

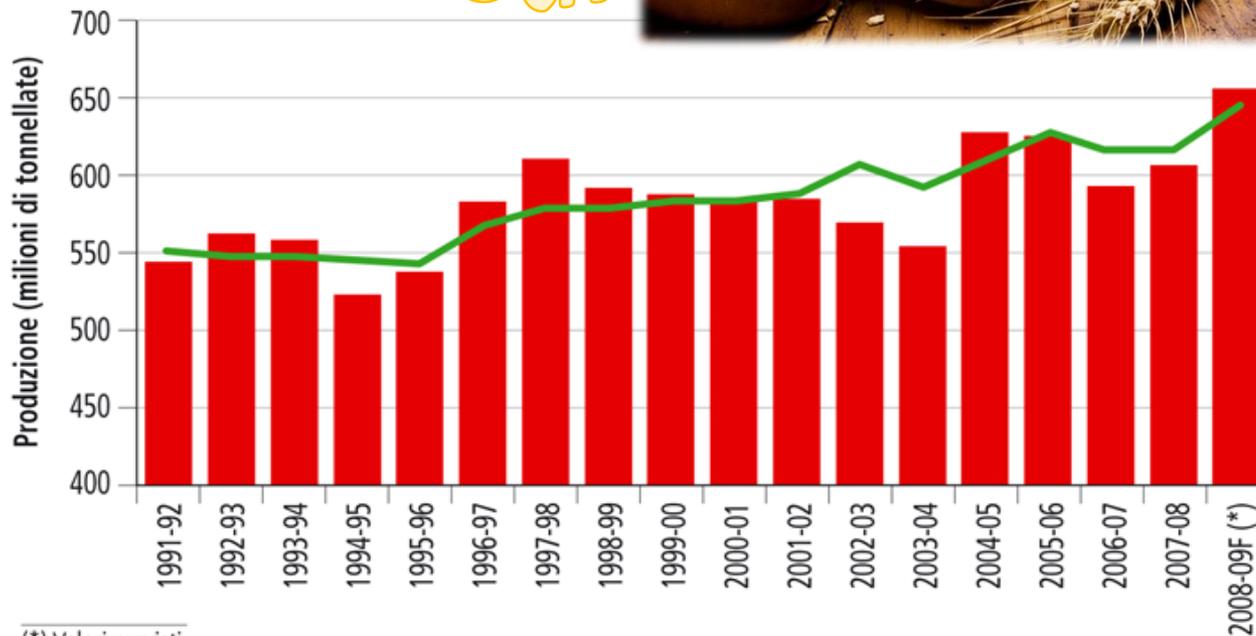
## **Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances**

J. L. Turnbull\*, H. N. Adams<sup>†</sup> & D. A. Gorard<sup>†</sup>

# PRODUZIONE E CONSUMO MONDIALE DI GRANO NEGLI ULTIMI DECENNI

**CONSUMO MEDIO  
GIORNALIERO DI GLUTINE** = 10-20 g/die  
nell'area mediterranea

## Dieta Mediterranea

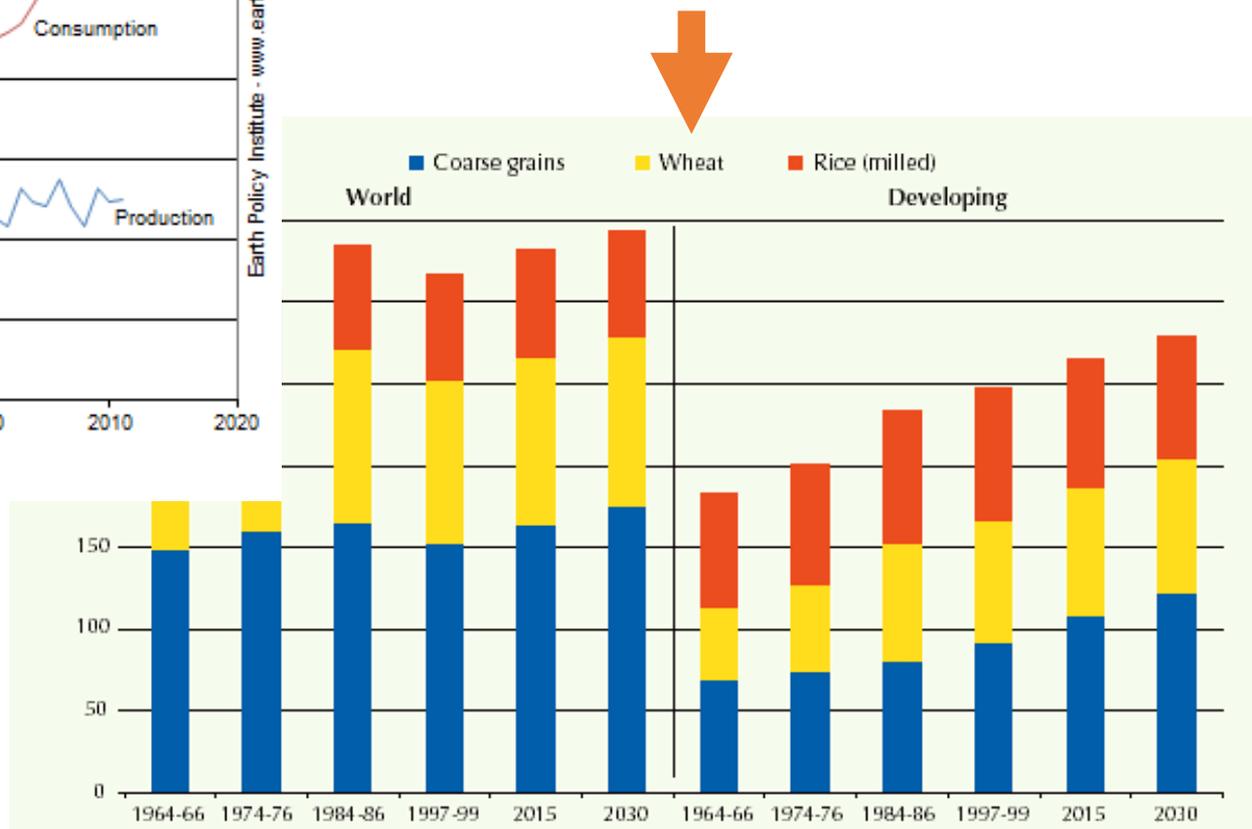
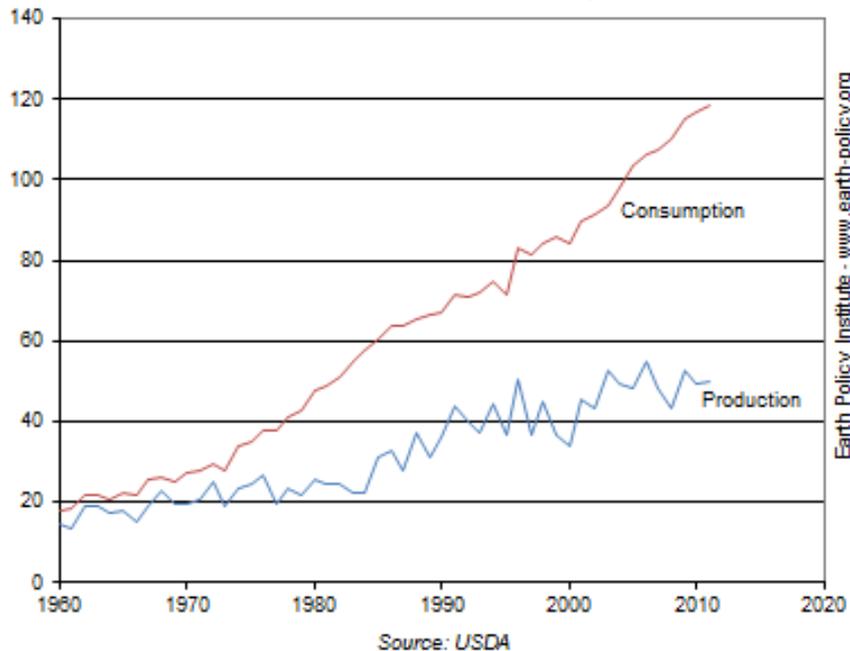


(\*) Valori previsti.  
Fonte: Usda.

 Produzione  Consumo

# Spiccato aumento del consumo di grano anche nei **PAESI EMERGENTI**(dagli anni '60 ad oggi)

Grain Production and Consumption in the Arab Middle East and North Africa, 1960-2011



# GLUTINE

grano, segale, orzo,  
farro, avena, kamut ecc...



**NON ESISTE IN NATURA**

si origina dalla farina  
in seguito a

IDRATAZIONE

AZIONE  
MECCANICA  
dovuta alla  
lavorazione

GLIADINE

GLUTENINE

**80%**  
**DELL'INTERA FRAZIONE PROTEICA**  
presente nella cariosside del grano

componente maggiormente implicata  
nello scatenare la risposta immune  
nella MALATTIA CELIACA

aumentato  
consumo di  
**CIBI CONTENENTI  
GLUTINE**

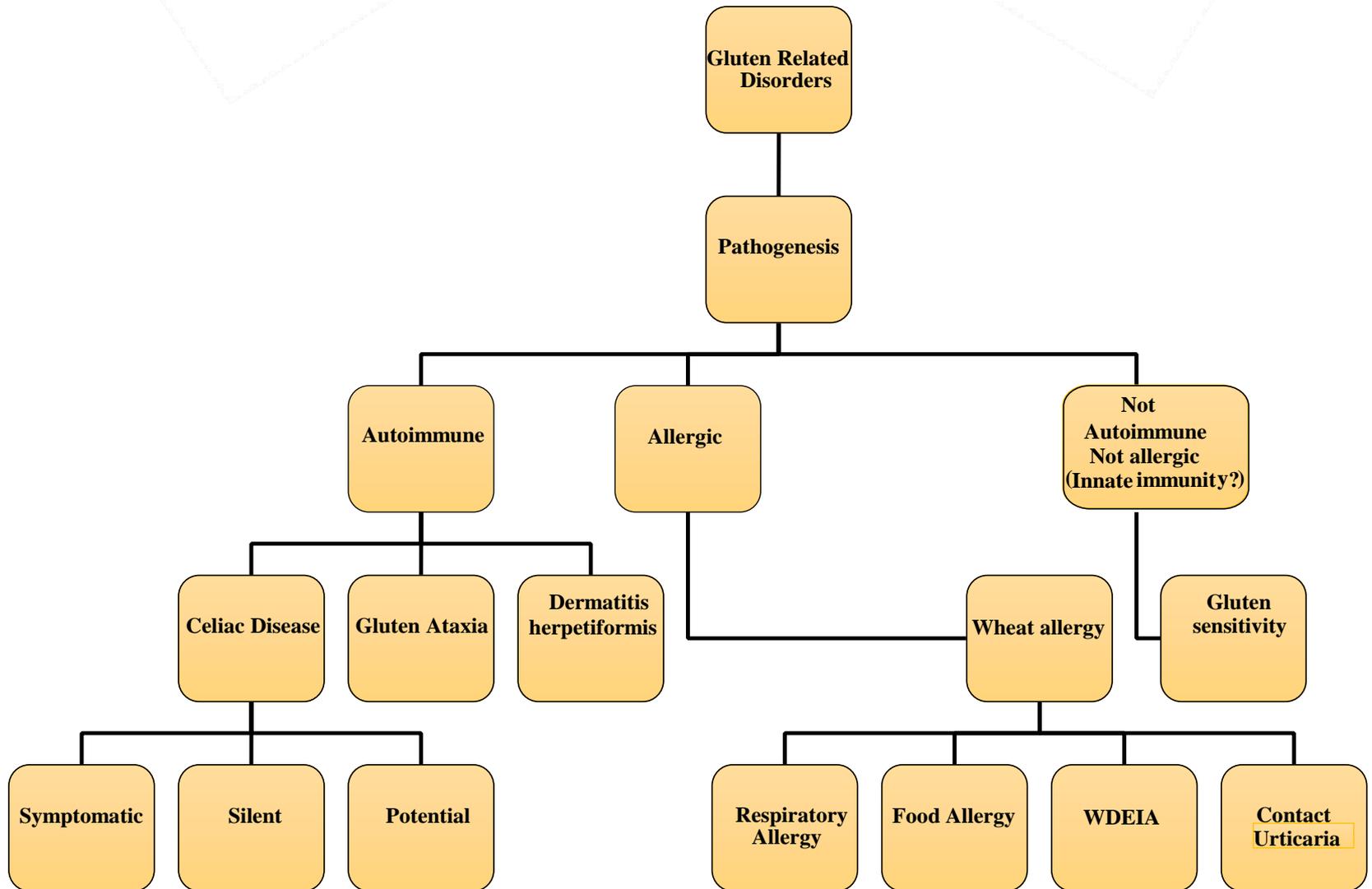
possibile ruolo di  
PESTICIDI e  
FERTILIZZANTI

accorciamento dei  
tempi di  
LIEVITAZIONE

aumentata incidenza dei  
**DISORDINI GLUTINE-CORRELATI**



# DISORDINI GLUTINE-CORRELATI



# **NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY**



# PATOGENESI

## ruolo del SIST. IMMUNITARIO

aumentata espressione  
**TLR-2** e  
**TLR-4**  
mucosa  
intestinale

aumento  
**LINF. INTRA-  
EPITELIALI**

**NON** c'è  
aumento di  
IL-6, IFN- $\gamma$ ,  
IL-17 e IL-21

## FUNZIONE DELLA BARRIERA EPITELIALE della mucosa intestinale

funzione di barriera  
**AUMENTATA** ?

ipotesi coinvolgimento del  
**SIST. IMMUNITARIO INNATO**



ancora in gran parte  
**SCONOSCIUTA**  
ancora molto  
da **VERIFICARE**

# STORIA DELLA NCGS



ELLIS e LINAKER  
ipotizzano  
l'esistenza di una  
condizione di  
**SENSIBILITÀ AL  
GLUTINE**

1978 1980



SAPONE et al.  
dimostrano la  
netta  
**DISTINZIONE** tra  
**NCGS e MC**

2011 2015

COOPER et al.

SAPONE et al., 2012  
CATASSI et al., 2013  
LUDVIGSSON et al., 2013  
**DEFINIZIONE NCGS**

PIÙ DI 30  
NUOVI  
ARTICOLI  
su PubMed  
solo nel  
2015



# DEFINIZIONE NCGS

## ENTITÀ CLINICA

caratterizzata da

**SINTOMI  
INTESTINALI  
ED EXTRA-  
INTESTINALI**

**PREVENTIVAMENTE  
ESCLUSE**

Malattia  
Celiaca

Allergia alle  
proteine del  
grano

attivati da

che si risolvono con

**INGESTIONE DI GLUTINE**

**DIETA *GLUTEN-FREE***

# DIAGNOSI



**ASSENZA di  
MARKERS SPECIFICI**

- IgA anti-tTGA –
- IgA EMA –
- Valutare sempre dei livelli totali di IgA
- NO atrofia villi nella biopsia duodenale

**CLINICA  
suggestiva  
di NCGS**

**NEGATIVITÀ  
per CD e WA**

- IgE specifiche e/o skin prick test –

unica possibilità di  
**CONFERMA  
DIAGNOSTICA**

responsività alla **DIETA GLUTEN-FREE**



ricorrenza dei sintomi al **GLUTEN-CHALLENGE**



# CLINICA



quadro  
simil  
IBS-D



segni e sintomi **INTESTINALI**  
prevalenti

segni e sintomi  
**EXTRA-INTESTINALI**



insorgenza  
subito dopo  
**L'INGESTIONE  
DI GLUTINE**

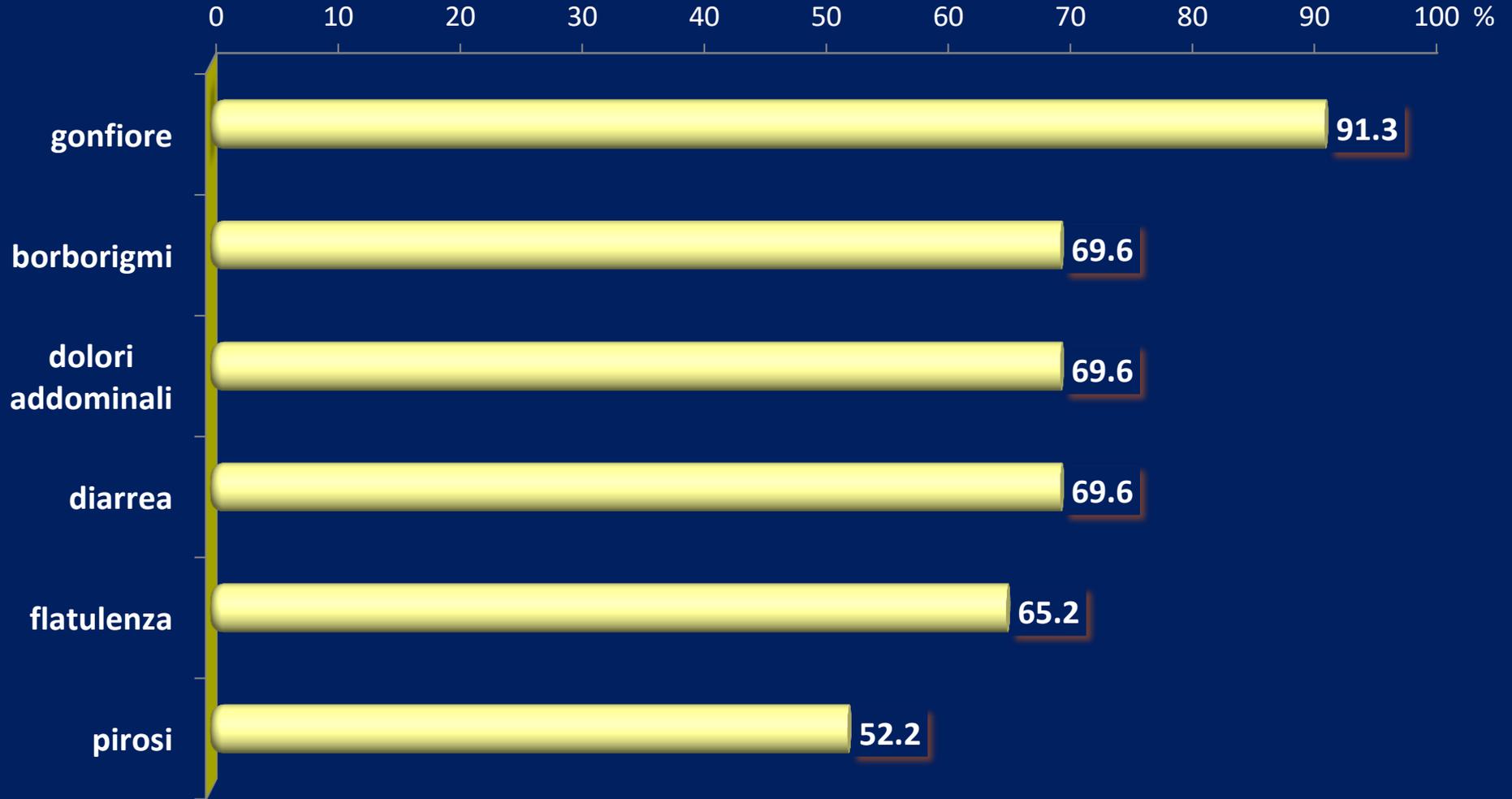
con **DIETA  
GLUTEN-FREE**

miglioramento/scomparsa  
(entro ore/giorni)

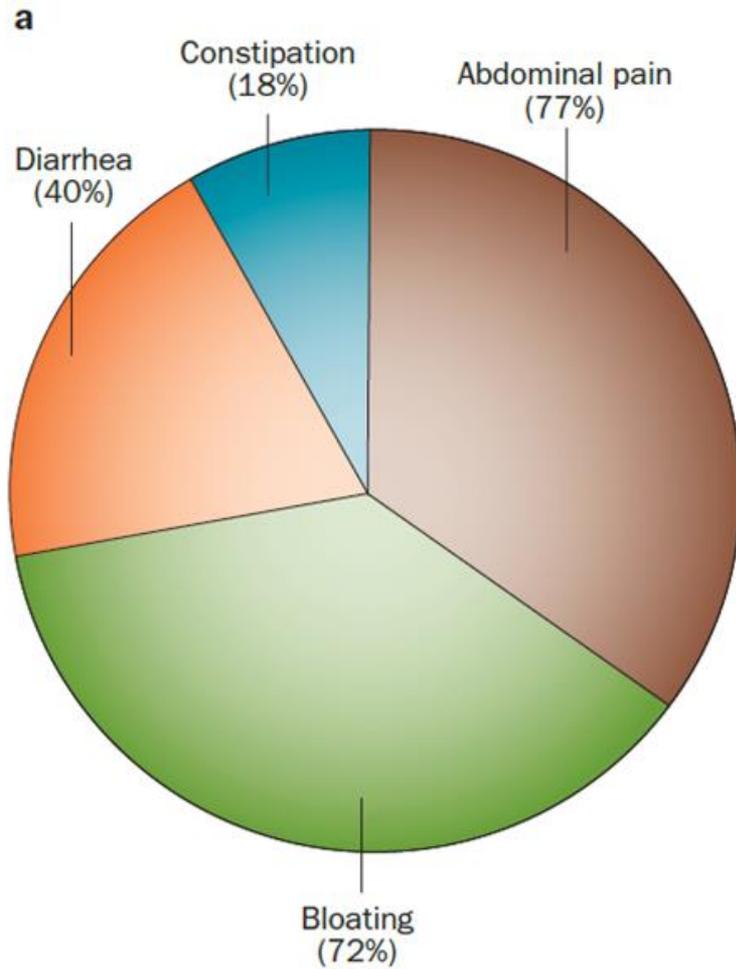
con  
**GLUTEN-  
CHALLENGE**

sintomi recidivano

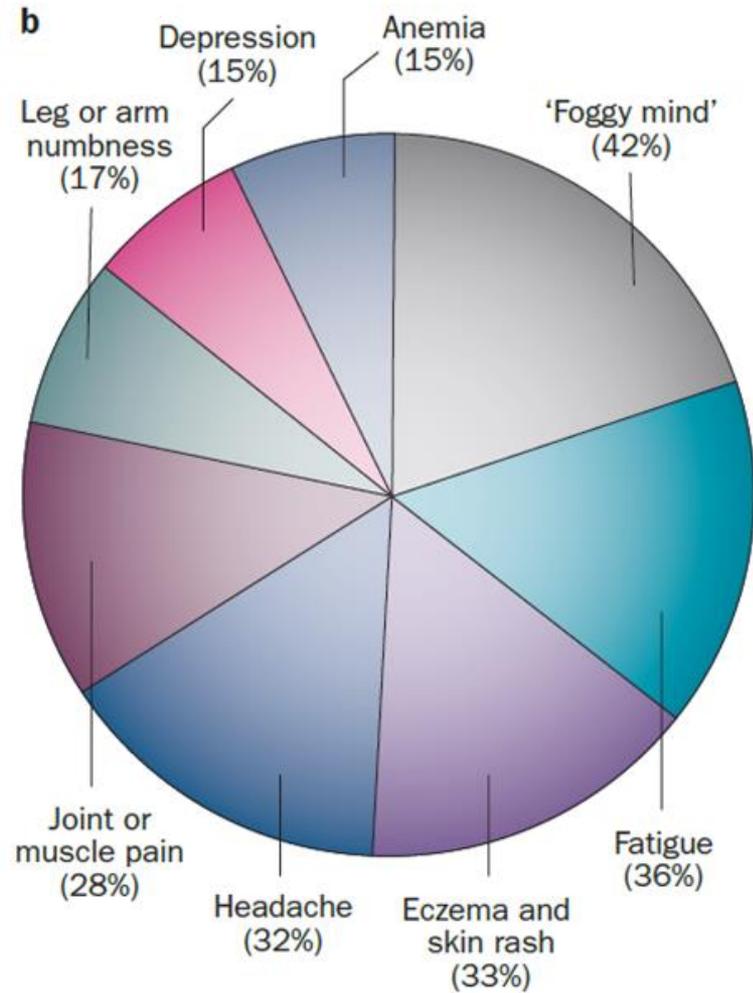
# Risultati: sintomatologia gastrointestinale



## segni e sintomi **INTESTINALI**



## segni e sintomi **EXTRA-INTESTINALI**



# EPIDEMIOLOGIA



- **PREVALENZA**



si ipotizza essere superiore quella della CD

-  :  = 1 : 2.5

- **ETÀ MEDIA** di insorgenza: **40 ANNI** (range d'età: 17-63 anni).



# EGDS con BIOPSIA della TERZA PORZIONE DUODENALE

60%

**IELs < 25%**  
**Marsh 0**

40%

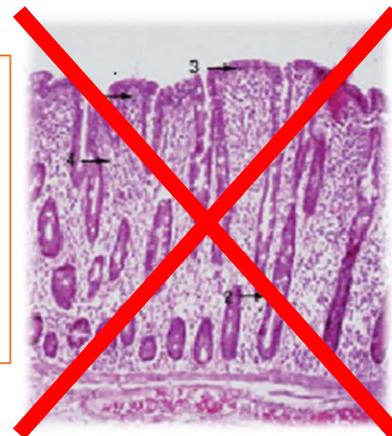
**IELs > 25%**  
**ma < 40%**  
**Marsh 1**

Va effettuata durante  
la DIETA CON GLUTINE

**SI**



ASSENZA  
di atrofia  
dei villi e  
iperplasia  
della cripte





# GENETICA

**HLA DQ2/DQ8 +**

**NCGS**

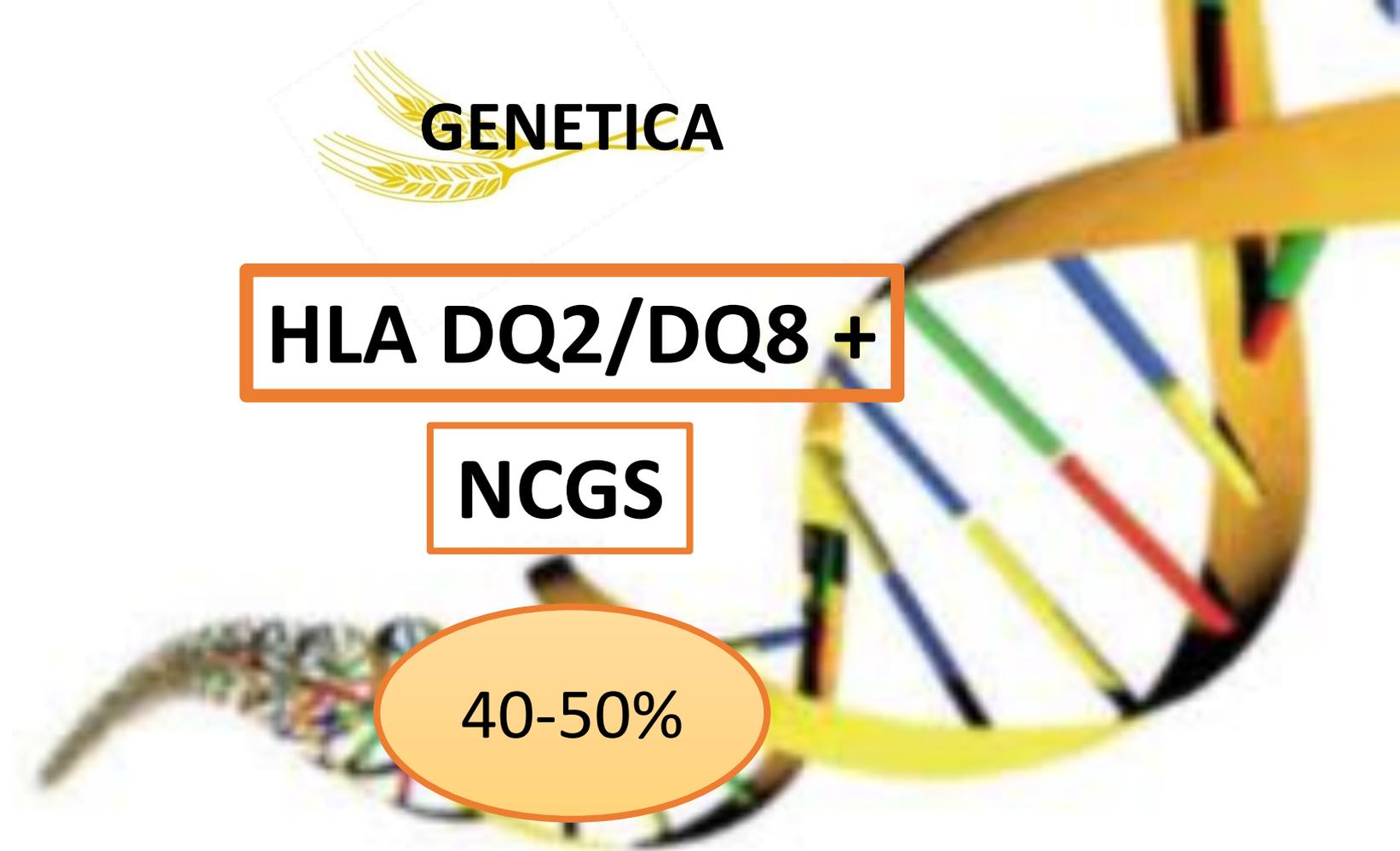
**40-50%**

**CD**

**99%**

**POPOLAZIONE GENERALE**

**30%**





# DIETA GLUTEN-FREE

segale orzo  
grano  
kamut farro

**NO**

mais  
grano saraceno  
riso miglio

**SI**

# PROBLEMATICHE DELLA DIETA GLUTEN-FREE

- **Restrittiva** e difficile da sostenere.
- Il glutine è difficile da evitare perché si trova “**nascosto**” in molteplici prodotti.
- A lungo andare può portare **deficit nutritivi**, soprattutto di fibra e vitamine B.
- I pazienti con NCGS **non** possono usufruire della **erogazione gratuita** di prodotti alimentari senza glutine da parte del SSN.
- **Frequente** è l'**auto-prescrizione** con conseguenti possibile inadeguatezza nutrizionale.



è necessario che alla base della dieta gluten-free ci sia sempre un'**ATTENTA DIAGNOSI e PRESCRIZIONE MEDICA**



**Studio effettuato presso**  
l'U.O. di Medicina Interna Sezione di Gastroenterologia dell'Ospedale privato, **Clinica Malatesta Novello di Cesena (FC)**, convenzionata con l'Università di Ferrara



**PAZIENTI con NCGS**  
(clinica simil-IBS,  
escluse CD e WA)

analisi retrospettiva **dati clinico-laboratoristico-strumentali**

valutare la **prevalenza dei vari sintomi intestinali**

definire la **prevalenza del genotipo HLA DQ2/DQ8**

esprimere il **grado di risposta dei sintomi intestinali alla dieta gluten-free**

**correlare i sintomi al genotipo HLA**

# MATERIALE E METODI

- Dolore addominale
- Meteorismo
- Diarrea (>3 evac./die)
- Stipsi (<2 evac./sett.)
- Alvo alterno

## 75 PAZIENTI

novembre 2009-maggio 2014

### quadro simil-IBD

(non totalm. risp. criteri  
Consensus Roma III)

#### Antropometria

Età  
Sesso  
Peso (kg)  
BMI (Kg/m<sup>2</sup>)

#### Clinica

Inizio sintomi (mesi)  
Presenza di:

- Dolore addom.
- Meteorismo
- Alterazioni dell'alvo

#### Laboratorio

Hb (g/dl)  
Fe (mcg/dl)

#### Sierologia

IgA tTGA  
IgA EMA  
IgG-DPG  
IgA tot (mg/dl)  
IgE grano

#### Genetica

HLA DQ2/DQ8

#### EGDS

con  
biopsia  
3° porz.  
duod.

# MATERIALE E METODI

**40 pazienti**  
ambosessi  
con ipotesi diagnostica di  
**NCGS**  
M=7; F=33, età 16-63 anni

35 pazienti  
**ESCLUSI**  
per precedente  
o concomitante  
malattia  
organica

MC  
SIBO  
MICI  
neoplasie

Clinica

Laboratorio

Sierologia

Genetica

EGDS

**75 PAZIENTI**  
quadro simil-IBD

# MATERIALE E METODI

**40**  
**pazienti**  
con ipotesi  
diagnostica  
di **NCGS**



Lasso di  
tempo  
variabile da  
48 a 5 mesi

**INTERVISTA**  
**ANAMNESTICA**  
**effetti dieta**

# MATERIALE E METODI





# RISULTATI

## Dati antropometrici e laboratoristici :

Antropometria, Laboratorio	Tutti i pazienti (40)	DQ2/DQ8 positivi (23)	DQ2/DQ8 negativi (17)	P
Età	37 (29, 47)	37 (24, 42)	40 (31, 56)	0.09
Sesso M/F	7/33	5/18	2/15	
BMI	22 (20, 24)	22 (20, 25)	23 (22, 24)	0.64
Hb g/dl	12.8 (12, 13.4)	12.7 (12, 13.4)	13.1 (12.1, 13.3)	0.65
Fe mcg/dl	79 (62, 95)	79 (62, 100)	84 (70, 93)	0.97

Prevalenza  
sesso  
**FEMMINILE**  
(82,5%)  
M:F=1:4.7

**NO**  
alterazioni nei  
dati  
antropometrici

**NO**  
differenze  
nei due  
gruppi HLA

**NO**  
alterazione Hb e Fe,  
(considerata la  
prevalenza del  
sesso femminile)

# ...RISULTATI

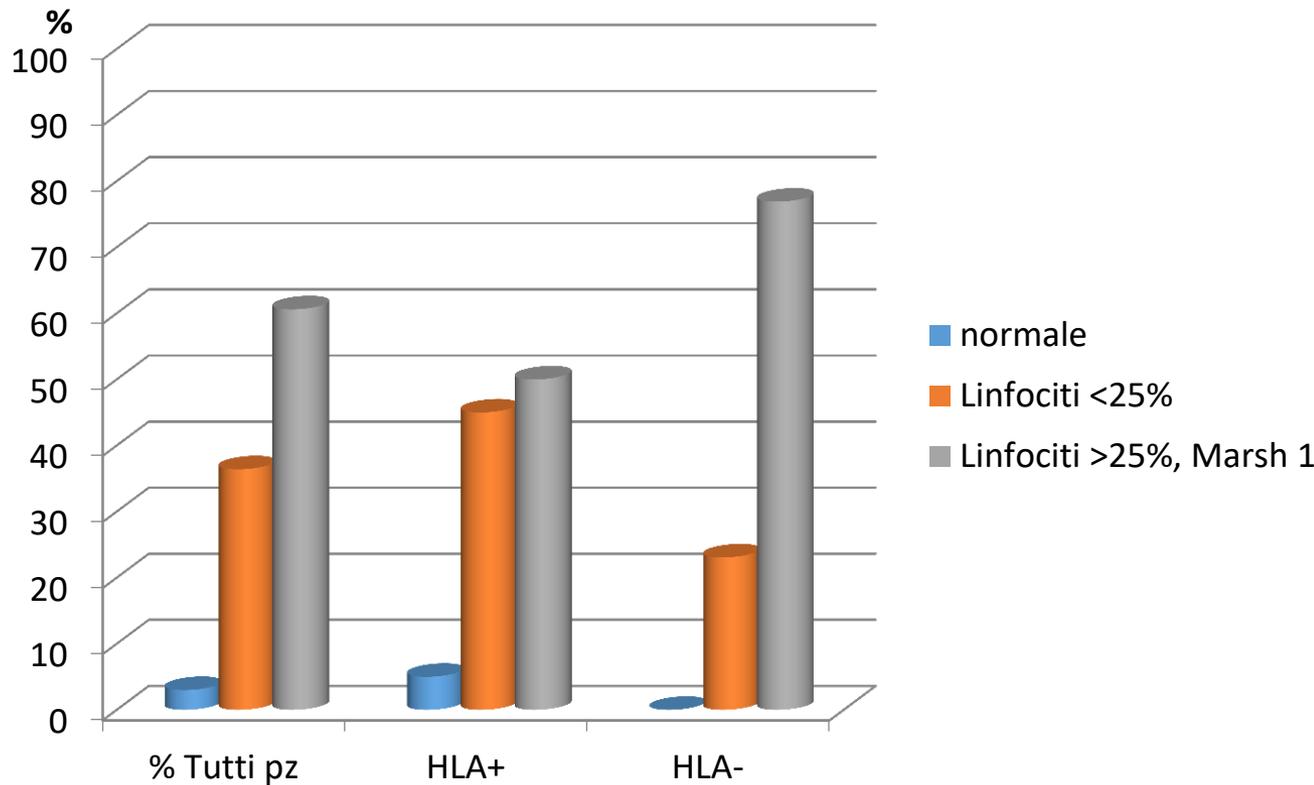
	Tutti i pazienti (40)	DQ2/DQ8 positivi (23)	DQ2/DQ8 negativi (17)	P
<b>Istologia biopsia 3° porz. duodenale</b>	<b>33</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	
Normale	1	1	0	
Linfociti <25% (Marsh 0)	12	9	3	0.33
Linfociti >25%, <40% (Marsh 1)	20	10	10	0.12

**33 pazienti sottoposti a EGDS con biopsia 3° porz. duod.**

## Dati istologici:

**Prevalenza Marsh 1**  
**60%** nella pop. generale

Distribuzione **NON** totalmente sovrapponibile nei due gruppi HLA



# ...RISULTATI

Sintomi PRIMA della diagnosi di NCGS	Tutti i pazienti (40)	DQ2/DQ8 positivi (23)	DQ2/DQ8 negativi (17)	P
Durata, mediana mesi	12	12	18	
Dolore addominale	32	18	14	0.10
Diarrea	13	9	4	0.30
Stipsi	9	6	3	0.53
Alvo alterno	8	6	2	0.26
Meteorismo	37	21	16	0.11

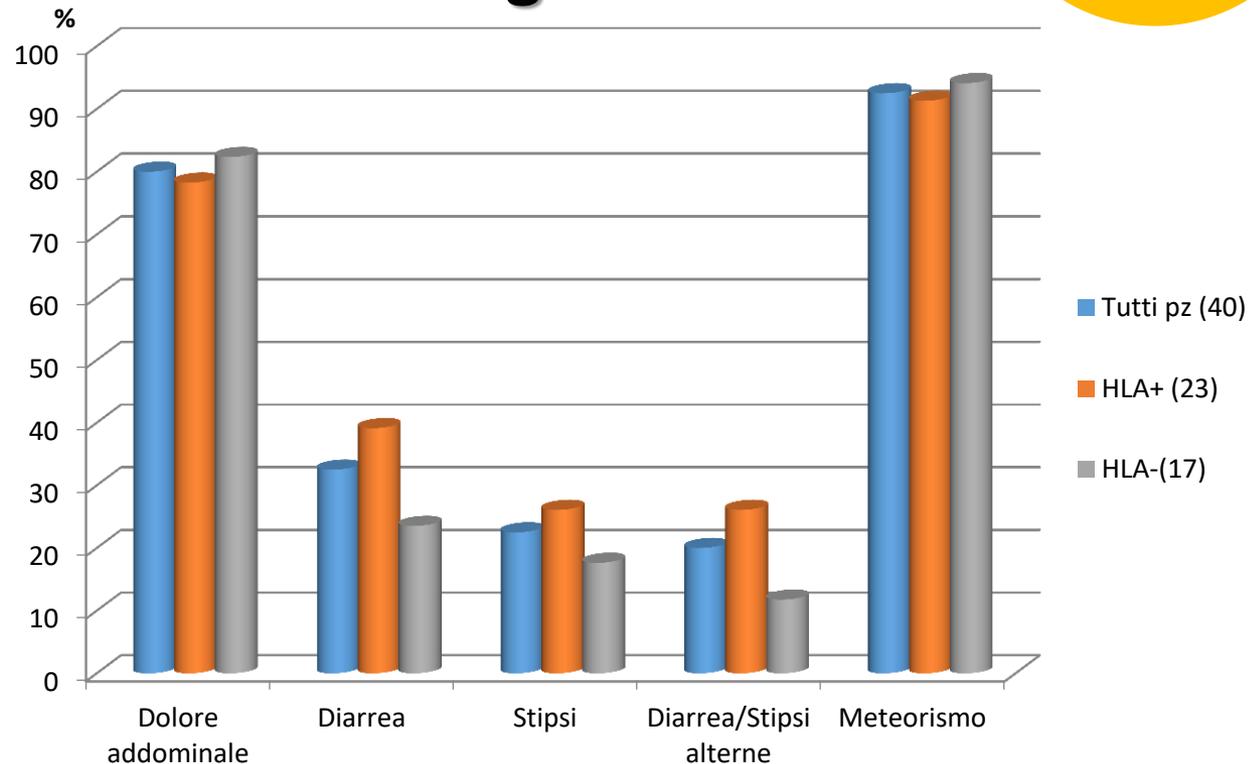
valore mediano **DURATA** dei **SINTOMI** uniforme

**METEORISMO** sintomo più rappresentato

**DIARREA** è la più freq. alterazioni dell'alvo

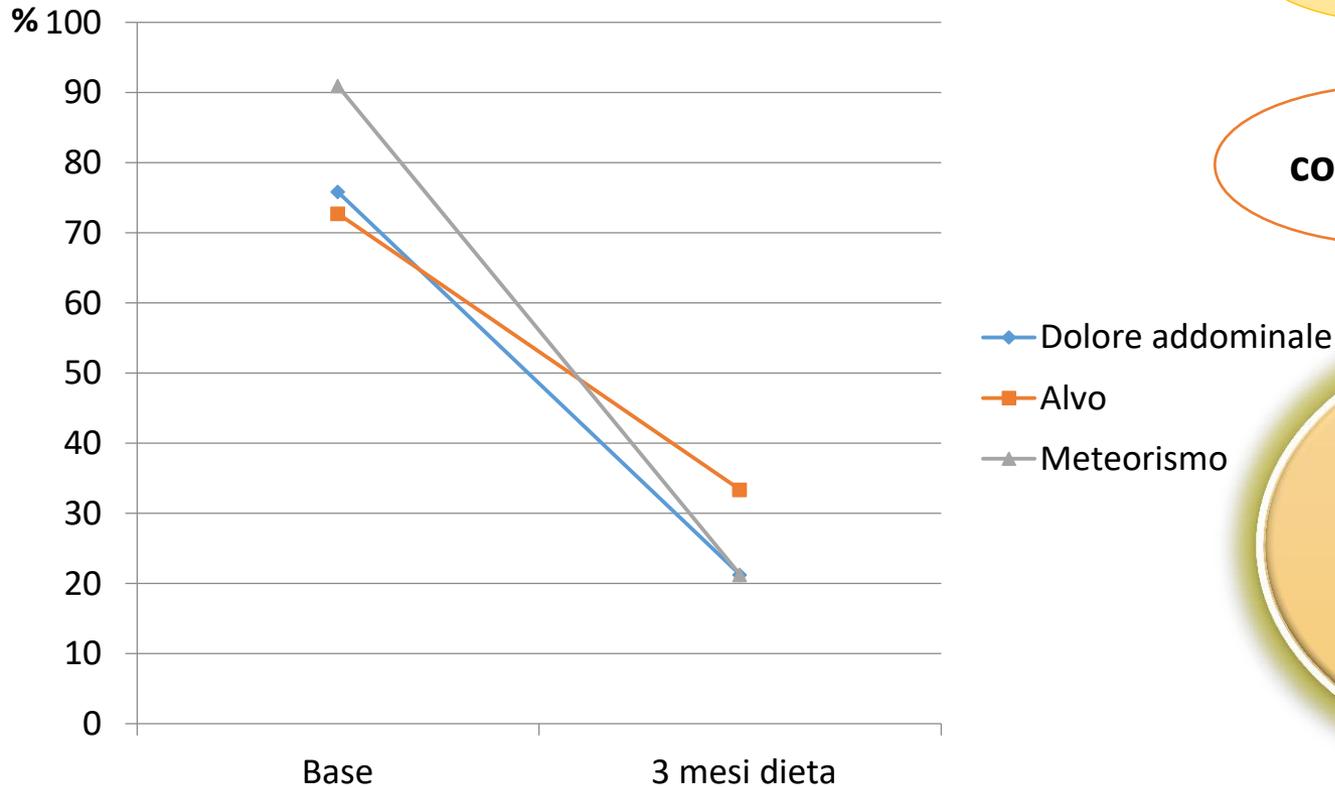
## Clinica prima della valutazione diagnostica:

**CONFRONTO** tra i due gruppi HLA: **alterazioni alvo più freq. degli HLA+**

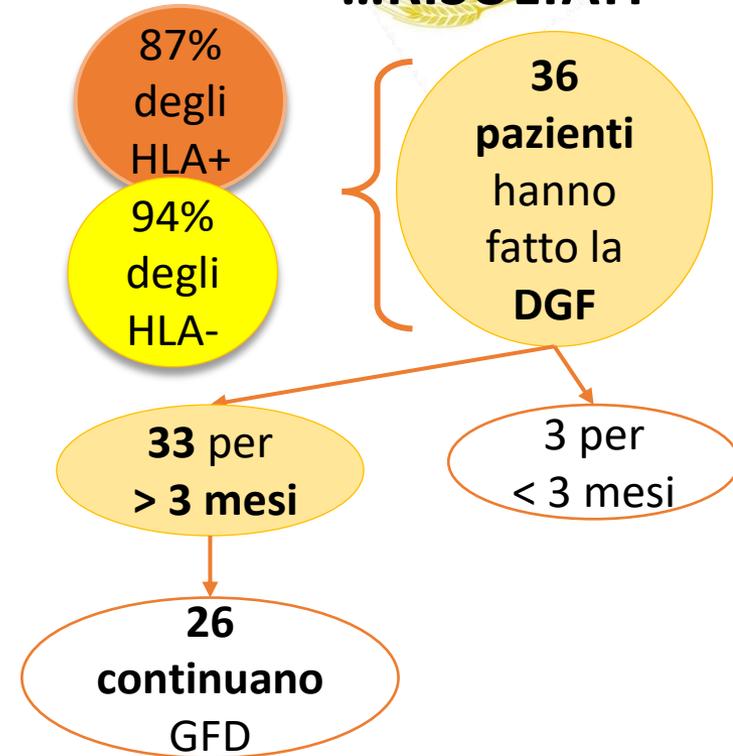


	Tutti i pazienti (40)	DQ2/DQ8 positivi (23)	DQ2/DQ8 negativi (17)	P
<b>Miglioramento dei sintomi dopo 3 mesi dieta aglutinata</b>	<b>pazienti (33)</b>	<b>DQ2/DQ8 positivi (18)</b>	<b>DQ2/DQ8 negativi (15)</b>	<b>P</b>
Dolore addominale	26	14	12	0.88
Alvo	22	13	8	0.60
Meteorismo	26	14	12	0.88

## Risposta alla dieta *gluten-free*:



## ...RISULTATI



netto e generale  
**MIGLIORAMENTO**

**METEORISMO**  
riduzione del  
**70%**

**DOLORE ADDOMINALE**  
riduzione del  
**55%**

**ALTERAZIONE dell'ALVO**  
riduzione del  
**39%**

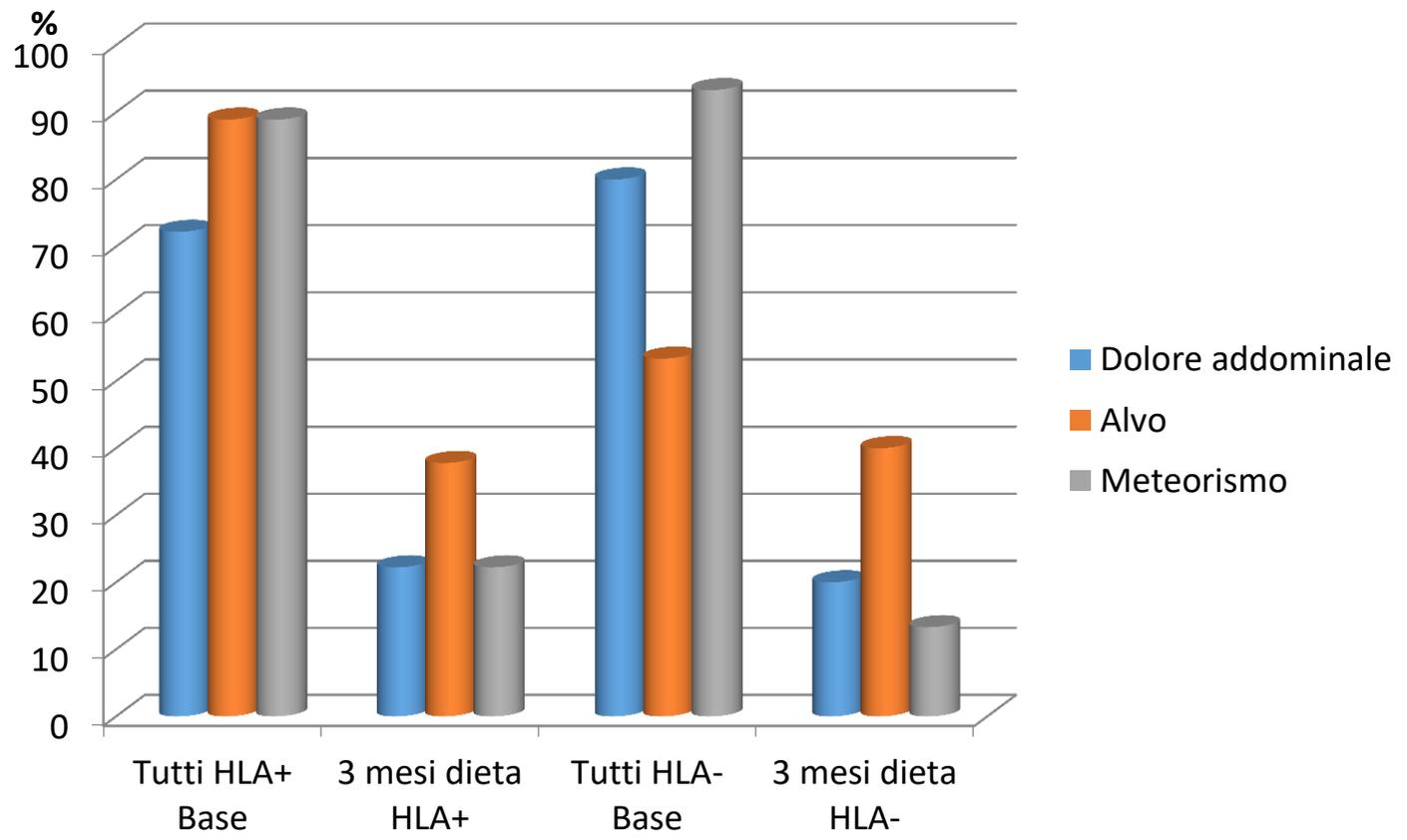
HLA pos.

riduz.  
52%

HLA neg.

riduz.  
13,3%

### Comparazione della risposta alla dieta nei due gruppi HLA:





# CONCLUSIONI

- Il nostro studio ha confermato quanto ormai stabilito in letteratura, ovvero che, **tra i soggetti con quadro clinico simile a quello della Sindrome dell'Intestino Irritabile**, si possa celare una condizione di sensibilità al glutine della dieta, in assenza di malattia celiaca (***Non-celiac gluten sensitivity***, NCGS). Tale condizione fa sì che, una parte di questi soggetti, possa **rispondere positivamente** alla **sospensione del glutine** con la pressoché totale risoluzione del quadro sintomatologico.
- Al pari di quanto riportato in letteratura il genotipo **HLA DQ2/DQ8** può essere presente in questa popolazione di soggetti NCGS ma appare ben **poco influente** sia sull'espressione dei sintomi che sulla loro variazione in rapporto alla sospensione del glutine della dieta.

- I soggetti **HLA DQ2/DQ8 positivi** sembrano ottenere **maggior giovamento dalla dieta *gluten-free*** per quanto riguarda il miglioramento nel **comportamento dell'alvo**.
- Il ***gluten challenge*** va effettuato solo quando siano escluse patologie organiche e condizioni di atopia.
- La nostra casistica selezionata presenta ovvi limiti legati al numero contenuto e alla sede monocentrica dello studio, tuttavia, ciò non toglie l'**utilità** di questa esperienza nel **significare il ruolo del glutine**, contenuto negli alimenti, quale elemento non trascurabile nei **meccanismi che sottendono** disturbi, apparentemente funzionali, dell'intestino tenue, come la **NCGS**.



CLINICAL AT

GASTROENTEROLOGY 2013;145:320-328

## No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates

JESSICA R. BIESIEKIERSKI,<sup>1,2</sup> SIMONE L. PETERS,<sup>2</sup> EVAN D. NEWNHAM,<sup>1</sup> OURANIA ROSELLA,<sup>2</sup> JANE G. MUIR,<sup>2</sup> and PETER R. GIBSON<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Eastern Health Clinical School, Monash University, Box Hill, Victoria, Australia and <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Central Clinical School, Monash University, The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

**Podcast interview: [www.gastro.org/gastropodcast](http://www.gastro.org/gastropodcast). Also available on iTunes. See editorial on page 276.**

**BACKGROUND & AIMS:** Patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) do not have celiac disease but their symptoms improve when they are placed on gluten-free diets. We investigated the specific effects of gluten after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates (fermentable, oligo-, di-, monosaccharides, and polyols [FODMAPs]) in subjects believed to have NCGS. **METHODS:** We performed a double-blind cross-over trial of 37 subjects (aged 24–61 y, 6 men) with NCGS and irritable bowel syndrome (based on Rome III criteria)

gluten-containing products continues to increase worldwide.<sup>2</sup> The clinical entity of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) has been defined as those without celiac disease but whose gastrointestinal symptoms improve on a gluten-free diet (GFD).<sup>3,4</sup> Since its original description in 1980,<sup>5</sup> reports of NCGS have not taken into account the presence of other components of wheat, particularly fructans, that might have been pathogenically responsible for the symptoms. The first evidence that gluten might specifically induce symptoms in patients with IBS derived from a randomized, placebo-controlled trial of a single dose of carbohydrate-deplete gluten in 36 patients remaining on their habitual GFD in parallel groups.<sup>6</sup> Although there is some evidence of the effects of gluten in animal models or

Esporta PDF

### Adobe Export PDF

Converti file PDF in Word o Excel online

Selezionare il file PDF

Biesiekierski\_2013.pdf

Converti in

Microsoft Word (\*.docx)

Lingua documento:  
Italiano [Cambia](#)

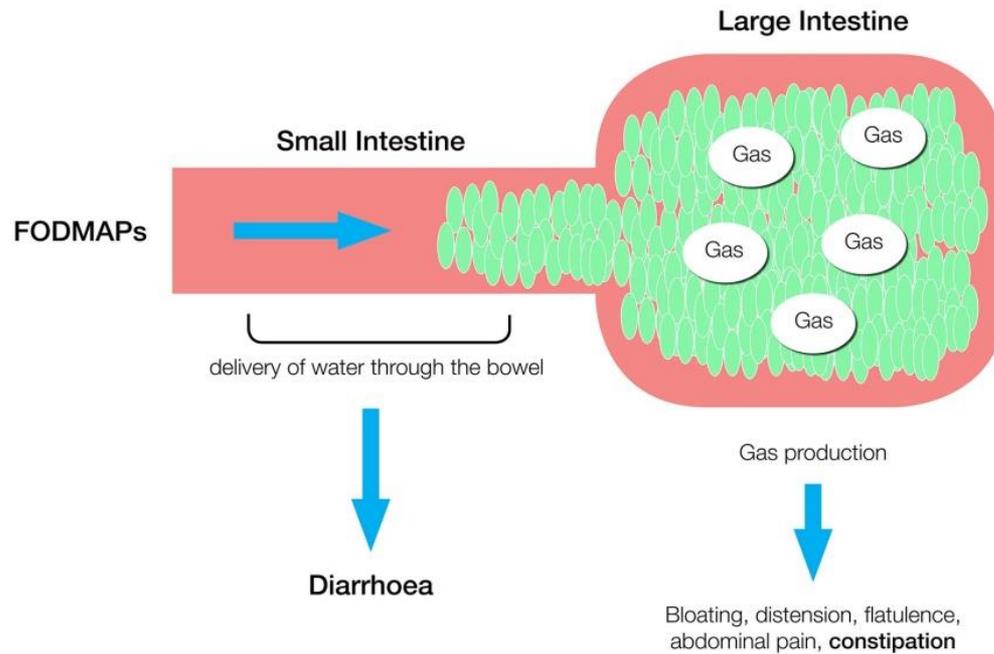
[Converti](#)

[Visualizza i file convertiti](#)

Account Document Cloud gratuito

[Aggiorna adesso](#)

## How do FODMAPs affect people with IBS?



## Alcuni cibi RICCHI di FODMAPs

Fruttosio	Lattosio	Fruttani	Galattani	Polioli
<p>Frutta: anguria, mela, mango, pera.</p> <p>Confettura.</p> <p>Succo di frutta.</p> <p>Frutta essiccata.</p> <p>Miele e melassa.</p>	<p>Latte di mucca, pecora e capra, yogurt, formaggi, mascarpone.</p>	<p>Verdura e ortaggi: asparago, cicoria, barbabietola rossa, broccoli, cavoli di Bruxelles, cavoli, melanzana, finocchio, cipolla, aglio, porro.</p> <p>Cereali: grano, riso, pane, biscotti, cracker, couscous, pasta.</p> <p>Frutta: cachi e anguria.</p>	<p>Legumi: fagiolo, cece, lenticchia.</p>	<p>Frutta: mela, albicocca, ciliegia, litchi, pesca, pera, prugne, susine, anguria.</p> <p>Verdura e ortaggi: cavolfiore, peperone, fungo, mais.</p> <p>Dolcificanti contenuti nei dolciumi: sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xilitolo.</p>