

Sensibilità al glutine non celiaca ; (Non-celiac gluten sensitivity (NCGS))



1. Introduzione

La sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) è una sindrome la cui patogenesi e gestione sono ancora dibattute. È descritta come una condizione in cui si verificano sintomi intestinali ed extraintestinali dopo l'ingestione di glutine/grano in soggetti in cui è stata esclusa la diagnosi sia di celiachia (CD) che di allergia al grano mediata da IgE (WA). Ad oggi, non è stato identificato un background genetico predisponente alla NCGS e, a differenza di CD e WA, mancano biomarcatori diagnostici per la diagnosi di NCGS. Il grano è una miscela complessa di proteine, amidi, fibre e micronutrienti, economica e ampiamente disponibile. Il termine glutine si riferisce a una famiglia di proteine di riserva (prolamine) contenute nel grano, nella segale, nell'orzo e nei loro cereali incrociati [[1](#) , [2](#)], e i suoi residui ricchi di prolina e glutammina, le gliadine, sono il fattore scatenante della CD nei soggetti geneticamente predisposti. Nel frattempo, per WA, le proteine rilevate come fattore scatenante per lo sviluppo di una risposta mediata dalle IgE sono la proteina di trasferimento lipidico (LTP, Tri a 14), l'omega-5-gliadina (Tri a 19) e la famiglia degli inibitori dell'amilasi tripsina (ATI).

I meccanismi coinvolti nella NCGS rimangono solo parzialmente compresi, con alcuni aspetti dell'immunità che probabilmente contribuiscono alle sue manifestazioni cliniche. I sintomi possono essere scatenati dal glutine così come da altri componenti del grano, come quelli contenuti in oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili (FODMAP); ATI, agglutinina del germe di grano (WGA); e glifosato del grano [[1](#)]. Gli ATI sono altamente resistenti alla degradazione proteolitica intestinale e sono stati identificati come forti attivatori delle risposte immunitarie innate nei macrofagi, monociti e DC umani e murini, provocando il rilascio di citochine pro-infiammatorie tramite l'attivazione di TLR4 [[3](#)]. La WGA induce l'attivazione delle vie flogistiche e la rottura della barriera epiteliale [[3](#) , [4](#)]. Tuttavia, sono necessari più studi in vivo sull'uomo per chiarire meglio il loro ruolo nella NCGS. Sulla base di queste prove, in questa revisione abbiamo scelto di utilizzare il termine più inclusivo "sensibilità al glutine/grano non celiaca (NCGWS)" per includere tutti i componenti che portano all'insorgenza dei sintomi.

Si ritiene che la risposta immunitaria innata svolga un ruolo chiave nella patologia della NCGWS attraverso un'aumentata espressione di recettori Toll-like e uno squilibrio tra citochine regolatrici e pro-infiammatorie. Altri fattori che possono contribuire allo sviluppo dei sintomi sono la compromissione della barriera intestinale e l'alterazione del microbiota (ovvero la disbiosi). È noto che questi causano un leggero aumento dei linfociti intraepiteliali, dei mastociti e degli eosinofili, preservando al contempo l'architettura dei villi [5 , 6].

La NCGWS comprende una vasta gamma di sintomi; dolore addominale, gonfiore, reflusso e movimenti intestinali irregolari sono i sintomi gastrointestinali (GI) più comuni, ma è stato spesso segnalato un coinvolgimento sistemico, tra cui affaticamento, mal di testa, "mente annebbiata" e dermatite [7]. Data la significativa sovrapposizione dei sintomi con la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), la NCGWS può essere difficile da diagnosticare. La definizione di NCGWS si è finora basata su:

- + Esclusione di CD e allergia al grano;
- + La risposta del paziente a una dieta senza glutine (GFD);
- + Rechallenge di glutine/frumento in doppio cieco, controllato con placebo, secondo i "criteri degli esperti di Salerno"

Il trattamento attualmente consiste in una dieta priva di glutine (GFD) che risolve sia i sintomi intestinali che extraintestinali, sebbene non sia così rigorosa come richiesto per i pazienti con celiachia. L'unica linea guida per la gestione della NCGWS può essere trovata nelle "Linee guida della Società Europea per lo Studio della Malattia Celiaca (ESsCD) per la celiachia e altri disturbi correlati al glutine"

In questa revisione, verranno discussi i recenti studi clinici per aggiornare i medici che gestiscono i pazienti con NCGWS. Si prenderanno in considerazione la mancanza di biomarcatori, la somiglianza del profilo sintomatologico con altre patologie gastrointestinali e le limitate opzioni terapeutiche, insieme alle indicazioni per la ricerca futura.

2. Materiali e metodi

Questa revisione narrativa si propone di descrivere lo stato dell'arte della NCGWS negli ultimi cinque anni. Due autori indipendenti (FM e LL) hanno condotto una ricerca bibliografica completa e indipendente su PubMed, MEDLINE e ScienceDirect utilizzando i seguenti termini di ricerca nel titolo e nell'abstract: "Sensibilità al glutine/grano non celiaca"; "Sensibilità al grano non celiaca"; e "Sensibilità al glutine non celiaca", operatori "AND" e "OR". In questa analisi narrativa sono stati inclusi solo articoli (1) coerenti con l'argomento; (2) con uno studio clinico randomizzato controllato (RCT)

originale; (3) pubblicati negli ultimi cinque anni, da gennaio 2019 a ottobre 2024; (4) scritti in inglese; (5) elencati come articoli di ricerca; e (6) disponibili in formato integrale. Sono stati presi in considerazione anche i risultati correlati che soddisfacevano i criteri di ricerca. I documenti sono stati successivamente esaminati dagli altri autori. Eventuali disaccordi tra FM e LL sono stati risolti tramite consenso con GC e RDG. Tre articoli sono stati esclusi perché non rilevanti per gli scopi di questa revisione [[10](#) , [11](#) , [12](#)]. Gli articoli che non affrontavano i criteri di inclusione, i duplicati e gli articoli incompleti o quelli con risultati poco chiari sono stati esclusi da questa revisione.

3. Ultimi studi clinici (dal 2019 al 2024)

Dal 2019 a settembre 2024 sono stati pubblicati ventidue studi clinici originali riguardanti la NCGWS. Undici erano studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo [[13](#) , [14](#) , [15](#) , [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#) , [20](#) , [21](#) , [22](#) , [23](#)] , uno [era](#) uno [studio](#) clinico [randomizzato](#) in [singolo](#) cieco [[24](#)] , [d](#) [ue](#) erano [analisi](#) trasversali [[25](#) , [26](#)] , due erano studi prospettici in doppio cieco [[27](#) , [28](#)] , uno era un'analisi retrospettiva pù un'analisi prospettica di una coorte [[29](#)] , uno era uno studio interventistico [[30](#)] e, infine, quattro erano studi osservazionali prospettici [[11](#) , [31](#) , [32](#) , [33](#) , [34](#)]. I dettagli degli studi inclusi in questa revisione sono stati riportati nella [Sezione 3.1](#) , [Sezione 3.2](#) , [Sezione 3.3](#) , [Sezione 3.4](#) e [Sezione 3.5](#) e riassunti nella [Figura 1](#) .

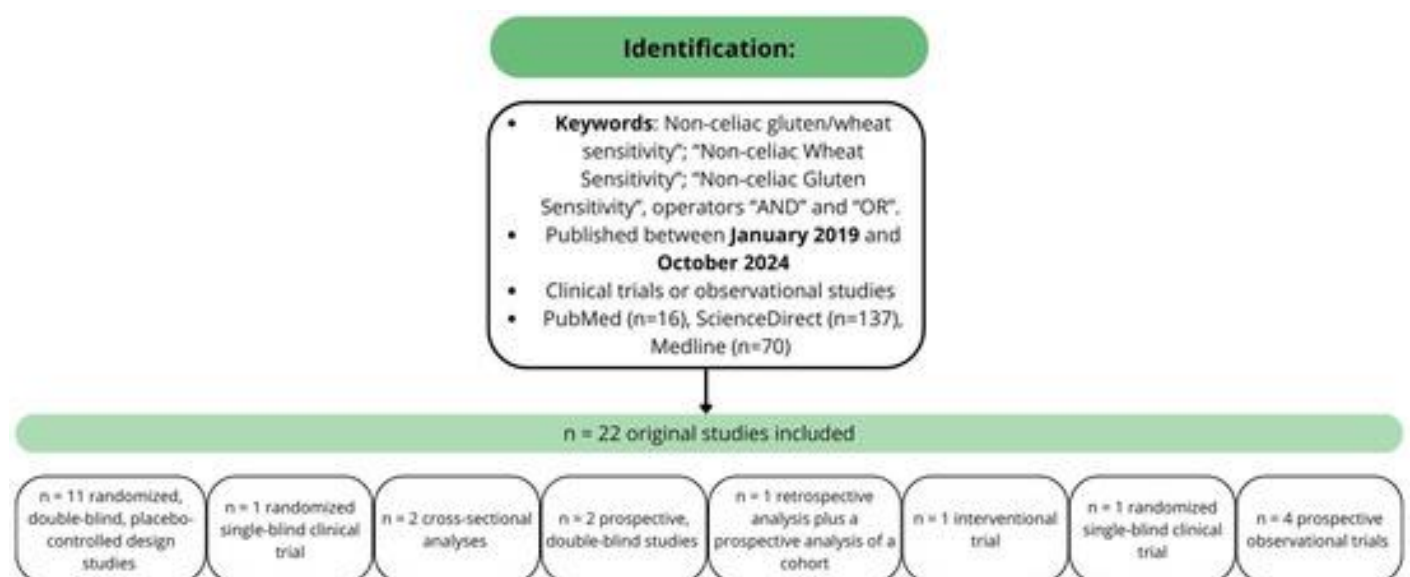


Figura 1. Metodologia e caratteristiche degli studi.

3.1. Meccanismi patogenetici

Ad oggi, la patogenesi della NCGWS non è stata sufficientemente studiata. L'unico studio che analizza i fattori di rischio per lo sviluppo della NCGWS è quello di Gambino et al. [[25](#)]. Hanno analizzato il ruolo dei geni e degli aplotipi dei recettori immunoglobulin-like killer (KIR) come fattori predisponenti per lo sviluppo della NCGWS. I KIR sono recettori di superficie specifici per le forme alleliche delle molecole dell'antigene leucocitario umano (HLA) di classe I, una famiglia di geni altamente polimorfica. Nella celiachia, i KIR regolano la risposta delle cellule natural killer (NK) e possono essere classificati come aventi un'attività attivante o inibitoria. Gli autori hanno confrontato pazienti con celiachia, NCGWS e controlli sani. Hanno riscontrato una diminuzione della frequenza dei geni KIR2DL1, -2DL3, -2DL5, -2DS2, -2DS3, -2DS4, -2DS5 e -3DS1 e un aumento della frequenza del gene -3DL1 nella coorte NCGWS, portando gli autori a ipotizzare il loro coinvolgimento nella suscettibilità alla NCGWS, con KIR2DL5, -2DS4 e -2DS5 aventi un effetto protettivo. Utilizzando l'endomicroscopia laser confocale (CLE), Fritscher-Ravens et al. [[16](#)] hanno mostrato un meccanismo non mediato dalle IgE, innescando una risposta della mucosa nei pazienti con sintomi della sindrome dell'intestino irritabile. È stato riscontrato che i pazienti CLE con NCGWS generavano una risposta locale (CLE+), caratterizzata da un aumento dei linfociti intraepiteliali, perdite della mucosa e stravasamento intercellulare di fluido plasmatico marcato con fluoresceina nello spazio intervilloso in espansione in seguito all'esposizione al grano. Inoltre, il fluido duodenale presentava concentrazioni significativamente più elevate di proteina cationica eosinofila (ECP), una maggiore espressione di claudina-2 e livelli inferiori di occludina. L'eliminazione di componenti alimentari che causavano una reazione CLE+, incluso il grano, ha ridotto i sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) nei pazienti CLE+. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche in questo campo, lo studio di Fritscher-Ravens et al. ha aperto la strada a una migliore comprensione del meccanismo mucosale correlato all'ingestione di cibo e alla successiva insorgenza di sintomi nei pazienti predisposti.

[La tabella 1](#) riassume brevemente i dettagli di questi studi.

Tabella 1. Studi riguardanti indizi patogenetici dal 2019 al 2024.

Tabella 1. Studi riguardanti indizi patogenetici dal 2019 al 2024.

Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Criteri diagnostici per la NCGWS	Metodi	Risultati	Conclusioni dell'autore
Il ruolo dei recettori immunoglobulinici killer (KIR) nella suscettibilità genetica alla sensibilità al grano non celiaco (NCWS)	Gambino CM. et al., 2024 [25]	Studio trasversale.	50 NCWS, 50 CD, 50 HC	DPBC-C	I geni KIR e la genotipizzazione KIR sono stati studiati con il metodo PCR-SSOP.	- Nella NCWS, la frequenza dei geni KIR2DL1, -2DL3, -2DL5, -2DS2, -2DS3, -2DS4, -2DS5 e -3DS1 è diminuita. - La frequenza del gene -3DL1 è aumentata rispetto sia al CD che agli HC; - L'espressione dell'aplotipo KIR era simile tra i gruppi. - KIR2DL5, -2DS4 e -2DS5 sono risultati predittori indipendenti della NCWS.	Potrebbe esserci un ruolo dei geni KIR nella suscettibilità alla NCWS, con KIR2DL5, -2DS4 e -2DS5 che hanno un effetto protettivo.
Molti pazienti con sindrome dell'intestino irritabile hanno allergie alimentari atipiche non correlate all'immunoglobulina E	Fritscher-Ravens et al., 2019 [16]	Studio clinico prospettico randomizzato	108 pazienti con IBS (Roma III)	Non valutato	- I pazienti affetti da IBS sono stati sottoposti a 4 test di stimolazione con grano, latte, soia, lievito o albume d'uovo tramite endoscopia, seguiti da CLE. - Per escludere le allergie alimentari classiche sono state utilizzate l'analisi sierologica dell'immunoglobulina E e i test cutanei. - Campioni di biopsia duodenale e fluido sono stati raccolti 2 settimane prima e subito dopo la CLE. - Sono stati eseguiti esami istologici, immunohistochimici, di reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa e immunoblot. - I risultati di CLE+ sono stati confrontati con i risultati di CLE- o HC.	76 partecipanti erano CLE+ (70%) e 46 di questi (61%) hanno reagito al grano; - Nei pazienti CLE+ la prevalenza di disturbi atopici è stata 4 volte superiore rispetto ai controlli ($p = 0,001$). - I valori di IEL erano significativamente più alti nei campioni di biopsia duodenale di pazienti CLE+ rispetto a pazienti CLE- o controlli ($p = 0,001$). - L'espressione della claudina-2 è stata aumentata nei pazienti CLE+ rispetto ai pazienti CLE- o ai controlli ($p = 0,023$). - I pazienti CLE+ avevano livelli di occludina più bassi nei campioni duodenali rispetto ai controlli ($p = 0,022$). - La degranolazione degli eosinofili è aumentata e i livelli di ECP sono risultati più alti nei pazienti CLE+ rispetto ai controlli ($p = 0,03$).	- Oltre il 50% dei pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile potrebbe essere affetto da allergia alimentare non classica, con immediata rottura della barriera intestinale in seguito all'esposizione agli antigeni alimentari. - Nei tessuti duodenali si è registrato un immediato aumento dell'espressione della claudina-2 e una diminuzione dell'occludina. - L'aumentata degranolazione degli eosinofili in CLE+ indica un'allergia alimentare atipica.

CD: malattia celiaca; DPBC-C: test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo; CLE+: pazienti con una reazione positiva all'esposizione all'antigene CLE; CLE-: pazienti con una reazione negativa all'esposizione all'antigene CLE; ECP: proteina cationica degli eosinofili; HC: controlli sani; IEL: linfociti intraepiteliali; KIR: recettori killer immunoglobulinici; NCWS: sensibilità al grano non celiaco; PCR-SSOP: reazione a catena della polimerasi-sonda oligonucleotidica specifica per sequenza; CLE: endomicroscopia laser confocale.

Riepilogo dei meccanismi patogenetici

Ad oggi, la patogenesi della NCGWS rimane poco chiara. Pertanto, il ruolo dei fattori di rischio genetici dovrebbe essere ulteriormente indagato con studi di coorte più ampi.

La presenza di reazioni al grano non mediate dalle IgE nei pazienti con sintomi di IBS suggerisce l'esistenza di meccanismi patologici che implicano una risposta alle proteine del grano (tra cui glutine, proteine non correlate al glutine e ATI), sebbene siano ancora necessarie ulteriori ricerche.

3.2. Caratteristiche cliniche e correlazione dei sintomi con l'ingestione di specifici componenti alimentari

Lo spettro dei sintomi della NCGWS comprende sia manifestazioni gastrointestinali (ad esempio gonfiore, disagio e dolore addominale, diarrea e flatulenza) sia extra-gastrointestinali (stanchezza, mal di testa e ansia) [[35](#)]. Inoltre, altri sintomi sensoriali, come formicolio e intorpidimento, sono stati descritti da Hadjivassiliou et al. e definiti come sensibili all'astinenza dal glutine in una coorte di pazienti con sensibilità al glutine [[36](#)].

Più recentemente, nove studi hanno analizzato le caratteristiche cliniche e la correlazione con alcuni nutrienti nei pazienti con NCGWS [[14](#) , [17](#) , [18](#) , [20](#) , [22](#) , [26](#) , [29](#) , [31](#) , [34](#)].

Skodje et al. [[26](#)] hanno registrato l'assunzione alimentare di 65 pazienti con NCGWS auto-riferiti e hanno esaminato i sintomi clinici e la qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL). In questa coorte, CD e WA sono stati esclusi e i pazienti erano a dieta senza glutine da almeno sei mesi. L'ottantotto per cento della popolazione era di sesso femminile e i partecipanti avevano una HR-QoL inferiore rispetto alla popolazione generale. Inoltre, il consumo di grassi totali e saturi era maggiore e l'assunzione di carboidrati e fibre alimentari era inferiore alla quantità giornaliera raccomandata. Inoltre, le assunzioni di vitamina D, acido folico, calcio, iodio e ferro non rientravano nell'intervallo raccomandato, ma i valori ematici non mostravano carenze nutrizionali. L'aderenza a una dieta senza glutine e un'assunzione media moderata-bassa di FODMAP (11,6 g) non hanno ridotto significativamente i sintomi intestinali. Questi dati fanno parte di uno studio RCT condotto dagli stessi autori [[37](#)], in cui un'esposizione ai fruttani, piuttosto che al glutine, ha mostrato un significativo peggioramento dei sintomi gastrointestinali. Tuttavia, questo studio presenta delle limitazioni poiché la coorte reclutata ha auto-riportato l'intolleranza al glutine e non è stata diagnosticata con il metodo gold standard di una valutazione in doppio cieco controllata con placebo (DPBC-C). Pertanto, alcuni di loro potrebbero rappresentare una sottopopolazione di pazienti con IBS o sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO). Inoltre, Skodje et al. non hanno segnalato altri sintomi extra-gastrointestinali e malattie immunomediate, a parte la tiroidite.

Moleski et al. [[14](#)] hanno reclutato pazienti con intolleranza al glutine auto-riferita e li hanno confrontati con un gruppo di soggetti sani a dieta senza glutine. I partecipanti hanno ricevuto pillole contenenti 0,5 g o 2 g di glutine al giorno per 7 giorni o placebo. Non è stato osservato alcun peggioramento significativo dei sintomi dopo l'ingestione di glutine in entrambi i gruppi. È importante notare che i pazienti con NCGWS non avevano una diagnosi confermata da un medico e il consumo di altri componenti dietetici non è stato studiato. Inoltre, per le stesse ragioni spiegate sopra, non possiamo escludere

la presenza di un bias di selezione nella popolazione dello studio (inclusione di pazienti con IBS o SIBO).

Barone et al. [[17](#)] hanno valutato la NCGWS in pazienti con precedente diagnosi di IBS. Gli autori hanno analizzato il cambiamento nella modifica della scala analogica visiva (VAS) a cinque punti temporali in una dieta contenente FODMAP-glutine (due settimane, t0), dopo una dieta a basso contenuto di FODMAP-GFD (due settimane, t1) e solo i pazienti che presentavano un miglioramento dei sintomi dopo un DPBC-C con glutine con wash-out e crossover (t2, t3, t4, una settimana ciascuno). Utilizzando il metodo stabilito da Catassi et al. [[8](#)], che considerava una risposta significativa una riduzione $\geq 30\%$ nel punteggio VAS, 12 su 26 pazienti potevano corrispondere alla diagnosi di NCGWS. Tuttavia, quando si considerava una variazione del punteggio VAS maggiore del punteggio medio Δ -VAS di +2 deviazioni standard, come eseguito da Di Sabatino et al. [[38](#)], solo cinque pazienti sono stati identificati come NCGWS. Questo studio mirava a evidenziare un possibile ruolo confondente dei FODMAP nell'identificazione della NCGWS; gli autori hanno concluso che l'intolleranza ai FODMAP potrebbe mascherare la risposta a un test di provocazione con glutine e, pertanto, un test di provocazione con basso contenuto di FODMAP e GFD seguito da un test di provocazione con glutine/placebo potrebbe identificare meglio i pazienti con NCGWS.

Concentrandosi su diversi aspetti, Herfindal et al. [[22](#)] hanno studiato il ruolo dei fruttooligosaccaridi (FOS o fruttani) nella composizione microbica intestinale e nell'insorgenza dei sintomi gastrointestinali in pazienti con NCGWS auto-riferiti. Gli autori hanno effettuato una sfida incrociata di 7 giorni con barrette contenenti glutine, contenenti FOS e placebo e hanno raccolto i sintomi correlati alla IBS tramite il questionario Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS-IBS) e campioni di feci. La diversità alfa e beta, i metaboliti fecali (acidi grassi a catena corta, SCFA) e la lipocalina 2 associata alla gelatinasi dei neutrofili fecali (NGAL/LCN2) non sono cambiati durante le sfide dietetiche, ma l'abbondanza relativa di alcuni taxa batterici è stata influenzata. Dopo la sfida con FOS-fruttani, la concentrazione di *Fusicatenibacter* è aumentata, mentre il gruppo *Eubacterium* (E.) *coprostanoligenes*, *Anaerotruncus* e il genere sconosciuto *Ruminococcaceae* sono diminuiti. La sfida con glutine è stata caratterizzata principalmente da una maggiore abbondanza del gruppo *Eubacterium* (E.) *xylanophilum*. Tuttavia, l'associazione statistica tra la variazione di alcuni taxa e i sintomi gastrointestinali ha mostrato solo poche associazioni significative. Gli autori hanno evidenziato come la riduzione del gruppo E. *coprostanoligenes* a seguito della sfida con FOS-fruttani fosse associata a un aumento del dolore

addominale. L'eterogeneità del gruppo di pazienti inclusi nello studio e la breve durata delle sfide (7 giorni) sono probabilmente le limitazioni più costanti di questo studio originale e innovativo. Una durata maggiore della sfida crossover avrebbe potuto portare a cambiamenti più costanti nella composizione microbica e nei metaboliti fecali [[39](#)]; tuttavia, lo sforzo richiesto ai pazienti sarebbe stato maggiore.

Cotton et al. [[31](#)] hanno valutato la qualità della vita e del sonno in pazienti con NCGWS auto-riferita rispetto a quelli con CD a seguito di una dieta senza glutine. I pazienti con NCGWS aderivano a una dieta senza glutine meno spesso di quelli con CD. Inoltre, tassi più bassi di aderenza a una dieta senza glutine nei pazienti con NCGWS erano associati a una qualità della vita più scarsa e a peggiori prestazioni del sonno. Questo studio fornisce spunti interessanti riguardo all'applicazione di una dieta senza glutine nei pazienti con NCGWS: i pazienti con NCGWS che aderiscono a una dieta senza glutine avevano una qualità della vita e un sonno migliori rispetto a quelli che continuavano a mangiare glutine. C'è poco supporto disponibile per questo gruppo di pazienti e ci sono scarse prove riguardo ai benefici/rischi di seguire una dieta senza glutine per tutta la vita e, mentre ci sono prove a supporto dei medici nel raccomandare una dieta senza glutine ai pazienti con NCGWS, non è obbligatorio che la dieta sia così rigorosa come per la CD, spesso identificando una soglia personale per la tolleranza al glutine [[9](#)].

La dismotilità del tratto gastrointestinale è stata descritta nella CD [[40](#) , [41](#)] e in misura minore nella NCGWS [[42](#)]. Due studi hanno esaminato la NCGWS e la dispepsia funzionale (FD) [[18](#) , [20](#)]. Shahbazkhani et al. [[18](#)] hanno valutato la presenza di FD refrattaria dopo un DPBC-C con glutine. Su 27 pazienti, 5 (18,5%) hanno ricevuto una diagnosi di NCGWS dopo la sfida. Quattro erano di sesso femminile e un alto titolo di anticorpi anti-gliadina (AGA) IgG è stato riscontrato solo in un soggetto. Potter et al. [[20](#)] hanno considerato i FODMAP (fruttani in particolare) nella loro sfida in doppio cieco. È interessante notare che il loro disegno di studio è stato modificato dai criteri di Salerno: i pazienti con una dieta normale contenente grano sono stati istruiti a seguire una dieta a basso contenuto di FODMAP-GFD per 4 settimane (run-in). I soggetti con una significativa riduzione dei sintomi sono stati sottoposti a una nuova assunzione di barrette contenenti fruttani, glutine o placebo. Sfortunatamente, a causa del sotto-reclutamento (solo 11 pazienti arruolati e 5 interrotti durante la fase di run-in), non è stata tentata una nuova assunzione dietetica. Tuttavia, lo studio ha evidenziato una tendenza al miglioramento dei sintomi dispeptici con una dieta a basso contenuto di FODMAP e GFD. Questi due studi sono in linea con i risultati di Elli et al. (2016) [[43](#)], in cui un sottoinsieme di pazienti con FD ha risposto positivamente a un approccio GFD.

Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire il ruolo dell'esclusione del glutine nei pazienti con FD e se possa essere utilizzata dopo il fallimento dei trattamenti di prima linea.

Più ampiamente, Cobos-Quevado et al. [[34](#)] hanno studiato l'intero tempo di transito gastrointestinale sia in pazienti con CD di nuova diagnosi che in pazienti con NCGWS, diagnosticati con una sfida al glutine, utilizzando una capsula wireless per la motilità e il pH (WMC). I pazienti con NCGWS hanno mostrato miglioramenti nel tempo di transito intestinale e nella contrattilità quando sottoposti a GFD, sebbene il colon non abbia mostrato alcun effetto discernibile. La GFD non ha avuto un impatto significativo sul pH intragastrico, intestinale o del colon; tuttavia, dato il tempo di transito migliorato, simile a quello riscontrato nella CD, nei pazienti con NCGWS possono verificarsi infiammazione e alterazioni epiteliali associate a disfunzioni motorie intestinali. Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela poiché la dimensione del campione è piccola (CD = 12, NCGWS = 12) e non vi è un gruppo di controllo.

Mansueto et al. [[29](#)] hanno analizzato la frequenza, la gravità e le caratteristiche morfologiche dell'anemia in una coorte di 244 pazienti con NCGWS confrontati con pazienti con IBS e CD. Al momento della diagnosi, erano frequenti anche i pazienti con sintomi simili a IBS, dispepsia ed extra-intestinali. Ottantacinque partecipanti presentavano anemia (tutte donne; frequenza di anemia del 34,8% in NCGWS vs. 17,4% in IBS, $p = 0,03$, vs. 48,3% in CD, non significativo). I pazienti con NCGWS e anemia mostravano carenza di ferro più frequentemente rispetto ai pazienti non anemici e livelli di TSH più elevati. Di questi 85 pazienti, 31 sono stati rivalutati dopo almeno 12 mesi di dieta priva di grano. È stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo nei valori di emoglobina, volume corpuscolare medio, emoglobina corpuscolare media e livelli di ferritina. Diversi meccanismi patogenetici possono spiegare l'anemia in questo contesto, tra cui: (1) carenza di ferro, acido folico e/o vitamina B12; (2) ipotiroidismo; (3) poli/ipermenorrea (rilevata nel 43% delle pazienti di sesso femminile); e (4) ritardo diagnostico che potrebbe aumentare l'effetto nocivo del grano nei pazienti sensibili.

[La tabella 2](#) riassume i dettagli di questi studi.

Tabella 2. Studi riguardanti le caratteristiche cliniche della NCGWS dal 2019 al 2024.

Tabella 2. Studi riguardanti le caratteristiche cliniche della NCGWS dal 2019 al 2024.

Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Criteri diagnostici per la NCGWS	Metodi	Risultati	Conclusioni dell'autore
Valutazione dietetica e dei sintomi negli adulti con sensibilità al glutine non celiaca auto-riferita	Skodje GI e altri, 2019 [26]	Studio trasversale.	65 soggetti con NCGWS. Età media = 44 anni. N = 57 (88%) erano donne, n = 8 uomini.	Auto-segnalato	- Sono state registrate le caratteristiche basali della NCGWS durante la dieta senza glutine. - L'assunzione alimentare è stata ottenuta tramite un registro alimentare di sette giorni - I sintomi sono stati valutati utilizzando la scala VAS, la GSRS-IBS e la HR-QoL.	- La percentuale media di energia proveniva per il 43% dai grassi, per il 40% dai carboidrati e per il 17% dalle proteine. - L'assunzione di vitamina D, acido folico, calcio, ferro e iodio era inferiore a quella raccomandata, l'assunzione media (DS) di FODMAP era di 11,6 g (8,7). - I sintomi gastrointestinali valutati su 100 mm (VAS) erano tutti inferiori a 15 mm, i più evidenti erano flatulenza e gonfiore. - Tra i sintomi extraintestinali i più frequenti sono stati stanchezza, difficoltà di concentrazione, affaticamento e dolori muscolari/articolari. - I punteggi GSRS-IBS sono stati correlati con la depressione lieve ($r = 0,43$) e inversamente correlati con cinque sottodomini di HR-QoL ($-0,29 < r < -0,26$). - Nessuna differenza nella gravità dei sintomi all'interno del gruppo NCGWS, indipendentemente dal fatto che ricevesse placebo o glutine (32,09 vs. 31,54, $p = 0,84$). - I pazienti con NCGWS presentavano punteggi CSI significativamente più elevati all'inizio rispetto ai controlli sani. - I pazienti affetti da NCGWS avevano meno probabilità di presentare GIP nelle feci e nelle urine rispetto ai pazienti sani.	- I soggetti con NCGWS auto-riferita presentavano un'elevata percentuale di energia proveniente dai grassi e assunzioni subottimali di diversi micronutrienti. - I soggetti hanno segnalato sintomi gastrointestinali ed extraintestinali e una riduzione della qualità della vita correlata alla frequenza cardiaca. - È importante sottolineare l'importanza dell'educazione alimentare e del follow-up nutrizionale dei soggetti in dieta senza glutine
Sintomi dell'ingestione di glutine in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca: uno studio clinico randomizzato	Moleski SM et al., 2021 [14]	Studio crossover prospettico, randomizzato, in doppio cieco.	30 NCGWS e 43 HC sono stati sottoposti a dieta senza glutine.	Auto-segnalato	- I pazienti hanno ricevuto 0,5 o 2 g/giorno di glutine per 7 giorni ciascuno e placebo per un totale di 4 settimane. - I sintomi sono stati valutati utilizzando il CSI. - Sono stati raccolti campioni di urina e feci per la rilevazione del GIP.	- I pazienti con NCGWS erano più aderenti alla GFD - Nei pazienti affetti da NCGWS la gravità dei sintomi era maggiore all'inizio rispetto ai soggetti di controllo sani. - Nessuno dei due gruppi ha manifestato un peggioramento significativo dei sintomi dopo l'ingestione di glutine.	

Valutazione della sensibilità al glutine non celiaca in pazienti con precedente diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile: studio crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

Barone M. et al., 2020 [17]

Studio randomizzato crossover in doppio cieco controllato con placebo.

30 pazienti ($n = 23$ donne, $n = 7$ uomini), di età compresa tra 42.2 ± 12.5 anni. Un totale di 26 pazienti ha seguito uno studio a basso contenuto di FODMAP e GFD ed è stato esposto al test di tolleranza al glutine/placebo.

DPBC-C

- Tutti i soggetti hanno seguito una dieta a basso contenuto di FODMAP e senza glutine (low FODMAP-GFD).
- I pazienti che presentavano un miglioramento dei sintomi sono stati esposti al glutine o al placebo.
- La risposta ai trattamenti dietetici è stata valutata mediante VAS.

- 26/30 pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione di una dieta a basso contenuto di FODMAP-GFD e sono stati esposti alla sfida glutine/placebo.
- Dopo la sfida, il 46,1% dei pazienti era NCGWS+.
- Questa percentuale è soesa al 19,2% utilizzando un metodo diverso (punteggio medio Δ -VAS più due deviazioni standard).

- L'intolleranza ai FODMAP potrebbe nascondere la risposta a un test di provocazione con glutine per l'identificazione della NCGWS nei pazienti affetti da IBS.
- Una dieta a basso contenuto di FODMAP-GFD seguita da una stimolazione con glutine/placebo può identificare meglio i pazienti con NCGWS.

Effetti del fruttano e del glutine sul microbiota intestinale in individui con sensibilità al glutine/grano non celiaca auto-riferita: uno studio randomizzato controllato crossover

Herfindal AM. et al., 2024 [22]

Studio randomizzato controllato crossover.

59 partecipanti con NCGWS auto-riferita.

Auto-segnalato

I partecipanti sono stati sottoposti a tre diverse sfide dietetiche di 7 giorni con glutine (5,7 g/giorno), FOS-fruttani (2,1 g/giorno) e placebo separatamente.

- Dopo la sfida con FOS-fruttani, il *Fusicatenibacter* è aumentato, mentre il gruppo *Eubacterium* (*E. coprostanoligenes*, *Anaerotruncus* e i generi sconosciuti *Ruminococcaceae* sono diminuiti.
- La sfida del glutine è stata caratterizzata da un'abbondanza aumentata del gruppo *Eubacterium xylanophilum*.
- Non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda l'α-diversità, la struttura complessiva della comunità batterica (β-diversità), i metaboliti fecali (SCFA) o NGAL/LCN2.
- I sintomi gastrointestinali in risposta ai FOS-fruttani non sono stati collegati a cambiamenti nella comunità batterica intestinale.
- La riduzione nel gruppo *E. coprostanoligenes* in seguito alla sfida FOS-fruttani è stata associata a un aumento del dolore gastrointestinale.
- Le alterazioni dei sintomi gastrointestinali in seguito alle prove con FOS-fruttani e glutine sono state collegate a diverse abbondanze batteriche all'inizio.

- Nei pazienti con NCGWS i FOS-fruttani hanno indotto più sintomi gastrointestinali rispetto al glutine.
- Nessuna variazione sostanziale nella composizione o nella funzione del microbiota fecale ha potuto spiegare le differenze riscontrate.
- Le variazioni individuali nella composizione/funzione batterica di base possono influenzare la risposta ai sintomi gastrointestinali.
- Il cambiamento nel gruppo *E. coprostanoligenes* potrebbe suggerire un'ulteriore valutazione del coinvolgimento delle specie batteriche nei sintomi gastrointestinali.

Una dieta senza glutine migliora la qualità della vita e il sonno nei pazienti con sensibilità al glutine/grano non celiaca?

Cotton C, et al., 2023 [31]

Studio osservazionale prospettico.

NCGWS = 114 (84,8% donne), età media 46 anni (IQR: 35-59). CD = 170 (71,2% donne), età media 52 anni (IQR: 37-61).

Auto-segnalato

- I pazienti affetti da NCGWS hanno completato il CDAT, il CSI e lo SCI.
- Un secondo gruppo di pazienti affetti da CD ha compilato solo il questionario CDAT.
- I risultati sono stati confrontati con le risposte CDAT del gruppo NCGWS.

alle prove con FOS-fruttani e glutine sono state collegate a diverse abbondanze batteriche all'inizio.

- Per la coorte NCGWS ($n = 125$), il punteggio CDAT mediano era 17/35, indicando una scarsa aderenza.
- Il punteggio CSI mediano era 44/80, con il 40% associato a una scarsa qualità della vita.
- Il punteggio SCI mediano era 14/32
- Il 42% dei pazienti soddisfaceva i criteri del DSM-V per l'insonnia.
- Correlazione positiva tra i punteggi CSI e CDAT ($r = 0,59$, $p < 0,0001$)
- Correlazione negativa tra i punteggi SCI e CDAT.
- Nella coorte CD ($n = 170$), il punteggio CDAT mediano era 13/35.
- I pazienti con NCGWS avevano un'aderenza più scarsa rispetto ai pazienti con CD.
- I pazienti affetti da NCGWS aderiscono meno alla dieta senza glutine rispetto a quelli affetti da CD.
- Una minore aderenza alla dieta senza glutine nei pazienti con NCGWS è correlata a una peggiore qualità della vita e a una peggiore qualità del sonno.

Prevalenza della sensibilità al glutine non celiaca nei pazienti con dispepsia funzionale refrattaria: uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo

Shahbazkhani B. et al., 2020 [18]

Studio randomizzato crossover in doppio cieco controllato con placebo

77 pazienti con RFD
Un totale di 27 pazienti ($n = 11$ maschi, $n = 16$ femmine) sono entrati nel DPBC-C.

DPBC-C

- 27 pazienti hanno risposto alla dieta senza glutine e sono stati divisi in modo casuale in due gruppi: A e B, per poi essere inseriti nel braccio DPBC-C.
- La valutazione visiva (VAS) è stata utilizzata per valutare i sintomi gastrointestinali ed extragastrointestinali.
- Dopo la fase DPBC-C, tutti i pazienti sono stati seguiti per altri 3 mesi per valutare la ricomparsa dei sintomi durante la reintroduzione del glutine.
- I pazienti che hanno segnalato una recidiva dei sintomi sono stati diagnosticati come NCGWS.
- La risposta sintomatica è stata definita come una variazione di almeno il 30% rispetto al basale.
- Su 77 pazienti con RFD, 50 (65%) non hanno risposto alla GFD.
- In 27 casi (35%) si è riscontrato un miglioramento dei sintomi gastrointestinali durante la dieta senza glutine.
- I sintomi si sono ripresentati in 5 casi (6,4% dei pazienti con RFD, 18% dei pazienti che hanno risposto alla GFD) dopo l'ingestione cieca di glutine.
- I sintomi extraintestinali come affaticamento e debolezza ($p = 0,000$), dolore muscolo-scheletrico ($p = 0,000$) e mal di testa ($p = 0,002$) sono migliorati nei pazienti NCGWS sottoposti a dieta senza glutine.

La NCGWS è molto diffusa tra i pazienti con RFD, pertanto valutare l'effetto della GFD in tali pazienti sembra un approccio ragionevole.

Sensibilità al grano e dispepsia funzionale: uno studio pilota, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, crossover dietetico con un nuovo protocollo di sfida

Potter MDE et al., 2020 [20]

Studio pilota randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover dietetico.

11 partecipanti con diagnosi differenziale secondo i criteri di Roma III; 75% donne, 25% uomini. Età media 43 anni.

DPBC-C

- Ai pazienti è stata consigliata individualmente una dieta povera di glutine e FODMAP per quattro settimane (fase di dieta di eliminazione).
- Coloro che hanno avuto una risposta >30% alla dieta di run-in, secondo quanto misurato dall'NDI, sono stati sottoposti nuovamente al test con barrette di "muesli" contenenti glutine, fruttani o placebo, in ordine casuale.
- I soggetti con sintomi che si sono significativamente ridotti durante la dieta di eliminazione, ma che sono ricomparsi regolarmente (con una nuova assunzione di glutine o fruttani) sono stati considerati affetti da FD indotta dal grano.

- Nove partecipanti hanno completato la fase della dieta di eliminazione, quattro si sono qualificati per la fase di nuova sfida.
- Il basso contenuto di FODMAP-GFD ha portato a un miglioramento complessivo (anche se non significativo) dei sintomi della FD nella fase di eliminazione della dieta

- Non è stato possibile identificare un fattore scatenante specifico.
- Sono necessari studi più ampi per stabilire se specifici componenti del grano inducano sintomi nella FD.

Effetto di una dieta senza glutine sul tempo di transito intestinale nei pazienti affetti da celiachia (CD) e sensibilità al glutine non celiaca (NCGS): uno studio che utilizza la capsula di motilità wireless (WMC)

Cobos-Quevedo O. et al., 2024 [34]

Studio prospettico.

CD $n = 12$; NCGWS $n = 12$

DPBC-C

- La WMC è stata utilizzata per valutare il transito regionale (misurazioni dei tempi di transito gastrico, dell'intestino tenue e del colon) e dell'intero intestino.
- I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni all'inizio e 4 settimane dopo aver assunto una dieta senza glutine.

- All'inizio i pazienti con CD presentavano tempi di transito intestinale e del colon prolungati rispetto a quelli con NCGWS ($p < 0,05$).
- Dopo 4 settimane di dieta senza glutine, i pazienti affetti da CD hanno riscontrato riduzioni significative nei tempi di transito intestinale e del colon, nonché nella contrattilità dell'intestino tenue.
- Gli individui NCGWS hanno mostrato miglioramenti nel tempo di transito intestinale e nella contrattilità con una dieta GFD
- La dieta senza glutine non ha avuto un impatto significativo sul pH intragastrico, intestinale o del colon.

La dieta senza glutine ha alcuni effetti positivi sul transito intestinale e del colon e sulla contrattilità nei pazienti con celiachia e, in misura minore, in quelli con NCGWS.

Anemia nella sensibilità al grano non celiaca: prevalenza e caratteristiche cliniche e di laboratorio associate Mansueto P et al., 2023 [29]	Analisi retrospettiva più analisi prospettica. 244 NCWS, 2 gruppi di controllo CD e IBS 31 pazienti anemici NCWS sono stati rivalutati in modo prospettico dopo almeno 12 mesi di WFD.	DPBC-C - Analisi retrospettiva: i dati dei pazienti con NCGWS sono stati esaminati e confrontati con quelli dei pazienti con CD e IBS. Sono stati valutati gli aplotipi HLA DQ2/DQ8 e gli ANA sierici. - Parte prospettica: sono stati contattati pazienti con NCWS con anemia alla diagnosi e sono stati selezionati coloro che avevano seguito una dieta WFD rigorosa per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati sottoposti a un esame emocromocitometrico completo e a un'analisi dei reticulociti, a un'analisi della ferritina sierica, della vitamina B12 e dei livelli di acido folico. - Durante la fase prospettica dello studio, se ritenuto opportuno, è stato prescritto un trattamento con ferro, vitamina B12 e folato.	- La prevalenza dell'anemia nei pazienti con NCWS era del 34,8% (emoglobina media $10,4 \pm 1,4$ g/dL), significativamente più alta rispetto a quella riscontrata nei pazienti con IBS (17,4%, $p = 0,03$), ma non in quelli con CD. - Il gruppo NCWS presentava caratteristiche simil-sideropeniche - Sia la prevalenza dell'anemia che le caratteristiche simil-sideropeniche erano più evidenti nei pazienti con CD che nei pazienti con NCWS - Sono state riscontrate differenze significative nei pazienti NCWS anemici rispetto a quelli non anemici per quanto riguarda il sesso femminile, il ritardo diagnostico, la poli/ipermenorrea, la carenza di ferro e valori di TSH più elevati. - Una dieta WFD a lungo termine ha ridotto significativamente l'anemia e migliorato il metabolismo del ferro. - Nella NCWS si verificano frequentemente anemia microcitica/ipocromica e alterazioni del metabolismo del ferro, che possono essere trattate con una dieta WFD rigorosa e a lungo termine. - La NCWS dovrebbe essere inclusa nella diagnosi differenziale dei pazienti anemici con "disturbi gastrointestinali funzionali".
--	---	---	---

ANA: anticorpi antinucleari; CD: celiachia; CDAT: test di aderenza alla malattia celiaca; CSI: indice dei sintomi celiaci; DPBC-C: test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo; DSM: manuale diagnostico e statistico; FD: dispepsia funzionale; FODMAP: oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e poliooli fermentabili; FOS: fruttoligosaccaridi; GFD: dieta priva di glutine; GI: gastrointestinale; GIP: peptidi immunogenici del glutine; GSRS-IBS: scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali - sindrome dell'intestino irritabile; HC: controlli sani; HR-QoL: qualità della vita correlata alla salute; IQR: intervallo interquartile; IBS: sindrome dell'intestino irritabile; NCGS: sensibilità al glutine non celiaca; NCGWS: sensibilità al glutine/frumento non celiaca; NCWS: sensibilità al frumento non celiaca; NDI: indice di dispepsia di Nepean; NGAL/LCN2: lipocalina 2 associata alla gelatinasi dei neutrofili; SCFA: acido grasso a catena corta; VAS: scala analogica visiva; RFD: dispepsia funzionale refrattaria; SCI: indicatore delle condizioni del sonno; WFD: dieta priva di grano; WMC: capsula wireless per la motilità e il pH.

Riepilogo delle caratteristiche cliniche e correlazione dei sintomi con l'ingestione di specifici componenti alimentari

- Oltre ai classici sintomi gastrointestinali (ad esempio gonfiore, dolore addominale, flatulenza), nei pazienti con sospetta NCGWS possono presentarsi anche manifestazioni sistemiche come affaticamento, stanchezza e manifestazioni neurologiche;
- Per evitare risultati contrastanti tra gli studi, è necessario utilizzare criteri univoci per arruolare i pazienti (ad esempio, criteri di Salerno rispetto a NCGWS auto-rapportati);
- Il ruolo dei FODMAP rispetto al glutine nello sviluppo dei sintomi è ancora dibattuto;
- L'applicazione di una dieta senza glutine (indipendentemente dal contenuto di fruttani) sembra essere utile nella gestione dei sintomi e della qualità della vita nei pazienti con NCGWS;

- La dieta senza glutine potrebbe essere considerata un trattamento appropriato in un sottogruppo di pazienti con FD;
- La presenza di una motilità gastrointestinale alterata nei pazienti con NCGWS deve essere ulteriormente valutata;
- L'NCGWS condivide le sue presentazioni cliniche con diverse altre condizioni, tra cui la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e alcune patologie neurologiche/psichiatriche. Tuttavia, l'applicazione di una dieta senza glutine come opzione terapeutica deve essere valutata caso per caso, dopo aver discusso con il paziente. L'effetto della dieta senza glutine sui sintomi deve essere successivamente valutato e anche lo stato nutrizionale del paziente deve essere monitorato.

3.3. Strumenti diagnostici

Ad oggi, non è stato ancora identificato un biomarcatore diagnostico e la diagnosi di NCGWS si basa attualmente sul DPBC-C, un esame spesso molto difficile da eseguire nella pratica quotidiana. L'identificazione di uno strumento diagnostico affidabile sarebbe di fondamentale importanza per l'identificazione dei pazienti e per una migliore comprensione degli agenti causali.

Barbaro et al. [[32](#)] hanno valutato la zonulina sierica come biomarcatore candidato. La zonulina è una proteina a catena singola in grado di aprire reversibilmente le giunzioni strette. Livelli più elevati di zonulina sierica sono correlati con una maggiore permeabilità epiteliale e la gliadina può aumentarne il rilascio [[44](#)]. L'apertura delle giunzioni strette aumenta la permeabilità intestinale, un meccanismo scatenante coinvolto nell'inizio di CD e NCGWS. Nello studio di Barbaro et al., i pazienti con CD e NCGWS hanno mostrato livelli di zonulina significativamente aumentati rispetto ai pazienti con IBS a predominanza di diarrea (IBS-D) e ai controlli asintomatici. I livelli di zonulina si sono ridotti dopo 6 mesi di dieta priva di grano (WFD) solo nei partecipanti HLA-DQ2/8-positivi con NCGWS. L'accuratezza diagnostica dei livelli di zonulina nel distinguere NCGWS da IBS-D è stata dell'81%. Gli autori hanno anche proposto una strategia diagnostica che combina sesso, livelli di zonulina e sintomi, migliorando l'accuratezza diagnostica fino all'89%. Tuttavia, un possibile limite di questo studio è l'aumento dei livelli sierici di zonulina che può verificarsi in individui geneticamente predisposti e completamente asintomatici.

Un metodo alternativo proposto da Bojarski et al. [[27](#)] ha cercato di sviluppare un test diagnostico per la sensibilità al grano nei pazienti con IBS. Hanno utilizzato CLE con provocazione con antigeni duodenali (grano, lievito, latte, soia). CLE ha generato immagini ad alta risoluzione del duodeno ed è stato in grado di rilevare la perdita di fluoresceina (criterio maggiore) per identificare un

aumento dei linfociti intraepiteliali (IEL) e variazioni negli spazi intervillosi (criteri minori). Il test CLE è stato considerato positivo se almeno un criterio maggiore e uno minore sono stati documentati dopo la somministrazione di grano (CLE+). Ai pazienti è stato quindi chiesto di seguire una dieta senza glutine e registrare i sintomi. Nel complesso, i pazienti con IBS che erano CLE+ dopo l'applicazione di grano avevano circa il doppio delle probabilità di avere sensibilità al grano rispetto a quelli che erano CLE-negativi dopo l'esposizione al grano. Tuttavia, a causa della sua invasività e della bassa sensibilità e specificità per la sensibilità al grano (inferiore all'80%), CLE non è raccomandabile come test diagnostico.

Seidita et al. [[28](#)] hanno proposto un test già consolidato nella valutazione della NCGWS, ovvero la misurazione della calprotectina fecale (FCP) per identificare la presenza di uno stato infiammatorio nella NCGWS come indice differenziante la NCGWS dalla IBS/FD. Hanno arruolato 201 pazienti con NCGWS (diagnosticati con DPBC-C) e 50 pazienti con IBS/FD. Tra i pazienti con NCWS, il 31,3% (63/201) presentava valori di FCP aumentati (NCGWS FCP+), mentre tutti i pazienti con IBS/FD presentavano valori nel range di normalità. Nella fase prospettica dello studio, sono stati valutati gli effetti di una GFD rigorosa per 6 mesi nella coorte NCGWS. Rispetto al gruppo NCGWS FCP+, il 65,1% dei partecipanti presentava valori negativi di FCP dopo 6 mesi. Gli autori hanno concluso l'esistenza di due sottogruppi di NCGWS: NCGWS FCP+, caratterizzata da un quadro prevalentemente infiammatorio/immunologico, e NCGWS FCP-, caratterizzata da meccanismi eziopatogenetici non immunomediati. È difficile stabilire il significato di questa differenza, che potrebbe essere dovuta a molteplici processi patologici o addirittura riguardare entità patologiche distinte.

Un altro studio si è concentrato sulla valutazione di uno strumento utile per distinguere tra NCGWS e IBS [[33](#)]. Come precedentemente suggerito [[45](#)], le IgA anti-AGA sono presenti in circa la metà dei pazienti con NCGWS. Su questo presupposto, gli autori hanno arruolato 492 pazienti con IBS: a coloro che erano AGA (IgA o IgG)-positivi (61, 12,4%) è stato chiesto di seguire una dieta senza glutine per 6 settimane. I pazienti che hanno avuto un miglioramento dei sintomi sono stati sottoposti nuovamente a una dieta senza glutine. Dei 31 pazienti che hanno accettato di seguire una dieta senza glutine, 17 (54,8%) hanno avuto risposte complete (miglioramento >30%) e 10 (32,2%) hanno avuto risposte parziali (miglioramento del 20-30%). Nonostante la piccola coorte, l'AGA potrebbe essere ulteriormente esplorato come uno strumento utile per la diagnosi differenziale per NCGWS, almeno per identificare un sottoinsieme di pazienti.

Per una sintesi di questi studi, vedere [la Tabella 3](#).

Tabella 3. Studi che analizzano nuovi strumenti diagnostici per la NCGWS dal 2019 al 2024.

Tabella 3. Studi che analizzano nuovi strumenti diagnostici per la NCGWS dal 2019 al 2024.							
Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Criteri diagnostici per la NCGWS	Metodi	Risultati	Conclusioni dell'autore
Zonulina sierica e la sua efficacia diagnostica nella sensibilità al glutine non celiaca	Barbaro Sig. et al., 2020 [32]	Studio prospettico multicentrico.	86 pazienti con NCGS auto-riportata o confermata in doppio cieco, 59 pazienti con IBS-D, 15 pazienti con CD e 25 HC	DPBC-C	- Sono stati valutati i livelli sierici di zonulina e i dati clinici e sintomatici. - L'effetto della dieta sui livelli di zonulina è stato valutato in un sottogruppo di pazienti affetti da NCGS.	- I pazienti con NCGS e CD presentavano livelli di zonulina significativamente aumentati rispetto agli HC - La NCGS auto-riferita ha mostrato livelli di zonulina aumentati rispetto alla NCGS confermata e non confermata in doppio cieco. - L'astensione dal consumo di grano per sei mesi ha ridotto significativamente i livelli di zonulina solo nei partecipanti HLA-DQ2/8-positivi affetti da NCGS. - L'accuratezza diagnostica dei livelli di zonulina nel distinguere la NCGS dalla IBS-D è stata dell'81%. - Un algoritmo diagnostico che combina livelli di zonulina, sintomi e sesso potrebbe migliorare la precisione fino all'89%.	- La zonulina può essere considerata un biomarcatore diagnostico nella GSNC. - La riduzione nei livelli di zonulina è stata osservata solo nei NCGS portatori del genotipo HLA-DQ2/8 dopo una WFD.
Studio diagnostico multicentrico prospettico, in doppio cieco, dell'endomioscopia laser confocale per la sensibilità al grano nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile	Bojarski C. et al., 2022 [27]	Studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco.	130 pazienti che soddisfano i criteri di Roma III per la sindrome dell'intestino irritabile	DPBC-C	- I pazienti sono stati sottoposti a CLE dopo l'esposizione a grano (test indice), soia, lievito o latte. I pazienti con sindrome dell'intestino irritabile che hanno risposto a 2 mesi di dieta senza glutine sono stati classificati come sensibili al grano. - Dopo 2 mesi, i risultati del CLE sono stati resi pubblici e ai pazienti è stato consigliato di escludere i componenti alimentari che avevano portato a una reazione CLE positiva. - La risposta clinica è stata valutata al follow-up dopo 6 e 12 mesi.	- Il 56,9% dei pazienti è stato considerato sensibile al grano. 38 pazienti su 74 sono stati correttamente identificati tramite CLE (sensibilità 51,4%; IC 97,5%: 38,7%-63,9%). Un totale di 38 pazienti su 56 senza sensibilità al grano sono stati correttamente identificati tramite CLE (specificità 67,9%; IC 97,5%: 52,9%-79,9%). - A 6 mesi, il CLE ha identificato 40 dei 59 pazienti con sensibilità alimentare (sensibilità 83,1%; IC 97,5%: 69,9%-91,3%). La specificità era solo del 32% (IC 97,5%: 15,7%-54,3%).	La CLE è una procedura invasiva e la sua accuratezza diagnostica è troppo bassa per raccomandarne un uso diffuso.

Livelli di calprotectina fecale nei pazienti con sensibilità al grano non celiaca: una prova di concetto	Seidita A. et al., 2024 [28]	Studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco.	201 pazienti con NCWS e 50 con IBS/FD sono stati ritenuti idonei e quindi reclutati	DPBC-C	L'FCP è stato analizzato per descrivere il suo ruolo come biomarcatore diagnostico della NCWS prima e dopo una WFD. • Il 31,3% dei pazienti NCWS presentava valori FCP superiori alla norma (NCWS FCP+). • Con un valore di cut-off > 41 µg/g, l'FCP ha mostrato una sensibilità del 58,6% e una specificità del 98,0% (AUC 0,755, 95% CI 0,702–0,837) nel distinguere i pazienti con NCWS da quelli con IBS/FD. • Dei 63 NCWS FCP+, il 65,1% aveva valori FCP negativi dopo 26 mesi di WFD, con una significativa riduzione dei valori FCP ($p < 0,0001$). • Tutti i soggetti NCWS FCP hanno mantenuto valori FCP negativi dopo 26 mesi di WFD. • La rigorosa aderenza alla WFD ha ridotto i valori FCP, normalizzandoli nel 65,1% dei soggetti NCWS FCP+.	• L'FCP può essere un utile marcatore diagnostico per distinguere la NCWS dalla IBS/FD come strumento supplementare. • Potrebbero esistere due sottogruppi di NCWS: NCWS FCP+ caratterizzata da un modello infiammatorio/immunologico predominante e NCWS FCP- caratterizzata da meccanismi patogenetici non immunomediati.	
Eliminare la sensibilità al glutine non celiaca tra i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile	Ahmed e altri, 2024 [33]	Studio prospettico	492 pazienti con sindrome dell'intestino irritabile	DPBC-C	• Ai pazienti con AGA positivi (IgA e/o IgG) è stato chiesto di seguire una dieta senza glutine per 6 settimane. Ai pazienti che hanno risposto al test è stato somministrato un nuovo sorso di glutine. • La diagnosi di NCGS è stata confermata dalla recidiva dei sintomi durante una dieta contenente glutine.	• Su 492 pazienti affetti da IBS, l'AGA è risultato positivo in 61 (12,4%) pazienti. • Su 31 pazienti sottoposti a dieta senza glutine, 17 (54,8%) hanno avuto risposte complete (miglioramento >30%) e 10 (32,2%) hanno avuto risposte parziali (miglioramento >20%). • Dopo la prova del glutine, tutti i soggetti che hanno risposto al test hanno sviluppato sintomi. • I livelli di AGA sono diminuiti significativamente in quasi tutti i soggetti che hanno risposto alla dieta GFD.	• Il 12,4% dei pazienti affetti da IBS presenta prove biologiche di sensibilità al glutine/grano. • Quasi l'87% dei pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile ha manifestato reazioni allergiche (AGA) che hanno risposto alla dieta senza glutine. • L'AGA potrebbe essere utilizzato come biomarcatore per la NCGS.

AGA: anticorpi anti-gliadina; AUC: area sotto la curva; CD: celiachia; CI: intervallo confidenziale; CLE: endomicroscopia laser confocale; DPBC-C: test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo; FCP: calprotectina fecale; FD: dispepsia funzionale; FODMAP: oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e poliofermentabili; GFD: dieta priva di glutine; GIP: peptidi immunogenici del glutine; HC: controlli sani; HLA: antigene leucocitario umano; IBS: sindrome dell'intestino irritabile; IBS-D: sindrome dell'intestino irritabile con diarrea predominante; NCGS: sensibilità al glutine non celiaca; NCGWS: sensibilità al glutine/grano non celiaca; NCWS: sensibilità al grano non celiaca; WFD: dieta priva di grano.

Riepilogo per gli strumenti diagnostici

- Ad oggi, nessun biomarcatore candidato o strumento diagnostico ha dimostrato un'affidabilità adeguata per la diagnosi di NCGWS;
- Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare il ruolo di test aggiuntivi (zonulina, FCP, AGA) nella diagnosi di NCGWS.

3.4. Interventi dietetici

Cinque studi hanno valutato diversi interventi dietetici e le loro conseguenze su diversi aspetti della NCGWS [[15](#) , [19](#) , [21](#) , [24](#) , [30](#)].

Ajamian et al. [[13](#)] hanno valutato gli effetti dei FODMAP e del glutine sui marcatori del danno epiteliale intestinale (sindecano-1 e proteina legante gli acidi grassi intestinali) e sulla traslocazione batterica (proteina legante i lipopolisaccaridi e CD14 solubile). La coorte includeva pazienti con IBS e NCGWS auto-riferita. Solo il sindecano-1 è diminuito in una dieta a basso

contenuto di FODMAP insieme a una riduzione dei sintomi, indipendentemente dalla presenza di glutine. Gli autori hanno concluso che l'integrità epiteliale e i sintomi non sono influenzati dall'ingestione di glutine nella loro popolazione di studio; tuttavia, i pazienti non sono stati sottoposti a DPBC-C per confermare una diagnosi di NCGWS.

Roncoroni et al. [[30](#)] hanno esposto i pazienti con NCGWS a quantità crescenti di glutine in modo non cieco: 3,5–4 g/giorno per la settimana 1, 6,7–8 g/giorno per la settimana 2 e 10–13 g/giorno per la settimana 3. I pazienti sono stati diagnosticati secondo i criteri di Salerno. Tra i 24 pazienti arruolati, 8 non tolleravano nemmeno un basso contenuto di glutine, 6 hanno avuto una ricaduta con una dieta contenente 6,7/8 g di glutine/giorno e 8 hanno tollerato una dieta contenente più glutine. Questo studio dimostra che esiste un certo livello di tolleranza nei pazienti con NCGWS e, pertanto, una reintroduzione controllata del glutine potrebbe essere utile per migliorare la qualità della vita in un gruppo specifico di pazienti.

Ianiro et al. [[19](#)] hanno testato, in uno studio crossover DPBC-C, il Senatore Cappelli (una varietà di grano) in una coorte di pazienti con NCGWS. Il Senatore Cappelli ha mostrato caratteristiche più favorevoli, come un contenuto più elevato di fibre e micronutrienti e un ridotto contenuto di gliadina e contaminazione da pesticidi [[46](#)]. Punteggi significativamente più bassi sui sintomi generali e gastrointestinali, misurati tramite GSRS, sono stati riportati nel gruppo di studio che mangiava pasta Senatore Cappelli rispetto a quello che mangiava pasta standard. Ciò potrebbe supportare l'applicazione di una GFD meno restrittiva per i pazienti con NCGWS e la presenza di alternative dietetiche (come i grani antichi con un contenuto inferiore di gliadina e pesticidi) con conseguenti benefici per la salute, economici e sociali.

Zimmermann et al. [[24](#)] hanno valutato la tolleranza del farro rispetto al grano in pazienti che hanno riferito intolleranza al grano e tolleranza simultanea al farro, valutata prima dell'inizio dello studio. Hanno utilizzato sei tipi di pane: un pane senza glutine (GF), pane integrato con glutine o FODMAP e pane di farro o grano entrambi cotti secondo la ricetta "tradizionale" (T) o "attuale" (C). Il questionario IBS-Severity Scoring System (IBS-SSS) è stato utilizzato per valutare la gravità dei sintomi gastrointestinali. I punteggi IBS-SSS erano più alti del previsto dai partecipanti dopo il consumo di pane di farro e più bassi per il consumo di pane di grano, con conseguente assenza di differenza tra la tolleranza al pane di farro e al grano. I risultati hanno evidenziato un'alta prevalenza di una risposta nocebo (40% dei pazienti). I marcatori della permeabilità intestinale (zonulina sierica e proteina legante i lipopolisaccaridi) non sono cambiati tra i diversi tipi di pane. Tuttavia, nel loro studio è stata

utilizzata una sfida più breve e un periodo di wash-out tra i pani (sfida 4 giorni, wash-out 3 giorni) rispetto ad altri studi che di solito eseguivano sfide più lunghe e periodi di wash-out (più comunemente della durata di una settimana) [[37](#) , [38](#)].

Un altro studio ha valutato l'effetto di diversi tipi di grano e tecniche di fermentazione [[23](#)]. Ai pazienti con NCGWS auto-riferita è stato chiesto di aderire a una "dieta priva di sintomi" (sostituire o evitare prodotti alimentari che ritenevano inducessero sintomi gastrointestinali). Successivamente, hanno ricevuto pane con lievito fermentato (FY) composto da grano, farro o farro (gruppo A), oppure pane con pasta madre fermentata (FS), anch'esso composto da grano, farro o farro (gruppo B). Si ritiene che la fermentazione della pasta madre porti alla degradazione dei fruttani e migliori la tolleranza digestiva. Inoltre, il contenuto di glutine nel farro e nel farro è ridotto del 20% rispetto al grano. Pertanto, gli autori hanno ipotizzato che il consumo di pane FY e FS composto da farro e farro possa causare meno sintomi gastrointestinali ed extra-gastrointestinali rispetto al pane convenzionale. È interessante notare che non sono state riscontrate differenze confrontando il grano o il tipo di fermentazione, ma gli autori hanno evidenziato come oltre il 50% dei partecipanti abbia sviluppato sintomi gastrointestinali a più di un tipo di pane. È importante notare che tutti i tipi di pane contenevano FODMAP, glutine e ATI: per questi motivi, non è stato possibile attribuire alcuno dei sintomi segnalati a uno di questi componenti. Tuttavia, la popolazione dello studio era molto eterogenea, soprattutto in relazione alle scelte alimentari che alleviavano/riducevano i sintomi causati dall'ingestione di grano.

Infine, De Graaf et al. [[21](#)] hanno quantificato la presenza di un effetto nocebo in persone con NCGWS auto-riferita. Hanno studiato gli effetti dell'aspettativa (E) sull'assunzione di glutine rispetto all'assunzione effettiva di glutine (G) sui sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali. Ottantaquattro pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: E+G+ (aspettativa di consumare pane contenente glutine, combinata con l'assunzione effettiva di pane contenente glutine); E+G- (aspettativa di consumare pane contenente glutine, combinata con l'assunzione effettiva di pane senza glutine); E-G+ (aspettativa di consumare pane senza glutine, combinata con l'assunzione effettiva di pane contenente glutine); ed EG- (aspettativa di consumare pane senza glutine, combinata con l'assunzione effettiva di pane senza glutine). I loro risultati hanno mostrato che la combinazione di aspettativa positiva e assunzione effettiva di glutine ha avuto l'effetto maggiore sui sintomi gastrointestinali generali; inoltre, l'assunzione effettiva di glutine non ha influenzato i sintomi generali o individuali. Il fatto che il gruppo E+G+ abbia avuto il punteggio più alto nei sintomi potrebbe indicare un coinvolgimento diretto del glutine nel

peggioramento dei punteggi VAS ma anche un'eterogeneità dei meccanismi che portano allo sviluppo dei sintomi.

Per un breve riassunto di questi studi, vedere [la Tabella 4](#).

Tabella 4. Studi sugli interventi dietetici per la NCGWS dal 2019 al 2024.

Tabella 4. Studi sugli interventi dietetici per la NCGWS dal 2019 al 2024.							
Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Criteri diagnostici per la NCGWS	Metodi	Risultati	Conclusioni dell'autore
Effetto dell'ingestione di glutine e della restrizione di FODMAP sull'integrità epiteliale intestinale nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e sensibilità al glutine non celiaca auto-riferita	Ajajian M. et al., 2021 [15]	Intervento crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	37 soggetti con sindrome dell'intestino irritabile, età media = 45 anni. N = 31 donne, n = 6 uomini. 49 persone con problemi di salute, età media = 39 anni. N = 32 donne, n = 17 uomini.	Auto-segnalato	- I partecipanti hanno seguito una dieta GFD, con normali FODMAP, e la loro assunzione e i sintomi sono stati documentati per 1 settimana. - Nel periodo di run-in di 2 settimane, hanno ridotto l'assunzione di FODMAP. I pazienti hanno poi seguito una dieta a basso contenuto di glutine, una dieta ad alto contenuto di glutine e una dieta placebo, con una dieta a basso contenuto di FODMAP di base, per una settimana, seguita da un wash-out minimo di 2 settimane prima dell'inizio della seconda dieta per una settimana. Lo stesso processo è stato seguito per la terza dieta. - Sono stati misurati i livelli ematici di sindecano-1, della proteina legante gli acidi grassi intestinali, della proteina legante i lipopolisaccaridi e del CD14 solubile.	- In 33 pazienti, solo le concentrazioni di sindecano-1 durante la loro dieta abituale erano elevate (mediana 43 ng mL⁻¹) rispetto a 23 ng mL⁻¹ in 49 soggetti sani (p < 0,001). - Con una dieta a basso contenuto di FODMAP, i sintomi si sono ridotti e i livelli di sindecano-1 (ma non di altri marcatori) sono diminuiti in media del 3335% (p < 0,001) indipendentemente dalla presenza o meno di glutine.	- L'ingestione di glutine non ha alcun effetto sull'integrità epiteliale o sui sintomi. - Ridurre l'assunzione di FODMAP riduce entrambi i sintomi e inverte l'apparente danno epiteliale del colon. - La popolazione che dichiara di avere una sensibilità al glutine è eterogenea.
Esposizione a diverse quantità di glutine alimentare in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca (NCGWS): uno studio esplorativo	Roncoroni L. et al., 2019 [30]	Studio interventistico	24 pazienti con NCGWS	DPBC-C	- I pazienti hanno seguito una dieta senza glutine per 3 settimane, per poi essere esposti a una quantità crescente di glutine. - Sono stati confrontati tre gruppi all'inizio e subito dopo il ritorno della sintomatologia: (i) un gruppo che tollerava una dieta a basso contenuto di glutine (3,5 g di glutine/giorno, settimana 1, n = 8), (ii) un gruppo che tollerava una dieta a medio contenuto di glutine (8 g di glutine/giorno, settimana 2, n = 8) e (iii) un gruppo che tollerava una dieta ad alto contenuto di glutine (13 g di glutine/giorno, settimana 3, n = 8). - Sono stati valutati i sintomi gastrointestinali e la qualità della vita dopo la reintroduzione del glutine.	- I sintomi più frequentemente segnalati sono stati stitichezza (48%), dolore addominale (50%) e dispepsia (38%). - Una diminuzione in diversi sotto-punteggi SF-36 (tutti p < 0,03) dopo la reintroduzione del glutine è stata osservata solo nel gruppo che tollerava la dieta a basso contenuto di glutine. - Lo stesso gruppo ha mostrato un punteggio SF-36 emotivo-di ruolo post-intervento più basso (p = 0,01). - Solo nel gruppo che tollerava una dieta povera di glutine (p = 0,01) è stata riscontrata una diminuzione della percezione generale di benessere.	- Sono state osservate risposte diverse nei pazienti affetti da NCGWS dopo la reintroduzione del glutine. - Un gruppo di pazienti ha tollerato a malapena la reintroduzione del glutine, con conseguente impatto sulla qualità della vita e sul benessere generale del gruppo stesso. - Un altro sottogruppo potrebbe tollerare dosi più elevate di glutine.

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	Ianiro G. e altri, 2019 [19]	Studio randomizzato crossover in doppio cieco controllato con placebo	42 pazienti con NCGWS, il 70,6% donne. Un totale di 34 pazienti ha completato lo studio.	DPBC-C	- Ai soggetti arruolati è stato assegnato: (A) una dieta di due settimane con pasta di grano duro Senatore Cappelli; (B) una dieta di due settimane con pasta commerciale standard. - Dopo due settimane di dieta senza glutine, ogni paziente è passato all'altro gruppo di trattamento. - I sintomi sono stati valutati con una versione modificata del GSRS.	I pazienti hanno riportato punteggi dei sintomi inferiori (sia GI che extra GI) dopo aver mangiato pasta Senatore Cappelli rispetto alla pasta standard ($p = 0,03$). inferiori per quanto riguarda i sintomi gastrointestinali ed extraintestinali dopo aver mangiato la varietà di grano Senatore Cappelli rispetto al grano standard. Potrebbero essere disponibili nuove alternative dietetiche per i pazienti affetti da NCGWS.
Nessuna differenza di tolleranza tra pane di grano e pane di farro nei pazienti con sospetta sensibilità al grano non celiaca	Zimmermann J. et al., 2022 [24]	Studio randomizzato in singolo cieco	24 pazienti NCWS con sospetta tolleranza al farro	Auto-segnalato	- In questa sfida crossover sono stati utilizzati sei diversi tipi di pane, ciascuno con una dose di 300 g al giorno per 4 giorni, seguita da una fase di wash-out di 3 giorni. - Sono stati utilizzati pani di farro e grano, cotti con una ricetta tradizionale (T) o moderna (C). Sono stati utilizzati anche un pane senza glutine con l'1,5% di oligosaccaridi aggiunti (+FODMAP) e un pane senza glutine con il 5% di glutine di frumento aggiunto (+Glutine). - Per valutare i sintomi è stato utilizzato il metodo IBS-SSS.	L'IBS-SSS era più alto di quanto stimato dai partecipanti dopo il consumo di pane di farro e più basso per il pane di grano, il che non ha portato a nessuna differenza tra la tolleranza al pane di grano e a quello di farro. - Il pane +FODMAP è stato tollerato meglio di entrambi i pani T ($p = 0,003$ per il farro; $p = 0,068$ per il grano) - Non sono stati influenzati né i segni di infiammazione né i marcatori dell'integrità della barriera intestinale. Questi dati non consentono di confermare le differenze nei sintomi attesi derivanti dai prodotti a base di grano e farro. - Ciò suggerisce la presenza di un effetto nocebo per il grano e di un effetto placebo per il farro.
Due studi multicentrici randomizzati crossover che indagano i sintomi gastrointestinali dopo il consumo di pane in individui con sensibilità al grano non celiaca: la specie di grano e il tipo di fermentazione sono importanti?	De Graaf MCG et al., 2024 [23]	Studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover.	20 pazienti con NCGWS nello studio A, 20 pazienti con NCGWS nello studio B	Auto-segnalato	- I pazienti affetti da NCWS hanno ricevuto 5 fette di pane YF (studio A, $n = 20$) o SF fermentato con pasta madre (studio B, $n = 20$) fatto di grano tenero, farro o farro in ordine casuale in 3 giorni di test separati. - Ogni giorno di test è stato preceduto da un periodo di rodaggio di 3 giorni con dieta asintomatica e da un periodo di wash-out di ≥ 7 giorni. - I sintomi gastrointestinali sono stati valutati tramite ΔVAS. - I responder sono stati definiti come un aumento del ΔVAS ≥ 15 mm per i sintomi gastrointestinali generali.	I sintomi gastrointestinali non differivano in modo significativo tra i diversi tipi di pane realizzati con cereali. - Il numero di rispondenti è risultato comparabile anche per i pani YF (8 al grano, 6 al farro e 7 al farro dicocco, $p = 0,761$) e SF (9 al grano, 7 al farro e 8 al farro dicocco, $p = 0,761$). La maggior parte dei soggetti affetti da NCWS ha manifestato sintomi gastrointestinali dopo aver mangiato più di un tipo di pane. - Non sono state riscontrate differenze tra i diversi cereali né per il pane YF né per quello SF.
L'effetto dell'assunzione di glutine attesa rispetto a quella effettiva sui sintomi gastrointestinali ed extraintestinali nella sensibilità al glutine non celiaca: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, internazionale e multicentrico	De Graaf MCG et al., 2024 [21]	Uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	83 NCGWS. $N = 71$ (86%) donne, $n = 12$ (14%) = uomini	Auto-segnalato	- I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a E+G+ ($n = 21$), E+G- ($n = 21$), E-G+ ($n = 20$) o E-G- ($n = 22$) (vedi sotto). I partecipanti dovevano seguire una dieta senza glutine o con una dieta a basso contenuto di glutine per almeno 1 settimana prima (e per tutta la durata) della partecipazione allo studio e dovevano essere asintomatici o lievemente sintomatici (punteggio complessivo dei sintomi gastrointestinali ≤ 30 mm sulla VAS) durante la dieta. - I punteggi complessivi dei sintomi gastrointestinali sono stati misurati utilizzando la scala VAS, prima di colazione e ogni ora per 8 ore.	Il punteggio medio complessivo dei sintomi gastrointestinali era significativamente più alto per E+G+ rispetto a E-G+ ma non per E+G-. - Non c'era alcuna differenza tra E+G- e E-G+ E+G- e E-G- e E-G+ ed E-G. - Eventi avversi sono stati segnalati da due partecipanti del gruppo E+G- (prurito alla mascella [$n = 1$]; sensazione di testa leggera e brontolio allo stomaco [$n = 1$]) e da un partecipante del gruppo E-G+ (vomito). L'effetto più significativo sui sintomi gastrointestinali è stato determinato dalla combinazione dell'assunzione attesa ed effettiva di glutine, che riflette un effetto nocebo, sebbene non si possa escludere un ulteriore effetto del glutine. - Si può ipotizzare un possibile coinvolgimento dell'interazione intestino-cervello nella NCGWS.

CI: intervallo confidenziale; DPBC-C: sfida in doppio cieco controllata con placebo; FODMAP: oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e poliooli fermentabili; GFD: dieta priva di glutine; GI: gastrointestinale; GSRS: scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali; HC: controlli sani; IBS: sindrome dell'intestino irritabile; IBS-SSS: sistema di punteggio della gravità dell'IBS; SF-36: sondaggio sulla salute in forma breve-36; NCGWS: sensibilità al glutine/grano non celiaca; NCWS: sensibilità al grano non celiaca; SF: lievito madre fermentato; QoL: qualità della vita; VAS: scala analogica visiva; WFD: dieta priva di grano; YF: lievito fermentato.

Riepilogo per gli interventi dietetici

- I pazienti con NCGWS potrebbero essere in grado di tollerare il grano in una certa misura. Tuttavia, il ruolo dei suoi componenti (glutine, FODMAP) rimane poco chiaro; concentrarsi sull'uniformità dei pazienti

arruolati nei diversi studi potrebbe essere fondamentale per ottenere risultati conclusivi;

- L'aspettativa di ingestione di grano e la presenza di un effetto nocebo stanno emergendo, ma non aiutano a distinguere le caratteristiche della NCGWS. Sono necessarie ulteriori valutazioni, che potrebbero includere la differenziazione dei pazienti in diversi sottogruppi;
- L'approccio dietetico dovrebbe essere personalizzato in base alle preferenze di ogni paziente e alla sua tolleranza al grano/FODMAP.

3.5. Strategie terapeutiche

A causa della scarsa comprensione della NCGWS, esistono bersagli terapeutici limitati. La letteratura sugli approcci terapeutici per il trattamento della NCGWS è quindi scarsa. L'unico studio che analizza una possibile strategia terapeutica è stato quello di Scricciolo et al. [[13](#)]. Hanno valutato l'efficacia di un enzima endopeptidasi prolina-specifico isolato da *Aspergillus niger* (P1016) con elevata specificità per la degradazione degli epitopi del glutine ricchi di prolina. I pazienti hanno assunto un placebo o una capsula contenente P1016 in cieco ed è stato chiesto loro di seguire una dieta contenente quantità crescenti di glutine per 21 giorni. Nello stesso periodo, le capsule sono state somministrate subito prima del consumo di glutine, una volta al giorno per la prima settimana, due volte al giorno per la seconda settimana e tre volte al giorno durante la terza settimana. Dolore addominale, consistenza delle feci, gravità del gonfiore addominale, gravità del senso di pienezza postprandiale, gravità del senso di sazietà precoce, bruciore epigastrico, stato di soddisfazione per il benessere generale e qualità della vita sono stati registrati tramite punteggio VAS e punteggio SF-36 (Short Form health survey-36). I risultati non hanno mostrato differenze nei sintomi gastrointestinali e psicologici o nella qualità della vita utilizzando l'enzima P1016, nonostante la sua capacità di scomporre il glutine in vitro. [La Tabella 5](#) riassume brevemente questo studio.

Tabella 5. Dettagli dello studio riguardanti le strategie terapeutiche.

Tabella 5. Dettagli dello studio riguardanti le strategie terapeutiche.

Titolo	Autori	Tipo di studio	Popolazione	Criteri diagnostici per la NCGWS	Metodi	Risultati	Conclusioni dell'autore
Utilizzo di un'endopeptidasi specifica per la prolina per reintrodurre il glutine nei pazienti con sensibilità al glutine non celiaca: uno studio randomizzato	Soriciolo A. et al., 2022 [13]	Studio monocentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.	23 pazienti con NCGWS che sono stati assegnati a un gruppo placebo ($n = 11$, età $38,4 \pm 2,9$ anni) o a un gruppo di intervento ($n = 12$, età $39,5 \pm 3,1$ anni).	DPBC-C	- Ai pazienti con NCGWS è stato chiesto di assumere P1016 o placebo durante la reintroduzione del glutine. - I sintomi sono stati valutati settimanalmente con VAS, SF-36 e SCL-90. - Nell'arco di 3 settimane il glutine è stato reintrodotta gradualmente sotto controllo nutrizionale.	- P1016 non ha mostrato alcun miglioramento dei sintomi. - Durante la reintroduzione del glutine, i pazienti hanno segnalato un aumento significativo del dolore addominale e un peggioramento della consistenza delle feci. - I due gruppi non hanno mostrato differenze nei punteggi medi SF-36 e SCL-90.	Il P1016 ha mostrato una scarsa efficacia nella gestione dei pazienti con NCGWS e nella possibile reintroduzione del glutine.

DPBC-C: test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo; NCGWS: sensibilità al glutine/grano non celiaca; SCL-90: Symptom Checklist-90; SF-36: Short Form health survey-36; VAS: scala analogica visiva.

Riepilogo delle strategie terapeutiche

- Ad oggi non esistono trattamenti alternativi efficaci, oltre all'approccio dietetico, per migliorare i sintomi gastrointestinali e la qualità della vita nei pazienti con NCGWS.

4. Discussione

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi originali sulla NCGWS, e tutti hanno chiaramente indicato che la NCGWS è ancora un'entità clinica dibattuta e difficile da riconoscere e gestire.

Un'analisi accurata della letteratura attualmente disponibile porta alle seguenti considerazioni. In primo luogo, la mancanza di comprensione della patogenesi della NCGWS può influenzare l'omogeneità e il reclutamento dei pazienti. Nonostante i criteri degli esperti di Salerno pubblicati nel 2015, solo 13 su 21 studi qui elencati [[13](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#) , [20](#) , [25](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [32](#) , [33](#) , [34](#)] hanno reclutato o diagnosticato pazienti con NCGWS secondo DPBC-C. Infatti, DPBC-C non è pratico e facile da usare nella pratica clinica regolare. Di conseguenza, attualmente rimane solo uno strumento di ricerca. Le limitazioni relative alla disponibilità di alimenti identici contenenti glutine/senza glutine da utilizzare per la prova di provocazione, l'incapacità di discriminare i componenti dannosi coinvolti e il ruolo dell'effetto nocebo sono tutti fattori che ostacolano ulteriormente il progresso nella comprensione della NCGWS. Inoltre, l'applicazione del DPBC-C negli studi clinici potrebbe implicare un'interruzione precoce o il fallimento dello screening a causa dell'incapacità dei pazienti di

seguire il protocollo [[20](#)]. Pertanto, è necessaria un biomarcatore affidabile per la diagnosi. Allo stesso tempo, la mancanza di un percorso patogenetico ben definito ostacola i risultati di uno strumento diagnostico.

I FODMAP sono noti per le loro proprietà osmotiche e fermentabili, che possono portare a grave gonfiore, dolore e diarrea in un sottoinsieme di pazienti e sono considerati uno dei possibili colpevoli della generazione di sintomi nella NCGWS. È noto che i FODMAP hanno un ruolo nell'evocare i sintomi nella IBS a causa delle loro caratteristiche e una dieta povera di FODMAP è raccomandata per la gestione della IBS in diverse linee guida [[47](#) , [48](#) , [49](#)]. Inoltre, molti sintomi della NCGWS si sovrappongono a quelli riportati nella IBS, in particolare gonfiore e dolore addominale. Poiché il grano è una delle principali fonti di fruttani alimentari, Skodje et al. [[37](#)] hanno evidenziato un aumento dei sintomi nei pazienti che hanno dichiarato di essere sensibili al glutine, implicando un ruolo per questo componente alimentare piuttosto che per il glutine (o il placebo). Fernandes Dias et al. hanno suggerito che una dieta completa povera di FODMAP può ridurre ulteriormente i sintomi gastrointestinali nei pazienti con NCGWS [[50](#)]. Molina-Infante e Carroccio [[51](#)] hanno riassunto le sfide derivanti dall'applicazione del DPBC-C basato sulla sola somministrazione di glutine per la diagnosi di NCGWS, affermando che meno del 20% dei pazienti può essere confermato come sensibile al glutine/grano secondo i criteri di Salerno.

Sulla base di queste considerazioni, un approccio più completo per la diagnosi di NCGWS dovrebbe essere la valutazione della risposta al test di intolleranza al glutine dopo la somministrazione di una dieta a basso contenuto di FODMAP/GFD. Questa strategia non solo permetterebbe di riconoscere i pazienti con NCGWS, ma anche i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile che rispondono a una dieta a basso contenuto di FODMAP rispetto ai pazienti che non rispondono ai trattamenti dietetici. Purtroppo, un DPBC-C a tre bracci potrebbe rivelarsi molto difficile da gestire per medici e pazienti.

La presenza di una risposta nocebo durante il consumo di glutine è stata segnalata in diversi studi, raggiungendo una prevalenza del 40% tra i partecipanti [[21](#) , [24](#)]. Pertanto, anche gli aspetti sociologici dovrebbero essere considerati quando si descrive la NCGWS, in particolare la percezione della salubrità della GFD al giorno d'oggi. La connessione auto-riferita tra sintomi e ingestione di glutine può limitare il reclutamento dei pazienti negli studi clinici e, di conseguenza, i loro risultati sono spesso contrastanti.

Circa il 25% dei consumatori ritiene che i prodotti senza glutine siano più sani rispetto a quelli contenenti glutine [[52](#)]. La mancanza di biomarcatori appropriati ha portato all'autodiagnosi della NCGS e la sensibilità al grano

auto-riportata (SRWS) è comune nelle donne di età compresa tra i giovani e i 50 anni che considerano i prodotti a base di grano i responsabili dei sintomi intestinali ed extra-gastrointestinali. Tratti comuni tipici sono una precedente diagnosi di altri disturbi gastrointestinali (ad esempio, allergia mediata da IgE, ipersensibilità alimentare multipla, sindrome dell'intestino irritabile) e disturbi dell'umore (ad esempio, ansia e depressione). Questi pazienti sono solitamente meno ricettivi alla medicina convenzionale e di solito cercano trattamenti alternativi nella medicina complementare [[10](#)].

In particolare, nello studio di S. Golley et al., la decisione di evitare prodotti a base di grano era supportata da una diagnosi medica formale solo nel 5,7% del campione analizzato [[53](#)]. Inoltre, più della metà di coloro che evitano il grano sta anche limitando i latticini. I dati di Priven et al. [[52](#)] sottolineano che i prodotti “senza” generano una percezione di salubrità, soprattutto in coloro che, per diverse ragioni, percepiscono il glutine come una componente alimentare “rischiosa”. L'ipotesi delle proprietà nocive del glutine deriva spesso dalla disinformazione diffusa dai media e da Internet; pertanto, si afferma falsamente che evitare il glutine migliori lo stato di salute generale.

Un altro equivoco che potrebbe portare le persone a seguire una dieta senza glutine è che mangiare senza glutine aiuti a perdere peso [[54](#)]. Tuttavia, dall'esperienza dei pazienti con celiachia, gli studi suggeriscono che è più probabile che il peso corporeo aumenti dopo un regime di dieta senza glutine [[55](#) , [56](#)]. Anche se questo potrebbe anche essere correlato a una maggiore capacità di assorbire i nutrienti, in effetti, i prodotti senza glutine hanno spesso un contenuto inferiore di proteine e fibre e più alto di grassi, sale e zucchero [[57](#)]. Inoltre, mantenere uno stile di vita senza glutine presenta molte sfide, tra cui carenze nutrizionali, costi elevati e barriere sociali e psicologiche [[58](#)].

Pertanto, il termine NCGWS non sembra sempre includere un gruppo omogeneo di pazienti. Come evidenziato da De Graaf et al. [[21](#)], la combinazione di aspettativa e assunzione effettiva di glutine ha avuto l'effetto maggiore sui sintomi gastrointestinali generali. Ciò suggerisce che non si può escludere un ruolo del glutine stesso, ma potrebbe implicare allo stesso tempo il coinvolgimento di un'elaborazione centrale di informazioni esterne (l'aspettativa) che influenzano la sensibilità gastrointestinale e viceversa. Questa connessione bidirezionale tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso è una caratteristica distintiva dei disturbi dell'interazione intestino-cervello (DGBI), una definizione che include sia FD che IBS [[59](#)]. Alcuni studi analizzati in questa revisione [[18](#) , [20](#) , [33](#)] suggeriscono una sovrapposizione tra DGBI e NCGWS, mentre altri sottolineano caratteristiche più distintive e organiche della NCGWS [[25](#) , [28](#) , [29](#)]. Tuttavia, nella pratica clinica, una

distinzione accurata tra DGBI e NCGWS può essere difficile a causa della presenza di sintomi condivisi e dell'assenza di un biomarcatore affidabile. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con IBS ritiene che alcuni alimenti siano importanti fattori scatenanti dei loro sintomi gastrointestinali, in particolare prodotti ad alto contenuto di carboidrati o alimenti ricchi di ammine e che rilasciano istamina [[60](#) , [61](#)]. In definitiva, una dieta a basso contenuto di FODMAP ha mostrato una riduzione dei sintomi clinici e psicologici nella NCGWS in diversi studi [[50](#) , [62](#)].

Quanto riassunto qui potrebbe suggerire la presenza di almeno tre sottogruppi di pazienti: uno con una reazione specifica al glutine (positività anticorpale – AGA, background genetico [[45](#) , [63](#)]), un altro sensibile ad altri componenti del grano (ATI, WGA, FODMAP e grano) e un terzo appartenente a un gruppo di pazienti con IBS/FD/DGBI, implicando un'eziologia multifattoriale della NCGWS. Tuttavia, questa ipotesi necessita di ulteriori validazioni.

5. Conclusioni

Negli ultimi cinque anni sono stati pubblicati diversi articoli originali e significativi sulla NCGWS, e i dati più rilevanti si concentrano sulla patogenesi, le caratteristiche cliniche, gli strumenti diagnostici candidati e le strategie dietetiche e terapeutiche. L'intensa ricerca in questo campo ha migliorato la nostra comprensione della NCGWS, sebbene siano necessari ulteriori studi per approfondire le conoscenze su questa entità clinica dibattuta e sviluppare un biomarcatore affidabile per la diagnosi e la gestione.

Abbreviazioni

Nel presente manoscritto vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni:

ATI	Inibitore dell'amilasi tripsina
AGA	Anticorpi anti-gliadina
AUC	Area sotto la curva
CI	Intervallo di riservatezza
CLE	Endomicroscopia laser confocale
CD	Malattia celiaca
DGBI	Disturbi dell'interazione intestino-cervello