

13° Convegno AIC XIII AIC Congress

La Dieta Senza Glutine:

dagli Aspetti Nutrizionali alla Clinica

The Gluten-Free Diet: From Nutritional Aspects to Clinical Practice

Follow-Up
Ricerca
CLINICA
Pazienti
Falsi Miti
NUTRIZIONE
NORMATIVA
DISINFORMAZIONE
ADERENZA
ALLA
Dieta SENZA
Glutine
NOVITÀ
Contaminazioni
Analisi Scientifica
CELLACHIA

Milano November 7th 2025 7 Novembre 2025

ATTI CONGRESSUALI / ABSTRACTS

CON IL PATROCINIO DI/ WITH THE PATRONAGE OF:



FOFI



PROGRAMMA / PROGRAMME	3
PREFAZIONE / INTRODUCTION	5
Definizione di Dieta SG <i>Definition of the GF Diet</i> Renata Auricchio	6
Aspetti nutrizionali degli alimenti senza glutine <i>Nutritional Aspects of GF foods</i> Nicoletta Pellegrini	6
Monitoraggio della compliance alla Dieta SG <i>Monitoring of the Compliance to GF Diet</i> Elena Lionetti	10
Significato clinico delle piccole dosi di glutine <i>Clinical Impact of low Amounts of gluten</i> Carlo Catassi	11
Aggiornamento sullo screening di celiachia e diabete di tipo 1, di cui alla L. 130/2023” <i>Update on Celiac Disease and Type 1 Diabetes Screening, Pursuant to Law 130/2023”</i> Olimpia Vincentini	14
Metodologie di analisi del glutine <i>Analytic Methods for gluten determination</i> Gianfranco Mamone	16
La scienza alla base degli aspetti normativi <i>The Science Behind the European Regulation of GF food products</i> Marco Silano	19
Punto di vista dei pazienti <i>Patients’ Perspectives and Needs</i> Caterina Pilo	20

09.30 – 10.00	Registrazione dei partecipanti / <i>Registration</i>
10.00 – 10.30	Saluti istituzionali / <i>Institutional greetings</i> On. Giorgio Mulé Sen. Maria Cristina Cantù Sen. Elena Murelli Floris van Overveld , Chair, Association of European Coeliac Societies - AO ECS, Brussels, Belgio/Belgium
10.30 – 11.00	Introduzione ai lavori / <i>Opening remarks</i> Marco Silano, Rossella Valmarana
	SESSIONE I / <i>SESSION I</i> Moderatori / <i>Chairmen</i> : Gino Roberto Corazza, Umberto Volta
11.00 – 11.30	Definizione di Dieta SG / <i>Definition of the GF Diet</i> Discussione / <i>Discussion</i> Renata Auricchio
11.30 – 12.00	Aspetti nutrizionali degli alimenti senza glutine <i>Nutritional Aspects of GF foods</i> Discussione / <i>Discussion</i> Nicoletta Pellegrini
12.00 – 12.30	Monitoraggio della compliance alla Dieta SG <i>Monitoring of the Compliance to GF Diet</i> Discussione / <i>Discussion</i> Elena Lionetti
12.30 – 13.00	Significato clinico delle piccole dosi di glutine <i>Clinical Impact of low Amounts of gluten</i> Discussione / <i>Discussion</i> Carlo Catassi
13.00 – 13.30	Discussione sulle tematiche trattate / <i>General Discussion</i>

13:30 – 14:30 Buffet lunch

14:30 – 14:45 A coffee with... aggiornamento sullo screening di celiachia e diabete di tipo 1, di cui alla L. 130/2023” /
A Coffee with... Update on Celiac Disease and Type 1 Diabetes Screening, Pursuant to Law 130/2023”
Olimpia Vincentini

SESSIONE II / SESSION II

Moderatori / Chairmen: **Antonio Carroccio, Riccardo Troncone**

14:45 – 15:15 Metodologie di analisi del glutine
Analytic Methods for gluten determination
 Discussione / Discussion
Gianfranco Mamone

15:15 – 15:45 La scienza alla base degli aspetti normativi
The Science Behind the European Regulation of GF food products
 Discussione / Discussion
Marco Silano

15:45 – 16:15 Punto di vista dei pazienti / *Patients' Perspectives and Needs*
 Discussione / Discussion
Caterina Pilo

16:15 – 16:45 Discussione sulle tematiche trattate / *General Discussion*

16:45 – 17:00 Take home message
Marco Silano

17:00 Fine lavori / Closing of the Congress
Rossella Valmarana

Nonostante la dieta senza glutine sia l'unico trattamento al momento disponibile per la celiachia, la sua implementazione non è sempre agevole. Le persone con celiachia devono affrontare problematiche legate a contaminazioni, aderenza alla dieta, bilanciamento e varietà del pattern dietetico, costi, e infine, falsi miti e disinformazione. Il convegno ECM, giunto alla sua 13° edizione, ha lo scopo di presentare alla comunità medica e scientifica di riferimento per la celiachia, le ricerche più recenti riguardanti la dieta senza glutine, il monitoraggio della compliance, la relativa normativa nazionale ed europea, le metodologie di analisi del glutine, gli aspetti nutrizionali il significato clinico delle piccole dosi di glutine.

Although the gluten-free diet is the only currently available treatment for celiac disease, its implementation has not been not always easy. People with celiac disease face, on daily basis, challenge related to contamination, dietary adherence, balanced and varied diets, costs, and, finally, false myths and misinformation. This ECM conference, now in its 13th edition, aims at presenting to the medical and scientific community relevant to celiac disease the most recent research regarding the diverse facets of gluten-free.



Definizione di Dieta SENZA GLUTINE

Renata Auricchio

Università Federico II, Napoli, Italia

La celiachia è una malattia cronica immunomediata per la quale l'unico trattamento consiste nella rigorosa aderenza a una dieta priva di glutine (GFD) per tutta la vita. Recentemente è stato pubblicato il primo documento di una società scientifica internazionale (ESPGHAN), che presenta le raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica sulla GFD e su come supportare l'aderenza dietetica. Il manoscritto fornisce una panoramica della definizione di GFD, delle normative che costituiscono la base per definire il termine "senza glutine", e di quali alimenti sono naturalmente senza glutine e contenenti glutine. Inoltre, fornisce raccomandazioni, suggerimenti educativi e infografiche su sostituti alimentari adeguati, l'importanza di leggere le etichette alimentari, il rischio di contatto crociato con il glutine a casa e in luoghi pubblici, considerazioni nutrizionali e fattori associati all'aderenza alla dieta sulla base delle evidenze disponibili o di altre competenze cliniche.

Definition of the GLUTEN FREE Diet

Renata Auricchio

Università Federico II, Napoli, Italia

Celiac disease is a chronic immune-mediated disorder for which the only effective treatment is lifelong strict adherence to a gluten-free diet (GFD). Recently, the first position paper from an international scientific society (ESPGHAN) was published, presenting evidence-based recommendations on the GFD and strategies to support dietary adherence. The manuscript provides an overview of the definition of a GFD, the regulatory framework underpinning the term "gluten-free," and the classification of foods as naturally gluten-free or gluten-containing. Furthermore, it offers recommendations, educational guidance, and infographics addressing suitable food substitutes, the importance of reading food labels, the risk of gluten cross-contamination at home and in public settings, nutritional considerations, and factors influencing dietary adherence, based on available evidence and clinical expertise.

Aspetti nutrizionali degli alimenti senza glutine

Nicoletta Pellegrini

Università di Udine, Italia

Gli alimenti appositamente formulati per i celiaci, come pasta, pane e prodotti da forno, hanno una formulazione diversa rispetto ai corrispettivi prodotti convenzionali. Sono infatti formulati con ingredienti necessari a conferire una struttura e una consistenza simili a quelli dei corrispondenti alimenti che contengono glutine, un complesso proteico con ottime caratteristiche tecnologiche, utile nella lievitazione dei prodotti da forno e nella struttura della pasta. Inoltre, i prodotti a base di cereali sono alla base dell'alimentazione italiana e forniscono molti nutrienti, tra cui carboidrati disponibili e indisponibili, proteine, ferro, magnesio, vitamina B1 e folati, e, in quantità minore, anche altri micronutrienti (1). Vista la diversa formulazione di questi prodotti, da anni la comunità scientifica si interroga sulla loro qualità nutrizionale. Nella letteratura scientifica è riportato in modo quasi unanime che i prodotti senza glutine contengono meno proteine rispetto ai prodotti convenzionali, mentre meno accordo vi è sulla presenza in questi prodotti di più grassi, meno minerali, ma più sale, e meno vitamine. La ragione di questa discordanza è legata alla diversa formulazione dei prodotti senza glutine anche all'interno della stessa categoria. Scegliere prodotti senza glutine che contengano farine, soprattutto di cereali minori come quinoa, grano saraceno ecc, e non amidi tra i primi ingredienti, che siano ottenuti tramite lievitazione con madre acida, permette di introdurre nella dieta prodotti di migliore qualità nutrizionale. Un'altra preoccupazione legata agli alimenti senza glutine riguarda il minore contenuto di fibra e la maggiore risposta glicemica conseguente al loro consumo rispetto a quella di prodotti analoghi convenzionali. Tuttavia, la fibra, come lo xantano, la gomma guar, ecc., è un ingrediente essenziale di questi prodotti, poiché conferisce struttura e trattiene acqua, risultando utile per garantire freschezza al prodotto senza glutine, che di solito ha una consistenza piuttosto secca. Riguardo alla diversa risposta glicemica, i dati di letteratura non sono concordi nel confermare una maggiore risposta glicemica di questi prodotti, poiché sia la formulazione sia, soprattutto, il processo possono influenzare questo parametro.

La domanda importante da porre è se, in una dieta settimanale adeguata e bilanciata, come quella suggerita dalle Linee guida per una sana alimentazione (2), sostituendo gli alimenti convenzionali con prodotti senza glutine, la dieta resta adeguata e bilanciata. In altre parole, sono gli alimenti senza glutine a essere non nutrizionalmente adeguati o è la stessa dieta senza glutine? A questa domanda abbiamo risposto sostituendo gli alimenti contenenti glutine con quelli senza glutine, in un menù esemplificativo suggerito dalle Linee Guida per una sana alimentazione per la popolazione italiana da 2000 kcal/die (3). Per fare questo abbiamo immaginato 3 scenari della dieta suggerita che poi abbiamo trasformato, sostituendo gli alimenti con glutine, in 3 scenari corrispondenti di dieta senza glutine: nel primo scenario tutti i cereali erano raffinati, nel secondo scenario più del 50% dei prodotti a base di cereali erano presenti in forma integrale, così come suggerito dalle Linee Guida, e nel terzo scenario tutti i

cereali erano integrali. Questo ci ha permesso di ottenere un'informazione molto importante, che prescinde dalle differenze di composizione riscontrate tra i singoli prodotti con e senza glutine. Utilizzando gli alimenti senza glutine in sostituzione degli alimenti tradizionalmente a base di frumento all'interno del menù delle Linee Guida, si soddisfano i fabbisogni di macro e micronutrienti per un'ipotetica persona adulta (uomo o donna) con un fabbisogno energetico di circa 2000 kcal/giorno. Le principali differenze tra i menù con e senza glutine riguardano il contenuto di grassi polinsaturi e di vitamina E, più elevati nei menù senza glutine rispetto a quelli tradizionali. Introdurre più polinsaturi nella dieta è decisamente positivo in quanto questi grassi sono ritenuti protettivi nei confronti di molte patologie, ma purtroppo scarsamente introdotti dalla popolazione italiana. Solo il menù integrale senza glutine aveva un contenuto superiore anche di grassi totali. Per quanto riguarda le vitamine e i minerali, gli scenari con e senza glutine sono generalmente paragonabili e in grado di coprire tutti i fabbisogni. Due micronutrienti potrebbero essere critici in alcune fasce di popolazione: il ferro (per le donne in età fertile) e lo zinco (per gli uomini), ma non ci sono differenze rispetto al menù contenente glutine, se non nel menù integrale.

Di conseguenza, quando la dieta senza glutine segue le Linee guida per una sana alimentazione, risulta altrettanto adeguata di una dieta che contiene alimenti con glutine. Ovviamente, gli alimenti senza glutine dovranno essere scelti secondo un «criterio» nutrizionale e quindi è necessario indirizzare i pazienti celiaci verso una scelta più consapevole degli alimenti basata sugli aspetti nutrizionali e non solo sul gusto.

Nutritional Aspects of GF foods

Nicoletta Pellegrini

Università di Udine, Italia

Foods specifically formulated for people with celiac disease, such as pasta, bread, and bakery products, have a different composition than their conventional counterparts. They are formulated with ingredients necessary to provide a structure and texture similar to that of gluten-containing foods. Gluten is a protein complex with excellent technological properties, useful in the leavening of baked goods and in the structure of pasta. Furthermore, grain-based products are a staple of the Italian diet and provide many nutrients, including available and unavailable carbohydrates, proteins, iron, magnesium, vitamin B1, and folates, and, to a lesser extent, other micronutrients (1). Given the different formulation of these products, the scientific community has questioned their nutritional quality for years. The scientific literature almost unanimously reports that gluten-free products contain less protein than conventional products, while there is less agreement on their higher fat content, lower mineral content, but higher salt, and lower vitamin content. This discrepancy is linked to the varying formulations of gluten-free products, even within the same category. Choosing gluten-free products that contain flours—especially from minor cereals like quinoa and buckwheat—rather than starches as the primary ingredients, and that are produced through sourdough fermentation instead of using yeast fermentation, allows for the inclusion of products with better nutritional quality in the diet.

Another concern regarding gluten-free foods is their lower fibre content and the potentially higher glycaemic response following their consumption compared to analogous conventional products. However, fibre, such as xanthan gum and guar gum, is an essential ingredient in these products, as it provides structure and retains water, helping to ensure the freshness of gluten-free products, which are often relatively dry. Regarding the different glycaemic responses, the literature data are inconsistent in confirming a higher glycaemic response for these products, as both the formulation and, especially, the manufacturing process can influence this parameter.

The critical question is whether replacing conventional foods with gluten-free products maintains the diet's adequacy and balance in an adequate and balanced weekly diet, such as the one suggested by the Dietary Guidelines for a Healthy Diet (2). In other words, are gluten-free foods nutritionally inadequate, or is it the gluten-free diet itself? We addressed this question by replacing gluten-containing foods with gluten-free ones in a sample menu suggested by the Dietary Guidelines for the Italian population for a 2000 kcal/day intake (3). To do this, we envisioned three scenarios of the suggested diet, which we then transformed into 3 corresponding gluten-free diet scenarios by replacing the gluten-containing foods: in the first scenario, all cereals were refined; in the second, over 50% of the cereal-based products were whole grain, as suggested by the Guidelines; and in the third scenario, all cereals were whole grain. This allowed us to obtain crucial information, independent of the compositional

differences between individual products with and without gluten. By using gluten-free foods to replace traditional wheat-based foods within the Guidelines' menu, the macro and micro-nutrient requirements for a hypothetical adult (man or woman) with an energy requirement of about 2000 kcal/day are met. The main differences between the gluten-containing and gluten-free menus concern the content of polyunsaturated fats and vitamin E, which are higher in the gluten-free menus than in the traditional ones. Increasing the intake of polyunsaturated fats in the diet is decidedly positive, as these fats are considered protective against many diseases but are unfortunately under-consumed by the Italian population. Only the whole-grain gluten-free menu also had a higher total fat content. Regarding vitamins and minerals, the gluten-containing and gluten-free scenarios are generally comparable and able to cover all requirements. Two micronutrients could be critical for specific population groups: iron (for women of childbearing age) and zinc (for men), but there are no differences compared to the gluten-containing menu, except in the whole-grain menu.

Consequently, a gluten-free diet that adheres to the Dietary Guidelines for a Healthy Diet is just as adequate as a diet containing gluten. Obviously, gluten-free products should be chosen according to a nutritional "criterion," and it is therefore necessary to guide celiac patients towards a more conscious choice of foods based on nutritional aspects and not just on taste.

References

1. Sette, S.; Le Donne, C.; Piccinelli, R.; Mistura, L.; Ferrari, M.; Leclercq, C.; Arcella, D.; Bevilacqua, N.; Buonocore, P.; Capriotti, M.; et al. The third National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06: Major dietary sources of nutrients in Italy. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2013, 64, 1014–1021. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.816937>.
2. CREA. Linee Guida per una sana Alimentazione Italiana. Revisione 2018. Available online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2915_allegato.pdf (accessed on 28 July 2022).
3. Fiori, F.; Parpinel, M.; Morreale, F.; Pellegrini, N. The update of the Italian food composition database of gluten-free products and its application in food-based dietary guidelines menus. *Nutrients* 2022, 14, 4171. <https://doi.org/10.3390/nu14194171>

Monitoraggio della compliance alla dieta senza glutine

Elena Lionetti

Professore ordinario di Pediatria – Università Politecnica delle Marche
Direttore della Clinica Pediatrica – Ospedale Salesi di Ancona

L'aderenza alla dieta senza glutine (GFD) rappresenta il principale determinante del successo terapeutico nella celiachia, ma risulta ancora fortemente variabile, con percentuali comprese tra il 40% e il 96%. Numerosi fattori influenzano la compliance: età (maggiore nei bambini rispetto agli adolescenti), genere (più elevata nelle femmine), conoscenza della malattia, supporto familiare, presenza di sintomi dopo l'assunzione di glutine, e ostacoli pratici quali costo, reperibilità e contaminazione dei prodotti. Anche minime quantità di glutine possono provocare danno mucosale, rendendo complessa la definizione di una soglia di sicurezza.

Il monitoraggio dell'aderenza si basa su strumenti eterogenei: intervista dietetica, questionari validati, valutazione clinica e sierologica, fino ai nuovi biomarcatori come i peptidi immunogenici del glutine nelle urine o gli alchilresorcinoli nel sangue, che rappresentano una promettente innovazione per la valutazione oggettiva della compliance dietetica.

Parallelamente, la qualità della vita dei pazienti trattati con GFD, pur migliorando rispetto alla fase attiva di malattia, può risentire delle restrizioni dietetiche e sociali. Studi recenti mostrano una correlazione positiva tra aderenza rigorosa e migliore qualità di vita, suggerendo che l'educazione continua, il follow-up multidisciplinare e il supporto psicologico siano essenziali per una gestione ottimale del paziente celiaco.

Elena Lionetti

Full Professor of Pediatrics – Marche Polytechnic University
Director, Pediatric Clinic – Salesi Children's Hospital, Ancona

Adherence to the gluten-free diet (GFD) is the main determinant of therapeutic success in celiac disease, yet it remains highly variable, with reported rates ranging from 40% to 96%. Numerous factors influence compliance: age (higher in children than in adolescents), gender (higher in females), knowledge of the disease, family support, the presence of symptoms after gluten ingestion, and practical barriers such as cost, availability, and product contamination. Even minimal amounts of gluten can cause mucosal damage, making it difficult to define a clear safety threshold.

Monitoring adherence relies on a range of tools: dietary interviews, validated questionnaires, clinical and serological assessments, and, more recently, novel biomarkers such as gluten immunogenic peptides in urine or alkylresorcinols in blood, which represent a promising innovation for objectively evaluating dietary compliance.

At the same time, the quality of life of patients on a GFD, although improved compared with the active disease phase, may still be affected by dietary and social restrictions. Recent studies show a positive correlation between strict adherence and better quality of life, suggesting that continuous education, multidisciplinary follow-up, and psychological support are essential for optimal management of patients with celiac disease.

Prof. Carlo Catassi

Università Politecnica delle Marche, Ancona

Il tema del limite di tolleranza delle tracce di glutine (gluten threshold) nei prodotti alimentari, in particolare in quelli etichettati come gluten-free, è di grande attualità. Da una parte, molti studi hanno messo in evidenza che anche a distanza di anni dall'avvio del trattamento con dieta gluten-free, molti pazienti continuano a presentare una lesione di grado variabile della mucosa intestinale, teoricamente riconducibile alla presenza di tracce di glutine negli alimenti gluten-free. Inoltre, studi recenti, per quanto preliminari, indicano che una quantità di glutine infinitesima, pari a 3 mg, possa essere sufficiente a causare l'aumento di alcuni marcatori di infiammazione, in particolare l'interleuchina-2 (IL-2), in una percentuale non trascurabile di pazienti celiaci.¹ È dunque necessario rivedere l'attuale soglia di tolleranza di 20 mg/Kg (ppm) di glutine nei prodotti per celiaci?

Per chiarire la situazione dobbiamo fare un passo indietro nel tempo. Il limite delle 20 ppm era stato fissato a livello internazionale nel 2008 da una Commissione del Codex Alimentarius, agenzia che regola il commercio alimentare a livello mondiale, sulla base di dati scientifici in larga misura prodotti nel nostro Paese. In uno studio multicentrico condotto su pazienti adulti con celiachia, avevamo infatti messo in evidenza che una dose giornaliera di 10 mg di glutine, se assunta per 3 mesi consecutivi, determinava un danno apprezzabile della mucosa intestinale in alcuni pazienti e soprattutto il mancato miglioramento del quadro istologico osservato nei casi trattati con placebo (zero glutine). Al fine di assicurare la sicurezza dei prodotti alimentari anche per i pazienti più sensibili, avevamo pertanto suggerito di fissare la soglia di concentrazione di 20 ppm nei prodotti senza glutine, con la quale l'assunzione giornaliera di glutine viene mantenuta ben al di sotto dei "fatidici" 10 mg/giorno.²

Dopo quasi venti anni dalla emanazione di queste regole, è giustificato rimetterle in discussione? In linea generale la risposta è affermativa, poiché da un punto di vista scientifico, non è stata ancora determinata una dose massima di glutine priva di effetti potenzialmente dannosi per il paziente celiaco, cosiddetta NOAEL (No Observed Adverse Event Level).³ Sarà inoltre importante verificare quale sia la correlazione tra la risposta al test IL-2, cui abbiamo accennato sopra, e l'aspetto istologico della mucosa intestinale, ancora oggi considerato l'esame "gold standard" per valutare l'assenza (o la presenza) di danno conseguente all'ingestione di glutine "nascosto". D'altra parte, è bene precisare che **non vi sono motivi per ritenere che l'attuale soglia delle 20 ppm, adottata nella stragrande maggioranza dei paesi al mondo, possa comportare rischi per i pazienti celiaci.** In primo luogo, non è mai stato descritto nella letteratura scientifica internazionale un singolo caso di reazione avversa alla ingestione protratta di prodotti gluten-free a 20 ppm. Inoltre, come dimostrano molte indagini analitiche, gli attuali prodotti gluten-free presenti nel mercato italiano ed europeo contengono generalmente livelli di glutine ben inferiori alle 20 ppm. Per di più, non è stata mai documentata alcuna differenza dello stato di salute o del quadro istologico intestinale

tra pazienti residenti in Paesi che adottano la regola delle 20 ppm rispetto ad altri, quali l'Australia, dove la soglia di tolleranza di glutine nei prodotti gluten-free è già oggi pari a zero (no detectable gluten). Infine, evidenze scientifiche indirette indicano che il danno osservato nella mucosa intestinale di una quota consistente di pazienti in trattamento con la dieta senza glutine è verosimilmente da correlare a trasgressioni volontarie o fenomeni di cross-contaminazione degli alimenti senza glutine, piuttosto che alle tracce di glutine presenti negli alimenti gluten-free a 20 ppm.

Sarà interessante vedere quale sarà il punto di vista della Commissione FAO/OMS, di recente convocata per una rivalutazione del tema trattato in questa nota. È impressione di chi scrive che la scarsità di nuovi dati scientifici, unitamente agli elementi di sicurezza dei prodotti gluten-free attualmente presenti sul mercato, suggerirà di non modificare, almeno nel prossimo futuro, la “regola delle 20 ppm”. Ben più spinosa appare la tematica, anch'essa all'ordine del giorno della Commissione FAO/OMS, di trovare nuove formule per l'etichettatura dei prodotti gluten-free che soddisfino non solo le esigenze del paziente celiaco, ma anche del paziente allergico al grano.

Bibliografia

1. Tye-Din JA, Skodje GI, Sarna VK, et al. Cytokine release after gluten ingestion differentiates coeliac disease from self-reported gluten sensitivity. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 108-118.
2. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-166.
3. Catassi C, Monachesi C, Catassi GN, Lionetti E. Lessons from low-gluten challenge studies in celiac disease: Is it time to reconsider the gluten threshold in gluten-free food? *Dig Liver Dis* 2025; 57: 655- 656.

Clinical Impact of low Amounts of gluten

Prof. Carlo Catassi

Università Politecnica delle Marche, Ancona

The issue of the gluten threshold – namely, the maximum tolerable trace amounts of gluten in food products, particularly those labeled as *gluten-free* – is currently a “Hot topic”. On the one hand, many studies have shown that even years after starting a gluten-free diet, a significant proportion of celiac patients continue to display varying degrees of intestinal mucosal damage, theoretically attributable to trace amounts of gluten in gluten-free foods. Furthermore, recent – albeit preliminary – studies suggest that a tiny amount of gluten, as low as 3 mg, may be sufficient to trigger an increase in certain inflammatory markers, particularly interleukin-2 (IL-2), in a significant percentage of celiac patients.¹ Should the current tolerance threshold of 20 mg/kg (ppm) of gluten in products for celiac patients therefore be reconsidered?

To clarify the issue, we need to take a step back in time. The 20 ppm limit was established internationally in 2008 by a Codex Alimentarius Commission – an agency that regulates global food trade – based largely on scientific data generated in Italy. In a multicenter study conducted on adult celiac patients, we demonstrated that a daily dose of 10 mg of gluten, if ingested for three consecutive months, caused appreciable mucosal damage in some patients and, more importantly, prevented histological improvement compared to those treated with placebo (zero gluten). To ensure the safety of food products even for the most sensitive patients, we therefore proposed setting the gluten concentration threshold at 20 ppm in gluten-free products, a level that keeps daily gluten intake well below the critical 10 mg/day threshold.²

After nearly twenty years since these regulations were issued, is it justified to reconsider them? In general, the answer is yes, since from a scientific standpoint, the maximum gluten dose without potential adverse effects for celiac patients – the so-called *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) – has not yet been definitively established.³ It will also be important to determine the correlation between the IL-2 response, as mentioned above, and the histological appearance of the intestinal mucosa, which remains the *gold standard* for assessing the absence (or presence) of damage resulting from ingestion of “hidden” gluten. On the other hand, there is currently no reason to believe that the existing 20 ppm threshold – adopted by the vast majority of countries worldwide – poses a risk to celiac patients. To date, not a single case of an adverse reaction to the prolonged ingestion of gluten-free products containing up to 20 ppm of gluten has been reported in the international scientific literature. Moreover, numerous analytical studies show that current gluten-free products on the Italian and European markets generally contain gluten levels well below 20 ppm. Additionally, no differences have been documented in health status or intestinal histology between patients living in countries that apply the 20 ppm rule and those in others, such as

Australia, where the tolerance threshold for gluten in gluten-free products is currently set at zero (*no detectable gluten*).

Finally, indirect scientific evidence suggests that the mucosal damage observed in a significant proportion of patients on a gluten-free diet is more likely related to voluntary dietary lapses or cross-contamination of gluten-free foods, rather than to the trace amounts of gluten present in products complying with the 20 ppm standard.

It will be interesting to see the position of the FAO/WHO Commission, recently convened to re-evaluate the topic discussed in this note. In the author's opinion, the scarcity of new scientific data – combined with the current safety profile of gluten-free products on the market – will likely lead to the conclusion that the “20 ppm rule” should remain unchanged, at least in the near future. A much more challenging issue, also on the FAO/WHO Commission's agenda, concerns finding new labeling strategies for gluten-free products that meet the needs not only of celiac patients but also of those with wheat allergy.

Bibliography

1. Tye-Din JA, Skodje GI, Sarna VK, et al. Cytokine release after gluten ingestion differentiates coeliac disease from self-reported gluten sensitivity. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 108-118.
2. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-166.
3. Catassi C, Monachesi C, Catassi GN, Lionetti E. Lessons from low-gluten challenge studies in celiac disease: Is it time to reconsider the gluten threshold in gluten-free food? *Dig Liver Dis* 2025; 57: 655- 656.

Aggiornamento sullo screening di celiachia e diabete di tipo 1, di cui alla L. 130/2023

Olimpia Vincentini

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Lo studio pilota D1ce Screen segue la Legge Italiana 130/2023, che introduce lo screening per l'identificazione del diabete di tipo 1 in fase precoce (DT1) e la celiachia (MC) tramite la misurazione degli autoanticorpi nel sangue capillare. In particolare, la celiachia non diagnosticata può portare a complicanze cliniche a lungo termine come danno intestinale, malassorbimento, malnutrizione e problemi neurologici. L'obiettivo di D1ceScreen è valutare l'accettabilità e la fattibilità per l'implementazione di un programma nazionale di screening pediatrico per T1D e CD per la prevenzione della chetoacidosi diabetica (DKA), l'identificazione del diabete di tipo 1 pre-sintomatico e identificare i casi di MC per adottare un trattamento tempestivo della celiachia di nuova diagnosi mediante dieta priva di glutine.

Lo studio pilota è stato condotto in quattro regioni italiane, coinvolgendo 5.363 bambini di età 2, 6 e 10 anni tramite i Pediatri di Libera Scelta (PLS). Il criterio di inclusione era l'età; l'unico criterio di esclusione era la diagnosi di T1D. Per la MC sono stati misurati gli autoanticorpi TTG IgA e TTG IgG tramite ELISA. La predisposizione genetica alla MC è stata valutata tramite tipizzazione HLA DQ2/DQ8 su DBS.

I PLS partecipanti sono stati in totale 429. Gli arruolamenti totali sono stati 5.535, compresi 490 (24%) bambini fuori dalla fascia d'età target. I risultati preliminari hanno mostrato che, su 4.948 campioni analizzati, 139 sono risultati positivi per TTG IgA (2,8%), di cui 46 (0,9%) risultavano positivi anche per TTG IgG. Inoltre, 56 (1,1%) erano borderline per gli autoanticorpi IgA. I soggetti positivi agli autoanticorpi specifici per MC completeranno la valutazione clinica presso i centri regionali specializzati per confermare la diagnosi. Il 44% dei campioni analizzati ha mostrato suscettibilità alla genetica predisponente alla MC. È stata osservata una maggiore prevalenza di MC nelle femmine (68%).

Lo studio D1ceScreen ha introdotto con successo un programma di screening per DT1 e MC in Italia, ha ottenuto un elevato tasso di partecipazione e un forte coinvolgimento delle famiglie. La diagnosi precoce e il trattamento tempestivo della MC appena diagnosticata con dieta priva di glutine sono essenziali per prevenire complicanze a lungo termine.

Lo studio pilota dimostra la fattibilità e l'elevata accettabilità di un programma nazionale di screening per MC e T1D in Italia. I passi futuri includeranno l'implementazione del programma di screening in ulteriori regioni, il perfezionamento delle strategie di screening mirate per età e l'integrazione del follow-up a lungo termine per monitorare gli esiti di salute e ottimizzare gli interventi precoci.

Referenze

Vincentini O, Pricci F, Silano M, Agrimi U, Iacoponi F, Villa M, Porfilio C, Sedile AI, Ulivi F, Catassi C,

Cherubini V, D'Avino A, Carrera P, Lampasona V, Bosi E. Study protocol of D1Ce Screen: A pilot project of the Italian national screening program for type 1 diabetes and coeliac disease in the paediatric population. PLoS One. 2025 Aug 13;20(8):e0328624. doi: 10.1371/journal.pone.0328624
Catassi C, Vincentini O, Pricci F, Agrimi U, Silano M, Bosi E. Pediatric screening for type 1 diabetes and celiac disease: the future is today in Italy. Minerva Pediatr (Torino). 2024 Aug;76(4):461-463. doi: 10.23736/S2724-5276.24.07573-6

Update on Celiac Disease and Type 1 Diabetes Screening, Pursuant to Law 130/2023”

Olimpia Vincentini

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

The D1ce Screen pilot study follows Italian Law 130/2023, which introduces screening for early-stage type 1 diabetes (T1D) and celiac disease (CD) using autoantibody measurement in capillary blood. Undiagnosed celiac disease can cause lasting issues like intestinal damage, poor absorption, malnutrition, and neurological problems. The objective of the D1ce-Screen study is to assess the acceptability and feasibility of implementing a national pediatric screening program for Type 1 Diabetes (T1D) and Celiac Disease (CD) aimed at preventing diabetic ketoacidosis (DKA), identifying presymptomatic T1D, and detecting cases of CD to enable early treatment through a gluten-free diet.

The pilot study was conducted in four Italian regions, involving 5,363 children aged 2, 6, and 10 years, through Primary Care Pediatricians (PLS). The inclusion criterion was age; the only exclusion criterion was a diagnosis of T1D. For CD, TTG IgA and TTG IgG autoantibodies were measured using ELISA. Genetic predisposition to CD was assessed by HLA DQ2/DQ8 typing on dried blood spots (DBS).

A total of 429 pediatricians participated. There were 5,535 total enrollments, including 490 children (24%) outside the target age range. Preliminary results showed that, out of 4,948 samples analyzed, 139 (2.8%) tested positive for TTG IgA, of which 46 (0.9%) also tested positive for TTG IgG. Additionally, 56 (1.1%) were borderline for IgA autoantibodies. Subjects who tested positive for CD-specific autoantibodies will complete clinical evaluation at specialized regional centers to confirm the diagnosis. 44% of the analyzed samples showed genetic susceptibility to CD. A higher prevalence of CD was observed in females (68%).

The D1ceScreen study has successfully introduced a screening program for T1D and CD in Italy, achieving a high participation rate and strong family engagement. Early diagnosis and timely treatment of newly identified CD with a gluten-free diet are essential to prevent long-term complications.

The pilot study demonstrates the feasibility and high acceptability of a nationwide screening program for CD and T1D in Italy. Future steps will include expanding the screening program to additional regions, refining age-specific screening strategies, and integrating long-term follow-up to monitor health outcomes and optimize early interventions.

References

Vincentini O, Pricci F, Silano M, Agrimi U, Iacoponi F, Villa M, Porfilio C, Sedile AI, Ulivi F, Catassi C, Cherubini V, D'Avino A, Carrera P, Lampasona V, Bosi E. Study protocol of D1Ce Screen: A pilot project of the Italian national screening program for type 1 diabetes and coeliac disease in the paediatric population. PLoS One. 2025 Aug 13;20(8):e0328624. doi: 10.1371/journal.pone.0328624
Catassi C, Vincentini O, Pricci F, Agrimi U, Silano M, Bosi E. Pediatric screening for type 1 diabetes and celiac disease: the future is today in Italy. Minerva Pediatr (Torino). 2024 Aug;76(4):461-463. doi: 10.23736/S2724-5276.24.07573-6

Gianfranco Mamone

Istituto di Scienze dell'Alimentazione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Avellino, Italia

Introduzione: Il glutine è una proteina complessa presente in cereali come grano, orzo e segale, costituita principalmente da gliadine e glutenine nel grano, ordeine nell'orzo e secaline nella segale. Uno degli aspetti più critici è la rilevazione di tracce di glutine negli alimenti destinati a persone celiache, anche in prodotti dichiarati “senza glutine” o naturalmente privi di esso. Secondo la normativa internazionale, un alimento può essere etichettato come “gluten-free” solo se contiene meno di 20 ppm di glutine, una soglia considerata sicura per la maggior parte dei celiaci. Tuttavia, contaminazioni accidentali possono verificarsi in fase di produzione, trasporto o confezionamento, rendendo necessario l'impiego di metodi analitici sensibili e affidabili per garantire la sicurezza dei consumatori celiaci.

Relazione: I principali strumenti di controllo si basano su metodi immunochimici, che sfruttano anticorpi specifici in grado di riconoscere epitopi caratteristici delle proteine del glutine. Il test R5, riconosciuto come metodo approvato a livello internazionale, utilizza un anticorpo che identifica il pentapeptide QQPFP, sequenza ripetuta frequentemente nelle gliadine e nelle prolamine di segale e orzo. L'anticorpo G12, invece, riconosce il peptide 33-mer, una delle sequenze più immunogeniche della gliadina, capace di attivare la risposta immunitaria adattativa nei celiaci. In funzione della matrice alimentare, questi test ELISA possono essere eseguiti in modalità “sandwich”, indicata per alimenti solidi e poco degradati, oppure “competitiva”, adatta a prodotti fermentati o idrolizzati, come birra, dove il glutine è parzialmente frammentato [1].

Parallelamente, la spettrometria di massa (LC-MS/MS) ha assunto un ruolo sempre più rilevante nella rilevazione e caratterizzazione del glutine. Questa tecnica consente di identificare e quantificare con elevata precisione i peptidi immunogenici, anche in matrici complesse dove i metodi ELISA possono risultare meno efficaci. L'approccio proteomico fornisce un quadro dettagliato del profilo peptidico del glutine e permette di individuare i frammenti più resistenti ai processi tecnologici o digestivi, che rappresentano un rischio per la popolazione celiaca [2].

Negli ultimi anni, la ricerca si è estesa anche alla rilevazione dei Gluten Immunogenic Peptides (GIP) in campioni biologici, come urine e feci. Questi frammenti, che contengono sequenze epitopiche resistenti alla digestione, vengono escreti e rappresentano un indicatore oggettivo di esposizione al glutine, utile per monitorare l'aderenza alla dieta senza glutine. Per le urine sono oggi disponibili test immunochimici rapidi basati su tecnologia lateral-flow, che consentono una lettura immediata del risultato quotidiano [3]. La proteomica basata su spettrometria di massa, anche in ambito clinico, consente inoltre di sequenziare e quantificare con precisione le esatte sequenze amminoacidiche dei GIP, fornendo informazioni sui peptidi che sopravvivono alla digestione e vengono eliminati [4].

Conclusioni: Combinando metodi immunochimici e proteomici è oggi possibile ottenere una

visione completa e accurata della presenza del glutine, anche in quantità infinitesimali o in matrici complesse. La scienza analitica, in questo contesto, si comporta come un vero “detective molecolare”, in grado di garantire sicurezza a alle persone affette da celiachia.

Riferimenti bibliografici

- 1 Hoehgegger R, et al. Comparison of R5 and G12 Antibody-Based ELISA Used for the Determination of the Gluten Content in Official Food Samples. *Foods*. 9;4(4):654-664. doi: 10.3390/foods4040654.
- 2 Mamone G, et al. Analytical and functional approaches to assess the immunogenicity of gluten proteins. *Front Nutr*. 2023, 9:1049623. doi: 10.3389/fnut.2022.1049623.
- 3 Moreno ML, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017, 66(2):250-257. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148.
- 4 Palanski BA, et al. An efficient urine peptidomics workflow identifies chemically defined dietary gluten peptides from patients with celiac disease. *Nat Commun*. 2022, 3(1):888. doi: 10.1038/s41467-022-28353-1.

Gluten Analysis Methodologies

Gianfranco Mamone

Istituto di Scienze dell'Alimentazione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Avellino, Italia

Background: Gluten is a complex protein network found in wheat, barley, and rye, mainly composed of gliadins and glutenins in wheat, hordeins in barley, and secalins in rye. While essential for dough elasticity, gluten contains immunogenic sequences that trigger an autoimmune response in individuals with celiac disease. Detecting trace levels of gluten in foods is therefore critical, even in products labeled “gluten-free” or naturally free of gluten. According to Codex and international regulations, the gluten-free claim applies to foods containing less than 20 ppm of gluten, yet accidental contamination may occur during production, storage, or packaging. Reliable analytical methods are thus necessary to ensure food safety and protect the health of celiac disease individuals.

Results: Analytical control of gluten relies mainly on immunochemical and proteomic approaches. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) using monoclonal antibodies R5 and G12 are internationally recognized. The R5 antibody detects the QQPFP pentapeptide, abundant in gliadin and rye and barley prolamins, while the G12 antibody recognizes the highly immunogenic 33-mer peptide in gliadins. ELISA assays can be applied in sandwich format for intact proteins (e.g., flour, bakery products) or in competitive format for hydrolyzed or fermented foods, such as beer [1].

In addition, advanced proteomic workflows based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) allow precise identification and quantification of gluten immunogenic peptides (GIP). Mass spectrometry enables the detection of specific gluten-derived peptides with high selectivity and sensitivity, offering detailed information on the peptide

profile and identifying fragments that resist processing or digestion [2].

These analytical improvements have expanded gluten monitoring beyond food matrices to biological samples. Detection of GIP in urine and feces provides an objective biomarker of gluten exposure and allows the evaluation of adherence to a gluten-free diet. Rapid immuno-chromatographic assays (lateral flow tests) for urine enable qualitative, on-site detection of GIP, offering a simple and non-invasive tool for dietary monitoring [3]. LC–MS-based proteomic analyses complement these methods by confirming and quantifying the peptides excreted, thus clarifying the digestive fate of immunogenic fragments [4].

Conclusion: Combining immunochemical assays with mass spectrometry provides a comprehensive and reliable strategy for gluten detection in both foods and biological matrices. These complementary techniques ensure accurate quantification even at trace levels, support quality control in the food industry, and enable the monitoring of gluten exposure in clinical and nutritional studies. Analytical science therefore acts as a “molecular detective,” enhancing consumer safety and trust among those who must strictly adhere to a gluten-free diet.

References

- 1 Hochegger R, et al. Comparison of R5 and G12 Antibody-Based ELISA Used for the Determination of the Gluten Content in Official Food Samples. *Foods*. 9;4(4):654-664. doi: 10.3390/foods4040654.
- 2 Mamone G, et al. Analytical and functional approaches to assess the immunogenicity of gluten proteins. *Front Nutr*. 2023, 9:1049623. doi: 10.3389/fnut.2022.1049623.
- 3 Moreno ML, et al Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017, 66(2):250-257. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148.
- 4 Palanski BA, et al. An efficient urine peptidomics workflow identifies chemically defined dietary gluten peptides from patients with celiac disease. *Nat Commun*. 2022, 3(1):888. doi: 10.1038/s41467-022-28353-1.

La scienza alla base degli aspetti normativi

Marco Silano

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

La definizione del contenuto massimo di glutine negli alimenti etichettati “senza glutine” rappresenta il risultato di un equilibrio complesso tra evidenze scientifiche, tutela della salute pubblica e la sostenibilità di tecnologie alimentari industriali.

La soglia normativa di 20 mg/kg (20 ppm) stabilita da organismi internazionali come il *Codex Alimentarius*, l'Unione Europea e la statunitense Food and Drug Administration, deriva da numerosi studi clinici e tossicologici che hanno identificato tale livello come generalmente sicuro per la maggior parte delle persone affette da celiachia.

La scienza alla base di questo limite si fonda sulle tecniche analitiche immunologiche del glutine, in particolare quelle basate sull'uso anticorpo R5, sulla valutazione delle dosi minime in grado di provocare danni alla mucosa intestinale e sul monitoraggio della salute delle persone con celiachia.

Conseguentemente, la regolamentazione sull'argomento dai primi atti normativi in Italia all'inizio degli anni 2000 fino al Regolamento (UE) di attuazione 828/2014 si è evoluta di pari passo all'avanzamento della conoscenza in questi campi.

The Science Behind the European Regulation of GF food products

Marco Silano

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

The definition of the maximum gluten content permitted in foods labeled as “gluten-free” represents the outcome of a complex balance between scientific evidence, public health protection, and the technological feasibility of industrial food production. The regulatory threshold of 20 mg/kg (20 ppm), established by international bodies such as the *Codex Alimentarius*, the European Union, and the U.S. Food and Drug Administration, is based on numerous clinical and toxicological studies identifying this level as generally safe for most individuals with celiac disease. The scientific rationale underlying this limit relies on immunological analytical techniques for gluten detection—particularly those employing the R5 antibody—on the assessment of minimal doses capable of inducing intestinal mucosal damage, and on the monitoring of health outcomes in individuals with celiac disease. Consequently, the regulatory framework on this matter, from the early Italian legislative measures in the 2000s to the implementation of Regulation (EU) No. 828/2014, has evolved in parallel with advances in scientific knowledge in these areas.

