

# Sensibilità al Glutine Non Celiaca, un problema che non può più essere ignorato

Anche la celiachia al centro dei lavori della United European Gastroenterology Week del 2012

Come consuetudine ormai ventennale, ad ottobre si tiene la settimana europea della gastroenterologia (UEGW).

Il congresso vede ogni anno la partecipazione di molti gastroenterologi provenienti da tutta Europa, e non solo: sempre maggiore infatti è il numero di medici asiatici che optano per il congresso autunnale del vecchio continente rispetto alla settimana della gastroenterologia americana (che cade in genere nel mese di maggio).

Nel 2012 l'UEGW si è tenuta ad Amsterdam dal 21 al 24 ottobre. Ovviamente, diverse sezioni sono state dedicate alla celiachia ed alla Sensibilità al Glutine Non Celiaca.



## Il simposio sulla Sensibilità al Glutine Non Celiaca

Nella prima giornata si è svolto un simposio *ad hoc* sulla Sensibilità al Glutine Non Celiaca, che ha visto un discreto numero di partecipanti.

Moderatori della sessione i professori Chris Mulder (Amsterdam, Olanda) e Peter Gibson (Melbourne, Australia).

Ad introdurre brevemente la sessione è stato proprio il Prof. Mulder, sottolineando che nessun gastroenterologo può più ignorare il problema: in ogni paese, difatti, molti pazienti chiedono di essere visitati perché autoriferiscono problemi legati all'assunzione di glutine. Tuttavia, molta strada deve essere fatta in termini di definizione del problema da un punto di vista clinico, di prevalenza nella popolazione e di meccanismi molecolari alla base del disturbo.

Il trend delle diete senza glutine tra i non celiaci è in costante aumento in tutto il mondo. Ciò è attribuibile al possibile impatto epidemiologico della Sensibilità al Glutine Non Celiaca, ma anche a mode alimentari momentanee: nell'ultimo anno, infatti, il mercato dei prodotti senza glutine negli USA ha fruttato circa 7 miliardi di dollari, con il 23% di crescita negli ultimi due anni; in Australia circa il 10% della popolazione generale è a dieta senza glutine o a basso consumo di glutine, facendo registrare una crescita del 20% annuo del mercato dei prodotti *gluten-free*; in Israele il 5% della popolazione elimina deliberatamente il glutine dalla dieta durante il fine settimana.

È intervenuto poi il Prof. Knut Ludvigson, gastroenterologo dell'Università di Oslo. Proprio uno dei suoi studi ha recentemente valutato il profilo psicologico di soggetti con Sensibilità al Glu-

tine Non Celiaca durante riesposizione al glutine, confrontandolo con quello di celiaci e soggetti sani di controllo. Sebbene lo studio sia stato condotto su di un esiguo numero di pazienti, i ricercatori norvegesi hanno potuto dimostrare come non vi fosse differenza in termini di personalità, tendenza all'ansia ed alla depressione tra pazienti con Sensibilità al Glutine Non Celiaca, celiaci e controlli sani. Chi ha la Sensibilità al Glutine Non Celiaca, quindi, reagirebbe davvero al glutine. Con il corpo più che con la mente.

A seguire è intervenuto il Prof. Cellier, dell'Università di Parigi. Il cattedratico francese ha affermato di avere al riguardo della Sensibilità al Glutine Non Celiaca sicuramente più domande che risposte. Nel suo centro di ricerca di base si cerca di studiare l'eventuale coinvolgimento del retrotrasporto degli anticorpi anti-gladiadina a livello della mucosa intestinale tra i meccanismi responsabili della Sensibilità al Glutine Non Celiaca.

Ha preso poi la parola il Prof. Seidman, dell'Università di Montreal. Presso il suo centro la casistica di pazienti con Sensibilità al Glutine Non Celiaca è di circa 120 pazienti, di cui il 28% afferiscono agli ambulatori di gastroenterologia perché riferiscono essi stessi problemi legati all'ingestione di glutine/grano; la maggior parte di questi pazienti sono donne (82%). Lo stesso Seidman ha poi aggiunto che la problematica della Sensibilità al Glutine Non Celiaca potrebbe avere un impatto importante sull'intera economia del Canada, in quanto paese principale produttore di grano del Nordamerica.

La Dott.ssa Sheila Eileen Crowe, dell'Università di San Diego, ha cercato poi di inquadrare la Sensibilità al Glutine Non Celiaca da un punto di vista "evidence-based" (ossia basato su dati sicuri che emergono da studi clinici rigorosi presenti in letteratura medica). "Il problema principale - ha asserito la Crowe - è che abbiamo una definizione, senza che questa sia però supportata da numerosi dati scientifici. Come possiamo stimare una prevalenza quando non abbiamo abbastanza criteri diagnostici? E cosa sappiamo in America dell'HLA e del titolo anticorpale degli anticorpi anti-gladiadina (AGA) nei soggetti con Sensibilità al Glutine Non Celiaca? Molto poco, perché il primo esame non è rimborsato dalle principali assicurazioni sanitarie e perché gli AGA - ormai obsoleti nella diagnosi di celiachia - sono stati ritirati dal mercato quasi ovunque". Secondo la dottoressa californiana, la priorità per chi fa ricerca sulla Sensibilità al Glutine Non Celiaca dovrebbe essere lo sviluppo di un biomarcatore che permetta di fare diagnosi certe, e di seguire nel tempo quello che succede allo stesso una volta avviata la dieta di eliminazione.

Ha chiuso il simposio il Prof. Peter Gibson della Monash University (Australia). Al gruppo del prof. Gibson va il merito di aver dimostrato sperimentalmente, prima di tutti, la reale esistenza della Sensibilità al Glutine Non Celiaca in uno studio clinico "randomizzato in doppio cieco contro placebo", pubblicato l'anno scorso sulla rivista *American Journal of Gastroenterology*. Uno studio clinico si dice: 1) "randomizzato contro placebo" quando i soggetti vengono assegnati in maniera casuale a ricevere o placebo o sostanza studiata, in questo caso il glutine; 2) "in doppio cieco" quando né i ricercatori né i soggetti sono a conoscenza di ciò che questi ultimi assumono, in questo caso se glutine o placebo. "Quando si parla di Sensibilità al Glutine Non Celiaca - ha chiosato Gibson - bisogna tener presente che gli alimenti che



contengono glutine contengono anche molti più FODMAP degli alimenti senza glutine". Ma cosa sono i FODMAP? FODMAP è un acronimo anglosassone che sta per oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e poliolii fermentabili ("Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols"). Questi

composti si trovano in proporzioni varie in diversi alimenti che possono causare più o meno disturbi intestinali legati alla fermentazione da parte di batteri: i principali alimenti ad alto quantitativo di FODMAP sono: latte e latticini, dolcificanti a base di fruttosio, fagioli, mela, broccoli, cavolfiore, aglio, cipolla; tra i cereali, quelli con glutine ne contengono decisamente di più rispetto a quelli *gluten-free*. La variabile FODMAP è quindi importante quando si studia la Sensibilità al Glutine Non Celiaca in un protocollo clinico. I ricercatori australiani stanno conducendo uno studio rigoroso di reintroduzione del glutine a diverse dosi in soggetti con Sensibilità al Glutine Non Celiaca. I regimi alimentari di tutti i soggetti, però, sono stati uniformati rendendoli a basso consumo di FODMAP: ciò consentirebbe di valutare il reale impatto del glutine sui sintomi in maniera indipendente dai FODMAP. Da dati molto preliminari - non ancora confermati - sembrerebbe che il glutine "di per sé" non peggiori complessivamente la sintomatologia gastrointestinale dei soggetti con sospetta Sensibilità al Glutine Non Celiaca a dieta a basso contenuto di FODMAP. Tuttavia, un solo elemento clinico sembrerebbe modificarsi a seguito della reintroduzione del glutine: l'umore. È stata infatti individuata dai ricercatori australiani attraverso uno specifico questionario (*STPI, Spielberger State-Trait Personality Inventory*) una maggiore tendenza ad uno stato depressivo nella popola-

# Il gusto, il senza glutine e il bio sono finalmente riuniti !

**NOVITÀ!**  
Le nostre fette tostate sono l'ideale per tutte le vostre pause golose dolci o salate !

Per ricevere un campionario di prodotti Glutabye iscriviti sul nostro sito [www.glutabye.it/contatti](http://www.glutabye.it/contatti) oppure telefona allo

## 011 699 27 39

SOREDA DIET  
2 Impasse des Crêts  
74960 Cran Gevrier  
FRANCE  
[italia@glutabye.it](mailto:italia@glutabye.it)  
[www.glutabye.it](http://www.glutabye.it)

**il logo Spiga Barrata è concesso da Ass. Celiachia Francese**



zione analizzata. Rimaniamo tutti in attesa della conclusione di questo interessante studio australiano con la speranza di poter caratterizzare meglio la Sensibilità al Glutine Non Celiaca da un punto di vista clinico, escludendo eventuali fattori confondenti legati ai FODMAP.

#### Presentazioni orali relative a ricerche sulla celiachia

Martedì 23 ottobre si è tenuta la "Free Paper Session" dedicata alla celiachia. In questa sezione sono stati presentati oralmente gli abstract ritenuti più meritevoli dal comitato scientifico organizzatore. Moderatori della sessione il Prof. Riccardo Troncone (Napoli) ed il Prof. Chris Mulder (Amsterdam).

La prima relazione è stata tenuta dalla Dott.ssa Raffaella Tortora dell'Università Federico II di Napoli. Lo studio presentato ha valutato l'impatto della celiachia sulla depressione post partum, somministrando in 70 pazienti celiache e 70 di controllo un questionario specifico dopo il parto.

Lo studio è stato condotto in collaborazione con il gruppo della Prof.ssa Ciacci dell'Università degli studi di Salerno. Dalle analisi dei dati si è potuto mettere in evidenza come tra le donne celiache vi sia un maggior rischio di depressione post partum (49% vs 14% dei controlli), specie in caso di pregressi disturbi mestruali.



■ R. Troncone

Gli autori dello studio suggeriscono che ricercare la depressione post partum tra le donne celiache potrebbe favorire una diagnosi precoce e permetterebbe di avviare il trattamento in maniera tempestiva; utile, al contempo, potrebbe essere lo screening della celiachia tra le donne affette da depressione post partum.

La seconda relazione ha avuto come oggetto la qualità dell'alimentazione dei celiaci tedeschi a dieta in relazione all'assunzione di macro- e micro-nutrienti.

I ricercatori dell'Università di Francoforte hanno valutato i consumi alimentari di 114 pazienti per 10 giorni consecutivi, confrontando poi i dati con gli standard nutrizionali stabiliti in tabelle per la popolazione tedesca: le analisi hanno evidenziato che i celiaci a dieta sono al di sotto della soglia in quanto ad assunzione minima di ferro, acido folico, vitamine del gruppo B, magnesio. Tuttavia, un limite notevole dello studio è legato al fatto che sono stati confrontati i celiaci con degli standard di riferimento e non con un gruppo di controllo della popolazione generale: non è noto, infatti, quanti tedeschi non celiaci si alimentino in maniera inappropriata rispetto agli stessi "standard di riferimento".

A seguire il Dott. Gabrielli, del gruppo del Prof. Antonio Gabbarrini dell'Università Cattolica di Roma, ha presentato i dati di uno studio multicentrico sulla prevalenza di celiachia in pazienti con psoriasi, condotto sul territorio in collaborazione con i Medici di Medicina Generale italiani. Tale studio, cui va il merito di aver valutato per la prima volta l'eventuale associazione tra le patologie in un contesto di medicina del territorio - e non in un centro specialistico di terzo livello -, ha mostrato una prevalenza di celiachia del 4,2% tra i pazienti affetti da psoriasi.

È stata poi la volta del Dott. Herrera dell'Università di Siviglia, che ha riferito su di un lavoro innovativo per il monitoraggio dell'adesione alla dieta. È stata valutata in via preliminare la possibilità di svelare un'eventuale assunzione di glutine - volontaria o involontaria - attraverso il dosaggio nelle feci di un particolare frammento di gliadina. Com'è noto, infatti, i frammenti di gliadina non possono essere degradati dagli enzimi digestivi dell'uomo e la loro presenza nelle feci risulterebbe indicativa di contaminazione/assunzione di glutine.

Lo studio ha coinvolto soggetti sani a dieta libera, soggetti sani a dieta con un contenuto di glutine ridotto e soggetti sani che assumevano glutine solo in quantità inferiori a 100 mg al giorno. In ciascuna categoria di soggetti è stato possibile reperire nelle feci i frammenti gliadinici attraverso una particolare metodica (anticorpi monoclonali ad alta affinità per una gliadina specifica), e correlare le quantità riscontrate con il carico di glutine assunto. In conclusione, questa nuova metodica potrebbe risultare molto utile nel monitoraggio dell'adesione alla dieta senza glutine. Inoltre,

essa rappresenterebbe uno strumento efficace e non invasivo nella valutazione della sicurezza di terapie alternative che prevedono, ad esempio, la digestione enzimatica della gliadina.

La Dott.ssa Helmerost dell'Università di Harvard (Boston) ha poi discusso i risultati del loro studio sulla sicurezza immunologica dei frammenti di gliadina pretrattati con enzimi di batteri del cavo orale, specificamente quelli del genere *Rothia*. In precedenza gli stessi ricercatori erano riusciti infatti ad identificare nuove possibili "fonti" batteriche di enzimi capaci di digerire il glutine nel cavo orale, e le specie "migliori" erano risultate *Rothia mucilaginosa* e *Rothia Aeriadi*.

Lo studio presentato ad Amsterdam ha sottolineato come i frammenti gliadinici trattati con gli enzimi proteolitici di *Rothia* non sono stati più in grado di subire modifiche chimiche ad opera della transglutaminasi tissutale: in altre parole, l'azione degli enzimi di *Rothia* ha ridotto in laboratorio la tossicità immunologica dei frammenti gliadinici. Da più approfonditi studi sui batteri in questione e sui loro enzimi, si potrebbero sviluppare in futuro ulteriori strategie terapeutiche alternative o complementari alla dieta senza glutine.

È intervenuto poi il Prof. Alberto Lanzini, dell'Università di Brescia, che ha presentato i dati di uno studio clinico pilota per valutare la sicurezza del *Triticum Monococco* in 8 pazienti celiaci. Il *T. Monococco* è una variante primitiva di grano, in precedenza rivelatasi scarsamente tossica in laboratorio (sia in vitro che ex vivo). Nei soggetti coinvolti nello studio a dieta con prodotti a base di *T. monococco* per 60 giorni si è registrata una progressione di danno istologico: inequivocabilmente, in questa prova clinica si sarebbe quindi dimostrata la non sicurezza per i celiaci di tale variante di grano.

#### Celiachia: un paradigma che cambia?

Mercoledì 24 ottobre si è tenuto infine un simposio dedicato alla celiachia, dal titolo "Celiachia: un paradigma che cambia?". Moderatori della sessione il Prof. Raanan Shamir (Tel Aviv, Israele) e il Prof. Riccardo Troncone (Napoli).

Nella prima relazione la Prof.ssa Sybille Koletzko (Monaco, Germania) - membro del panel di esperti dell'ESPGHAN che ha stilato le nuove linee guida per la diagnosi in età pediatrica - ha fatto una disamina sulle evidenze scientifiche a supporto dell'attendibilità dei test sierologici (anti-transglutaminasi, anti-endomisio, anti-gliadina deamidata). La Koletzko si è soffermata proprio sul contributo della sierologia al nuovo protocollo di diagnosi per la celiachia del bambino, e sull'opportunità di evitare la biopsia intestinale in casi selezionati (bambini fortemente sintomatici, con alto titolo di anticorpi antitransglutaminasi e positività per gli antiendomisio, HLA compatibile).

A seguire il Prof. Rami Eliakim (Haifa, Israele) ha discusso dell'utilizzo della videocapsula nella celiachia. La videocapsula è un dispositivo elettronico di piccole dimensioni che viene ingerito dal paziente e permette di registrare immagini durante tutto il suo percorso lungo il tratto digerente.

Attualmente la videocapsula viene riservata allo studio delle forme refrattarie e alle complicanze della celiachia (digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, linfoma intestinale). Non è indicata, invece, per la diagnosi di celiachia: in primo luogo per l'impossibilità di ottenere biopsie (e non sempre c'è concordanza tra quadro macroscopico suggestivo e lesioni istologiche!); in secondo luogo, gli elevati costi della capsula - ovviamente "usa e getta" - devono circoscrivere la sua applicazione a casi molto selezionati.

La successiva relazione ha visto protagonista la Prof.ssa Luisa Mearin (Leiden, Olanda) che, a nome del gruppo di studio Prevent CD dell'ESPGHAN, ha riferito in merito ai progressi dello studio europeo sull'epoca di introduzione del glutine al momento del divezzamento.

Tale studio, oltre a beneficiare di un finanziamento della Comunità Europea, è stato sovvenzionato anche dalla Fondazione Ce-

# TORTORETO LIDO ABRUZZO

## HOTEL RESIDENCE CIVI



SOGGIORNO IN HOTEL O IN  
APPARTAMENTO PER LE VOSTRE  
VACANZE AL MARE  
OTTIMA CUCINA SENZA GLUTINE



Tortoreto Lido

Via Milano, 32 (trav. Lungomare Sirena)

0861 788886 - 039 386643 - 328 0551733

[info@residencecivi.it](mailto:info@residencecivi.it)

[www.residencetortoreto.it](http://www.residencetortoreto.it)

[www.hoteltortoreto.it](http://www.hoteltortoreto.it)



# UlivoMare

RISTORANTE DI PESCE  
CON FORNO A LEGNA

PASTE FRESCHE FATTE IN CASA  
FRITTURE DI PESCE  
PIZZA



Tortoreto Lido - Via Milano, 23 (traversa del  
L.mare Sirena) [www.ristoranteulivomare.it](http://www.ristoranteulivomare.it)

Tel. 0861 788026 - 328 4538805

liachia di AIC. Il protocollo di studio si propone di valutare in lat-tanti a rischio genetico di sviluppare celiachia (DQ2+ e DQ8+) l'effetto dell'introduzione di minime dosi standard di glutine tra il 4° ed il 6° mese di vita, durante l'allattamento al seno. I bambini del progetto di ricerca sono assegnati rispettivamente a due gruppi: il primo assume le minime dosi di glutine tra il 4° ed il 6° mese; il secondo gruppo nello stesso periodo assume un place-bo e assume poi il glutine al 6° mese.

Dal confronto dei dati di insorgenza di celiachia nei due gruppi nel tempo dovrebbe essere possibile formulare modalità di intro-duzione del glutine in bambini a rischio genetico tali da prevenire il successivo sviluppo della malattia.

Dagli interessanti dati preliminari presentati ad Amsterdam è emerso che i bambini che nei primi sei mesi di vita producono anticorpi antigliadina (IgA e IgG) avrebbero un rischio inferiore di sviluppare celiachia fino al terzo anno di età: probabilmente ciò potrebbe essere attribuibile ad un ruolo protettivo degli anticorpi antigliadina se prodotti nei primissimi mesi di esposizione al glu-tine.

Ha preso poi la parola il Prof. Troncone, che nel corso della sua relazione ha tracciato un parallelismo immunologico tra celiachia e altre malattie autoimmuni. La celiachia è un modello unico di studio per le malattie autoimmuni perché tra esse è l'unica di cui è noto il principale fattore ambientale scatenante, ossia il glu-tine. Tuttavia molti altri fattori ambientali coinvolti nella perdita di tolleranza immunologica al glutine sono ancora sconosciuti; re-centemente proprio il suo gruppo ha iniziato a studiare il possibi-le ruolo nello sviluppo di celiachia degli interferoni di primo tipo, molecole biologiche implicate nella risposta ai virus e utilizzate anche come farmaci proprio in alcune infezioni virali.

Ha infine chiuso il simposio il Prof. Fritz Koning, dell'Università di Leiden (Olanda), che ha descritto lo stato dell'arte delle ricer-che sulla digestione del glutine mediante assunzione per via ora-le di enzimi di origine fungina (proliendoproteasi derivati dall'*Aspergillus Niger*). Il composto studiato in Olanda dal suo gruppo, definito AN-PEP, aveva già funzionato egregiamente in un modello sperimentale di apparato digerente artificiale, rive-landosi stabile a pH acido e resistente all'azione degli enzimi pro-teolitici.

Tale molecola era stata già studiata anche in fase I, ovvero su un ridotto numero di pazienti, dimostrando buona tollerabilità do-po 2 settimane di reintroduzione del glutine. In occasione del sim-posio dell'UEGW, Koning ha presentato i dati preliminari di uno



■ F. Koning

studio di fase II, condotto fino ad ora su 11 soggetti non celiaci, con l'obiettivo di distinguere anche i diversi livelli di sicurezza con-frontando l'attività dell'enzima in corso di pasti più o meno ab-bondanti. I soggetti sono stati distribuiti in 4 gruppi: A) gruppo che ha assunto preparato alimentare altamente calorico + AN-PEP; B) gruppo che ha assunto preparato alimentare scarsamente calorico + AN-PEP; C) gruppo che ha assunto preparato alimentare altamente calorico + Placebo; D) gruppo che ha as-sunto preparato alimentare scarsamente calorico + Placebo. Tut-ti i preparati alimentari contenevano una dose standard di glutine pari a 4 mg.

Dopo aver assunto i preparati, ai soggetti veniva misurata la dose residua di glutine all'interno dell'intestino tenue mediante un sondino naso-digunale. Dalle analisi sugli 11 soggetti sani è emerso che AN-PEP è efficace nel degradare il glutine indipen-dentemente dalle calorie del pasto.

Koning ha sottolineato però che la tipologia degli alimenti ingeriti contestualmente al glutine e al suo composto enzimatico AN-PEP conta molto, potendo addirittura inficiare la degradazione: questo vale ad esempio per gli alimenti come il latte, che alza il pH dello stomaco e ha una quantità di proteine tale da compete-re con il glutine; per contro, alimenti che riducono il pH, come le bevande gassate, potrebbero curiosamente migliorare la cineti-ca di degradazione enzimatica all'interno dello stomaco.

Tuttavia, al momento, l'esiguo numero di soggetti reclutati ed il brevissimo periodo di esposizione al glutine non permettono di trarre conclusioni definitive.

Lo stesso Koning ha poi asserito che il suo AN-PEP non deve essere considerato come un farmaco, bensì come un integrato-re alimentare capace di digerire il glutine.

Comunque, proprio per la sua natura di non-farmaco, è bene specificare che AN-PEP non dovrà sottostare a tutte le fasi che regolamentano l'immissione di un prodotto farmaceutico sul mer-cato: ciò abbrevia di sicuro le tempistiche di commercializzazio-ne, ma lascia anche delle perplessità ai potenziali consumatori.

In conclusione, se la strategia in questione non dovesse per-mettere di liberalizzare definitivamente la dieta, potrebbe però semplificare di molto la vita dei celiaci riducendo loro il rischio di contaminazioni accidentali.