

Titolo divulgativo: Identificazione di un metodo per la diagnosi della sensibilità al glutine non celiaca

Sottotitolo scientifico: Sviluppo di un algoritmo diagnostico per la diagnosi della sensibilità al glutine non celiaca.

Responsabile Scientifico del Progetto: **Prof. Giovanni Barbara.** Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Gruppo di Studio: Maria Raffaella Barbaro, Cesare Cremon, Antonio Maria Morselli-Labate, Vincenzo Stanghellini, Umberto Volta. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

RELAZIONE SCIENTIFICA

Introduzione

La sensibilità al glutine non celiaca (dall'anglosassone, *non-celiac gluten sensitivity*, NCGS) è una condizione caratterizzata da sintomi intestinali ed extra-gastrointestinali (Tabella 1), provocati dall'ingestione di glutine in assenza di una diagnosi certa di malattia celiaca (CD)(1). Con il termine sensibilità al glutine non celiaca si identificano tutti quei casi in cui un paziente manifesti i sintomi caratteristici della malattia celiaca, e tragga beneficio da una dieta priva di glutine, nonostante dagli accertamenti medici sia possibile escludere la presenza di celiachia o di allergia al grano.

Tabella 1. Sintomi di NCGS

FREQUENZA	SINTOMI GASTROINTESTINALI	SINTOMI EXTRA GASTROINTESTINALI
Molto frequente	Gonfiore addominale	Malessere
	Dolore addominale	Cefalea
		Astenia
Comune	Alvo diarroico	Ansia
	Dolore epigastrico	Mente annebbiata
	Nausea	Intorpidimento
	Aerofagia	Rush cutaneo/Dermatite
	Reflusso gastroesofageo	Dolore muscolare e/o articolare
	Stomatite aftosa	Svenimenti
	Alvo alterno	
	Stipsi	

La NCGS interessa tra lo 0.6 ed il 6% della popolazione. La fisiopatologia dell'NCGS è ancora poco nota e non sono attualmente disponibili biomarcatori a fini diagnostici. Pertanto, la diagnosi viene ipotizzata, ma difficilmente provata con certezza, in base al miglioramento dei sintomi in seguito all'esclusione del glutine dalla dieta ed alla loro ricorrenza in seguito alla reintroduzione del glutine nella dieta. Il gold

standard è rappresentato dal “carico di glutine o placebo in doppio cieco“, come descritto nei Criteri di Salerno (1). Tuttavia tale approccio non è facilmente riproducibile su larga scala sia per la necessità di centri specializzati che per l'eccessiva durata dell'iter diagnostico.

Un ulteriore problema legato alla diagnosi di NCGS risiede nella difficoltà di distinguerla, in base alla sintomatologia, dalla sindrome dell'intestino irritabile (IBS)(2), il più comune disturbo funzionale intestinale. Risulta, invece più facile distinguere l'NCGS dalla malattia celiaca, poiché esistono riconosciuti test diagnostici per quest'ultima condizione. Si ritiene, inoltre che vi sia una discreta percentuale di persone che manifestano IBS, per le quali la causa della sindrome possa essere in realtà una NCGS.

Obiettivo

Il finanziamento ricevuto dalla Fondazione ha contribuito al progetto di ricerca volto all'identificazione di un algoritmo diagnostico per l' NCGS.

Materiali e Metodi

Reclutamento

Nello studio sono stati arruolati:

- 86 pazienti affetti da NCGS: in cui è stata esclusa la malattia celiaca (dosaggio di IgA totali ed anticorpi antitransglutaminasi di classe IgA) e l'allergia al grano (dosaggio di IgE specifiche per il grano).
- 59 pazienti affetti da IBS ad alvo diarroico (IBS-D): diagnosi effettuata mediante i criteri di Roma IV (3).
- 25 soggetti asintomatici (AC)
- 15 pazienti affetti da malattia celiaca (CD)

Criteri di inclusione

- Appartenenza ad uno dei gruppi sopracitati
- Età compresa fra 18 e 65 anni.
- Pazienti cooperativi ed in grado di rispettare la procedura pianificata.
- Criterio di inclusione nello studio è il consenso informato fornito dal paziente.

Criteri di esclusione

- Pazienti in gravidanza o presunta gravidanza o in corso di allattamento.
- Pazienti con anamnesi positiva per importanti patologie organiche, metaboliche, sistemiche e psichiatriche.
- Interventi chirurgici importanti a carico dell'addome.
- Malattie autoimmuni (tra cui l'artrite reumatoide, il lupus, la sclerosi multipla, il diabete di tipo 1 etc.)
- Contemporanea partecipazione ad altro studio.

Per ogni soggetto sono stati raccolti parametri demografici, clinici e un prelievo ematico.

Analisi sui campioni ematici

Le provette di sangue di ogni soggetto sono state centrifugate e il siero aliquotato e conservato a -20°C fino al momento dell'utilizzo.

I livelli sierici di zonulina, sono stati valutati mediante l'utilizzo di un kit ELISA.

Per le analisi mediante saggio ELISA: ogni campione è stato analizzato in doppio e i risultati sono stati estrapolati da una curva di calibrazione ottenuta mediante diluizioni seriali di un campione standard fornito dal kit stesso.

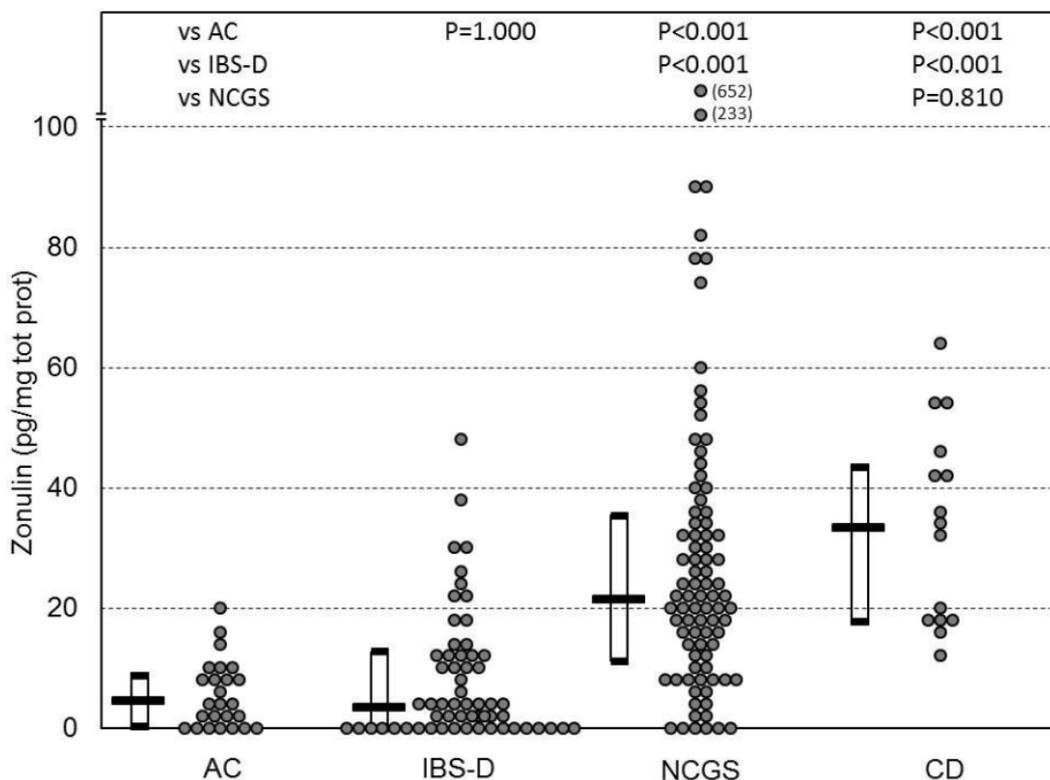
Analisi Statistica

Il software IBM SPSS è stato utilizzato per analizzare i risultati ottenuti dalle varie analisi e per valutare le correlazioni tra i risultati biologici e i dati clinici e sintomatologici. Test statistici appropriati sono stati scelti in base alla distribuzione dei dati. Le curve ROC (Receiver operating characteristic) sono generate per valutare l'accuratezza diagnostica.

Risultati

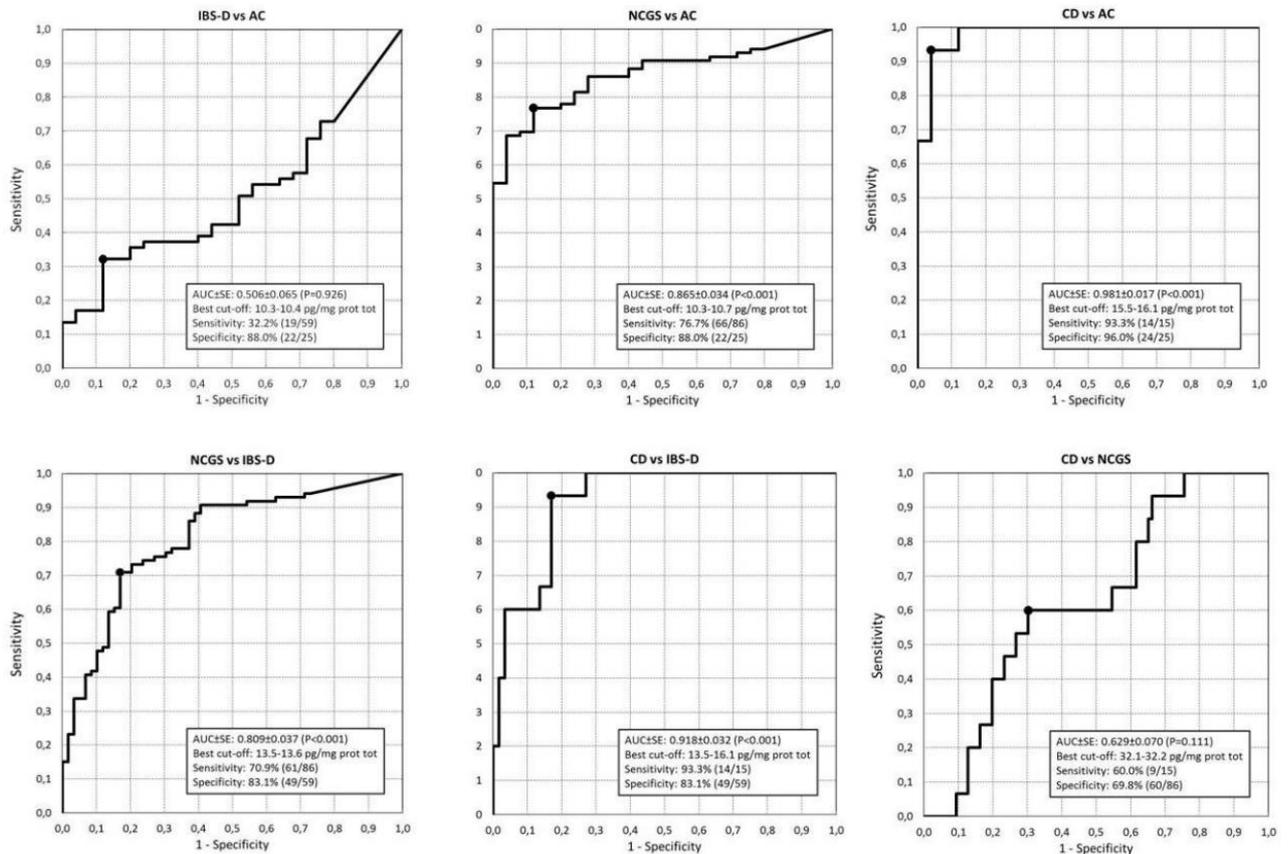
I pazienti con NCGS presentavano un aumento significativo dei livelli di zonulina rispetto ai soggetti di controllo e ai pazienti con IBS-D ma non rispetto ai pazienti affetti da CD (Figura 1)

Figura 1 Livelli sierici di zonulina nei quattro gruppi di soggetti inclusi nello studio



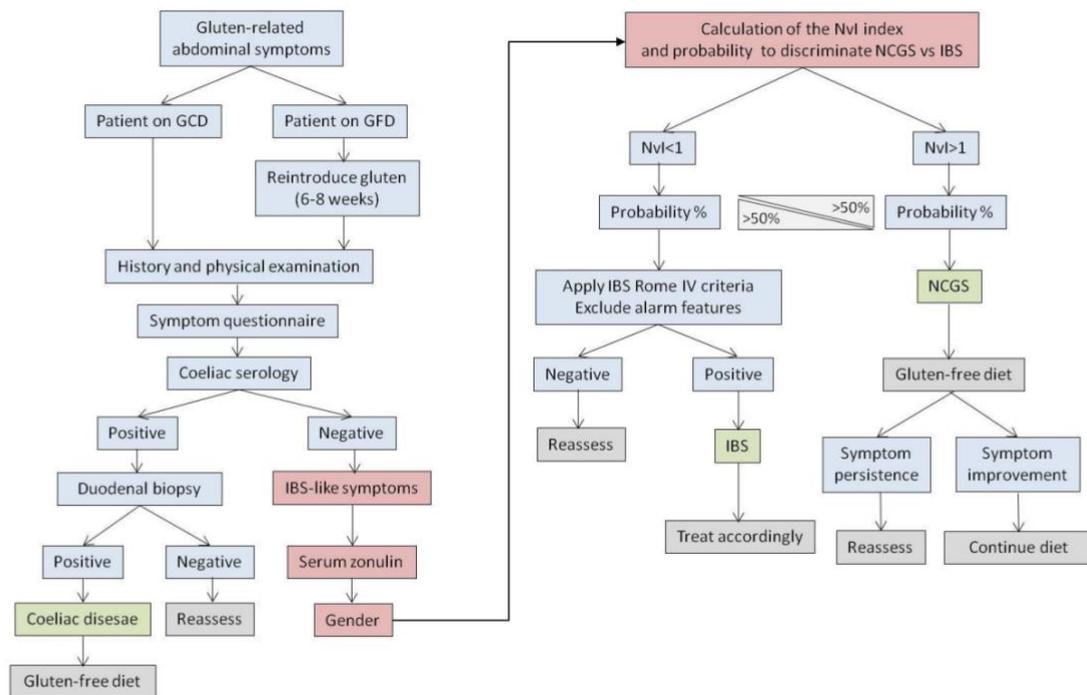
L'accuratezza diagnostica dei livelli di zonulina nel distinguere i pazienti con NCGS dai pazienti con IBS-D presentava un valore dell'81% (Figura 2).

Figura 2. Curve ROC dei livelli di zonulina nel discriminare tra le diverse condizioni.



I livelli sierici di zonulina e i sintomi riferiti dai pazienti sono stati utilizzati per sviluppare un algoritmo diagnostico (Figura 3) caratterizzato da un'accuratezza diagnostica dell'89%, quindi maggiore di quella associata alla sola zonulina, nel discriminare i pazienti affetti da NCGS da quelli affetti da IBS.

Figura 3. Flow chart che illustra le varie fasi dell'algoritmo diagnostico. GCD, dieta contenente glutine; GFD, dieta priva di glutine; NCGS, sensibilità al glutine non celiaca; IBS-D, IBS a predominanza di diarrea; NvI, indice di discriminazione tra pazienti con NCGS e pazienti con IBS-D



Conclusioni

L'algoritmo sviluppato nel presente studio fornisce un metodo semplice per distinguere l'NCGS dall'IBS. Studi successivi dovranno validarlo in una popolazione più ampia ed eterogenea.

Referenze

1. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.

2. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2566-2578.

3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150: 1262–1279

3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150: 1262–1279