

# STUDIO

## 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 incrociato randomizzato in doppio cieco

Autori: [Gianluca Ianiro](#), [Gianenrico Rizzatti](#), [Marco Napoli](#), [Maria Valeria Matteo](#), [Emanuele Rinnienella](#), [Vincenzina Mora](#), [Caterina Fanali](#), [Alessia Leonetti](#), [Stefano Benedettelli](#)\*, [Maria Cristina Mele](#), [Giovanni Cammarota](#), [Antonio Gasbarrini](#)

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

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

Editore : NUTRIENTS

Ricevuto: 28 febbraio 2019 / Rivisto: 19 marzo 2019 / Accettato: 23 marzo 2019 / Pubblicato: 27 marzo 2019

### Astratto

**I pazienti con sensibilità al glutine non celiaca (NCGS)** non hanno la malattia celiaca, ma i loro sintomi migliorano dopo una dieta priva di glutine (GFD).

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

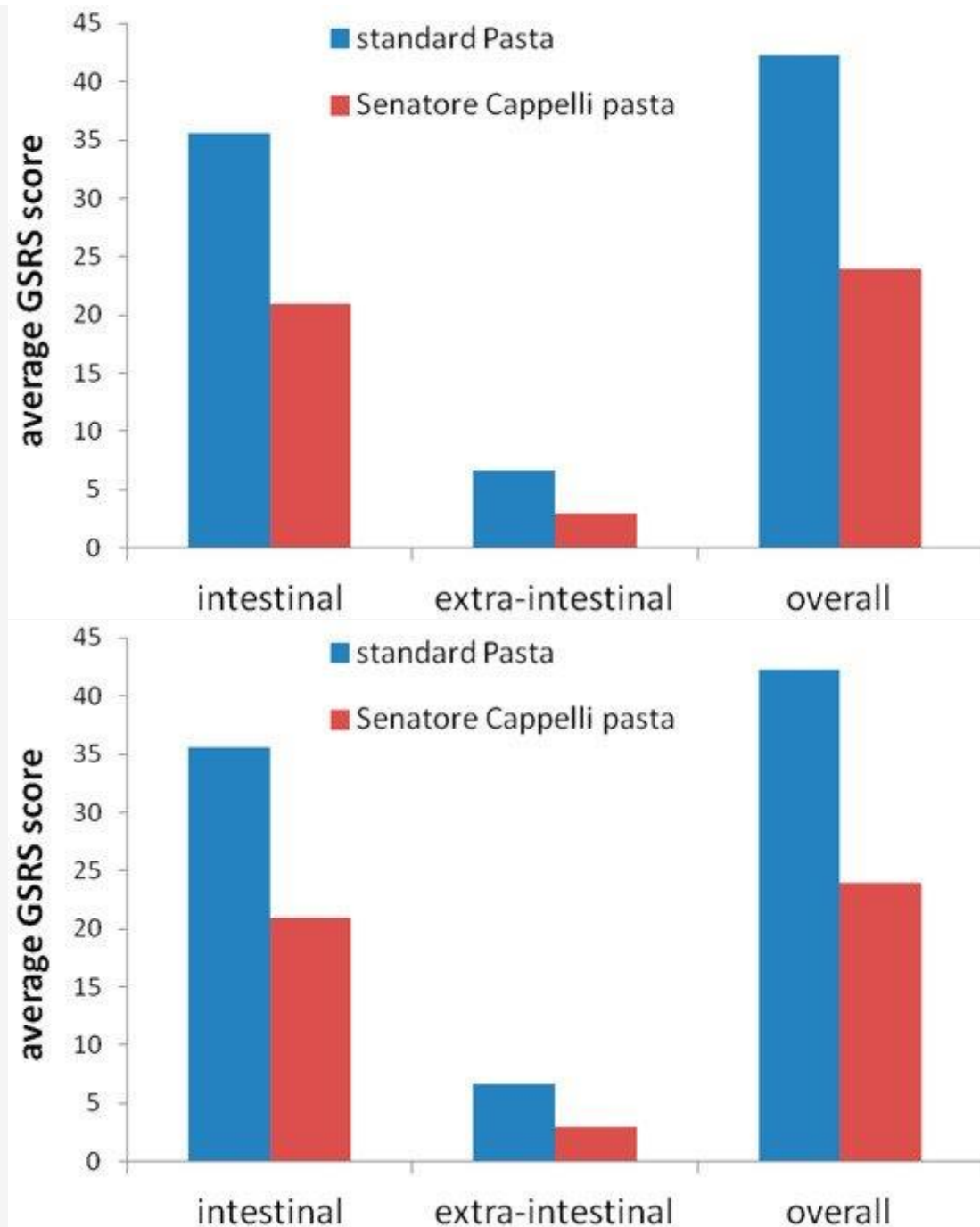


Figura 1

## 1. Introduzione

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

La NCGS è una sindrome complessa caratterizzata dall'insorgenza di sintomi intestinali ed extra-intestinali legati al consumo di alimenti contenenti glutine in soggetti nei quali l'allergia alla CD e al grano è stata esclusa da un opportuno work-up [2]. Mentre il cardine della gestione della MC consiste in una stretta aderenza a una dieta priva di glutine (GFD) [3], il ruolo del

glutine nella patogenesi del NSCG non è stato ancora chiarito. Mentre evitare il glutine è spesso consigliato in NCGS, prove a sostegno questa pratica è bassa e spesso contrastanti [4,5,6].

In uno studio randomizzato incrociato in doppio cieco di pazienti con NCGS auto-riferito, il glutine non ha esercitato alcun effetto dopo la riduzione dietetica dei carboidrati fermentabili, scarsamente assorbiti, a catena corta [5]. In un altro studio clinico randomizzato in doppio cieco, solo il 14% dei pazienti i cui sintomi sono migliorati dopo una GFD di tre settimane ha mostrato una ricaduta sintomatica durante un'ulteriore sfida al glutine [6].

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

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

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

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

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

## **2. Metodi**

### **2.1. Pazienti**

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

### **2.2. Disegno dello studio**

Questo studio è stato progettato come uno studio randomizzato, controllato, cross-over in doppio cieco. Al basale, tutti i soggetti sono stati sottoposti a una visita medica e nutrizionale, dove hanno registrato i loro sintomi e abitudini alimentari e hanno ricevuto un piano dietetico da seguire per l'intero periodo di studio. Successivamente, sono stati assegnati in modo casuale

ad uno dei seguenti gruppi di trattamento: (A) una dieta di due settimane con pasta ottenuta dalla varietà di grano duro Senatore Capelli; (B) una dieta di due settimane con pasta commerciale standard.

Successivamente al completamento di questo primo periodo, tutti i soggetti sono stati rimessi in GFD per un periodo di washout di due settimane. Quindi, ogni paziente è passato all'altro gruppo di trattamento per altre due settimane. A tutti i soggetti è stato chiesto di compilare un questionario sui sintomi giornalieri e un questionario sull'aderenza alla dieta per l'intero periodo di studio. Ai pazienti è stato chiesto di descrivere ampiamente qualsiasi cibo aggiuntivo consumato fuori dalla prescrizione dietetica e di riportare le scatole di pasta che non erano state consumate.

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

Se i pazienti non erano in grado di continuare una dieta specifica a causa di sintomi intollerabili, interrompevano il trattamento e la raccolta dei punteggi dei sintomi, venivano sottoposti a dieta priva di glutine fino al completamento del periodo e ricevevano l'eventuale trattamento rimanente, dopo il periodo di lavaggio.

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

### **2.3. Studia le caratteristiche degli alimenti**

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

### **2.4. risultati**

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

Gli endpoint secondari erano le differenze nel punteggio di ogni singolo sintomo, misurato su un VAS alla fine di ogni periodo di trattamento, tra i due trattamenti.

## **2.5. Randomizzazione**

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

## **2.6. Analisi statistica**

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

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

## **3. Risultati**

### **3.1. Popolazione di studio**

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

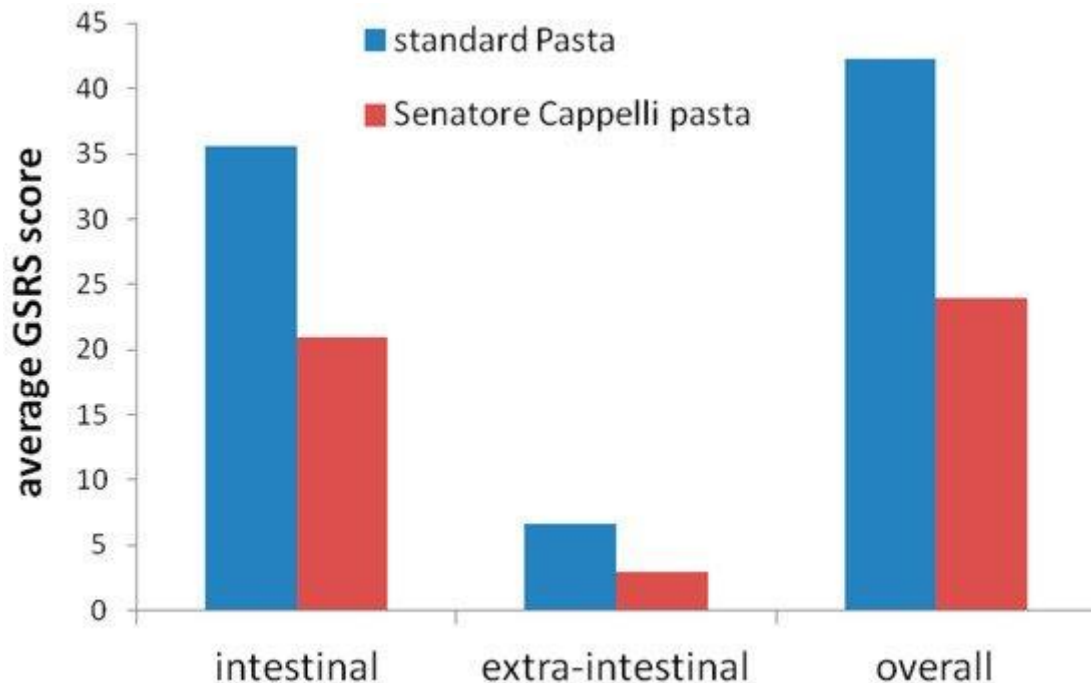
### **3.2. Aderenza ai Trattamenti in Studio**

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

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

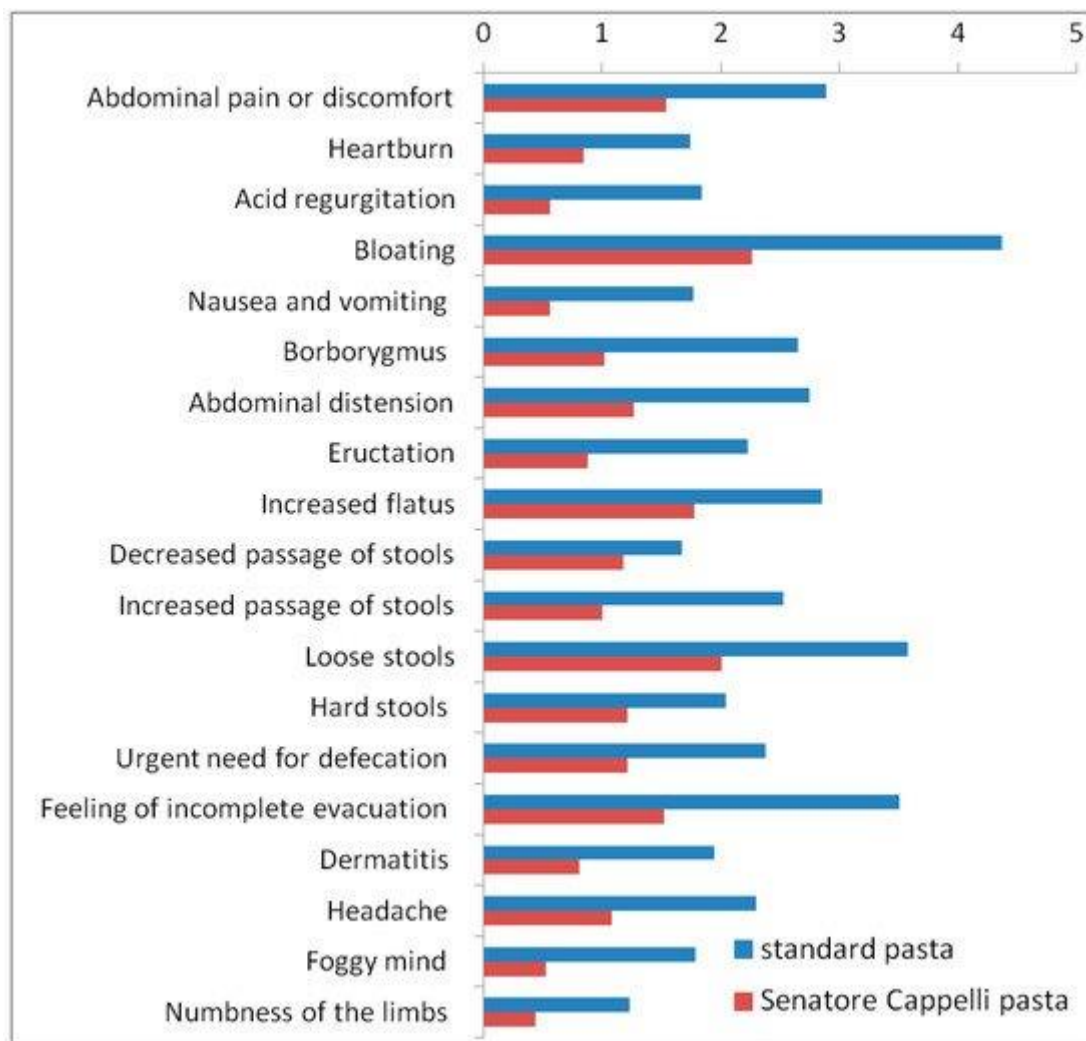
### 3.3. Effetto sui sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali

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



**Figura 1.** Punteggio medio della scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali (GPRS) per i sintomi intestinali, extra-intestinali e generali nei gruppi di pasta standard e Senatore Cappelli.

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



**Figura 2.** Punteggi per ogni elemento del questionario GSRS.

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

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

#### 4. Discussione

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

Tuttavia, recenti prove hanno ridimensionato il ruolo del glutine nella NCGS, poiché solo una minoranza di pazienti ha manifestato recidiva dei sintomi dopo la somministrazione in



cieco di glutine [22]. Per questo motivo, si sospetta che altri componenti del grano svolgano un ruolo nello sviluppo dei sintomi associati alla NCGS, inclusi gli inibitori dell'alfa amilasi e della tripsina [23], i carboidrati fermentabili, scarsamente assorbiti, a catena corta (fermentabili, oligo-, di-, monosaccaridi e polioli (FODMAP) [5] e, più recentemente, fruttani [8].

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

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

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

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

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



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

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

### Materiali supplementari

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

### Contributi dell'autore

Concettualizzazione, GI, VM, GC e AG; Cura dei dati, GI, GR, MN, MVM, ER, CF, AL e MCM; Analisi formale, GI, CF e AL; Indagine, GR, MN, MVM e ER; Metodologia, GR, VM, MCM, GC e AG; Amministrazione del progetto, VM; Supervisione, GI, SB, MCM, GC e AG; Scrittura: bozza originale, GI, GR, SB, GC e AG

### Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

### Riferimenti

1. Elli, L.; Villalta, D.; Roncoroni, L.; Barisani, D.; Ferrero, S.; Pellegrini, N.; Bardella, M.T.; Valiante, F.; Tomba, C.; Carroccio, A.; et al. Nomenclatura e diagnosi dei disturbi legati al glutine: una presa di posizione dell'Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Ospedalieri (AIGO). *Scavare.fegato dis.* **2017**, *49*, 138–146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Catassi, C.; Bai, J.C.; Bonaz, B.; Bouma, G.; Calabro, A.; Carroccio, A.; Castillejo, G.; Ciacci, C.; Cristofori, F.; Dolinsek, J.; et al. Sensibilità al glutine non celiaca: la nuova frontiera dei disturbi legati al glutine. *Nutrienti* **2013**, *5*, 3839–3853. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

3. Rubio-Tapia, A.;Collina, ID;Kelly, CP;Calderwood, AH;Murray, JA;American College of Gastroenterology.Linee guida cliniche ACG: diagnosi e gestione della malattia celiaca. *Am.J. Gastroenterolo.***2013**,*108*, 656–676, quiz 677. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Biesiekierski, JR;Newnham, ED;Irving, Primo Ministro;Barrett, JS;Haines, M.;Doecke, JD;Pastore, SJ;Muir, JG;Gibson, PR Il glutine provoca sintomi gastrointestinali in soggetti senza celiachia: uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. *Am.J. Gastroenterolo.***2011**,*106*, 508–514, quiz 515. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Biesiekierski, JR;Peters, SL;Newnham, ED;Rosella, O.;Muir, JG;Gibson, PR Nessun effetto del glutine in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca auto-riferita dopo riduzione dietetica di carboidrati fermentabili, scarsamente assorbiti, a catena corta.*Gastroenterologia***2013**,*145*, 320-328.e3.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Elli, L.;Tomba, C.;Branchi, F.;Roncoroni, L.;Lombardo, V.;Bardella, MT;Ferretti, F.;Conte, D.;Valiante, F.;Fini, L.;et al.Prove per la presenza di sensibilità al glutine non celiaca in pazienti con sintomi gastrointestinali funzionali: risultati di una sfida multicentrica randomizzata in doppio cieco con glutine controllato con placebo.*Nutrienti***2016**,*8*, 84. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Aziz, I.;Hadjivassiliou, M.;Sanders, DS Lo spettro della sensibilità al glutine non celiaca.*Naz.Rev. Gastroenterolo.epatolo.***2015**,*12*, 516-526.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Skodje, GI;Sarna, VK; Minelle, IH;Rolfesen, KL;Muir, JG;Gibson, PR;Veierod, MB;Henriksen, C.;Lundin, KEA Fructan, piuttosto che glutine, induce sintomi in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca auto-riferita.*Gastroenterologia***2018**,*154*, 529-539.e2.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Priyanka, P.;Gayam, S.;Kupec, JT Il ruolo di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e dieta ai polioli a bassa fermentazione nella sensibilità al glutine non celiaca. *Gastroenterolo. Ris. pratica.* **2018** , *2018*, 1561476. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Zevallos, VF;Raker, V.;Tenzer, S.;Jimenez-Calvente, C.;Ashfaq Khan, M.;Russel, N.;Pickert, G.;Schild, H.;Steinbrink, K.;Schuppan, D. Gli inibitori nutrizionali dell'amilasi-tripsina del grano promuovono l'infiammazione intestinale tramite l'attivazione delle cellule mieloidi.*Gastroenterologia***2017**,*15* , 1100–1113.e12.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Pinto-Sanchez, MI;Verdu, EF Sensibilità al glutine non celiaca: siamo più vicini alla separazione del grano dalla pula? *Gut***2016**,*65*, 1921-1922.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Nijeboer, P.;Bontkes, HJ;Mulder, CJ;Bouma, G. Sensibilità al glutine non celiaca.È nel glutine o nel grano?]. *Gastrointest.fegato dis.***2013**,*22*, 435–440.[[Google Scholar](#)]
13. Carroccio, A.;Rini, G.;Mansueto, P. La sensibilità al grano non celiaco è un'etichetta più appropriata rispetto alla sensibilità al glutine non celiaca.*Gastroenterologia***2014**,*146*, 320-321.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. De Palma, G.;Nadal, I.;Collado, MC;Sanz, Y. Effetti di una dieta priva di glutine sul microbiota intestinale e sulla funzione immunitaria in soggetti umani adulti sani.*fr.J. Nutr.***2009**,*102*, 1154-1160.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Colomba, MS;Gregorini, A. I grani duri antichi sono meno tossici per i celiaci?Uno studio sull'alfa-gliadina di Graziella Ra e Kamut.*Sci.World J* **2012**,*2012*, 837416. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Vu, LD; Verstraeten, I.;Stes, E.;Van Bel, M.;Coppens, F.;Gevaert, K.;De Smet, I. Proteome Profiling di germogli di grano da diverse cultivar. *Davanti. Pianta Sci.***2017**,*8*, 332. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Padolino, L.;Mastromatteo, M.;Lecce, L.;Spinelli, S.;Conto, F.;Del Nobile, MA Effetto delle cultivar di grano duro sulle proprietà fisico-chimiche e sensoriali degli spaghetti.*J. Sci.Agraria Alimentare.***2014**,*94*, 2196-2204.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Prandi, B.;Tedeschi, T.;Folloni, S.;Galaverna, G.;Sforza, S. Peptidi da digestione del glutine: un confronto tra varietà di grano antico e moderno. *Ris. Alimentari Int.***2017**,*91*, 92-102.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Kabbani, TA;Vanga, RR;Leffler, DA;Villafuerte-Galvez, J.;Pallav, K.;Hansen, J.;Mukherjee, R.;Dennis, M.;Kelly, CP Celiachia o sensibilità al glutine non celiaca?Un approccio alla diagnosi differenziale clinica.*Am.J. Gastroenterolo.***2014**,*109*, 741–746, quiz 747. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Sapone, A.;Lammer, KM;Mazzarella, G.;Michailenko, I.;Cartelli, M.;Casolaro, V.;Fasano, A. Espressione di IL-17 della mucosa differenziale in due disturbi indotti dalla gliadina: sensibilità al glutine e celiachia enteropatia autoimmune. *Int. Arco. Immunolo allergico.***2010**,*152*, 75-80.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Carroccio, A.;Mansueto, P.;Iacono, G.;Soresi, M.;D'Alcamo, A.;Cavataio, F.;Brusca, I.;Fiorena, AM;Ambrosiano, G.;Seidita, A.;et al.Sensibilità al grano non celiaca diagnosticata mediante challenge in doppio cieco controllato con placebo: esplorare una nuova entità clinica. *Am.J. Gastroenterolo.***2012**,*107*, 1898–1906, quiz 1907. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Zanini, B.;Basche, R.;Ferraresi, A.;Ricci, C.;Lanzarotto, F.;Marullo, M.;Villanacci, V.;Hidalgo, A.;Lanzini, A. Studio clinico randomizzato: Gluten challenge induce la ricorrenza dei sintomi solo in una minoranza di

- pazienti che soddisfano i criteri clinici per la sensibilità al glutine non celiaca. *Alimento. Farmaco.l.***2015**,*42*, 968–976.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Junker, Y.;Zeissig, S.;Kim, SJ;Barisani, D.;Wieser, H.;Leffler, DA; Zevallos, V.;Liebermann, TA;Dillon, S.;Freitag, TL;et al.Gli inibitori della tripsina dell'amilasi del grano guidano l'infiammazione intestinale tramite l'attivazione del recettore toll-like 4.*J. Exp.Med.***2012**,*20*, 2395–2408.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Versione verde](#)]
  24. Dinelli, G.;Carretero, AS;Di Silvestro, R.;Marotti, I.;Fu, S.;Benedettelli, S.;Ghiselli, L.;Gutierrez, AF Determinazione dei composti fenolici in varietà moderne e antiche di grano duro mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa a tempo di volo.*J. Cromatogr. A***2009**,*121*, 7229–7240.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  25. Fardet, A. Alimenti a base di frumento e sensibilità al glutine/grano non celiaca: l'elaborazione drastica è la principale questione chiave? *Med. Ipotesi***2015**,*85*, 934–939.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  26. Kucek, LK;Veenstra, LD; Amnuaycheewa, P.; Sorrells, ME Una guida radicata al glutine: come i genotipi moderni e la lavorazione influiscono sulla sensibilità del grano. *Compr.Rev. Food Sci.sicurezza alimentare***2015**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  27. Graziano, S.;Marando, S.;Prandi, B.;Boukid, F.;Marmioli, N.;Francia, E.;Pecchioni, N.;Sforza, S.;Visioli, G.;Gulli, M. La qualità tecnologica e il valore nutritivo di due varietà di grano duro dipendono sia da fattori genetici che ambientali.*J. Agric. chimica alimentare*.**2019**.[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  28. Dietrich, W.;Schuppan, D.;Schink, M.;Schwappacher, R.;Wirtz, S.;Agaimy, A.;Neurath, MF;Zopf, Y. Influenza delle diete a basso contenuto di FODMAP e prive di glutine sull'attività della malattia e sul microbiota intestinale in pazienti con sensibilità al glutine non celiaca. *Clin.nutr.***2018**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  29. Gibson, PR;Shepherd, SJ La scelta del cibo come strategia di gestione chiave per i sintomi gastrointestinali funzionali.*Am.J. Gastroenterolo.***2012**,*107*, 657–666, quiz 667. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  30. Welch, RW;Antonio, JM;Berta, JL;Bub, A.;de Vries, J.;Guarner, F.;Hasselwander, O.;Hendriks, H.;Jakel, M.;Koletzko, BV;et al.Linee guida per la progettazione, la conduzione e la rendicontazione di studi sull'intervento umano per valutare i benefici per la salute degli alimenti.*fr.J. Nutr.***2011**,*106*(Suppl. 2), S3–S15.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  31. Catassi, C.;Elli, L.;Bonaz, B.;Bouma, G.;Carroccio, A.;Castillejo, G.;Cellier, C.;Cristofori, F.;de Magistris, L.;Dolinsek, J.;et al.Diagnosi di sensibilità al glutine non celiaca (NCGS): i criteri degli esperti di Salerno.*Nutrienti***2015**,*7*, 4966–4977.[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Versione verde](#)]
  32. Kulich, KR;Madisch, A.;Pacini, F.;Pique, JM;Regola, J.;Van Rensburg, CJ;Ujszaszy, L.;Carlsson, J.;Halling, K.;Wiklund, IK Affidabilità e validità del questionario Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) e Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) nella dispepsia: uno studio in sei paesi.*Salute Qual.Life Outcomes***2008**,*6*, 12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]