare questi risultati.

Il nostro studio mostra diversi punti di forza. Innanzitutto, abbiamo applicato un disegno crossover con un periodo di washout che riduce gli effetti di carry-over e di ordine ed è già stato utilizzato in studi precedenti simili [ 5 , 22 , 29 , 30 ]. Inoltre, come suggerisce la recente conferenza di consenso di Salerno [ 31 ], abbiamo valutato i risultati attraverso una versione modificata del GSRS che, oltre ai sintomi gastrointestinali, include anche la valutazione dei sintomi extra-intestinali, che di solito sono presenti anche nella NCGS [ 31 , 32 ].

Infine, in ogni fase dello studio, un'attenta valutazione nutrizionale, inclusa la valutazione dell'aderenza alla dieta, è stata eseguita da nutrizionisti esperti e a tutti i pazienti è stato assegnato un programma dietetico specifico per ridurre i fattori di confondimento legati alla dieta.

Tuttavia, il nostro studio presenta anche alcune limitazioni. La diagnosi di NCGS è stata effettuata applicando i criteri di Salerno e sono state escluse la celiachia e l'allergia al grano. La CD è stata esclusa sulla base dei risultati negativi della transglutaminasi e degli anticorpi anti-endomisio in presenza di IgA sieriche totali normali, mentre i dati sullo stato HLA e sull'istologia duodenale non erano disponibili per tutti i pazienti. Inoltre, durante lo studio non è stata effettuata una valutazione regolare della sierologia della malattia celiaca. Un'altra limitazione è l'assenza di punteggi relativi ai sintomi al basale e dopo il periodo di washout, poiché la presenza di sintomi durante queste due fasi dello studio potrebbe aver influenzato i risultati. Tuttavia, abbiamo incluso solo i pazienti con diagnosi di NCGS che erano asintomatici al basale, quando erano sottoposti a dieta senza glutine. Infine, riconosciamo che si tratta di uno studio pilota, senza alcun calcolo della dimensione del campione, poiché all'inizio dello studio non erano disponibili dati sugli effetti della varietà di grano duro Senatore Cappelli sui sintomi legati alla NCGS. Tuttavia, abbiamo deciso di arruolare 21 pazienti per braccio sulla base di precedenti studi simili [ 4 , 5 ]. Questi risultati consentiranno di progettare studi più ampi con una dimensione del campione adeguata.

Per concludere, nel nostro studio, i pazienti con NCGS hanno riscontrato punteggi dei sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali più bassi dopo aver mangiato la varietà di grano Senatore Cappelli rispetto a un grano commerciale standard. Se i nostri risultati preliminari dovessero essere confermati da ulteriori studi, nuove alternative dietetiche potrebbero essere disponibili per i pazienti affetti da NCGS, con conseguenti benefici sanitari, economici e sociali.

## Materiali supplementari

Di seguito sono disponibili online all'indirizzo <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/712/s1> , Tabella S1: punteggi per ciascun elemento del questionario GSRS.

## Contributi dell'autore

Concettualizzazione, GI, VM, GC e AG; Data Curation, GI, GR, MN, MVM, ER, CF, AL e MCM; Analisi formale, GI, CF e AL; Investigazione, GR, MN, MVM ed ER; Metodologia, GR, VM, MCM, GC e AG; Amministrazione del progetto, VM; Supervisione, GI, SB, MCM, GC e AG; Scrittura: bozza originale, GI, GR, SB, GC e AG

## Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

## Riferimenti

1. Elli, L.; Villalta, D.; Roncoroni, L.; Barisani, D.; Ferrero, S.; Pellegrini, N.; Bardella, MT; Valiante, F.; Tomba, C.; Carroccio, A.; et al. Nomenclatura e diagnosi dei disturbi legati al glutine: una presa di posizione dell'Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Ospedalieri (AIGO). *Scavare. Fegato Dis.* **2017**, *49*, 138–146. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
2. Catassi, C.; Bai, JC; Bonaz, B.; Bouma, G.; Calabro, A.; Carroccio, A.; Castillejo, G.; Ciacci, C.; Cristofori, F.; Dolinsek, J.; et al. Sensibilità al glutine non celiaca: la nuova frontiera dei disturbi legati al glutine. *Nutrienti* **2013**, *5*, 3839–3853. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
3. Rubio-Tapia, A.; Collina, ID; Kelly, CP; Calderwood, AH; Murray, JA; Collegio Americano di Gastroenterologia. Linee guida cliniche ACG: diagnosi e gestione della malattia celiaca. *Sono. J. Gastroenterolo.* **2013**, *108*, 656–676, quiz 677. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. Biesiekierski, JR; Newnham, DE; Irving, Primo Ministro; Barrett, JS; Haines, M.; Doecke, JD; Pastore, SJ; Muir, JG; Gibson, PR Il glutine provoca sintomi gastrointestinali in soggetti senza malattia celiaca: uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. *Sono. J. Gastroenterolo.* **2011**, *106*, 508–514, quiz 515. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
5. Biesiekierski, JR; Peters, SL; Newnham, DE; Rosella, O.; Muir, JG; Gibson, PR Nessun effetto del glutine in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca auto-riferita dopo riduzione dietetica di carboidrati a catena corta fermentabili, scarsamente assorbiti. *Gastroenterologia* **2013**, *145*, 320–328.e3. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
6. Elli, L.; Tomba, C.; Branchi, F.; Roncoroni, L.; Lombardo, V.; Bardella, MT; Ferretti, F.; Conte, D.; Valiante, F.; Fini, L.; et al. Prove della presenza di sensibilità al glutine non celiaca in pazienti con sintomi gastrointestinali funzionali: risultati di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. *Nutrienti* **2016**, *8*, 84. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
7. Aziz, I.; Hadjivassiliou, M.; Sanders, DS Lo spettro della sensibilità al glutine non celiaca. *Naz. Rev. Gastroenterolo. Epatolo.* **2015**, *12*, 516–526. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
8. Skodje, GI; Sarna, VK; Minelle, IH; Rolfsen, Kuala Lumpur; Muir, JG; Gibson, PR; Veierod, MB; Henriksen, C.; Lundin, KEA Fructan, piuttosto che il glutine, induce sintomi nei pazienti con sensibilità al glutine non celiaca autodichiarata. *Gastroenterologia* **2018**, *154*, 529–539.e2. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
9. Priyanka, P.; Gayam, S.; Kupec, JT Il ruolo di una dieta a base di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli a bassa fermentazione nella sensibilità al glutine non celiaca. *Gastroenterolo. Ris. Pratica.* **2018**, *2018*, 1561476. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
10. Zevallos, VF; Raker, V.; Tenzer, S.; Jimenez-Calvente, C.; Ashfaq-Khan, M.; Russell, N.; Pickert, G.; Schild, H.; Steinbrink, K.; Schuppan, D. Gli inibitori nutrizionali dell'amilasi-tripsina del grano promuovono l'infiammazione intestinale attraverso l'attivazione delle cellule mieloidi. *Gastroenterologia* **2017**, *152*, 1100–1113.e12. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
11. Pinto-Sanchez, MI; Verdu, EF Sensibilità al glutine non celiaca: siamo più vicini a separare il grano dalla pula? *Gut* **2016**, *65*, 1921–1922. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
12. Nijeboer, P.; Bontkes, HJ; Mulder, CJ; Bouma, G. Sensibilità al glutine non celiaca. È nel glutine o nel grano? *J. Gastrointest. Fegato Dis.* **2013**, *22*, 435–440. [ [Google Scholar](#) ]
13. Carroccio, A.; Rini, G.; Mansueto, P. La sensibilità al grano non celiaco è un'etichetta più appropriata rispetto alla sensibilità al glutine non celiaca. *Gastroenterologia* **2014**, *146*, 320–321. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]



14. De Palma, G.; Nadal, I.; Collado, MC; Sanz, Y. Effetti di una dieta priva di glutine sul microbiota intestinale e sulla funzione immunitaria in soggetti umani adulti sani. *Fratello J. Nutr.* **2009**, *102*, 1154–1160. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
15. Colomba, MS; Gregorini, A. I grani duri antichi sono meno tossici per i celiaci? Uno studio sull'alfa-gliadina di Graziella Ra e Kamut. *Sci. Mondo J.* **2012**, *2012*, 837416. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
16. Vu, LD; Verstraeten, I.; Stes, E.; Van Bel, M.; Coppens, F.; Gevaert, K.; De Smet, I. Profilazione del proteoma dei germogli di grano di diverse cultivar. *Davanti. Scienza delle piante.* **2017**, *8*, 332. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
17. Padalino, L.; Mastromatteo, M.; Lecce, L.; Spinelli, S.; Conto, F.; Del Nobile, MA Effetto delle cultivar di grano duro sulle proprietà fisico-chimiche e sensoriali degli spaghetti. *J.Sci. Agricolo Alimentare.* **2014**, *94*, 2196–2204. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
18. Prandi, B.; Tedeschi, T.; Folloni, S.; Galaverna, G.; Sforza, S. Peptidi dalla digestione del glutine: un confronto tra varietà di grano antiche e moderne. *Ris. Alimentare interno* **2017**, *91*, 92–102. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
19. Kabbani, TA; Vanga, RR; Leffler, procuratore distrettuale; Villafuerte-Galvez, J.; Pallav, K.; Hansen, J.; Mukherjee, R.; Dennis, M.; Kelly, CP Celiachia o sensibilità al glutine non celiaca? Un approccio alla diagnosi differenziale clinica. *Sono. J. Gastroenterolo.* **2014**, *109*, 741–746, quiz 747. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
20. Sapone, A.; Lammers, KM; Mazzarella, G.; Michailenko, I.; Carteni, M.; Casolaro, V.; Fasano, A. Espressione differenziale di IL-17 nella mucosa in due disturbi indotti dalla gliadina: sensibilità al glutine e celiachia enteropatica autoimmune. *interno Arco. Immunolo allergia.* **2010**, *152*, 75–80. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
21. Carroccio, A.; Mansueto, P.; Iacono, G.; Soresi, M.; D'Alcamo, A.; Cavataio, F.; Brusca, I.; Florena, AM; Ambrosiano, G.; Seidita, A.; et al. Sensibilità al grano non celiaca diagnosticata mediante sfida in doppio cieco controllata con placebo: esplorazione di una nuova entità clinica. *Sono. J. Gastroenterolo.* **2012**, *107*, 1898–1906, quiz 1907. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
22. Zanini, B.; Basche, R.; Ferraresi, A.; Ricci, C.; Lanzarotto, F.; Marullo, M.; Villanacci, V.; Hidalgo, A.; Lanzini, A. Studio clinico randomizzato: il test del glutine induce la recidiva dei sintomi solo in una minoranza di pazienti che soddisfano i criteri clinici per la sensibilità al glutine non celiaca. *Alimentare. Farmaco. Ld.* **2015**, *42*, 968–976. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
23. Junker, Y.; Zeissig, S.; Kim, SJ; Barisani, D.; Wieser, H.; Leffler, procuratore distrettuale; Zevallos, V.; Libermann, TA; Dillon, S.; Freitag, TL; et al. Gli inibitori dell'amilasi trypsin del grano guidano l'infiammazione intestinale attraverso l'attivazione del recettore toll-like 4. *J. Exp. Med.* **2012**, *209*, 2395–2408. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Versione verde](#) ]
24. Dinelli, G.; Carretero, AS; Di Silvestro, R.; Marotti, I.; Fu, S.; Benedettelli, S.; Ghiselli, L.; Gutierrez, AF Determinazione dei composti fenolici nelle varietà moderne e antiche di grano duro mediante cromatografia liquida accoppiata con spettrometria di massa a tempo di volo. *J. cromatogr. A* **2009**, *1216*, 7229–7240. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
25. Fardet, A. Alimenti a base di grano e sensibilità al glutine/grano non celiaca: l'elaborazione drastica è il problema chiave principale? *Med. Ipotesi* **2015**, *85*, 934–939. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
26. Kuček, LK; Veenstra, LD; Amnuaycheewa, P.; Sorrells, ME Una guida fondata sul glutine: come i genotipi moderni e la lavorazione influiscono sulla sensibilità del grano. *compr. Rev. Scienze Alimentari. Sicurezza alimentare* **2015**. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
27. Graziano, S.; Marando, S.; Prandi, B.; Boukid, F.; Marmiroli, N.; Francia, E.; Pecchioni, N.; Sforza, S.; Visioli, G.; Gulli, M. La qualità tecnologica e il valore nutrizionale di due varietà di grano duro dipendono sia da fattori genetici che ambientali. *J. Agric. Chimica degli alimenti.* **2019**. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]
28. Dieterich, W.; Schuppan, D.; Schink, M.; Schwappacher, R.; Wirtz, S.; Agaimy, A.; Neurath, MF; Zopf, Y. Influenza delle diete a basso contenuto di FODMAP e prive di glutine sull'attività della malattia e sul microbiota intestinale in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca. *Clinica. Nutr.* **2018**. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
29. Gibson, PR; Shepherd, SJ La scelta del cibo come strategia chiave di gestione dei sintomi gastrointestinali funzionali. *Sono. J. Gastroenterolo.* **2012**, *107*, 657–666, quiz 667. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
30. Welch, RW; Antonio, JM; Berta, JL; Bub, A.; de Vries, J.; Guarner, F.; Hasselwander, O.; Hendriks, H.; Jakel, M.; Koletzko, BV; et al. Linee guida per la progettazione, la conduzione e la rendicontazione di studi di intervento umano per valutare i benefici per la salute degli alimenti. *Fratello J. Nutr.* **2011**, *106* (Suppl. 2), S3–S15. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
31. Catassi, C.; Elli, L.; Bonaz, B.; Bouma, G.; Carroccio, A.; Castillejo, G.; Cellier, C.; Cristofori, F.; de Magistris, L.; Dolinsek, J.; et al. Diagnosi di sensibilità al glutine non celiaca (NCGS): i criteri degli esperti salernitani. *Nutrienti* **2015**, *7*, 4966–4977. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Versione verde](#) ]

32. Kulič, KR; Madisch, A.; Pacini, F.; Piqué, JM; Regola, J.; Van Rensburg, CJ; Ujszaszy, L.; Carlsson, J.; Halling, K.; Wiklund, IK Affidabilità e validità del questionario Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) e sulla qualità della vita in reflusso e dispepsia (QOLRAD) nella dispepsia: uno studio in sei paesi. *Qualificazione sanitaria Risultati di vita* **2008**, *6*, 12. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ]

© 2019 degli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) ( <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> ).