



Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI ONLUS)

L'ANEMGI è un'associazione senza scopi di lucro, che ha la finalità di "Promuovere la ricerca, l'educazione e l'assistenza delle disfunzioni viscerali determinate da alterazioni del sistema nervoso, dallo stato psicologico e dalle condizioni ambientali".

ANEMGI - V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. - Fax 068078303
e-mail: anemgi@anemgi.org
www.anemgi.org

ANEMGI Relazioni esterne
Emanuela Crescini



NeUroGastroenterologia
Notiziario dell'Associazione per la NeUroGastroenterologia
e la Motilità Gastrointestinale onlus (ANEMGI ONLUS)

Comitato Scientifico
Salvatore Auricchio (Napoli)
Luigi Bozzao (Roma)
Nicola Cerulli (Roma)
Domenico De Grandis (Ferrara)
Giovanni Fava (Bologna)
Mario Manfredi (Roma)

Direttore Scientifico
Enrico S. Corazziari

Comitato Editoriale
Danilo Badiali, Massimo Biondi, Antonio Carbone,
Maurizio Inghilleri, Annamaria Staiano

Coordinamento Editoriale
Giancarlo Bausano

Redazione Scientifica
ANEMGI ONLUS
V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma

Direttore Responsabile
Enrico S. Corazziari

MESSAGGI Editore

Edizioni MESSAGGI s.r.l.

Via Sismondi, 44 - 20133 Milano
Tel. +39 0276110205 - Fax +39 027381635
e-mail: messaggi_srl@tin.it www.messaggi-publisher.org

Redazione operativa, Abbonamenti, Pubblicità
MESSAGGI s.r.l.

Reg. Trib. Roma n. 15 dell'11/1/1995
Periodico trimestrale - ISSN 1127 - 8617

Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB Milano
Stampa: EverPrint - Via G. Rossa, 3 - Carugate (MI)
© 2010 MESSAGGI s.r.l.

Abbonamento annuale (4 numeri) € 32,00
Costo di ogni numero € 8,00

Per i numeri arretrati è necessario chiedere disponibilità e prezzo.
Andrà inviata copia della ricevuta di versamento o in alternativa
assegno bancario a MESSAGGI s.r.l.

L'invio della rivista è gratuito per gli iscritti ANEMGI

PROCEEDINGS

Congresso Nazionale per Medico Chirurgo ANEMGI ONLUS

LE MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI DAL SINTOMO ALLA TERAPIA

ROMA, 24-25 SETTEMBRE 2010

Atahotel VILLA PAMPILI Via della Nocetta 105, Roma

Percorso Formativo 2 LE MALATTIE FUNZIONALI INTESTINALI

Indice dei contenuti

Programma	61
Indice Autori	64
Proceedings	65

I testi e le figure delle letture sono riprodotti così come pervenuti dai singoli Autori.

93 ARTICOLO ORIGINALE
CORRELAZIONE TRA SINDROME
DA IPERPROLIFERAZIONE BATTERICA
E REFLUSSO CECO-ILEALE IN PAZIENTI
CON DISORDINI FUNZIONALI INTESTINALI
CARATTERIZZATI DA DIARREA
*A. Marcheggiano, N. Pallotta, F. Covotta,
R. Cantarini, A. Covotta, P. Vernia,
E.S. Corazziari*

97 ARTICOLO ORIGINALE
ASPETTI LESSICALI NELL'INTERPRETAZIONE
DEI SINTOMI GASTROINTESTINALI CON
QUESTIONARI TRADOTTI DALL'INGLESE
*R. Cantarini, F. Covotta, B. Ciccantelli,
D. Piacentino, N. Pallotta, E.S. Corazziari*

100 ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

Congresso Nazionale per Medico Chirurgo

LE MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI DAL SINTOMO ALLA TERAPIA

Roma, 24-25 Settembre 2010

Atahotel **VILLA PAMPILI** Via della Nocetta 105, Roma

PRESIDENTE

Professor Enrico S. Corazziari

Coordinatore *Emanuela Crescini*

Le malattie funzionali gastrointestinali comprendono condizioni ad alta prevalenza quali la sindrome dell'intestino irritabile, la stipsi cronica, l'incontinenza fecale, la dispepsia, la malattia da reflusso gastroesofageo, e costituiscono, dopo i disturbi osteoarticolari, la maggiore causa di richiesta di assistenza sanitaria.

Per la mancanza di un marker biologico che le identifichi e per l'incertezza della loro fisiopatologia, le malattie funzionali sono diagnosticabili esclusivamente per i sintomi di presentazione. A tutt'oggi, tuttavia, mancano percorsi diagnostici standardizzati che, partendo dai sintomi, consentano un facile inquadramento di questi disturbi.

Il programma intende diffondere e mettere a disposizione dei medici italiani tre strumenti che facilitino nella diagnosi e nella gestione terapeutica dei pazienti con malattie funzionali gastrointestinali.

- Il primo strumento sono i criteri diagnostici sintomatologici di Roma che permettono di identificare i pazienti in maniera standardizzata e quindi condivisa.
- Il secondo strumento è un questionario, anch'esso standardizzato a livello internazionale che permette con poche domande anamnestiche e, in breve tempo, di inquadrare clinicamente il paziente.
- Il terzo strumento è un pacchetto di algoritmi diagnostici ognuno dei quali, elaborato dai maggiori esperti internazionali sulle evidenze scientifiche disponibili, è un percorso guidato che indica ed accompagna il medico per tappe successive partendo dal sintomo o sindrome con cui si presenta il paziente fino alla diagnosi e alla terapia.

FACULTY

Alvaro D, Angelico M, Annibale B, Attili AF, Badiali D, Baldi F, Barbara G, Basilisco G, Bassotti G, Bazzocchi G, Biondi M, Cicala M, Corazziari ES, Corsetti M, Cucchiara S, Cuomo R, Desreumaux P, De Giorgio R, Gasbarrini A, Habib FI, Indinnimeo M, La Torre F, Morelli L, Pace F, Pallotta N, Piacentino D, Piretta L, Rizzello F, Sarnelli G, Severi C, Staiano AM, Stanghellini V, Tarsitani L, Ubaldi E, Vernia P, Violi F

Partecipano alle presentazioni Medici Specializzandi ed Interni afferenti alla Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia dell'Università di Roma SAPIENZA

Biviano I, Candeloro L, Cantarini R, Cenani E, Ciccantelli B, Cicerone C, Covotta F, Vincoli G

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Messaggi International srl - Milano

Tel +39 3497292510 +39 3336230140 Fax +39 027381635
info@messaggiinternational.org messaggi_srl@tin.it www.messaggiinternational.org

www.messaggiinternational.org/Roma2010

CON IL PATROCINIO

• Società Italiana di Gastroenterologia • Società Italiana di Medicina Generale • Società Italiana di Medicina Interna

VENERDÌ 24 SETTEMBRE 2010

11.30 - 13.25 REGISTRAZIONE PARTECIPANTI / ECM EVENTO PER MEDICO CHIRURGO N. 6958-10025897

Snack Light Lunch

13.25 - 13.30 ❖ **INTRODUZIONE** *Corazziari ES, Roma*

Presidente Alvaro D, Roma - *Moderatore* Pace F, Seriate

13.30 - 14.05 ❖ **DISFAGIA MOTORIA E FUNZIONALE**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Covotta F, Roma*
- Algoritmo diagnostico e Terapia *Habib FI, Roma*
- Discussione

14.05 - 14.40 ❖ **BOLO FARINGEO**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Cicerone C, Roma*
- Algoritmo diagnostico e Terapia *Piretta L, Roma*
- Discussione

14.40 - 15.15 ❖ **INCONTINENZA FECALE**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Candeloro L, Roma*
- Algoritmo diagnostico e Terapia *Indinnimeo M, Roma*
- Discussione

15.15 - 15.50 ❖ **DOLORE ANORETTALE CRONICO**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Candeloro L, Roma*
- Algoritmo diagnostico e Terapia *Corsetti M, Milano*
- Discussione

15.50 - 17.05 ❖ **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Cenani E, Roma*
- Pirosi: Algoritmo diagnostico *Cicala M, Roma*
- Discussione
- Terapia *Baldi F, Bologna*
- Discussione
- Nell'infanzia *Cucchiara S, Roma*
- Discussione

17.05 - 17.45 *Coffee Break*

Presidente Angelico M, Roma - *Moderatore* Cuomo R, Napoli

17.45 - 18.45 ❖ **DISPEPSIA FUNZIONALE**

- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Vincoli G, Roma*
- Dolore epigastrico e Fastidio postprandiale: Algoritmi diagnostici *Pallotta N, Roma*
- Terapia *Annibale B, Roma*
- Discussione

18.45 - 20.30 ❖ **NUOVI CONCETTI DI FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

Moderatore Barbara G, Bologna

- Introduzione *Barbara G, Bologna*
- Chemosensibilità intestinale, nervi, cellule enteroendocrine e recettori del gusto *De Giorgio R, Bologna*
- Discussione
- Alterazioni dell'innervazione nitrgica. Risultati da culture di neuroni e delle cellule enterogliali *Sarnelli G, Napoli*
- Discussione
- Il ruolo della muscolatura intestinale nelle interazioni tra microorganismi e ospite *Severi C, Roma*
- Discussione
- Ruolo dell'infiammazione nelle malattie funzionali intestinali *Desreumaux P, Lille, France*
- Discussione

20.30 - 21.00 ❖ **CONCLUSIONI / ECM** *Corazziari ES, Roma*

Snack Light Dinner

SABATO 25 SETTEMBRE 2010

- 07.30 - 08.25** REGISTRAZIONE PARTECIPANTI / ECM EVENTO PER MEDICO CHIRURGO N. 6958-10028585
- 08.25 - 08.30** ❖ **INTRODUZIONE** *Corazziari ES, Roma*
Moderatore Vernia P, Roma
- 08.30 - 09.05** ❖ **DOLORE E DISTENSIONE ADDOMINALE CRONICI**
- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Ciccantelli B, Roma*
- Algoritmo diagnostico e Terapia *Basilisco G, Milano*
Discussione
- 09.05 - 09.40** ❖ **SINDROME INTESTINO IRRITABILE (SII)**
- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Cantarini R, Roma*
- Dolore addominale con alterazioni dell'alvo: Algoritmo diagnostico *Stanghellini V, Bologna*
Discussione
- 09.40 - 10.15** ❖ **DIARREA FUNZIONALE**
- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Cantarini R, Roma*
- Diarrea: Algoritmo diagnostico *Gasbarrini A, Roma*
Discussione
- 10.15 - 10.45** *Coffee Break*
Presidente Violi F, Roma
- 10.45 - 12.40** ❖ **VIVERE CON, E TERAPIA DEI, DISTURBI FUNZIONALI INTESTINALI**
Tavola Rotonda - Dieta, Acqua, Alimenti funzionali: Suggestioni o evidenze?
Corazziari ES, Roma - Cuomo R, Napoli - Pace F, Seriate
Discussione
- Fibre *Bazzocchi G, Imola*
Discussione
- PROBIOTICI**
Moderatore Corazziari ES, Roma
- Quali e per quali indicazioni? *Corazziari ES, Roma*
- Ecologia microbica nella sindrome dell'intestino irritabile *Morelli L, Piacenza*
Esperienze cliniche *Corazziari ES, Roma*
Discussione
- Esperienze dalle IBD *Rizzello F, Bologna*
Discussione
- Esperienze dalla Pediatria *Staiano A, Napoli*
Discussione
- 12.40 - 13.10** ❖ **RILEVANZA DEI DISTURBI FUNZIONALI INTESTINALI IN MEDICINA GENERALE**
Ubaldi E, San Benedetto del Tronto
Discussione
- 13.10 - 14.10** *Buffet Lunch*
Presidente Attili AF, Roma - Moderatore Corazziari ES, Roma
- 14.10 - 16.00** ❖ **STIPSI FUNZIONALE**
- Presentazione clinica e questionario sintomatologico *Biviano I, Roma*
- Stipsi funzionale e refrattaria: Algoritmo diagnostico *Bassotti G, Perugia*
Discussione
- Nell'infanzia *Staiano A, Napoli*
Discussione
- Terapia Farmacologica nella stipsi *Badiali D, Roma*
Discussione
- Terapia psicologica *Biondi M - Tarsitani L - Piacentino D, Roma*
Discussione
- Terapia Chirurgica *La Torre F, Roma*
Discussione
- 16.00 - 16.30** ❖ **CONCLUSIONI / ECM** *Corazziari ES, Roma*

Indice Autori Relatori al Congresso

	<i>Pagina</i>
Badiali D	89
Basilisco G	66
Bassotti G	86
Bazzocchi G	75
Biondi M	91
Stanghellini V	68
Corazziari ES	78
Cuomo R	70
Gasbarrini A	71
La Torre F	92
Pace F	73
Piacentino D	91
Rizzello F	79
Staiano A	83, 87
Tarsitani L	91
Ubaldi E	85

Lecture

Gli Algoritmi

citati nei *Proceedings* del Congresso qui riportati si trovano su

www.romecriteria.org

<http://www.nature.com/ajg/journal/v105/n4/index.html>

- Diagnostic Algorithms

ROME FOUNDATION DIAGNOSTIC ALGORITHMS © Copyright 2010 by Rome Foundation, Inc - www.romecriteria.org

versione originale Lingua Inglese

pubblicati su The American Journal of GASTROENTEROLOGY, volume 105, issue 4, April 2010 - <http://www.nature.com/ajg/journal/v105/n4/index.html>

Copyright © 2010 Nature Publishing Group

Lettere

DOLORE E DISTENSIONE ADDOMINALE CRONICI: ALGORITMO DIAGNOSTICO E TERAPIA

BASILISCO G., COLETTA M.

Scuola di specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva dell'Università degli Studi di Milano;
Unità di Gastroenterologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda. Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione. Il dolore e la distensione dell'addome sono due sintomi che, quando cronici, si osservano frequentemente nei pazienti con disturbi funzionali. In questi pazienti i sintomi sono spesso espressione da una parte di un disagio psichico e dall'altra di una alterazione della funzione dell'intestino. Il dolore e la distensione addominale cronici sembrano rappresentare i due estremi di questo dualismo: il primo viene interpretato come espressione di un disturbo psichico o comunque di una alterazione di meccanismi centrali¹, mentre il secondo sembra essere attribuibile a meccanismi prevalentemente periferici, quali un'alterata clearance del gas intestinale e una distonia verosimilmente riflessa della muscolatura addominale^{2,3}. Questo apparente dualismo trova la sua sintesi nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (IBS) in cui, in associazione alle alterazioni dell'alvo, questi due sintomi sono frequentemente presenti e vengono affrontati in modo unitario dal punto di vista diagnostico-terapeutico⁴.

Diagnosi e terapia. La diagnosi e la terapia dei sintomi inquadrabili fra i disordini funzionali dell'intestino prevedono, in prima istanza, l'esclusione di una alterazione strutturale dell'intestino, secondariamente il riconoscimento di caratteristiche tipiche dei sintomi suggestive per una loro origine funzionale e infine l'inquadramento all'interno di una sindrome definita per cui è indicata una specifica terapia⁵.

Nel processo di esclusione di una alterazione strutturale, la presenza congiunta di dolore e distensione addominale cronici impone la ricerca di eventuali cause di ostruzione o, più raramente, di pseudo-ostruzione intestinale. In questo contesto la Radiografia diretta dell'addome senza mezzo di contrasto e la TC dell'addome rappresentano gli esami di prima scelta. Nella diagnostica differenziale del dolore addominale isolato bisogna ricordare cause ischemiche, cause ginecologiche come l'endometriosi, il dolore parietale e infine il dolore simulato⁶. Nella diagnostica differenziale della distensione addominale isolata vanno invece ricordati l'obesità, la gravidanza, l'ascite, i tumori e le ernie⁷.

Una volta esclusa con ragionevole certezza una alterazione strutturale, è utile riconoscere quelle caratteristiche dei sintomi che corrispondono alle definizioni di Roma III e che sono suggestive di una loro origine funzionale. Per la definizione di sindrome del dolore addominale funzionale è necessario che questo sia iniziato almeno sei mesi prima e sia stato presente negli ultimi tre mesi, sia continuo o quasi continuo, esista solo una occasionale relazione con eventi fisiologici quali il pasto, la defecazione o il ciclo mestruale, ci sia una conseguente perdita di capacità lavorativa o socializzante, non sia frutto di finzione e manchino elementi sufficienti per inserirlo in altre sindromi funzionali¹.

Frequentemente, in questi casi, il dolore diminuisce quando il paziente è distratto, la severità del dolore è discrepante rispetto

alle alterazioni oggettive, il paziente minimizza il ruolo di fattori psicologici e richiede esami diagnostici anche se per lo stesso motivo sono già state eseguite numerose visite ed esami¹.

La distensione addominale viene frequentemente equiparata alla sensazione di gonfiore, anche se una distensione addominale è oggettivamente solo nei 50% dei pazienti che lamentano gonfiore⁷. Per essere classificati come funzionali, il gonfiore e la distensione addominale devono essere presenti per almeno tre giorni al mese negli ultimi tre mesi ed esorditi almeno sei mesi prima⁴. Tipicamente la distensione addominale funzionale peggiora di giorno e migliora di notte, non è risolta dall'evacuazione e dai flati, peggiora con i pasti e si presenta più frequentemente di una volta la settimana⁷.

La patologia funzionale in cui più frequentemente si ritrovano associati il gonfiore e la distensione addominale cronici è l'IBS⁴; in questi pazienti i due sintomi vengono rispettivamente riportati nel 33% e 28% dei giorni se valutati per 12 settimane consecutive⁸. La distensione addominale sembra essere influenzata dalle caratteristiche dell'alvo in quanto è più frequente nei pazienti con IBS con stipsi (IBS-C) e nei pazienti con stipsi cronica. A tal proposito, recenti studi hanno riportato che, tra i pazienti stitici che lamentano gonfiore, la difficoltà ad espellere un palloncino dal retto rappresenta un fattore predittivo per una distensione addominale visibile⁹ e che, a parità di sensazione di gonfiore, la distensione addominale è maggiore negli IBS-C in confronto agli IBS con diarrea (IBS-D) quando sottoposti a infusione colica di gas². Pertanto, nell'iter diagnostico del dolore e della distensione addominale cronici, potrebbe essere utile disporre di una valutazione con questionari che determinino le caratteristiche psicologiche dei pazienti e le caratteristiche dell'alvo^{1,4,10} anche se la resa diagnostica di questo approccio non è stata ancora validata.

Se non altrimenti classificato in un'altra sindrome funzionale, il dolore addominale cronico viene interpretato come un disturbo di somatizzazione all'interno di un modello bio-psico-sociale di malattia e viene quindi trattato attraverso un'efficace relazione medico-paziente, a cui possono aggiungersi una psicoterapia, una ipnoterapia o una terapia cognitivo comportamentale. I farmaci che vengono utilizzati sono gli antidepressivi triciclici e gli inibitori del re-uptake della serotonina^{1,6}.

Il trattamento della distensione addominale, quando non altrimenti gestito all'interno di una sindrome funzionale, può trarre giovamento, almeno in prima istanza, da un tentativo di limitare la fermentazione all'interno del colon e dal trattamento dell'eventuale stipsi⁷. Per limitare la fermentazione colica si possono ridurre l'ingestione di fibre, di lassativi a base di fibre o lattulosio, bevande gassate e sostituti dello zucchero come il sorbitolo. Quando queste norme dietetiche non bastano, si può prendere in considerazione una modificazione della flora batterica con antibiotici e/o probiotici⁷. Nel trattamento della stipsi studi controllati con il tegaserod e con probiotici hanno fornito una prova che un effetto procinetico sul colon possa migliorare il gonfiore e il dolore addominale¹¹. Analogamente, è possibile che anche il trattamento con lassativi o il biofeedback per la defecazione possano migliorare il gonfiore e il dolore addominale nei pazienti stitici^{7,8}.

Conclusioni. Dolore e distensione addominale cronici sono relativamente frequenti nell'ambito della IBS, ma rari come entità isolate. L'iter diagnostico ottimale in presenza di questi sintomi non

è stato validato e l'approccio terapeutico si basa al meglio sull'opinione di esperti. In attesa di evidenze scientifiche più certe, le definizioni di Roma III e i successivi algoritmi diagnostici rappresentano comunque la migliore base possibile per un dialogo condiviso tra medico e paziente ⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492-1497.
2. Hernando-Harder AC, Serra J, Azpiroz F, et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol* 2010;105:876-882.
3. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distension results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009;136:1544-1551.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
5. Thompson WG. Symptoms and syndromes. *Am J Gastroenterol* 2010;105:714-717.
6. Sperber AD, Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 2010;105:770-774.
7. Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders- epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:2-10.
8. Hahn B, Watson M, Yan S, Gunput D, Heuvelink J. Irritable bowel syndrome patterns. Frequency, duration and severity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2715-2718.
9. Shim L, Prott G, Hansen RD, Simmons LE, Kellow JE, Malcolm A. Prolonged balloon expulsion is predictive of abdominal distension in bloating. *Am J Gastroenterol* 2010;105:883-887.
10. Coletta M, Di Palma L, Tomba C, Basilisco G. Discrepancy between recalled and recorded bowel habits in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:282-288.
11. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707-1713.



Lecture

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE. DOLORE ADDOMINALE CON ALTERAZIONI DELL'ALVO. ALGORITMO DIAGNOSTICO

STANGHELLINI V., BARBARA G., DE GIORGIO R.,
FRISONI C., GRASSO V., SERRA M., CORINALDESI R.
Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi
di Bologna

Nonostante le sindromi digestive funzionali rappresentino circa il 40% delle diagnosi gastroenterologiche, esse sono spesso sottovalutate dai medici¹. Spesso, dopo una serie di indagini negative, il medico crede di rassicurare il paziente dicendo "non si preoccupi: non c'è nulla di grave, provi questa terapia". In realtà i pazienti non sono affatto rassicurati da questo atteggiamento che ritrovano purtroppo anche in ambiente specialistico² e inevitabilmente si rivolgeranno altrove nella speranza di trovare la causa dei propri disturbi. In realtà, l'assenza di segni e sintomi di allarme e la presenza di caratteristiche costellazioni sintomatologiche dovrebbero permettere di formulare con certezza la diagnosi di una specifica malattia funzionale gastrointestinale nella maggior parte dei casi. Ciò permette non solo di indirizzare in modo più preciso la terapia, ma anche impostare un positivo rapporto medico-paziente che, attraverso la spiegazione dei meccanismi fisiopatologici potenzialmente responsabili dei sintomi e della benignità della condizione patologica, rassicura il paziente ed evita il ripetersi di inutili indagini diagnostiche, ed il rischio di essere sottoposti perfino ad inutili interventi chirurgici, con un importante controllo dei costi sanitari diretti ed indiretti³. Il termine "Criteri di Roma" indica una classificazione sistematica basata sull'evidenza dei disordini gastrointestinali funzionali⁴. Originariamente creati per scopi di ricerca, sono stati recentemente proposti dalla *Rome Foundation* per facilitare il compito del clinico nel definire le principali sindromi digestive funzionali tra cui la più frequente è sicuramente la sindrome dell'intestino irritabile (IBS)⁵. L'anamnesi e l'esame obiettivo giocano un ruolo primario nella gestione clinica di pazienti che lamentano dolore addominale associato a variazioni dell'alvo. Le caratteristiche di tali sintomi dovrebbero essere esplorate con attenzione. Un dolore che è esacerbato dall'ingestione dei pasti e alleviato dall'evacuazione è di per sé fortemente suggestivo di IBS. Se emocromo e indici di flogosi sono normali, la probabilità di formulare una diagnosi corretta è infatti piuttosto elevata. Intolleranze alimentari dovrebbero essere escluse mediante test specifici almeno in Paesi come l'Italia dove il deficit di lattasi è presente nella maggioranza dei soggetti adulti. Sintomi e segni di allarme dovrebbero essere innanzitutto ricercati in ogni paziente di questo tipo e, se presenti, dovrebbero portare all'effettuazione di appropriate indagini diagnostiche al fine di escludere malattie organiche, sistemiche o metaboliche che potrebbero essere causa di sintomi digestivi. In assenza di tali indizi prognostici negativi o se le indagini diagnostiche non dimostrano alcuna anomalia è possibile formulare una diagnosi preliminare di IBS. Inoltre, la presenza di anticorpi anti transglutaminasi dovrebbe essere esclusa in tutti i pazienti con sintomi suggestivi di IBS. Se anche la malattia celiaca viene esclusa, la *Rome Foundation* suggerisce di seguire i sugge-

rimenti proposti dai criteri di Roma III per IBS⁶ e, in particolare, di impiegare la scala di Bristol per l'identificazione del tipo e della consistenza delle feci presentato dai pazienti che è stato dimostrato correlare con il tempo di transito intestinale, ma non con la frequenza dell'alvo né con la difficoltà di evacuazione⁷.

Ciò permetterebbe di identificare il sottotipo di IBS: IBS con alvo prevalentemente stitico (IBS-C), prevalentemente diarroico (IBS-D), alterno (IBS-A) o misto (IBS-M) e quindi di indirizzare terapia e successiva gestione dei pazienti, anche alla luce di nuove acquisizioni in campo fisiopatologico^{8,9}.

Numerose review riportano gli orientamenti terapeutici dell'IBS, tra cui quella dell'*American College of Gastroenterology IBS Task Force* che riporta una posizione *evidence-based*, graduando il livello di credibilità scientifica alla base delle diverse proposte terapeutiche¹⁰. Un buon rapporto medico-paziente che si basi sulla reciproca comprensione del problema è ritenuto indispensabile. Trial clinici controllati indicano che terapia cognitivo comportamentale, psicoterapia dinamica e ipnoterapia possono essere efficaci, anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. Nonostante la diffusa convinzione che la dieta di esclusione di cibi "offensivi" giochi un ruolo importante, non esistono dati credibili che ne confermino la validità clinica e non esiste a tutt'oggi una chiara evidenza circa l'efficacia della terapia con fibre alimentari che al contrario possono determinare un aumento di gas intestinale e gonfiore addominale. Un approccio farmacologico è indispensabile nei pazienti con sintomi moderati-severi e deve essere diretto alla cura del sintomo prevalente. Nei pazienti con IBS con alvo tendenzialmente stitico, le fibre idrosolubili accelerano il transito intestinale, con aumento del peso fecale e della percentuale di feci non formate. Lo psyllium è stato recentemente dimostrato essere più efficace nell'indurre un adeguato miglioramento sintomatologico rispetto al placebo e alla crusca. I lassativi a base di polietilen-glicole sono efficaci e ben tollerati nella stipsi cronica, e sono in corso di valutazione nell'IBS-C. Questi sali inorganici sono da preferirsi agli alcoli organici e agli zuccheri indigeribili, gravati da maggiore gonfiore e flatulenza. Nell'IBS-D è presente un accelerato transito intestinale che è sensibile alla somministrazione di derivati oppiacei. La loperamide, un agonista di sintesi dei recettori μ degli oppioidi, riduce il transito intestinale, migliora l'assorbimento di acqua ed elettroliti e aumenta il tono dello sfintere anale. Studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia in pazienti con IBS-D nel controllo della diarrea, anche se il farmaco non è risultato in grado di ridurre dolore, gonfiore e, in generale, i sintomi globali di IBS. Un ulteriore composto utile nel trattamento della diarrea è la colestiramina, una resina a scambio ionico in grado di chelare gli acidi biliari responsabili di una aumentata secrezione e di un ridotto assorbimento di acqua nel colon. Il rationale per l'utilizzo della colestiramina è basato sull'evidenza che alcuni pazienti con diarrea funzionale presentano un malassorbimento di acidi biliari.

I farmaci di più comune utilizzo per il dolore addominale nell'IBS indipendentemente dal tipo di alvo sono rappresentati dai rilassanti muscolari. Appartengono a questa classe sia gli agenti antimuscarinici sia i bloccanti dei canali del calcio. L'efficacia dei rilassanti muscolari è ancora controversa dal momento che solo pochi trial sono stati condotti secondo criteri metodologici validi. Tuttavia, una recente metanalisi ha dimostrato che ottilonio

Lecture

bromuro, joscina e l'olio di menta sono superiori al placebo. Il razionale per l'utilizzo di antibiotici non assorbibili nell'IBS si basa sull'ipotesi che nell'IBS la microflora intestinale può essere alterata, sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo. Peraltro, il ruolo della contaminazione batterica del tenue nell'IBS rimane controverso. La rifaximina si è dimostrata più efficace del placebo nel migliorare i sintomi globali di IBS ed il gonfiore. I probiotici possiedono numerose proprietà potenzialmente benefiche nel trattamento dell'IBS, potendo ad esempio modulare il sistema immunitario di mucosa o le funzioni di barriera del tubo digerente. Seppure i dati suggeriscano globalmente un beneficio dei probiotici, rimangono incertezze circa specie, ceppi, tipologia di preparazione e dosaggio. Si ritiene che i probiotici possano avere un ruolo soprattutto per quanto concerne il gonfiore e la flatulenza. Dati interessanti riguardano l'effetto del *Bifidobacterium infantis* 35624 che si è dimostrato efficace nel normalizzare il rapporto IL-10/IL-12 che sembrerebbe invece ridotto nei pazienti con IBS, suggerendo quindi una risposta immunitaria proinfiammatoria di tipo Th-1. A tale proposito sono interessanti i risultati ottenuti mediante l'impiego di farmaci antinfiammatori. L'utilizzo di questi farmaci si basa sulla evidenza di una attivazione immunitaria presente a livello sistemico e della mucosa colica, che può essere riscontrata per lo meno in un sottogruppo di pazienti con IBS. In particolare, fra le cellule immunitarie caratterizzate a livello della mucosa intestinale nei pazienti con IBS, dati sempre più convincenti e numerosi suggeriscono che i mastociti possono giocare un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'IBS. Fra i farmaci anti-infiammatori testati nell'IBS, risultati preliminari che hanno documentato una efficacia farmacologica sono stati ottenuti in particolare con sodio cromoglicato, ketotifene e mesalazina. Una serie di altri farmaci si stanno affacciando alla sperimentazione clinica e sono già stati registrati con indicazioni diverse da IBS, ma si renderanno presto disponibili all'impiego pratico anche in alcuni sottotipi di pazienti con tale patologia. Tra questi ricordiamo: 5-HT₄ agonisti (prucalopride, ATI-7505, TD5108), 5-HT₃ antagonisti (cilansetron), nuovi antidepressivi (venlafaxina), α -litici (clonidina), nuovi anticolinergici (antagonisti selettivi M₃ come zamifenacin o darifenacin), nuovi antagonisti periferici recettori μ -oppioidi (alvimopan) o agonisti k-oppioidi (asimadolina), corticoidi (CRH antagonisti o CRF₁ antagonisti), benzodiazepine atipiche (dexofisopam), melatonina, antagonisti della colecistochinina (dexloxiglumide), agonisti dei recettori della somatostatina (octreotide), antagonisti delle neurochinine 1 e 2 (nepadutant) o 3 (talnetant), attivatori dei canali del cloro (lubiprostone) o agonisti della gluaniato ciclasico (linaclotide), antibiotici e probiotici.

BIBLIOGRAFIA

1. Russo N, Gaynes B, Drossman D. A general survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:339-43.
2. Collins J, Farrall E, Turnbull D, et al. Do we know what patients want? The doctor-patient communication in functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1252-4.
3. Stewart M, Brown J, Donner A, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract* 2000;49:796-804.
4. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
5. Spiller R, Thompson W. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:775-85.
6. Longstreth G, Thompson W, Chey W, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
7. Heaton K, O'Donnell L. An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:28-30.
8. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):1-9.
9. Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut* 2009; 58:1571-1575.
10. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 1):S1-35.

Lecture

IL RUOLO DELL'ACQUA NELLE MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

CUOMO R.

Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

L'analisi del ruolo dell'acqua nelle malattie funzionali gastrointestinali deve considerare, tra le acque, anche quelle carbonatate. Il mercato globale delle bevande, incluse le acque carbonatate e non, è aumentato in maniera esponenziale. La conseguenza di ciò è che la gente manifesta un crescente interesse sugli effetti delle acque, sia carbonatate che non, sulla salute in generale ed in particolare sul sistema gastrointestinale.

Un primo quesito riguarda l'impatto delle acque carbonatate sulla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Nell'accezione comune vi è la convinzione che l'acqua carbonata sia controindicata nella MRGE. Uno studio dimostra che l'acqua carbonata confrontata con quella senza anidride carbonica è in grado di ridurre, immediatamente dopo la somministrazione, la pressione, la lunghezza globale e la quota di porzione addominale dello sfintere esofageo inferiore, alterando, quindi, la meccanica dello sfintere¹. Tuttavia questi autori, nel loro studio, non hanno misurato la presenza di un incremento del reflusso gastroesofageo dopo la somministrazione, per cui non rispondevano alla domanda se la presenza di anidride carbonica nella bevanda è in grado di incrementare la probabilità di reflusso. In un nostro studio, condotto su soggetti normali, abbiamo invece dimostrato che la presenza di anidride carbonica nelle bevande, in concentrazioni crescenti, non aumenta il reflusso gastroesofageo misurato con la pH-impedenzometria². A dare un contributo alla comprensione di tale questione è intervenuta anche una recente revisione della letteratura che sottolinea come le informazioni attuali, provenienti da vari studi, non supportano una correlazione tra ingestione di acque o bevande carbonatate con la MRGE. In sostanza, consumare acque o bevande carbonatate non sembra essere una causa di MRGE o di una esacerbazione della stessa malattia, per cui i consigli sulle modifiche dello stile di vita dei pazienti con tale malattia, che riguardano le bevande o l'acqua carbonata, devono essere rivalutati³.

Gli effetti delle acque carbonatate sulla dispepsia intesa come espressione di un'anomala funzione gastrointestinale oltre ad essere stati studiati nei soggetti con la malattia funzionale sono anche il frutto di osservazioni sulla funzione gastrica in soggetti normali. Si è osservato, ad esempio, che lo svuotamento gastrico non è alterato in soggetti normali che assumono 300 ml di acqua senza e con concentrazioni crescenti di anidride carbonica³. Inoltre ricerche in corso evidenziano che l'assunzione di 300 ml di una bevanda carbonata prima del pasto incrementa il volume gastrico ma non altera la sazietà e quindi l'introito globale di calorie⁴. Invece altri studi dimostrano che quantità superiori a 300 ml di bevande con elevate concentrazioni di anidride carbonica sembrano in grado di ridurre l'introito calorico⁵.

Uno studio specifico condotto su 21 pazienti dispeptici dimostra che un trattamento per 15 giorni con 1500 ml di acqua carbonata migliora gli score della dispepsia, riduce la sazietà precoce ed incrementa l'efficienza dello svuotamento colecistico⁶.

Il ruolo dell'acqua nella sindrome dell'intestino irritabile appare molto controverso e soprattutto deve tener conto delle varianti cliniche (diarroica o stiptica). Mentre sembra abbastanza razionale

per la variante stiptica seguire le indicazioni che sono formulate per la stipsi, sulla variante diarroica invece non esistono chiari studi e conseguenti indicazioni. Appare sicuramente interessante un recente lavoro che ha testato il ruolo della temperatura dell'acqua nel determinare una differenza di accettabilità dell'esame coloscopico in pazienti anche con sindrome dell'intestino irritabile⁷. In questo studio gli autori dimostrano che la somministrazione di acqua calda, dopo la pulizia intestinale e circa 30-60 minuti prima della coloscopia, è in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa sia durante l'avanzamento del coloscopio che durante la retrazione. Nella stipsi invece la questione è stata molto studiata. Una delle conclusioni più convincenti di vari studi è che sia maggiormente determinante, nei soggetti sani, la ipoidratazione nel determinare la stipsi⁸ piuttosto che la iperidratazione nel determinare un incremento dell'output fecale⁹. Inoltre la riduzione dell'introito di liquidi sembra essere un fattore determinante nell'indurre la stipsi nell'anziano¹⁰. Da un punto di vista terapeutico, l'incremento dell'introito di acqua, associato ad una dieta con elevato contenuto di fibre, sembra essere un importante provvedimento terapeutico perché aumenta la frequenza di defecazione e riduce l'uso di lassativi¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamoui N, Lord RV, Hagen JA, Theisen J, Demeester TR, Crookes PF. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 870-7.
2. Cuomo R, Savarese MF, Sarnelli G, et al. Sweetened carbonated drinks do not alter upper digestive tract physiology in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:780-9.
3. Johnson T, Gerson L, Hershovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:607-14.
4. Savarese MF, Nicolai E, Aragri A, et al. Does the preload of a Non-Caloric Carbonated Beverage, during a standardized solid and liquid meal, affect gastric volume and Energy intake in healthy subjects. *AGA New Orleans* 2010.
5. Moorhead SA, Livingstone MB, Dunne A, Welch RW. The level of carbonation of a sugar-sweetened beverage preload affects satiety and short-term energy and food intakes. *Br J Nutr* 2008;99:1362-9.
6. Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G, et al. Effects of carbonated water on functional dyspepsia and constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:991-9.
7. Lee H, Kim JJ, Min BH, et al. Effectiveness of warm water consumption to reduce patient discomfort during colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2935-41.
8. Klauser AG, Beck A, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Low fluid intake lowers stool output in healthy male volunteers. *Z Gastroenterol* 1990;28:606-9.
9. Chung BD, Parekh U, Sellin JH. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:29-32.
10. Robson KM, Kiely DK, Lembo T. Development of Constipation in Nursing Home Residents. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 940-943.
11. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:727-32. ■

DIARREA FUNZIONALE: ALGORITMO DIAGNOSTICO

GASBARRINI A., CAMPANALE MC.

Patologia Speciale Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Storicamente la pratica medica si è basata sull'assunto dell'esistenza di una relazione lineare e causale tra malattia e lesioni di un organo. In realtà, spesso in medicina non si riesce a stabilire una relazione diretta di causa-effetto che possa spiegare i sintomi. Tali disturbi per anni sono rientrati in una cascata di ragionamento "ad esclusione" che conduceva ad una generica e poco definita diagnosi di "disturbo funzionale".

Le malattie funzionali gastrointestinali sono dal punto di vista fisiopatologico poco delinquate e multi-eziologiche, tuttavia rappresentano un'entità clinica reale con un corredo sintomatologico che seppur poco specifico, è ben definito e classificato. Sebbene la Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) e la Dispepsia Funzionale siano i quadri clinici più frequenti, la Diarrea Funzionale (DF) rappresenta una condizione molto invalidante sulla qualità della vita.

I criteri di Roma III, evoluzione dei criteri di Roma II del 1999, sono attualmente una classificazione sintomatologica di tali disturbi, ma, seppur molto utilizzati nella ricerca scientifica, risultano poco pratici nella pratica clinica quotidiana. Pertanto, lo sviluppo di chiare e immediate flow-chart, algoritmi diagnostici per ogni tipo di disturbo, può rappresentare un utile strumento pratico finalizzato ad una diagnosi "certa" e non superficiale e approssimativa.

La DF è per definizione una emissione di feci molli o acquose in almeno il 75% delle evacuazioni in assenza di dolore addominale¹: dunque il sintomo come definizione. Da ciò si evince come il primo punto dell'algoritmo diagnostico sia già un momento cruciale nella pratica clinica: protagonista è dunque la descrizione del sintomo, ma soprattutto l'interpretazione del medico. La presenza di dolore addominale, infatti, porta all'esclusione della diagnosi di DF e in tal caso si entra nell'ambito dell'algoritmo diagnostico del dolore addominale con alterazione dell'alvo (IBS).

La flow-chart segue per definizione un ordine cronologico, sottoforma di un linguaggio "binario", "si-no", che seppur di immediata interpretazione necessita sempre della contestualizzazione caso per caso. Se si osserva dunque l'algoritmo, la presenza del "sintomo-guida-definizione" conduce al momento del primo screening, volto a individuare possibili cause dietetiche, farmacologiche, anamnestiche (pregresse infezioni, viaggi) che possano collegare al quadro sintomatologico: naturalmente fondamentale è l'esame fisico integrato con una storia familiare dettagliata, volto ad individuare le cosiddette "red flags"², cioè quei sintomi di allarme che quando presenti conducono ad un approfondimento diagnostico-strumentale guidato dal sospetto clinico. In presenza di masse addominali, anemia o sangue nelle feci si deve escludere un quadro di malattia infiammatoria intestinale o una patologia neoplastica, mentre la presenza di una perdita di peso, edema periferico o altri sintomi di malassorbimento deve portare all'esclusione di patologie responsabili di malassorbimento quali celiachia, SIBO, quadri di disfunzione delle vie biliari, della tiroi-

de o altra origine ormonale.

Nell'algoritmo vengono presentati gli esami strumentali e di laboratorio che dovrebbero essere eseguiti per condurre ad una diagnosi differenziale: bisogna tuttavia tener presente che accanto ad esami di routine, vi sono anche test specifici e non standardizzati in tutti i centri, talora non a disposizione del medico curante. Si evince inoltre che non vengono presi in considerazione eventuali cause allergiche (allergia sistemica al nichel o ad alimenti) o malassorbimenti selettivi

(malassorbimento di lattosio)^{3,4}, condizioni legate ad una iperacidità gastrica o disfunzioni pancreatiche. Pertanto, l'algoritmo "guida" alla diagnosi, ma certamente è necessario escludere condizioni organiche, seppur rare e poco frequenti, che si avvalgono tuttavia di una terapia specifica.

Continuando nella cascata diagnostica ragionata, l'assenza di "red flags" porta comunque il medico a sottoporre il paziente a test di screening "convenzionali" per escludere cause organiche della diarrea: esame emocromocitometrico, test autoanticorpale per la celiachia, elettroliti, analisi microbiologica delle feci, colonscopia. Anche in questo punto dell'algoritmo, la divisione binaria "si-no" si basa sulla presenza o assenza di alterazioni: la presenza di uno o più segni di allarme conduce ad un approfondimento guidato dalla storia clinica del paziente.

La diagnosi "provvisoria" di DF è dunque stata fatta in assenza di alterazioni: la conferma diagnostica è data da un miglioramento dei sintomi dopo un periodo di terapia dietetica e farmacologica di supporto.

Aspetto, spesso sottovalutato, è la comunicazione con il paziente che dovrebbe essere informato della diagnosi e del tipo di sindrome da cui è affetto prima di iniziare il trattamento farmacodietetico: studi recenti hanno infatti dimostrato nel follow-up di questi pazienti una differente risoluzione della sintomatologia tra quelli consapevoli della diagnosi e coloro ai quali questa non era stata comunicata in modo chiaro⁵.

È ormai accettato che i disturbi funzionali gastrointestinali derivano da una complessa interazione di fattori biologici, fisiologici e sociali. I disturbi psico-sociali (traumi infantili, stress lavorativi, depressione) possono modificare l'outcome di tali condizioni⁶. Attualmente i criteri psicologici non fanno parte dei criteri basati sui sintomi e non sono specifici per disturbi funzionali, per tal motivo non inseriti nell'algoritmo diagnostico. Alcuni studi⁷ suggeriscono tuttavia un inquadramento psicosociale di tali pazienti attraverso la valutazione dell'ansia e del grado di somatizzazione, tramite l'utilizzo di questionari validati. La *Rome Foundation* ha proposto il "*Rome III Psychosocial alarm Questionnaire*" per individuare quei pazienti con disturbi funzionali che possano beneficiare di un supporto da parte di psicologi o psichiatri⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;131:688.
2. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome mechanisms and practical management. *Gut* 2008; 57:1743.

Lettere

3. Zhao J, Fox M, Cong Y, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:892-900.
4. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Adverse reactions to food: allergies and intolerances. *Dig Dis* 2008;26:96-103.
5. Collins J, Farrall E, Turnbull DA, Hetzel DJ, Holtmann G, Andrews JM. Do we know what patients want? The doctor-patient communication gap in functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1252-4.
6. Drossmann DA. Introduction: the Rome Foundation and Rome III. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:783-6.
7. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-58.
8. Appendix A. Rome III Psychosocial alarm Questionnaire. *World J Gastroenterol* 2010.



ALIMENTI FUNZIONALI SUGGERIMENTI O EVIDENZE?

PACE F.

UOC Gastroenterologia, Ospedale "Bolognini", Seriate (BG)
e Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco"
Università di Milano

Non esiste una definizione univoca e universalmente accettata di alimenti funzionali (AF), essendo la categoria AF piuttosto un concetto teorico che un preciso raggruppamento di prodotti alimentari. Con l'eccezione del Giappone, che ha creato la categoria dei FOSHU (Foods for specific health use), non esiste alcuna definizione "legale" degli AF. Esistono viceversa varie "working definitions", come quella proposta dal Gruppo Europeo FUFOSSE (European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe) ¹, il cui obiettivo è quello di stabilire un approccio scientifico agli AF: secondo tale definizione, un cibo può essere definito come funzionale se in grado di determinare effetti benefici su una o più funzioni dell'organismo, oltre ovviamente al suo effetto puramente nutrizionale, e quindi contribuire a migliorare lo stato di salute o di benessere e/o una riduzione del rischio di ammalarsi. Le fonti da cui provengono gli AF sono sia vegetali (es. pomodori, broccoli, cereali, aglio, soia, cioccolata, the) che animali (tonno, salmone, pesce azzurro). I componenti ritenuti funzionalmente attivi sono ovviamente anch'essi molteplici (es: lycopene nel pomodoro; inulina nei cereali; flavonoidi nel cioccolato o nel the; isoflavoni nella soia; sulfurofani nei broccoli e altri composti sulfurici nell'aglio; acidi omega-3 nel tonno, nel salmone e nel pesce azzurro). Esistono peraltro differenze nella definizione delle varie Autorità Regolatorie, con variazioni anche rilevanti se si confrontano ad es. i testi della FDA, quelli della European Food Safety Authority, e così via ². Un AF comunque è essenzialmente un alimento e deve dimostrare il proprio effetto in quantità normalmente presenti nella dieta: non si tratta cioè di pillole o capsule, ma di elementi di un normale pattern alimentare. In analogia ai farmaci, si riconoscono AF generici, rappresentati da prodotti naturali e non modificati, e AF specifici ("branded"), costituiti da alimenti in cui un determinato componente sia stato, mediante processi tecnologici o biotecnologici, inserito, rimosso, modificato o ne sia stata modificata la biodisponibilità, o un insieme di tutti i precedenti. Infine, un AF può essere tale per l'intera popolazione o solo per un suo sottogruppo, definito in base all'età o alla costituzione genetica.

Esistono quindi differenze concettuali rilevanti (sulle quali in questa sede non si entra nel merito) tra Alimento Funzionale, Supplemento Dietetico, Nutraceutico, Fitochimico e Sostanza generalmente riconosciuta come sicura (GRAS). Il settore commerciale relativo agli AF, solo negli USA, produce un volume di affari annuale stimato tra i 20 e i 70 miliardi di dollari (per confronto si consideri che gli alimenti "biologici" valgono circa 6 miliardi di dollari e l'intero comparto alimentare circa 500) ³.

Come si può provare che un AF comporti benefici diretti o riduzioni del rischio di ammalarsi? In effetti, così come per la definizione, esistono differenze tra le varie nazioni anche per quanto riguarda la metodologia di approvazione del "claim" (richiesta di approvazione di inserimento nella lista approvata dall'Autorità

Regolatoria Nazionale). Gli USA, ad esempio, mediante un atto legislativo definito NLEA (Nutrition Labeling and Education Act) del 1993 hanno approvato inizialmente 7 "claims", poi allargati ad 11 nel 1999 ⁴, riguardanti i seguenti campi:

1. Calcio e osteoporosi
2. Sodio e ipertensione
3. Grassi alimentari e cancro
4. Grassi alimentari saturi e colesterolo e rischio di coronaropatia
5. Frutta, vegetali e cancro
6. Folati e alterazioni del tubo neurale
7. Zuccheri alimentari e carie dentale
8. Fibre alimentari e cancro
9. Frutta, vegetali e cereali e rischio di coronaropatia
10. Fibre alimentari, in particolare solubili, e rischio di coronaropatia
11. Proteine della soia e rischio di coronaropatia.

Per le richieste successive al 2003, l'FDA fornisce 4 livelli di evidenza per gli "health claims", che vanno dal grado A (evidenza molto robusta) al grado D (evidenza insufficiente).

L'Unione Europea, dal canto suo, ha promulgato una importante normativa relativa agli AF nel 2007 ⁵, il cui arco temporale di realizzazione è ancora incompiuto (scadenza fine 2010), detta PASSCLAIM (The Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods). Attraverso tale iniziativa, che ha coinvolto oltre 160 scienziati e ricercatori provenienti dall'Università, dall'Industria o dal Regolatorio, la UE sta definendo la propria lista di claims ⁶, con una metodica di revisione scientifica della letteratura evidence-based ⁷.

In considerazione della notevole varietà di tipologia di AF non è semplice riassumere l'utilità dell'uso degli AF in Gastroenterologia e in particolare nell'ambito della cura (e ancor meno della prevenzione) dei Disturbi Funzionali Digestivi. Le aree contigue a tale ambito, riviste dalla Iniziativa PASSCLAIM, riguardano la prevenzione del cancro del colon-retto, la prevenzione/cura dell'obesità e la fisiologia dell'intestino/immunità, aree per le quali rimandiamo al documento ufficiale ⁸ e alla Tabella 1. In questa area, gli AF proposti sono i probiotici e le fibre alimentari, per i quali sono presenti contributi specifici in questo Congresso.

TABELLA 1 - Possibili modulazioni di funzioni legate alla fisiologia intestinale ad opera di componenti alimentari con relativi marker

Funzioni intestinali	Marker	Alimenti candidati
Funzione intestinale ottimale e formazione delle feci	Consistenza delle feci Peso delle feci Frequenza dell'alvo Tempo di transito	Carboidrati non digeribili Probiotici Prebiotici Simbiotici
Composizione flora del colon	Composizione Attività enzimatiche/metaboliche	Probiotici Prebiotici Simbiotici
Controllo del GALT	Secrezione IgA Citochine	Probiotici Prebiotici Simbiotici
Controllo dei prodotti di fermentazione	Acidi grassi a catena corta	Prebiotici Simbiotici

(modificato da 1)

Letture

In conclusione, pochi temi della medicina contemporanea, come gli alimenti funzionali, presentano una così grande disparità tra la mole di informazione disponibile (prevalentemente non scientifica) e l'incertezza sulla reale utilità per la salute. È stato rilevato come essi in effetti rappresentino una sfida a due livelli: quello della comunicazione e quello della scienza⁹. Anche restringendo il campo ai soli probiotici e alle fibre alimentari, il volume di informazione è enorme e l'evidenza di reali benefici modesta. Il processo di verifica del fondamento di utilità (definizione di *health claim*) parte con studi di assorbimento e biodisponibilità, per stimare l'esposizione ai componenti degli AF, e prosegue con studi, possibilmente prospettici, per valutare benefici e rischi, e alla fine definire il rapporto beneficio/costi utilizzando misure di outcome dirette o biomarkers surrogati di outcome. Purtroppo le prime richiedono tempi di valutazione molto prolungati e le seconde sono al momento incompletamente definite o non validate e pertanto non è possibile concludere in modo definitivo circa il valore reale degli AF.

BIBLIOGRAFIA

1. Anonymous. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe Consensus Document British Journal of Nutrition 1999;81:S1–S27.
2. Jew S, Vanstone CA, Antoine J-M, Jones PJH. Generic and Product-Specific Health Claim Processes for Functional Foods across Global Jurisdictions. Journal of Nutrition 2008;138:1228S–1236S.
3. Institute of Food Technologists. Functional food: opportunities and challenges. Expert Report. Institute of Food Technologists, Chicago, Ill (2005).
4. Hasler CM. Health claims in the United States: An aid to the public or a source of confusion? Journal of Nutrition 2008;138:1216S–20S.
5. Corrigendum to Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Official Journal of the European Union 2007;1–16. <http://eur-lex.europa.eu>
6. Asp N-G, Bryngelsson S. Health Claims in Europe: New Legislation and PASSCLAIM for Substantiation. Journal of Nutrition 2008; 138: 1210S–1215S.
7. Aggett PJ, Antoine JM, Asp N-G, et al. PASSCLAIM Process for the assessment of scientific support for claims on foods. Consensus on criteria. Eur J Nutr 2005;44 Suppl 1:I/1–I/30.
8. Asp N-G, Cummings JH, Howlett J, et al. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods. Phase 2: Preparing the way. Eur J Nutr 2004;43:Suppl 2:II/1–II/183.
9. Dwyer JT. Do Functional Components in Foods Have A Role in Helping to Solve Current Health Issues? Journal of Nutrition 2007;137: 2489S–2492S.



FIBRE E LAVAGGI INTESTINALI PER LA STIPSI: DUE TRATTAMENTI FISIOPATOLOGICAMENTE OPPOSTI O AMMISSIBILI E POTENZIALMENTE SINERGICI?

BAZZOCCHI G.

Diagnostica e Riabilitazione dei Disordini Viscerali e delle Funzioni Autonome

Montecatone Rehabilitation Institute - Università di Bologna

La stipsi è un sintomo con il quale il paziente denuncia una insoddisfazione per la propria evacuazione. Essa costituisce uno spettro estremamente variegato di condizioni cliniche, ad un estremo del quale vi sono i casi in cui l'evacuazione è rara, ma conseguente ad una percezione spontanea dello stimolo e non gravata da difficoltà espulsive. All'estremo opposto vi sono quei casi in cui il segnale di bisogno è presente, ma la defecazione risulta difficoltosa, ostacolata, a volte impossibile nonostante gli strenui tentativi adottati dal paziente, con sensazione residua di incompletezza. Tra questi due estremi, vi sono tutte le combinazioni sintomatologiche possibili, così come ben definite dai Criteri Diagnostici di Roma III. Sul piano fisiopatologico tutti questi sintomi sono ascrivibili a due condizioni che pure possono coesistere ed influenzarsi a vicenda: un difetto/disregolazione della motilità del colon ed una inefficienza del meccanismo di svuotamento rettale. Entrambe sono in grado di rallentare, anche se con meccanismi diversi, il transito del contenuto attraverso il colon; si deve sempre rimarcare al proposito che un transito lento non è condizione indispensabile perché sia posta la diagnosi di stipsi.

È opinione ancora radicata che le feci rappresentino, da una parte, gli "scarti" dei processi digestivi, i residui di quel che si mangia, dall'altra "prodotti tossici" generati dal "metabolismo", per cui assolutamente da eliminare. Vi è quindi un rapporto diretto tra "introdurre cibo" e la necessità ineludibile di "evacuare": molti pazienti stitici dicono "dove metto quello che mangio, se non vado in bagno?" e la loro percezione di malattia è che vi sia una sproporzione tra il cibo introdotto e il volume delle feci prodotte. In realtà le cose non stanno così: se consideriamo il peso delle feci, esclusa ovviamente l'acqua in esse contenuta, questo è per l'80% rappresentato da microorganismi, da batteri vivi, prodotto del continuo sviluppo del microbiota intestinale. Il contenuto del colon umano infatti è un ecosistema in cui si ritrova la massima concentrazione di batteri di tutto il pianeta Terra. All'interno del tubo digerente alberga circa 1,5 kg di batteri che si moltiplicano continuamente e che sono fondamentali per la sua regolazione e il suo funzionamento¹. Esiste una precisa correlazione tra consistenza delle feci e tempo di transito oro-anoale: feci scarse e dure, "caprine" (di Tipo 1 secondo la *Bristol Stool Form Scale*) sono associate ad un transito intestinale lento. Questo dato è sempre stato interpretato nel senso che un difetto di propulsione induceva modificazioni (disidratazione, frammentazione) del contenuto fecale. Sulla base di quanto oggi sappiamo, si può speculare che la correlazione tra transito e forma/volume delle feci può essere valida anche al contrario: alterazioni in senso quantitativo e qualitativo della flora batterica che impediscono la

formazione di un contenuto fecale normale per consistenza e volume possono causare conseguenze sull'attività motoria del colon, innescando così un circolo vizioso che altera sempre di più i processi di "produzione" delle feci ed il loro trasporto.

In una persona sana che segue una alimentazione equilibrata e proporzionata, l'unica componente del cibo che giunge inalterata nel colon, senza essere digerita ed assorbita, è costituita dalle fibre alimentari e dai prebiotici. Si tratta di polisaccaridi le prime, oligosaccaridi i secondi, presenti nei vegetali, per la cui digestione non possediamo gli enzimi e che di conseguenza non possono essere assorbiti: quanti sono stati ingeriti tanti raggiungono l'intestino crasso, dove costituiscono il principale substrato per la crescita della flora batterica residente. La ben documentata azione delle fibre per combattere la stitichezza non è quindi dovuta ad un effetto osmotico, di aumento del volume fecale per richiamo di acqua, ma al fatto che la loro costante assunzione permette una crescita equilibrata della microflora e quindi una produzione di feci adeguata ad un corretto trasporto nel colon. Le fibre da sole non hanno alcuna possibilità di risolvere una stipsi in quei casi in cui vi siano profondi squilibri della microflora, con "scomparsa" delle specie capaci di utilizzarle. Potrebbe essere questa la spiegazione di quei casi in cui l'assunzione di fibra risulta controproducente e fastidiosa. In particolare poi se la supplementazione avviene con fibre non solubili. Normalmente bisognerebbe introdurre circa 16 g di fibra al giorno, che corrispondono più o meno a 300 g di crusca, difficili da assumere costantemente con la nostra alimentazione. L'industria ci fornisce ottimi prodotti in cui la fibra è raffinata, concentrata e solubile, o a base di prebiotici. A fibre e prebiotici si associano in alcuni prodotti i probiotici, ossia i batteri stessi, perché, come già ricordato, spesso le fibre da sole non sono efficaci se prima non si sono ottenuti una ripopolazione ed un recupero della flora batterica esistente. Questi prodotti sono definiti "simbiotici" e costituiscono il più moderno e razionale approccio al trattamento della stipsi che si prefigge di agire non tanto direttamente sulla parete intestinale, come fanno i lassativi da contatto ed i procinetici, ma nel lume, influenzando le caratteristiche chimico-fisiche e biologiche del contenuto. Nello stesso senso vanno anche altri due prodotti, il lattulosio ed il Polietilenglicole, dei quattro che hanno evidenze di livello 1 e 2 nella terapia della stipsi².

È ben noto come nell'antichità la medicina facesse ricorso a clismi, perette e rettoclismi per "liberare" l'organismo da "umori" e "veleni" nella convinzione che questi originassero dall'intestino e fossero alla base di molte malattie degli altri apparati. L'idea che sostanze tossiche prodotte da cibo mal digerito possano passare dal lume intestinale al sangue e quindi causare disturbi anche ad organi distanti, è riportata da un papiro egiziano del XVI° secolo a.C. Profondamente convinto di questa teoria, cioè che il ristagno dei contenuti del grosso intestino favorisse l'assorbimento di "tossici" alla base di molti disturbi cronici, un chirurgo inglese, Sir William Arbuthnot Lane, agli inizi del '900 eseguiva estese colectomie in pazienti affetti dai più svariati disturbi, come artrite, ipertensione e patologie cutanee. Negli stessi anni, un articolo pubblicato sul *British Medical Journal* concludeva che, in conseguenza di una stasi fecale, gli equilibri della flora batterica residente nel colon venivano alterati per la crescita di ceppi anaerobi o coliformi, capaci di produrre "tossine" con effetti sistemici³. Il

Lecture

concetto di "autointossicazione" come causa di malattia fu poi abbandonato, per il fiorire della moderna ricerca medica che non ha mai fornito prove a sostegno di questa teoria, anzi, vi è stato un vero e proprio contrasto degli ambienti scientifici nei suoi confronti. Nel 1997, la "irrigazione del colon" e la "teoria della autointossicazione" venivano definite "un trionfo dell'ignoranza sulla scienza" e coloro che la praticavano dei ciarlatani che, con false ed obsolete credenze, mascheravano interessi di lucro⁴.

Nonostante le stroncature da parte della comunità scientifica, la pratica del lavaggio del colon è rimasta molto radicata, e l'uso di molteplici apparecchi, dalla semplice rettoclisi per caduta, ai complessi (e costosi) macchinari per la idrocolonerapia ha continuato ad essere molto accettato, diremmo di più, richiesto e ricercato, da tantissimi pazienti e praticato da numerosi medici. Attualmente si è diffusa una cultura del "pulito dentro, bello fuori" che vede convinti sostenitori nel mondo della moda, del jet-set internazionale, del mondo imprenditoriale e così via. Sono proliferati centri che offrono tecniche di lavaggio del colon sia per motivi estetici sia per raggiungere sensazioni di benessere, al pari dei più svariati tipi di massaggi, bagni, saune, cure termali. Richiede questa pratica certamente chi crede che "faccia bene" *tout court*, ma anche tantissimi pazienti con una sintomatologia inquadrabile in uno o più disordini funzionali intestinali, secondo i Criteri Diagnostici di Roma III.

Il fenomeno è di così vaste proporzioni che non può prescindere da una indubbia soddisfazione delle persone che ricorrono a queste procedure di "lavaggio intestinale": non può essere cioè solo frutto di campagne di disinformazione sostenute da interessi speculativi e di un passa-parola basato sull'ignoranza. Se non altro, in virtù di questa considerazione, l'idea che si tratti di procedure inutili se non addirittura controproducenti e dannose dovrebbe essere rivista. In più sono comparsi alcuni studi controllati che comparano l'effetto di tecniche di irrigazione e lavaggio con i tradizionali approcci al trattamento, in particolare, di stipsi ed incontinenza fecale, riscontrando maggiori benefici sia in termini di sintomi che di Qualità di Vita per le prime⁵. Si tratta di studi che hanno impiegato metodi di irrigazione diversi e certamente non hanno un disegno sperimentale "irreprensibile", ma non vi è dubbio che riportano dati sufficienti per sostenere, come fa un recentissimo lavoro olandese, che l'irrigazione del colon è un trattamento efficace per i disordini intrattabili della defecazione⁶. Altre osservazioni sembrano supportare il fatto che esistano meccanismi che ricordano quelli della "autointossicazione". In uno studio su 57 pazienti con stipsi severa è stata riscontrata una condizione di attivazione immunitaria, rilevata da numerosi indicatori, che regrediva dopo una vigorosa toilette intestinale con lassativi. Gli Autori concludevano che la stipsi è associata ad impressionanti variazioni della flora batterica intestinale, alterazioni della permeabilità intestinale e da una risposta immunitaria sistemica⁷. Alla base dello stato settico che così frequentemente interessa pazienti nelle Terapie Intensive, dal primo gradino di SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) all'ultimo, costituito dall'inesorabile MOF (*Multiple Organ Failure*), si ritiene che vi sia un profondo squilibrio della flora batterica intestinale e quindi una translocazione di alcuni ceppi attraverso una mucosa caratterizzata da una alterata permeabilità⁸. Coprostasi, *overgrowth* batterico, alterata permeabilità intestinale, translocazione e assor-

bimento di sostanze derivanti da processi digestivi inefficienti o dal metabolismo della stessa flora alterata, costituiscono uno scenario che a questo punto è supportato da serie evidenze scientifiche. Un argomento fortemente a sfavore di un razionale per il lavaggio intestinale è sempre stato che si tratta di una procedura che va esattamente in senso opposto a quello dell'effetto di una terapia indiscutibilmente efficace come è quella con fibra alimentare e/o prebiotici e probiotici: da una parte si agisce per "svuotare" il colon dal suo contenuto, dall'altra invece si supplementa la dieta con preparazioni che hanno, in ultima analisi, l'effetto di stimolare la "produzione" di un adeguato contenuto colico ed aumentare il volume fecale, come prima detto.

In un recente lavoro, abbiamo dimostrato che l'uso frequente e regolare di una nuova procedura di irrigazione retrograda del colon migliora significativamente gli score per la stipsi e l'incontinenza e la QoL in un gruppo di pazienti affetti da "intestino neurogeno" da lesione midollare⁹. Costoro utilizzano ormai da alcuni anni questa tecnica, chi a giorni alterni e chi ogni 3 giorni al massimo. Abbiamo constatato che il loro output fecale è assolutamente normale in termini di volume e consistenza: ciò contrasta con la convinzione che il lavaggio interferisca con i processi di sviluppo di una normale flora intestinale, principale componente delle feci, e che esso obblighi il paziente a ricorrervi sempre di più, proprio perché mette in crisi la possibilità di mantenere un ambiente intraluminale idoneo alla formazione ed al trasporto delle feci stesse. Non è raro, al contrario, constatare che, anche dopo una sola seduta di idrocolonerapia, il paziente inizia a migliorare e quindi ad ottenere una evacuazione soddisfacente sia in termini di ritmo che di completezza. Ciò può essere dovuto al dato che in seguito al trattamento il paziente sembra tollerare meglio la terapia con fibra, simbiotici e/o macrogol che prima, invece, procurava discomfort addominale e veniva quindi assunta irregolarmente.

La distensione meccanica delle pareti del colon costituisce infine un meccanismo idoneo ad indurre le cosiddette *High Amplitude Propagating Contractions*, unico pattern motorio del colon capace di un efficace trasporto dei contenuti endoluminali in senso aborale. Le moderne tecniche di irrigazione retrograda del colon permettono di raggiungere anche i segmenti più prossimali del viscere con volumi di acqua sufficienti per determinarne la distensione, per cui l'evacuazione che ne segue non sarebbe solo conseguenza dell'azione dell'acqua di per sé, ma anche di una motilità propulsiva indotta. Certo è, che anche il contenuto del colon ascendente viene evacuato: studi che valutano il transito di marcatori radioopachi prima e dopo una seduta di irrigazione lo dimostrano¹⁰.

In conclusione, ci sembra che vi siano sufficienti evidenze per rivedere la posizione di totale chiusura della comunità scientifica su queste metodiche: è necessario condurre studi rigorosi sulla loro efficacia a breve e lungo termine e sui meccanismi d'azione eventualmente coinvolti in quelle patologie che mostrassero un significativo beneficio. Ancora una volta si potrebbe riscontrare che l'evoluzione della scienza non va d'accordo con pregiudizi e "sentenze" definitive ed inappellabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Bengmark S. Probiotics and Prebiotics in prevention and treatment of gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Intl* 1998; 11 (Suppl 1): 4-7.
2. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-71.
3. Ledingham JG. The bacteriologic evidence of intestinal intoxication. *Br Med J* 1913;1:821-3.
4. Ernst E. Colonic irrigation and the theory of autointoxication: a triumph of ignorance over science. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:196-8.
5. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DDE et al . Long-term follow up of retrograde colonic irrigation for defaecation disturbances. *Colorectal Disease* 2004;7:65-9.
6. Koch SMP, Melenhorst J, van Gemert WG, Baeten CGMI. Prospective study of colonic irrigation for the treatment of defaecation disorders. *Br J Surg* 2008;95:1273-9.
7. Khalif IL, Quigley EMM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liv Dis* 2005; 37:838-849.
8. Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:449-53.
9. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M et al. Treatment of fecal incontinence and constipation in patients with spinal cord injury: a prospective, randomized, controlled, multicenter trial of transanal irrigation vs conservative bowel management. *Gastroenterology* 2006;131:738-47.
10. Bazzocchi G, Poletti E, Pillastrini P, Menarini M. Colonic emptying after a new transanal irrigation system in patients with spinal cord injury. *Journal Spinal Cord Med* 2006;29:255.



Lecture

DIETA, ALIMENTI FUNZIONALI E PROBIOTICI NELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

CORAZZIARI E.S.

Gastroenterologia A, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza", Università di Roma

La dieta, e alcuni alimenti in particolare, viene molto spesso considerata la principale causa dei disturbi addominali dai pazienti con malattie funzionali gastrointestinali. Per tale motivo, essi si sottopongono frequentemente ad esami di non provata validità diagnostica, per l'identificazione di una ipotetica intolleranza alimentare, e a diete restrittive. Non vi è tuttavia evidenza scientifica, tranne per alcuni zuccheri, quali il lattosio e il fruttosio, ed il glutine, di intolleranze alimentari per gli alimenti in genere. Nel nostro centro abbiamo condotto uno studio prospettico su 56 pazienti affetti da Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII) per stabilire se gli alimenti siano causa dei disturbi addominali. I pazienti con diagnosi di SII hanno riportato per quindici giorni consecutivi su un diario prestampato ogni cibo ingerito, l'orario di assunzione e la comparsa di disturbi addominali, in particolare il dolore e la distensione addominale. Dalla analisi dei dati è emerso che 12 pazienti riferivano di non tollerare alcuni alimenti: di questi, solo 4 hanno avuto disturbi dopo l'assunzione dello stesso alimento, di solito contenente lattosio, mentre la totalità dei pazienti ha riportato la comparsa di almeno un disturbo addominale dopo ogni pasto e circa tre quarti dei pazienti dopo il 25% dei pasti assunti nei quindici giorni, indipendentemente dal tipo di alimento ingerito.

Nell'arco della giornata, gli episodi di dolore erano più frequenti dopo colazione e si riducevano dopo pasto e ancora di più, e significativamente, dopo cena. Al contrario, gli episodi di distensione addominale avvenivano maggiormente dopo cena e con minore frequenza dopo pasto e colazione. Queste osservazioni sembrano quindi indicare che nella maggioranza dei pazienti con SII è l'assunzione del cibo che stimola la comparsa dei sintomi addominali, mentre il ruolo della risposta allergica o dell'intolleranza, quasi sempre per alcuni zuccheri, sembra limitato ad alcuni individui. Quali potrebbero essere i meccanismi che inducono l'insorgenza di sintomi postprandiali nella maggior parte dei pazienti con SII? Si può ipotizzare un'alterata risposta fisiologica o una ipersensibilità viscerale, fattori che in effetti sono stati dimostrati in questa categoria di pazienti, ovvero un'alterazione del contenuto intestinale. In verità, tranne i casi di accertata intolleranza ed allergia non è chiarito se e come i componenti della dieta causino i disturbi addominali. Per mancanza di certezze non esistono indicazioni dietetiche basate sull'evidenza per i pazienti con SII.

Gli alimenti che possono svolgere azioni benefiche sulla salute, indipendentemente dal loro valore nutrizionale, vengono denominati Alimenti Funzionali. Quelli di tipo A migliorano una funzione, ad esempio il caffè la capacità cognitiva; quelli di tipo B riducono il rischio di malattia, ad esempio i pomodori riducono quello di tumori per il loro contenuto di licopeni. Alcuni yogurt, per il loro specifico contenuto di probiotici, intervengono nel diminuire il tasso di colesterolo o aumentare le difese immunitarie, riducendo il rischio di infezioni respiratorie.

I probiotici sono sostanze che hanno dimostrato di avere effetti benefici sui disturbi intestinali nei pazienti con SII. Sono tutti a base di ceppi batterici, tranne uno a base di lieviti. Non tutti i probiotici peraltro sono efficaci e quelli efficaci hanno azioni su disturbi differenti. Così sono efficaci sul dolore, il gonfiore e l'alvo diarroico i ceppi batterici: *Lactobacillus GG*, VSL#3, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei* e il lievito *Saccharomyces Boulardii*. Sulla stipsi e il gonfiore sono efficaci *Bifidobacterium Lactis Animalis* e il *Lactobacillus Casei Shirota*.

BIBLIOGRAFIA

1. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:104.
2. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:S1-S35.
3. Carboni S, Cantarini R, Badiali D, Pallotta N, Corazziari E. Abdominal pain and bloating differ in relation to eating and defecation in IBS patients. *Gastroenterology* 2007;132:4 Suppl 2.
4. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-184.
5. Guillemard F, Tondou F, Lacoïn F, Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the prebiotic Lactobacillus casei DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:58-68.
6. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
7. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 2009;19:84-90.
8. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 17:2650-2661.

EVIDENCE FOR PROBIOTICS USE IN IBD

RIZZELLO F., CAMPIERI M., GIONCHETTI P.

Department of Clinical Medicine, University of Bologna
Bologna, Italy

Introduction

The rationale for using probiotics in IBD is based on convincing evidence that implicates intestinal bacteria in the pathogenesis of the disease. The distal ileum and the colon are the areas with the highest bacterial concentrations and represent the sites of inflammation in IBD. Similarly, pouchitis, the nonspecific inflammation of the ileal reservoir after ileo-anal anastomosis, appears to be associated with bacterial overgrowth and dysbiosis. Enteric bacteria and their products have been found within the inflamed mucosa of patients with Crohn's disease (CD) ¹.

There is evidence of a loss of immunological tolerance to commensal bacteria in patients with IBD ^{2,3}. Patients with CD consistently respond to diversion of fecal stream, with immediate recurrence of inflammation after restoration of intestinal continuity or infusion of luminal content into the bypassed ileum ^{4,5}. Furthermore, pouchitis does not occur prior to closure of the ileostomy.

The composition of the enteric flora is altered in patients with IBD. Increased numbers of aggressive bacteria, such as *Bacteroides*, adherent/invasive *Escherichia coli*, and enterococci, and decreased numbers of protective lactobacilli and bifidobacteria have been observed ⁶. The most compelling evidence that intestinal bacteria play a role in IBD is derived from animal models. Despite great diversity in genetic defects and immunopathology, a consistent feature of many transgenic and knockout mutant murine models of colitis is that the presence of normal enteric flora is required for full expression of inflammation ⁷.

All of these observations suggest that IBD may be prevented or treated by the manipulation of intestinal microflora, and increasing evidence supports a therapeutic role for probiotics and prebiotics in IBD ⁸.

Probiotics

The potential benefit of probiotics in health maintenance and disease prevention has long been acknowledged. At the turn of the last century, the Russian Nobel Prize winner Elie Metchnikoff suggested that high concentrations of lactobacilli in the intestinal flora were important for health and longevity in humans ⁹. Probiotics are defined as "living organisms, which upon ingestion in certain numbers, exert health benefits beyond inherent basic nutrition" ¹⁰.

The bacteria most commonly associated with probiotic activity are lactobacilli, bifidobacteria, and streptococci, but other, non-pathogenic bacteria (e.g. some strains of *E. coli*) and nonbacterial organisms (e.g. the yeast *Saccharomyces boulardii*) have been used. In order to be clinically useful, probiotic strains must be ¹¹: resistant to acid and bile, metabolically active within the luminal flora, where they should survive but not persist in the long term, antagonistic against pathogenic bacteria, safe for human use, and viable following manufacturing processes.

Several mechanisms have been proposed to account for the ac-

tion of probiotics ¹². These include antagonistic activity against pathogenic bacteria, either by inhibition of adherence and translocation, or by production of antibacterial substances such as antimicrobial peptides (bacteriocins) and hydrogen peroxide. Probiotics also stimulate mucosal defence, both at the level of immune and epithelial function, by increasing production of secretory immunoglobulin A, blocking proinflammatory cytokines, enhancing levels of anti-inflammatory cytokines, stimulating expression of intestinal mucins, and improving gut permeability. Additionally, they are able to produce nutrients of special importance to the intestine, such as short-chain fatty acids (SCFAs) and vitamins.

Studies in animal models

Encouraging results have been obtained with probiotic therapy in experimental colitis. Administration of *Lactobacillus reuteri* has been shown to significantly reduce inflammation in acetic acid- and methotrexate-induced colitis in rats ^{13,14}. More recently, a mixture of species of lactobacilli was shown to prevent the development of spontaneous colitis in interleukin-10 (IL-10)-deficient mice ¹⁵, and continuous feeding with *Lactobacillus plantarum* was shown to attenuate established colitis in the same knockout model ¹⁶. A strain of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC18, has been reported to reduce the rate of progression from inflammation through dysplasia and colon cancer in IL-10-deficient mice ¹⁷. Furthermore, certain strains of *Bifidobacterium infantis* and *L. salivarius* have been shown to attenuate inflammation by reducing T helper type 1 cytokine production in the IL-10 knockout model ¹⁸. Rachmilewitz and colleagues demonstrated that VSL#3 (VSL Pharmaceuticals, Inc, Ft. Lauderdale, FL, USA), a cocktail of probiotic bacteria, significantly attenuates inflammation by decreasing myeloperoxidase and nitric oxide synthase activity in iodoacetamide-induced colitis in rats ¹⁹. Using the same probiotic mixture, Madsen and colleagues reported a significant improvement in inflammation, a reduction in mucosal levels of proinflammatory cytokines, and normalization of colonic barrier integrity in IL-10 knockout mice ²⁰.

Ulcerative colitis

Three double-blind, controlled trials have evaluated the efficacy of the probiotic preparation *Escherichia coli* Nissle 1917 (ECN) in the prevention of relapses of ulcerative colitis (UC). In the first study 120 patients with UC were treated for 12 weeks with either 5x10¹⁰ colony forming units (cfu) of ECN or 1.5g /day mesalazine. After 12 weeks 16% of the patients in ECN group and 11.3% in the mesalazine group relapsed. The statistical power of this study was low and duration of treatment too short, and therefore the equivalence was not demonstrated ²¹. In the second study 116 patients were treated with ECN or mesalazine at lower dose (1.2g/day) for 1 year. Surprisingly high relapse rate occurred in both the ECN and mesalazine group (67% versus 73%) ²². In the third study 327 patients were treated with either ECN or mesalazine (1.5g/day) for 1 year. The relapse rate were respectively of 36% and 34% in the probiotic group and mesalazine, showing equivalence of the two treatment in an appropriate way ²³. In another small double-blind, placebo-controlled trial, Ishikawa

Lettere

et al showed a significant reduction in clinical activity index after 3 months using *Bifidobacterium* fermented milk as compared with placebo²⁴. Similarly, in a 4-week, open-label study, the yeast *S. boulardii* induced remission at 4 weeks in 68% of patients with mild-to-moderate UC who failed to respond to mesalazine²⁵.

Also VSL#3 has been investigated in the treatment of UC. This product contains cells of four strains of lactobacilli (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), three strains of bifidobacteria (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), and one strain of *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. Each packet of VSL#3 contains 450 billion viable lyophilized bacteria. A pilot study was performed using VSL#3 as a maintenance treatment in UC patients in remission who were either allergic or intolerant to sulphasalazine and mesalazine. Patients (n=20) received VSL#3 (6 g/day, equivalent to 1800 billion bacteria) for 12 months and were assessed clinically and endoscopically at baseline, at 6 and 12 months, or if relapse occurred.

Fecal concentrations of lactobacilli, bifidobacteria, and *S. thermophilus* were significantly increased by VSL#3. In total, 15 of the 20 patients (75%) remained in remission during the study²⁶. In an open-label study, high-dose VSL#3 (3600 billion bacteria) induced remission, after 6 weeks, in 63% of patients with active mild-to-moderate disease, who failed to respond to mesalazine or corticosteroids, and was associated with a positive response in a further 23%²⁷. More recently, in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial 147 patients with mild to moderate UC were randomized to receive either VSL#3 300 billions bacteria or placebo for 12 weeks. At 6 weeks the rate of patients with >50% reduction in UCDAI (primary end-point) were respectively 32.5 and 10% for VSL#3 and placebo (p=0.001). At 12 weeks the rate of remission were 42.9% for VSL#3 and 15.7% for placebo (p<0.001). The VSL# group had significantly greater decreases in UCDAI scores and individual symptoms at weeks 6 and 12 weeks compared with placebo group²⁸. In 2 small recent studies, VSL#3 has been reported to achieve remission/response in children with mild to moderate UC. In the first double-blind, placebo-controlled study, VSL#3 was significantly superior to placebo both in induction and maintenance of remission in adjunct to standard therapy²⁹. In the second, open-label trial, 56% of children achieved remission after 8 weeks³⁰.

Pouchitis

Total proctocolectomy with ileal-pouch anal anastomosis (IPAA) represents nowadays the surgical treatment of choice for the management of patients with familial adenomatous polyposis (FAP) and ulcerative colitis (UC), and pouchitis, a non specific (idiopathic) inflammation of the ileal reservoir, is the most common long-term complication after pouch surgery for UC³¹. The etiology of pouchitis is still unknown, and is likely to be multifactorial; however the immediate response to antibiotic treatment suggests a pathogenic role for the microflora, and recently pouchitis was associated with a decreased ratio of anaerobic to aerobic bacteria and reduced fecal concentrations of lactobacilli and bifidobacteria³². Antibiotics are the mainstay of treatment, and metronidazole and ciprofloxacin are the common initial therapeutic approach and most patients have a dramatic response within few days. A double-blind study to compare the efficacy

of VSL#3 with placebo in the maintenance treatment of chronic pouchitis was carried-out. Patients (n=40) who were in clinical and endoscopic remission after 1 month of combined antibiotic treatment (2 g/day of rifaximin plus 1 g/day of ciprofloxacin) were randomized to receive either VSL#3 (6 g/day, equivalent to 1800 billion bacteria) or placebo for 9 months. Patients were assessed clinically every month, and assessed endoscopically and histologically at entry and every 2 months thereafter. Stool culture was performed before and after antibiotic treatment, and monthly during maintenance treatment. Relapse was defined as an increase of at least 2 points in the clinical section of the Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) and was confirmed endoscopically and histologically. All 20 patients treated with placebo relapsed during the follow-up period. In contrast, 17 of the 20 (85%) patients treated with VSL#3 were still in remission after 9 months. Interestingly, all these 17 patients relapsed within 4 months of suspension of the active treatment. Fecal concentrations of lactobacilli, bifidobacteria, and *S. thermophilus* were significantly increased within 1 month of treatment initiation and remained stable throughout the study only in the group treated with VSL#3³³. A subsequent double-blind, placebo-controlled study on the effectiveness of VSL#3 (at a daily dose of 1800 billion bacteria) in the maintenance of antibiotic-induced remission in patients with refractory or recurrent pouchitis reported similar results³⁴. After 1 year of treatment, 85% of those in the VSL#3 group were in remission versus only 6% of those in the placebo group. As regards the mechanism of action of VSL#3 in these patients, continuous administration of VSL#3 decreases matrix metalloproteinase activity, significantly increases tissue levels of IL-10, and significantly decreases tissue levels of the proinflammatory cytokines IL-1, tumor necrosis factor- α , and interferon γ ³⁵. In contrast, in a 3-month double-blind, placebo-controlled trial *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (two gelatin capsules/day of 0.5-1 x 10¹⁰ cfu/capsule) in patients with a previous history of pouchitis showed that this probiotic was not effective in preventing relapses³⁶.

A double-blind, placebo-controlled trial has evaluated the efficacy of VSL#3 in the prevention of pouchitis onset in patients following ileal-pouch anal anastomosis for UC³. Within 1 week after ileostomy closure, 40 patients were randomized to receive either VSL#3 (3 g/day, equivalent to 900 billion bacteria) or placebo for 12 months. Patients were assessed clinically, endoscopically, and histologically at 1, 3, 6, 9, and 12 months according to PDAI score. During the first year after ileostomy closure, patients treated with VSL#3 had a significantly lower incidence of acute pouchitis compared with those treated with placebo (10% vs 40%; p<0.05). Moreover, IBD questionnaire score was significantly improved only in the group treated with VSL#3 and among those who did not develop pouchitis, the median stool frequency was significantly lower in the VSL#3 group. More recently, an open-label study evaluated the efficacy of high-dose of VSL#3 (3600 billion bacteria/day) in the treatment of mild pouchitis, defined as a score between 7 and 12 in the PDAI. Sixteen of 29 patients (69%) were in remission after 4 weeks³⁸.

Crohn's disease

Results with probiotics in Crohn's disease (CD) are conflicting.

Lecture

In a small pilot study, *E. coli* Nissle 1917 was compared with placebo in the maintenance of steroid-induced remission of colonic CD³⁹. Twelve patients were treated with *E. coli* Nissle 1917 and 11 were treated with placebo. At the end of the 12-week treatment period, relapse rates were 33% in the *E. coli* group and 63% in the placebo group; unfortunately, due the very small number of patients treated, this difference did not reach statistical significance. In a small, comparative, 6-month, open-label study, combination therapy with the yeast *S. boulardii* (1 g/day) plus mesalamine (2 g/day) was significantly superior to monotherapy with mesalamine (3 g/day) in the maintenance of remission⁴⁰. In a 1-year, double-blind, placebo-controlled trial, *Lactobacillus GG* was not effective in the prevention of post-operative recurrence⁴¹. Similarly in a double-blind trial *Lactobacillus GG* was shown not to be superior than placebo in prolonging remission in children with CD when given as an adjunct to standard therapy⁴². Two randomised double-blind, placebo-controlled study showed *Lactobacillus johnsonii* LA1 (4x10⁹ cfu/day) was not superior to placebo to prevent endoscopic recurrence of CD^{43,44}.

We performed a single-blind study to compare a sequential antibiotic-probiotic treatment with mesalazine in the prevention of post-operative recurrence of CD. Within 1 week after curative surgery, 40 patients were randomized to receive either high-dose rifaximin (a nonabsorbable wide-spectrum antibiotic) for 3 months followed by VSL#3 (6 g/day) for 9 months, or mesalazine (4 g/day) for 12 months. Patients were assessed clinically and endoscopically at 3 and 12 months. Compared with placebo, the combined antibiotic-probiotic treatment was associated with a significantly lower incidence of severe endoscopic recurrence, both at 3 months (10% vs. 40%; p<0.01) and 12 months (20% vs. 40%; p<0.01)⁴⁵.

Conclusions

Many clinical and experimental observations indicate that the intestinal microflora is involved in the pathogenesis of IBD. Probiotics may provide a simple and attractive way of preventing or treating IBD, and patients find the probiotic concept appealing because it is safe, nontoxic, and natural. VSL#3, a highly concentrated cocktail of probiotics has been shown to be effective in the prevention of pouchitis onset and relapses. Results on the use of this probiotic in UC are promising, both in terms of the prevention of relapses and the treatment of mild-to-moderate attacks. Results in CD are not yet clear because of conflicting data and the limited number of well-performed studies.

It is important to select a well-characterized probiotic preparation, in view of the fact that the viability and survival of bacteria in many of the currently available preparations are unproven. It should be noted that the beneficial effect of one probiotic preparation does not imply efficacy of other preparations containing different bacterial strains, because each individual probiotic strain has unique biological properties.

REFERENCES

1. Guarner F, Casellas F, Borrueal N et al. Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:534-8.

2. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E et al. Tolerance exist towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995;102:445-7.

3. MacPherson A, Khoo UY, Forgacs I et al. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 1996;38:365-75.

4. Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the faecal stream in Crohn's disease: An historical and analytic perspective. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:29-39.

5. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:771-4.

6. Neut C, Bulois P, Desreumaux P et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:939-46.

7. Sartor RB. Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease provided by new rodent models of spontaneous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:64-75.

8. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999;116:1246-49.

9. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. London: William Heinemann, 1907:161-83.

10. Schaafsma G. State of the art concerning probiotic strains in milk products. *IDF Nutr Newsl* 1996;5:23-4.

11. Lee YK, Salminen S. The coming age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995;6:241-5.

12. Marreau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics. An overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:725-740.

13. Fabia R, Ar'rajab A, Johansson M-L et al. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuterii* R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:155-62.

14. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fibre on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-44.

15. Madsen KL, Tavernini MM, Doyle JSG et al. *Lactobacillus* sp prevents development of enterocolitis in interleukin-10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116:1107-14.

16. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA et al. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10 deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:71-80.

17. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1219-25.

18. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L et al. Double-blind, placebo-controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003;52:975-80.

19. Shibolet O, Karmeli F, Eliakim R et al. Variable response to probiotics in two models of experimental colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:399-408.

20. Madsen K, Cornish A, Soper P et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-91.

21. Kruis W, Schuts E, Fric P et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.

Lettere

22. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey P et al. Non pathogenic *Escherichia coli* vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-39.
23. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with *Escherichia Coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1673-23.
24. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y et al. Randomized, controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003;22:56-63.
25. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697-8.
26. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F et al. Impact on the faecal flora composition of a new probiotic preparation. Preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis (UC) intolerant or allergic to 5-aminosalicylic acid (5-ASA). *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
27. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546.
28. Sood A, Midha V, Makharia GK et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1202-1209.
29. Miele, E, Pascarella F, Riannetti E et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-443.
30. Huynh HQ, deBruin J, Guan L et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:760-768.
31. Pardi DS, D'Haens G, Shen B et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1424-1431.
32. Ruseleer-van-Emden JGH, Schouten WR, van Lieshout LMC. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994;114; 35:658-64.
33. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
34. Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14.
35. Ulisse S, Gionchetti P, D'Alò S et al. Increased expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinases in pouchitis: Effects of probiotic treatment (VSL#3). *Gastroenterology* 2001;96:2691-9.
36. Kuisma J, Mentula S, Kahri A et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:509-15.
37. Gionchetti P, Rizzello F, Helvig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.
38. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075-2082.
39. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-8.
40. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
41. Prantera C, Scribano ML, Falasco G et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG *Gut* 2002;51:405-9.
42. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-9.
43. Marteau P, Lemann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of post-operative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842-847.
44. Van Gossum A, Dewit O, Louis E et al. Multicenter, randomized-controlled clinical trial (*Lactobacillus Johnsonii* LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:135-142.
45. Campieri M, Rizzello F, Venturi A et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: A randomised controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118:A781. ■

I PROBIOTICI: ESPERIENZE DALLA PEDIATRIA

COCCORULLO P., RUSSO M., STAIANO A.

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

L'efficacia dei probiotici in una serie di patologie pediatriche, quali diarrea acuta, diarrea associata ad antibiotici (AAD), diarrea del viaggiatore (TD), infezioni da *Helicobacter pylori*, enterocoliti necrotizzanti, disordini funzionali e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) è stata valutata in una recente meta-analisi.

Una serie di studi randomizzati, a doppio cieco e controllati ha dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento e nella prevenzione della diarrea infettiva in neonati e bambini ¹. L'uso dei probiotici rispetto al placebo è associato a una riduzione significativa del rischio di diarrea con durata maggiore di 3 giorni, in particolare nelle gastroenteriti da Rotavirus. Tra i vari probiotici, il *Lactobacillus rhamnosus* GG ha dimostrato l'efficacia più consistente.

L'AAD si presenta nel 11-40% dei bambini in un tempo compreso tra l'inizio del trattamento e due mesi dopo la sospensione. Diverse review hanno documentato che la maggior parte dei probiotici testati sono efficaci nel ridurre il rischio di AAD nella popolazione adulta. I risultati di tre recenti studi randomizzati e controllati suggeriscono che i probiotici riducono il rischio di AAD anche nei bambini. Al contrario c'è un'evidenza molto bassa riguardo l'efficacia dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento del *Clostridium difficile* associato alla diarrea. Ad oggi nessun trial randomizzato e controllato è stato effettuato nei bambini. L'evidenza disponibile suggerisce un moderato effetto benefico di alcuni probiotici, come il *Saccharomyces boulardii* o il *Lactobacillus rhamnosus* GG nella prevenzione della AAD nei più piccoli o del *Lactobacillus casei* nei bambini più grandi.

Nel trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* alcuni probiotici, associati agli antibiotici, hanno la capacità di migliorare la percentuale di eradicazione e la tolleranza al trattamento, tuttavia non sono disponibili ancora dati consistenti riguardo l'efficacia dei probiotici nell'infezione da *Helicobacter pylori*. Numerosi studi hanno dimostrato come varie formulazioni di probiotici diminuiscano gli effetti collaterali del trattamento anti-*Helicobacter* (ADD, dolore epigastrico e flatulenza). Sembra che i probiotici prevengano anche la colonizzazione di *Helicobacter pylori* e la reinfezione inibendo l'adesione alle cellule epiteliali gastriche.

In età pediatrica i probiotici sono stati utilizzati anche per il trattamento dei disordini funzionali (stipsi, dolore addominale funzionale, coliche) e nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

Un primo rationale dell'uso dei probiotici nel trattamento della stipsi consiste nel fatto che molti studi hanno riportato la presenza di una disbiosi della flora intestinale dei pazienti con stipsi cronica funzionale ². Zoppi et al nel 1998 hanno riportato che i bambini stitici presentano un significativo aumento di Clostridi e Bifidobatteri nelle feci rispetto ai bambini sani ³, pertanto i probiotici interverrebbero nella stipsi ripristinando il normale ecosistema intestinale. Inoltre i probiotici producono acido lattico, acido acetico ed altri acidi che diminuiscono il pH del colon, rallentando il tempo di transito, il che è benefico nel trattamento della stipsi ².

Szajewska et al nel 2006 hanno riportato che non c'è evidenza dell'efficacia dei probiotici nel trattamento della stipsi. Ma uno studio più recente ha riportato l'effetto benefico del *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 nei bambini stitici ¹.

Coccorullo et al nel 2010 hanno valutato l'effetto del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 nei bambini con stipsi cronica funzionale. Il gruppo trattato con il probiotico ha mostrato un incremento della frequenza evacuativa rispetto al gruppo trattato col placebo, ma nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata riguardo alla consistenza delle feci ⁴.

Il *Lactobacillus rhamnosus* GG associato a supplementi di fibre e a una dieta priva di lattosio è stato somministrato anche a bambini con dolori addominali ricorrenti (DAR) e sindrome del colon irritabile (SCI). In uno studio controllato condotto su 50 bambini affetti da SCI (diagnosi basata sui criteri di Roma II), 25 dei quali trattati con *Lactobacillus rhamnosus* GG e 25 trattati con placebo per 6 settimane (età 6-20 anni), non è stata evidenziata alcuna differenza tra i due gruppi, tuttavia una diminuita incidenza di distensione addominale percepita è stata riportata nel gruppo trattato con il Lactobacillo.

I risultati di un altro studio condotto su 104 bambini che rispondevano ai criteri di Roma II per dispepsia funzionale, SCI e DAR hanno dimostrato che il successo terapeutico (assenza di dolore) veniva ottenuto nel 25% del gruppo LGG, ma anche nel 9,6% del gruppo placebo (p = 0,03).

Uno studio multicentrico, randomizzato, a doppio cieco e controllato ha valutato l'efficacia del VSL#3 in una popolazione di bambini affetti da SCI, dimostrando una riduzione dell'intensità e degli episodi di dolore addominale rispetto al gruppo placebo ⁵. Romano et al ⁶ hanno condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato su 60 bambini (età 6-16 anni) con dolori addominali funzionali per determinare l'effetto della somministrazione giornaliera del *Lactobacillus reuteri* DSM 17.938. Ai bambini sono stati somministrati *Lactobacillus reuteri* o placebo per 4 settimane seguite da 4 settimane di follow-up. I bambini trattati con *Lactobacillus reuteri* hanno riportato un'intensità di dolore più bassa sia a 4 che a 8 settimane dall'inizio del trattamento rispetto al gruppo trattato col placebo.

Per quanto riguarda l'effetto dei probiotici nell'induzione e nel mantenimento della remissione nelle MICI, Miele et al ⁷ hanno dimostrato che il grado di infiammazione riscontrato all'endoscopia a 6 e 12 mesi o alla prima recidiva è minore nei pazienti trattati con VSL#3. Tuttavia esistono attualmente poche evidenze dell'efficacia dei probiotici nel morbo di Crohn, sia nell'adulto che nel bambino.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeier J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010;140:698S-712S.
2. Picard C, Fioramonti J. Bifidobacteria as probiotic agents - physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther*; 2005; 22:495-512.

Lettere

3. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, Benini A, Muner A, Bertazzoni Minelli E. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998; 87:836-41.
4. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157:598-602.
5. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:24-30.
6. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010.
7. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-43.



RILEVANZA DEI DISTURBI FUNZIONALI INTESTINALI IN MEDICINA GENERALE

UBALDI E.

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Gastroenterologica S.I.M.G.

I disturbi funzionali gastrointestinali (DFGI) sono molto diffusi nella popolazione generale, ma solo una parte dei pazienti si rivolge al medico e più frequentemente si rivolge al Medico di Medicina Generale (MMG). I problemi gastrointestinali rappresentano il 5% di tutte le consultazioni in medicina generale (MG) ed il 14% delle consultazioni per un problema¹. La dispepsia è il più frequente DFGI seguita dalla sindrome dell'intestino irritabile (IBS). È esperienza comune trovare frequentemente, nello stesso individuo, una sovrapposizione dei vari quadri di DFGI.

Negli ultimi anni si osserva un relativo incremento dei disturbi funzionali del tratto digestivo superiore nei paesi occidentali, dovuto alla riduzione delle patologie *Helicobacter pylori* correlate conseguenti al vasto impiego delle terapie eradicanti, ma non ci sono dati di variazione di prevalenza dei DFGI globalmente considerati².

La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha sviluppato un database nazionale, denominato Health Search (HS)³, che raccoglie i dati dell'attività di 900 Medici di Medicina Generale (MMG) italiani operanti su tutto il territorio nazionale, rappresentativi della popolazione adulta italiana, che utilizzano uno stesso programma di cartella clinica informatizzata organizzata per problemi secondo la classificazione ICD-9. Secondo i dati estratti da HS, la prevalenza dei principali disturbi funzionali intestinali gestiti in medicina generale è al di sotto della prevalenza rilevata nella popolazione generale (come atteso) e l'IBS è codificato come problema nel 4% degli assistiti, la stipsi nel 3,8%. È da rilevare che il problema dolore addominale (ICD9- 789.xx) è registrato nel 12,2% degli assistiti.

Secondo uno studio osservazionale di tipo trasversale condotto dalla SIMG nel 2000 (Studio 4I)⁴ su un campione di 3500 soggetti adulti rappresentativi della popolazione italiana scelti in modo randomizzato negli elenchi degli assistiti, la prevalenza dell'IBS è risultata essere del 8,1% secondo il giudizio clinico dei MMG, del 7,7% secondo i criteri di Manning e del 5,4% secondo i criteri di Roma II. Verosimilmente i MMG hanno considerato affetti da IBS pazienti con disturbi funzionali intestinali che vengono attualmente classificati separatamente (gonfiore addominale, stipsi e diarrea, disturbo intestinale aspecifico, dolore addominale funzionale).

Questo studio conferma come i criteri di Roma II, sebbene siano un valido supporto alla categorizzazione dei pazienti, possano risultare restrittivi nella pratica clinica, facendo identificare meno pazienti affetti da IBS⁵.

La relativa bassa quota di pazienti con DFGI gestiti dai MMG si riscontra anche per il problema stipsi e secondo un recente studio condotto in MG⁶, la stipsi nei soggetti che si rivolgono al MMG in Italia ha una prevalenza variabile dal 20 al 33%, a seconda del metodo di rilevazione adottato, i sintomi suggestivi di defecazione ostruita interessano circa il 20% della popolazione esaminata, le manovre manuali per favorire la defecazione sono

praticate da circa il 20% dei soggetti stitici e dal 5% di tutta la popolazione esaminata. La classificazione di Roma, basata sui sintomi, può risultare di particolare utilità per il MMG, ma non è conosciuta ed applicata nella pratica clinica. Una possibilità di diffusione potrebbe essere rappresentata dalla introduzione dei criteri diagnostici nei software gestionali della MG, così come gli algoritmi diagnostico-terapeutici.

È necessario che le conoscenze acquisite sui DFGI siano trasferite al MMG il cui compito è quello di gestire direttamente i casi lievi-moderati di malattia che più frequentemente incontra nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 Suppl 182:17-24.
2. Gschossmann JM, Haag S, Holtman G. Epidemiological trends of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis* 2001;19:189-194.
3. Health Search. www.healthsearch.it
4. Neri M, Cavazzuti L, Visona G, et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Italy: a population based study. *AGA* 2001.
5. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Roma II criteria unnecessarily restrictive for research and practice? *Am J Gastroenterol* 2000;95:3176-83.
6. Cottone C, Disclafani G, Ubaldi E, Cogliandro R, Stanghellini V. Prevalence of constipation in general practice in Italy. *GASTRO* 2009 - UEGW/WCOG, London.

Lettere

STIPSI FUNZIONALE E REFRATTARIA ALGORITMO DIAGNOSTICO

BASSOTTI G., CARLANI E.

Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università
degli Studi di Perugia

Negli ultimi anni si avverte sempre più la necessità di ridurre il divario tra ricercatori e clinici, divario che appare particolarmente evidente per quanto riguarda i disordini funzionali gastrointestinali, i quali tramite l'introduzione dei criteri di Roma (giunti alla terza edizione) dovrebbero quantomeno permettere di parlare un linguaggio comune¹. Dato che comunque questi criteri appaiono generalmente troppo farraginosi per un'applicazione clinica quotidiana al letto del paziente, si è recentemente tentato di semplificare il percorso diagnostico tramite l'introduzione di algoritmi, diagrammi di flusso che permettono l'applicazione di criteri ben definiti allo scopo di identificare o classificare i differenti sottotipi di un'identità patologica². Ovviamente, gli algoritmi proposti riflettono la natura e l'identità culturale del proponente, per cui possono avere un'impostazione di tipo anglosassone, non sempre corrispondente alle singole realtà quali la nostra.

Per quanto riguarda la stipsi funzionale, l'algoritmo proposto da Spiller³ parte da una descrizione dettagliata del pattern defecatorio (inclusa la forma delle feci secondo la scala di Bristol e la necessità di aiuto manuale alla defecazione), considerando anche l'eventuale presenza di dolore addominale (che può indirizzare il clinico verso una sindrome dell'intestino irritabile, laddove siano presenti alcune caratteristiche). Per quanto riguarda l'esame obiettivo, questo dovrebbe includere una valutazione addominale completa, inclusa l'esplorazione rettale (con valutazione del tono anale, sia a riposo che sotto contrazione massima volontaria, e del rilasciamento sfinteriale e della discesa perineale sotto ponzamento: se mancano questi elementi può essere sospettata la presenza di un disordine della defecazione). Va poi considerata la presenza di sintomi di allarme (alterazioni recenti dell'alvo, calo ponderale, anamnesi positiva per neoplasie coloretali, sanguinamento rettale o sangue occulto positivo, età >50 anni), che devono indirizzare il clinico verso l'esclusione di una patologia organica (esami di laboratorio appropriati, colonscopia, etc).

Se non sono presenti sintomi d'allarme, o qualora sia stata esclusa una forma organica, va esclusa una forma iatrogena secondaria; i farmaci in causa possono essere oppioidi (morfina, tramadolo, meperidina, etc), antidepressivi triciclici, preparati contenenti ferro, alcuni chemioterapici (es., sorafenib) ed antipsicotici (clorpromazina, sulpiride).

Una volta esclusa la possibile eziologia secondaria, può essere posta diagnosi di stipsi funzionale, possibilmente applicando criteri diagnostici stringenti (come ad es. quelli di Roma III)⁴. A questo punto può essere intrapreso un trattamento standard (modificazione delle abitudini di vita, adeguato introito idrico, impiego di fibre alimentari), eventualmente integrato dall'uso giudizioso di lassativi (particolarmente efficace appare essere il PEG)⁵.

In caso di stipsi refrattaria alla terapia, è stato proposto un algoritmo diagnostico⁶ che, in aggiunta a quanto detto sopra, prevede l'uso in successione di tre indagini funzionali, rappresentate

dal tempo di transito intestinale con marcatori radio-opachi, la manometria anorettale ed il test di espulsione rettale con palloncino. Sulla base di questi test, il paziente potrà poi essere classificato come stipsi funzionale con transito normale o rallentato (che può arrivare fino all'*inertia coli*⁷), con associazione o meno di disturbi dell'espulsione, oppure come semplice disturbo funzionale della defecazione. In questo caso potranno essere necessarie ulteriori indagini (defecografia, defeco-RM, elettromiografia del pavimento pelvico) per approfondire il tipo di disordine in causa, onde poter instaurare un trattamento appropriato, medico, riabilitativo o chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006, 130:1377-1390.
2. Kellow JE. Introduction: a practical evidence-based approach to the diagnosis of the functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010,105:743-746.
3. Spiller RC, Thompson WG. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010,105:775-785.
4. Longstreth GF, Grant Thompson W, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006,130:1480-1491.
5. Velio P, Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1996,22:190-196.
6. Bharucha AE, Wald AM. Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2010,105:786-794.
7. Bassotti G, Roberto GD, Sediari L, Morelli A. Toward a definition of colonic inertia. *World J Gastroenterol* 2004,10:2465-2467.

STIPSI CRONICA FUNZIONALE NELL'INFANZIA

QUITADAMO P., RUSSO M., STAIANO A.

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

La stipsi cronica è un'entità clinica molto comune sia negli adulti che nei bambini¹. La prevalenza della stipsi in età pediatrica varia dallo 0,7% al 30%. Alcuni studi riportano una maggiore prevalenza della stipsi nei maschi, altri non segnalano alcuna differenza tra i sessi. La stipsi risulta essere più frequente nelle classi sociali con livello socio-economico inferiore. Un recente studio svedese ha mostrato che un basso livello di istruzione materna è significativamente associato ad un aumento di frequenza della stipsi nei bambini². A causa della elevata frequenza, la stipsi richiede un significativo impegno di risorse sanitarie. Recentemente è stato dimostrato che la spesa sanitaria per i bambini affetti da stipsi è maggiore di circa 3,9 miliardi di dollari rispetto a quella per i bambini non affetti³. La frequenza dei disordini comportamentali associati alla stipsi è molto elevata, raggiungendo circa il 36,8% rispetto al 9% della popolazione generale⁴.

Benninga et al nel 2003 hanno riportato che circa il 30% dei bambini stitici continua ad esserlo oltre la pubertà, identificando due fattori prognostici negativi: l'incontinenza fecale e l'età d'insorgenza della stipsi. Bongers et al⁵ hanno esaminato la prognosi a lungo termine dei bambini con stipsi e hanno individuato come fattori prognostici negativi più importanti l'insorgenza tardiva della stipsi, maggiore tempo intercorso tra l'esordio della stipsi e la prima visita ambulatoriale, la minore frequenza di defecazione all'insorgenza.

In seguito alla remissione, la ricomparsa della stipsi si verifica più frequentemente tra le donne che tra gli uomini. Entro un anno dalla remissione, i tassi di recidiva sono simili per le donne e per gli uomini (5% e 4%, rispettivamente). Successivamente, la frequenza cumulativa di recidive raggiunge il 28% dopo 5 anni e il 40% dopo 7 anni per le donne, rispetto al 12% e al 20% per gli uomini.

Tra i principali fattori scatenanti della stipsi è stato identificato il passaggio dal latte materno al latte vaccino, che può essere causa di cambiamenti nella consistenza delle feci e di comparsa di ragadi anali e dolore alla defecazione. Nei bambini più grandi, la stipsi si può presentare all'inizio della scuola elementare quando, costretti a reprimere lo stimolo alla defecazione durante le lezioni e a rimanere seduti per molte ore, ritardano la defecazione, rallentando il transito intestinale e determinando un aumento delle dimensioni e della durezza delle feci, con insorgenza di defecazione dolorosa. La permanenza prolungata delle feci può portare alla distensione rettale cronica e al megaretto.

Molti si sono domandati se la defecazione dolorosa potesse essere causata dalle allergie alimentari. L'eliminazione delle proteine del latte vaccino dalla dieta per 2 e 4 settimane è risultata efficace nella stipsi refrattaria rispettivamente nel 69% e nel 68% dei bambini, ma la stipsi si è ripresentata 1-3 giorni dopo la reintroduzione^{6,7}. Il meccanismo con cui l'intolleranza al latte determina la stipsi potrebbe essere connesso alla defecazione dolorosa legata a sua volta alla presenza di proctite eosinofila. Simeone et al hanno dimostrato che la prevalenza di atopia nei bambini con stipsi cronica (27,3%) è simile a quella della popolazione generale (20%).

In uno studio di crossover tra proteine del latte vaccino e latte di riso sono stati confrontati 69 bambini con diagnosi di stipsi cronica secondo i criteri di Roma. Trentacinque dei 69 bambini (51%) sono migliorati durante la prima fase della dieta priva di proteine del latte vaccino (CM-free), 8 di questi non sono ritornati stitici dopo la reintroduzione e 27 bambini (39%) sono migliorati durante la seconda fase della dieta (gruppo R). Trentaquattro bambini (49%) non sono migliorati durante la prima fase dieta di CM-free (gruppo NR). La frequenza evacuativa tra i bambini R era significativamente aumentata rispetto ai bambini NR (R: 2,8-7,7 vs NR: 2,6-2,7) (p < 0,001).

Una chiara associazione tra il consumo di proteine del latte vaccino e la stipsi è stata individuata in più di un terzo dei bambini. Tuttavia, parametri analitici non dimostrano un meccanismo immunologico IgE-mediato.

Sebbene si tratti di un problema molto frequente, il trattamento della stipsi funzionale è in gran parte basato su esperienze cliniche piuttosto che su studi clinici controllati e basati sull'evidenza; inoltre, un limite degli studi clinici condotti in passato è la mancanza di una definizione univoca della stipsi funzionale, che rende difficile l'interpretazione dei risultati di efficacia. Pijpers et al⁸ hanno concluso che non c'è alcuna raccomandazione che sostenga l'uso dei lassativi rispetto ad altri tipi di terapie, a causa della mancanza di accurati studi controllati con placebo. Bekkali et al⁹ hanno confrontato l'uso dei clisteri rispetto al polietilenglicole (PEG) nel trattamento della stipsi. Un aumento significativo della frequenza di defecazione è stato ottenuto in entrambi i gruppi. In questo studio la frequenza di incontinenza fecale è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con clisteri ma non al follow-up. Feci acquose sono state osservate più frequentemente nel gruppo tratto con PEG (10 vs 28 pazienti).

In conclusione, non è disponibile un'elevata evidenza clinica a sostenere l'efficacia della maggior parte delle opzioni di trattamento nei pazienti con stipsi cronica. Ulteriori studi randomizzati e controllati sono necessari per dimostrare che i farmaci utilizzati per la stipsi cronica funzionale infantile sono più efficaci rispetto al placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cook IJ. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 Suppl 2:1-8.
2. Ledvigsson JF. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children. *Acta Paediatr* 2006; 95:573-80.
3. Liem O, Harman J, Benninga M, Mousa H, Kelleher K, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009; 154: 258-62.
4. van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuys MA, Last BF. Prevalence and associated clinical characteristics of behavior problems in constipated children. *Pediatrics* 2010;125:e309-17.
5. Bongers ME. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010 ;126:e156-62.
6. Carroccio A, Scalici C. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:33-42.

Lettere

7. Shah N, Lindley K. Cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999;340:891-2.
8. Pijpers MA, Bonges ME. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:256-68.
9. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009;124:e1108-15.



TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA STIPSI

BADIALI D., BIVIANO I.

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, SAPIENZA, Università di Roma

La maggior parte dei pazienti affetti da stipsi cronica è dedita all'auto-medicazione mediante lassativi, frequentemente fitoterapici, ma soltanto il 20% si dichiara soddisfatta di come riesce a controllare i propri disturbi.

Presidi basilari per regolare l'alvo sono una dieta con adeguato introito di fibre e corretta idratazione, esercizio rappresentato da tentativi di evacuazione, anche in assenza di stimolo, preferibilmente dopo un pasto.

Il trattamento farmacologico è indicato in coloro che non rispondono a queste norme igienico-dietetiche, nei pazienti con malattie cardiovascolari per evitare eccessivi sforzi evacuativi, oppure in caso di patologie sistemiche che sono causa di stipsi ingravescente e/o irreversibile.

Obiettivi della terapia sono aumentare la frequenza delle evacuazioni, accelerare il transito intestinale (quando necessario), rendere le feci soffici, facilitare l'evacuazione. I lassativi agiscono secondo 4 meccanismi principali: trattenere acqua nel lume intestinale, inibire l'assorbimento o stimolare la secrezione idro-elettrolitica dell'intestino, aumentare il volume della massa batterica, stimolare la motilità intestinale.

Sebbene i lassativi vengano classificati secondo il meccanismo d'azione, molti agiscono con più di uno; d'altra parte le variazioni dei processi di assorbimento/secrezione influenzano la risposta motoria e l'accelerazione del transito provoca minore assorbimento.

I lassativi sono raggruppati in 4 categorie: lassativi di massa, osmotici, stimolanti ed emollienti. Recentemente sono giunti all'attenzione clinica due nuovi gruppi di farmaci, ancora non disponibili in Italia: gli attivatori dei canali del cloro e gli agonisti 5HT₃¹.

Lassativi di Massa. Questo gruppo di lassativi è rappresentato da fibre alimentari naturali (crusca, psyllium, glucomannani) o sintetiche (policarbofil). Agiscono trattenendo acqua nelle feci, aumentandone il volume e riducendone la consistenza. In una porzione variabile da fibra a fibra, vengono metabolizzate dalla flora batterica del colon con effetto pre-biotico. La metabolizzazione favorisce la crescita batterica con incremento del volume fecale, ma produce gas, causa del maggior effetto indesiderato: il meteorismo. L'incremento di volume delle feci stimola l'attività motoria accelerando il transito specialmente nel colon ed è stato osservato che la risposta terapeutica migliore, con normalizzazione del tempo di transito intestinale totale, si ottiene negli stitici con transito rallentato nel colon, senza interessamento del retto². Le fibre utilizzate si differenziano per la loro solubilità e viscosità; le fibre solubili hanno maggiore palatabilità, ma sono fermentate in maggiore proporzione. La dose terapeutica consigliata è pari a 20-40 g/die, da raggiungere progressivamente (5g/sett) per ridurre il meteorismo, dando la preferenza alle fibre insolubili. Tra gli effetti indesiderati vanno ricordati l'interferenza con l'assorbimento di alcuni farmaci, l'accumulo di sodio e possibili reazioni allergiche.

Lassativi osmotici. I lassativi osmotici costituiscono un gruppo eterogeneo di sostanze scarsamente assorbite a livello intestinale, comprendente carboidrati, polietilenglicole (Macrogol), sali di magnesio e fosfato. Questi farmaci, osmoticamente attivi, trattengono o richiamano acqua nel contenuto intestinale così che le feci diventano soffici e più voluminose. Il lattulosio e il suo metabolita lattitolo sono disaccaridi non idrolizzabili a livello intestinale che raggiungono immodificati il colon, dove sono metabolizzati dai batteri determinando distensione addominale e flatulenza. Anche il sorbitolo ed il mannitolo sono carboidrati scarsamente assorbiti; rispetto al lattulosio presentano simile efficacia e minore costo.

Il Macrogol è un polimero di grosse dimensioni, metabolicamente inerte, non degradabile dalla flora intestinale, che agisce sequestrando acqua a livello intestinale. Studi controllati a breve e medio termine ne hanno dimostrato l'efficacia nell'aumentare la frequenza dell'alvo, migliorare la consistenza delle feci e facilitare l'evacuazione, senza presentare effetti indesiderati di rilievo³. Talune *review* della letteratura scientifica lo indicano con un alto grado di evidenza di efficacia (livello 1) e di raccomandazione per l'uso (grado A)⁴. Il Macrogol è presente in due forme con diverso peso molecolare (3350 e 4000); le formulazioni farmaceutiche si differenziano in soluzioni ipotoniche e isotoniche caratterizzate dall'integrazione o meno di elettroliti. Studi di confronto riportano che le due forme sono parimenti efficaci e tollerate, indipendentemente dall'integrazione elettrolitica, mentre l'effetto indesiderato principale, la diarrea, è dovuto alla quantità utilizzata. La soluzione isotonica sembra tendenzialmente meno palatabile, ma più efficace e ha il vantaggio di non provocare deplezione di sodio⁵.

Tra i lassativi osmotici salini quelli maggiormente utilizzati sono i composti di Mg che, scarsamente assorbito, presenta un'escrezione fecale proporzionale alla dose orale. Una dose pari a 2,5-5 g di idrossido di magnesio provoca l'evacuazione entro 6-8 ore. I sali di fosfato sono assorbiti a livello del tenue, per cui necessitano di dosi relativamente elevate. L'uso cronico di questi lassativi salini in soggetti con insufficienza renale può determinare rispettivamente ipermagnesemia e iperfosfatemia.

Il Macrogol è superiore al lattulosio in termini di efficacia e tollerabilità dal momento che il lattulosio, metabolizzato dalla flora batterica, perde parte del potere osmotico con possibile formazione di notevoli quantità di gas. I lassativi salini hanno scarsa palatabilità e l'uso cronico può causare squilibri idro-elettrolitici.

Lassativi stimolanti o di contatto. I lassativi di contatto (acido ricinoleico, derivati del difenilmetano, antrachinonici) agiscono riducendo l'assorbimento di acqua da parte della mucosa oppure inducendone la secrezione e stimolando direttamente l'attività motoria propulsiva del colon. Hanno un effetto rapido e generalmente sono assunti la sera per ottenere l'evacuazione al mattino. L'acido ricinoleico, attivo sul tenue, è scarsamente utilizzato perché provoca dolori addominali; impiegato nella preparazione intestinale di alcuni esami diagnostici, è da evitarsi in gravidanza perché può causare contrazioni uterine.

I derivati del difenilmetano sono la fenoltaleina (ritirata dal commercio per la possibile cancerogenicità), il bisacodil e il sodio picosolfato. Essi inibiscono l'assorbimento di acqua per l'azione di prostaglandine ed altri eicosanoidi, chinine e probabilmente

Letture

dell'ATPasi Na^+ , K^+ . Inoltre, sembra che stimolino direttamente i plessi nervosi enterici inducendo movimenti propulsivi di massa lungo il colon.

Il bisacodil, somministrato per os o per via rettale, viene degradato dalle idrolasi intestinali con liberazione del metabolita attivo (desacetilbisacodile).

Differentemente dal bisacodil, il sodio picosolfato viene idrolizzato dagli enzimi batterici, per cui è attivato nel colon: il suo effetto è legato alla presenza di una flora batterica efficiente e può essere influenzato da concomitanti terapie antibiotiche. Studi multicentrici controllati hanno dimostrato che entrambi ottengono un sostanziale miglioramento della stipsi e dei sintomi associati in oltre il 50% dei pazienti ⁶.

Infine, gli antrachinonici sono un'ampia famiglia di derivati antraceni di origine vegetale (senna, aloe, cascara, rabarbaro). Anche essi sono convertiti in antroni liberi e attivi dalla flora batterica intestinale. Gli antroni vengono poi eliminati in gran parte con le feci, ma una ridotta frazione viene riassorbita, e mediante il circolo entero-epatico sono glucoronizzati ed escreti nel colon dove vengono nuovamente portati ad antroni liberi e attivi.

Il ricorso ai lassativi stimolanti è indicato in caso di somministrazione sporadica, comunque l'uso a lungo termine, alle dosi consigliate, risulta sicuro. Essi si associano spesso a dolori crampiformi addominali e nella somministrazione prolungata si osserva una riduzione di efficacia che induce ad aumentarne la dose. La convinzione che il loro uso cronico danneggi il plesso mioenterico defunzionalizzando il colon (*colon da catartici*) è probabilmente dovuta all'uso nei decenni precedenti di preparati contenenti podofillina, ma recenti lavori di revisione della letteratura scientifica sembrano escluderlo ⁷.

L'utilizzo cronico di lassativi può causare deplezione elettrolitica e iperaldosteronismo in risposta alla perdita di elettroliti. Tuttavia complicanze di questo tipo sono rare ⁷ e limitate a gruppi di soggetti con disturbi comportamentali (anoressia nervosa, sindrome di Münchhausen) che fanno abuso di lassativi ed altri farmaci, tipo i diuretici.

Lassativi emollienti e lubrificanti. Gli oli minerali e il docusato ammorbidiscono e lubrificano le feci facilitando l'evacuazione. L'olio di vaselina può essere somministrato sia per os che per via rettale; la via orale va esclusa in pazienti con disturbi della deglutizione per il rischio di aspirazione e sviluppo di polmonite lipoidea. L'uso prolungato può causare deficit di vitamine liposolubili e reazioni da corpo estraneo.

Farmaci emergenti. Il lubiprostone è un analogo della prostaglandina E_1 che agisce selettivamente sui canali del cloro a livello del tenue, attivando la secrezione di sodio e acqua. Introdotto negli Stati Uniti, non è disponibile in Italia. La risposta terapeutica, con normalizzazione delle evacuazioni a 4 settimane, è raggiunta dal 60% circa dei pazienti; è ben tollerato quando somministrato a lungo termine, effetti indesiderati più frequenti sono diarrea, nausea e cefalea ⁸.

Gli agonisti dei recettori 4 della serotonina (5-HT_4) agiscono sull'interneurone motorio del plesso enterico rafforzando il riflesso peristaltico con accelerazione del transito intestinale. Numerosi studi controllati hanno dimostrato la loro efficacia nella terapia della stipsi, tuttavia presentano effetti collaterali che ne limitano l'uso. Il tegaserod, dispensato in alcuni paesi non comunitari, è

stato ritirato negli USA per un aumentato rischio di patologie ischemiche; renzapride e prucalopride ⁹ sembrano promettenti, ma ancora in esame per l'approvazione.

Recentemente, l'Agenzia Europea per il Farmaco ha approvato l'uso del metilnaltrexone, antagonista periferico degli oppioidi, nella terapia della stipsi indotta da terapie con morfina e simili. Il metilnaltrexone accelera il transito intestinale, migliorando la stipsi, senza sopprimere gli effetti centrali degli oppioidi né indurre astinenza ¹⁰.

[N.B. lubiprostone e tegaserod sono acquistati da alcuni pazienti tramite Internet].

Conclusioni. I lassativi sono farmaci scarsamente indagati con studi clinici controllati, comunque i dati dalla letteratura scientifica attuale suggeriscono il Macrogol come lassativo di prima scelta, somministrato a dosi ridotte giornaliere, riservando il ricorso ai lassativi stimolanti quando a questo non ci sia risposta ed eventualmente in associazione. La dose di lassativo deve essere la minima efficace, rispettando le modalità di somministrazione proprie del preparato prescelto, ponendo attenzione a non provocare diarrea e a prevenire la formazione di fecalomi.

BIBLIOGRAFIA

1. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65.
2. Badiali D, Corazziari E, Habib FI, et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995;40:349-56.
3. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
4. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100 Suppl 1:S5-S21.
5. Seinälä L, Sairanen U, Laine T, et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging* 2009;26:703-13.
6. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Wald A, et al. Patients can self-manage their stimulant laxative dose to achieve effective relief of chronic constipation, as demonstrated in two randomized trials. *Gastroenterology* 2010;138 Supplement 1:S-228.
7. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
8. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
9. Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502-8.
10. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43. ■

STIPSI FUNZIONALE. LA TERAPIA PSICOLOGICA

BIONDI M., TARSITANI L., PIACENTINO D.

DAI di Neurologia e Psichiatria, Policlinico Umberto I, Sapienza - Università di Roma

La stipsi funzionale (o primitiva) rientra nei disturbi funzionali gastrointestinali e costituisce uno dei sintomi chiave di tre diversi disordini: stipsi funzionale, sindrome dell'intestino irritabile con stipsi e disturbi funzionali della defecazione.

La stipsi funzionale è una condizione comune, che colpisce ogni fascia di età. Di solito essa è lieve e intermittente e la disponibilità di cure che non richiedono prescrizione medica (fibre, lassativi) fa sì che i soggetti affetti da questa forma non abbiano bisogno di rivolgersi al medico. A volte, tuttavia, la stipsi funzionale è refrattaria ai comuni interventi e difficile da gestire e ciò fa sì che i soggetti affetti da questa forma sentano la necessità di consultare il medico e di sottoporsi a innumerevoli indagini diagnostiche.

Questi pazienti generalmente si rivolgono al medico di medicina generale, che poi può inviarli, se particolarmente difficili da gestire, allo specialista gastroenterologo. I pazienti più problematici sono quelli che rispondono scarsamente o non rispondono affatto alle terapie mediche. Per una gestione corretta di tali pazienti è fondamentale ricorrere a un approccio razionale, volto a ridurre i costi sanitari¹. Tale approccio si propone di conseguire una diagnosi certa "positiva", di creare una relazione medico-paziente valida, di informare correttamente il paziente sul ruolo di stress ed emozioni, di rassicurare il paziente, di fornire consigli dietetici e farmacologici e di prospettare le possibili opzioni terapeutiche (farmaci sintomatici, trattamenti psicologici, cure specialistiche). La relazione medico-paziente nell'approccio al paziente con stipsi funzionale ha un ruolo cruciale. Formalmente si tratta di una relazione in cui due individui con un ruolo differente, medico e paziente, si incontrano con un medesimo obiettivo, la cura di una condizione di sofferenza o malattia. In tal senso è uno strumento di lavoro da utilizzare con cura. Nella pratica clinica si può commettere l'errore di darla per scontata, eppure si apprende, si migliora e segue principi e metodi ben definiti. L'attività del medico si svolge all'interno della relazione medico-paziente e non riconoscerla può compromettere l'esito delle cure. I due presupposti fondamentali della relazione medico-paziente sono una comunicazione efficace e la fiducia. Ciò implica da un lato che il medico sappia gestire la comunicazione, conosca gli aspetti sottostanti ad essa, possieda abilità comunicative specifiche per gestire tempi, domande, risposte e silenzi, competenze che deve aver appreso nel corso della sua formazione, dall'altro che in questa relazione si impegni per quanto possibile a promuovere il coinvolgimento del paziente nel processo di cura. Inoltre, trattandosi di una relazione che possiede aspetti affettivi diversi da quelli di altre comuni relazioni, essendo implicati la salute, l'affidarsi, ma anche la delusione, la rabbia e il dolore, è giocata sia su piani aperti ed espliciti, verbalmente accessibili alla consapevolezza, sia su piani impliciti, nascosti ed inconsci talora a medico e paziente². Tali presupposti generali possono essere difficili da realizzare nei pazienti con stipsi funzionale. Questi ultimi presentano spesso disturbi d'ansia, depressivi e di personalità che possono inficiare l'aderenza alle cure e l'esito³.

Le linee guida dell'*American Gastroenterological Association* forniscono indicazioni sul trattamento della stipsi funzionale⁴. La strategia terapeutica si basa sulla natura e gravità della sintomatologia, sul grado di compromissione funzionale e sulla eventuale presenza di stress psicosociale e comorbidità psichiatriche. In caso di stipsi lieve si suggerisce la creazione di una relazione medico-paziente soddisfacente, l'informazione, l'educazione, la rassicurazione e variazioni della dieta e dello stile di vita. In caso di stipsi da moderata o grave si inizia con tentativi di riduzione dei fattori di stress e con un trattamento farmacologico sintomatico. In caso di scarsa risposta alla terapia, se sono presenti aspetti psicopatologici sottostanti o se la sintomatologia è particolarmente grave, si passa al trattamento psicofarmacologico (antidepressivi, benzodiazepine) oppure al trattamento psicoterapico (psicoterapia dinamica/interpersonale, terapia cognitivo-comportamentale, tecniche di rilassamento, biofeedback, ipnoterapia) in associazione o meno a trattamento farmacologico sintomatico. Diverse evidenze in letteratura, nonostante alcune limitazioni metodologiche, sostengono l'indicazione al trattamento psicofarmacologico e psicoterapico in molti casi di stipsi funzionale. Per ciò che riguarda la psicoterapia, ne va sempre considerata la fattibilità, che dipende da alcune variabili come la motivazione e le risorse del paziente, la disponibilità di terapeuti specializzati e loro accessibilità geografica e temporale.

BIBLIOGRAFIA

1. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-1430.
2. Biondi M, Caredda M. La relazione medico-paziente in medicina generale e in psichiatria. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2008; 12: 23-35.
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
4. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-1458.

Lecture

STIPSI FUNZIONALE - TERAPIA CHIRURGICA

DE ANNA L., VELLUTI F., LA TORRE F.

UOC Chirurgia d'urgenza del retto e del pavimento pelvico, Università "Sapienza", Roma

Sebbene la stipsi sia un problema di frequente riscontro nella pratica clinica, non esiste una sua univoca definizione. La stipsi è più frequente negli individui sopra i 60 anni di età e nelle donne, tuttavia tale rapporto si inverte in età pediatrica e si riduce notevolmente nella popolazione anziana.

Per stipsi cronica si intende una ridotta frequenza di evacuazione (< 2 volte a settimana) associata o meno a:

- eliminazione di feci eccessivamente disidratate e/o di scarso volume;
- evacuazione dolorosa;
- eccessivo sforzo per l'evacuazione (se si prolunga per più di 10 minuti);
- necessità del ricorso a digitazioni;
- sensazione di evacuazione incompleta;
- necessità del ricorso a clisteri o lassativi di vario tipo per arrivare ad evacuare con regolarità.

Dal punto di vista fisiopatologico la stipsi è un'alterazione dell'attività propulsiva del grosso intestino e dell'ano-retto, causata da un disordine motorio primario o associata ad un gran numero di patologie sistemiche. Possiamo quindi distinguere forme secondarie a patologia neoplastica, endocrino-metaboliche (diabete mellito, ipotiroidismo), neurologiche periferiche o centrali, muscolari e del collagene e forme idiopatiche: motoria ano-rettale (difetto espulsivo), motoria colica (deficit di propulsione o ipercinesia) e una forma mista.

La diagnosi si basa, oltre che su un'accurata anamnesi e un adeguato esame obiettivo comprendente l'esplorazione rettale, anche sull'esecuzione di specifici esami strumentali quali la defecografia, la manometria ano-rettale, la defeco-RM, l'elettromiografia, i tempi di transito intestinale.

Un importante capitolo è rappresentato dalla stipsi da ostruita defecazione legata ad un difetto del complesso meccanismo di coordinamento neuromuscolare del pavimento pelvico che dovrebbe condurre all'eliminazione delle feci dal retto. Dal punto di vista etiologico sono varie le patologie responsabili di questa sindrome quali la contrattura del muscolo pubo-rettale, danni neurologici, prolasso mucoso, rettocele, enterocele, perineo discendente o disceso, effetto clessidra. La correzione chirurgica di tali patologie ha risultati estremamente controversi riguardo il ripristino della funzione, così come i trattamenti conservativi sono ancora privi di validazione. Un discorso particolare merita "l'effetto clessidra", complicanza non troppo rara della procedura S.T.A.R.R., che può comportare il determinarsi di un anello rigido, inestensibile a livello della sutura metallica che impedisce la normale e completa dilatazione della ampolla rettale o lo svuotamento della stessa e induce dolore rettale persistente a volte di notevole intensità.

Il ruolo vero della chirurgia nella terapia della stipsi va ristretto ad una minoranza di casi selezionati in cui la stipsi, non gestibile con successo con le terapie conservative, pone il paziente a rischio di gravi complicazioni (episodi di occlusione intestinale) o è causa

di una sostanziale scadimento della sua qualità di vita. Il disordine motorio presente deve comunque essere confinato al grosso intestino, per cui è necessario eseguire preoperatoriamente una manometria delle alte vie digestive, tempi di svuotamento gastrico, EMG del pavimento pelvico, una valutazione del profilo psicologico ed escludere la presenza di patologie anatomiche e/o neurologiche retto-anali^{1,2,3}.

Il trattamento chirurgico elettivo condiviso è costituito dalla colectomia totale con ileo-retto anastomosi con o senza pouch ileale, con approccio open o laparoscopico^{4,5,6}.

La confezione di un'ileo-rettoanastomosi risulta di facile e rapida esecuzione e gravata da un'esigua percentuale di complicanze a fronte di un elevato numero di evacuazioni giornaliere. La confezione di una pouch, preferibilmente a "J", garantisce invece un maggiore reservoir, ma richiede un allungamento dei tempi operatori e una maggiore capacità tecnica. Il successo di questo intervento sembra comunque essere presente solo nel 77% dei casi con una percentuale di complicanze di circa 46%; tra queste, oltre alle complicanze strettamente legate alla chirurgia quali laparoceli, ascessi pelvici, occlusioni intestinali, sono presenti anche dolore rettale, diarrea, incontinenza e addirittura stipsi persistente.

In conclusione, il ruolo della chirurgia nella stipsi va confinato ad un ristretto numero di casi accuratamente selezionati e non rappresenta mai il trattamento di prima scelta.

BIBLIOGRAFIA

1. Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1330-6.
2. Ripetti V, Caputo D, Greco S, Alloni R, Coppola R. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006;140:435-40.
3. Kalbassi MR, Winter DC, Deasy JM. Quality-of-life assessment of patients after ileal pouch-anal anastomosis for slow-transit constipation with rectal inertia. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1508-12.
4. Zutshi M, Hull TL, Trzcinski R, Arvelakis A, Xu M. Surgery for slow transit constipation: are we helping patients? *Int J Colorectal Dis* 2007;22:265-9.
5. Kessler H, Hohenberger W. Laparoscopic total colectomy for slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:860-1.
6. Alves A, Coffin B, Panis Y. Surgical management for slow-transit constipation. *Ann Chir* 2004;129:400-403.

CORRELAZIONE TRA SINDROME DA IPERPROLIFERAZIONE BATTERICA E REFLUSSO CECO-ILEALE IN PAZIENTI CON DISORDINI FUNZIONALI INTESTINALI CARATTERIZZATI DA DIARREA

*A. Marcheggiano**, *N. Pallotta**, *F. Covotta**, *R. Cantarini**, *A. Covotta§*, *P. Vernia**, *E. S. Corazziari**

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

§Dipartimento di Scienze chirurgiche "F. Durante", "Sapienza" Università di Roma

RIASSUNTO

La flora microbica del colon può refluire nell'ileo ed in tal caso può comparire il quadro sintomatologico dell'iperproliferazione batterica, caratterizzato da distensione, dolore addominale e diarrea, quando la colonizzazione batterica nel tratto gastrointestinale superiore, normalmente bassa, aumenta in modo significativo; se e quale ruolo abbia il reflusso ceco-ileale nel passaggio di batteri dal cieco all'ultima ansa ileale non è noto. Scopo di questo studio è stato di valutare in pazienti consecutivi con sindrome dell'intestino irritabile con diarrea (SII-D) e diarrea funzionale (DF) la presenza di reflusso ceco-ileale e se questo è associato con un'iperproliferazione batterica nell'intestino tenue, con un'infiammazione mucosale dell'ileo terminale. 43 pazienti sono stati valutati con l'ecografia contrastografica del tenue (Small Intestine Contrast Ultrasonography, SICUS) dopo ingestione di 375 ml di soluzione di macrogol. Due biopsie dell'ileo sono state effettuate durante l'ileocolonscopia e un sottogruppo di pazienti ha effettuato il test del respiro all'idrogeno dopo ingestione di 50 gr di glucosio. Il reflusso è stato osservato con la SICUS in 26/43 pazienti, in particolare in 17/27 con diagnosi di SII-D, 3/5 con diagnosi di DF e 6/11 con diagnosi di disordine intestinale funzionale non specifico (DIFNS). Un aumento dell'infiltrato linfoplasmacellulare e granulocitario è stato rilevato in 3 pazienti. In nessuno dei 15 pazienti che hanno effettuato il breath test al glucosio è stata evidenziata una iperproliferazione batterica. In conclusione 1) il reflusso ceco-ileale può essere rilevato in circa il 50% dei pazienti con disturbi funzionali dell'intestino; 2) la presenza di infiammazione della mucosa ileale è stata rilevata solo in pazienti con reflusso ceco-ileale; 3) il reflusso ceco-ileale non predispone alla iperproliferazione batterica delle anse prossimali del piccolo intestino.

PAROLE CHIAVE

Sindrome dell'iperproliferazione batterica. Breath test. Diarrea. Disordini funzionali intestinali. Reflusso ceco-ileale.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME AND CECO-ILEAL REFLUX IN PATIENTS WITH DIARRHEA-PREDOMINANT FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS

When the normally low bacterial colonization in the upper GI tract increases significantly the clinical small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome may present with abdominal distension, pain and diarrhea. Ceco-ileal reflux may allow the transit of bacteria from the colon to the ileum. Little is known about the role of this reflux. Aim of this study was to assess in consecutive non constipated IBS and functional diarrhea (FD) patients the presence of ceco-ileal reflux and whether it is associated with small bowel bacterial overgrowth, mucosal inflammation of the terminal ileum. Forty-three IBS diarrhea patients were evaluated with small intestine ultrasonography (SICUS) after the ingestion of 375 ml macrogol solution. Two biopsies of the terminal ileum were performed and in a subgroup of 15 of these patients a hydrogen breath test after ingestion of 50 gr glucose solution assessed the presence of SIBO. At SICUS a ceco-ileal reflux through the ileo-cecal valve was observed in 26/43 investigated patients, and specially in 17/27 with diagnosis of IBS-diarrhea; 3/5 with diagnosis of FD, 6/11 with diagnosis of unspecified functional bowel diarrhea (UFBD). Increased lymphoplasmacytic and granulocytic infiltrate was found in 3 patients. None of the 15 patients who performed the glucose breath test had evidence of small bowel bacterial overgrowth.

In conclusion 1) ceco-ileal reflux can be detected in about 50% of patients with Functional Bowel Disorders; 2) inflammation of the ileal mucosa has been found only in patients with ceco-ileal reflux; 3) ceco-ileal reflux does not predispose to bacterial overgrowth of the proximal loops of the small bowel.

KEY WORDS

Small Intestinal Bacterial overgrowth syndrome. Breath test. Functional bowel disorders. Diarrhea. Ceco-ileal reflux.

La sindrome dell'iperproliferazione batterica si verifica quando la colonizzazione batterica nel tratto gastrointestinale superiore, normalmente bassa, aumenta in modo significativo.

Questa condizione può presentarsi quando i batteri passano dallo stomaco alle anse prossimali del piccolo intestino e non vengono sufficientemente eliminati a causa di una ridotta attività peristaltica, oppure quando i batteri del colon refluiscono dal cieco nella parte terminale dell'ileo.

Poco noto è il ruolo del reflusso ceco-ileale e del meccanismo a livello della giunzione ileo-colica che dovrebbe regolarlo.

Il piccolo intestino termina con un segmento specializzato, la giunzione (o sfintere) ileo coli-

ca. Inizialmente gli anatomisti hanno considerato la possibilità che questa regione avesse una base anatomica che le consentisse di funzionare come una valvola. I chirurghi hanno anche basato alcuni tipi di intervento su questa importanza funzionale, individuando procedure di ricostruzione da utilizzare per "giunzioni incompetenti" ¹. Più tardi, le proprietà di uno sfintere fisiologico sono state identificate nel cane, che possiede una banda specializzata di tessuto muscolare la quale mostra un tono a riposo, un rilassamento in risposta a una distensione prossimale e una contrazione quando il colon prossimale è disteso. Gli studi condotti su uomini sani non hanno, tuttavia, identificato una analoga re-

gione con uno sfintere tonico.

D'altra parte, il reflusso ceco-ileale si verifica quando le bande legamentose che mantengono l'angolo acuto tra l'ileo e il colon si separano ².

La ricostruzione chirurgica dell'angolo ne ripristina la competenza.

Forse, come altri "cancelli" gastrointestinali (ad esempio il piloro o lo sfintere esofageo inferiore), la giunzione ileo colica dovrebbe essere considerata come una unità funzionale integrata che comprende l'ileo terminale, la giunzione ileocecale e il colon prossimale, i quali agiscono coordinatamente nel controllare l'immissione nel colon del materiale enterico e nell'opporvi al suo reflusso dal colon all'ileo ³⁻⁴⁻⁵.

Il reflusso ceco-ileale può essere causato da onde antiperistaltiche, con conseguenti contrazioni propulsive ileali che svuotano i contenuti dell'ileo terminale nel colon.

Gli acidi grassi a catena corta (composti di acido acetico, propionico e butirrico; SCFAs), nelle proporzioni trovate normalmente nel liquido fecale, stimolano la motilità ileale durante il digiuno. Studi scintigrafici mediante gamma camera hanno dimostrato che la motilità stimolata da SCFAs era propulsiva e che l'ileo era in tal modo svuotato. Varie evidenze negli animali da esperimento e la nostra iniziale esperienza nell'uomo con la ecografia contrastografica dell'intestino tenue (Small Intestine Contrast Ultrasonography - SICUS) ⁶ indicano che il reflusso ceco-ileale è occasionalmente presente. La SICUS eseguita dopo distensione del lume del piccolo intestino con soluzione orale di macrogol, oltre a visualizzare e misurare in maniera standardizzata e riproducibile il diametro luminale e lo spessore della parete del piccolo intestino, permette di visualizzare la direzione del flusso della soluzione di contrasto attraverso l'intero intestino tenue. In particolare la SICUS può rilevare il flusso anterogrado o retrogrado attraverso la valvola ileo-cecale.

SCOPO di questo studio è stato di valutare, in pazienti consecutivi con disturbi funzionali intestinali caratterizzati da diarrea, la presenza di reflusso ceco-ileale e se questo è associato con un'iperproliferazione batterica nell'intestino tenue e/o con un'inflammatione mucosale dell'ileo terminale.

PAZIENTI

43 pazienti consecutivi (26 F; fascia di età 20-65 anni) con disturbi intestinali cronici, normale ileocoloscopia e con biochimica sierica, emocromo, funzionalità tiroidea ed EMA nella norma, sono stati valutati dopo il digiuno notturno con SICUS (attrezzatura Tosbee, 3,5 MHz e 5 MHz trasduttori lineari, Toshiba Giappone) dopo ingestione di 375 ml di soluzione di macrogol. Una continua osservazione ecografica del tratto gastrointestinale compreso l'ileo terminale, la valvola ileocecale ed il cieco, è stata condotta per 20 minuti e registrata su video-tape. Le immagini videoregistrate sono state successivamente visualizzate in cieco da una ecografista non a conoscenza della diagnosi clinica. Due biopsie dell'ileo terminale sono state effettuate durante l'ileocoloscopia e colorate con ematosilina-eosina per una valutazione istologica da parte di un patologo non a conoscenza della diagnosi clinica. Inoltre, un sottogruppo di 15 di questi pazienti ha effettuato il test del respiro all'idrogeno dopo ingestione di 50 gr di una soluzione di glucosio per rilevare la presenza di una iperproliferazione batterica nel piccolo intestino.

RISULTATI

Ventisette pazienti rispettavano i criteri per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile del tipo diarroico (SII-D), 5 pazienti di diarrea funzionale (DF), 11 pazienti di disordine intestinale funzionale non specifico (DIFNS). La SICUS non ha evidenziato in nessun paziente alcuna anomalia intestinale. Il reflusso ceco-ileale at-

traverso la valvola ileocecale è stato osservato con la SICUS in 26/43 pazienti studiati, e in particolare in 17/27 con SII-D, 3/5 con DF e 6/11 con DIFNS.

Anomalie istologiche sono state trovate in 3 pazienti. Un aumento dell'infiltrato linfoplasmacellulare e granulocitario è stato rilevato a livello ileale in 1 paziente con SII-D ed in 2 pazienti con DIFNS.

In nessuno dei 15 pazienti che hanno effettuato il breath test al glucosio è stata evidenziata una iperproliferazione batterica; di questi, 10 presentavano reflusso ceco-ileale.

CONCLUSIONI

Il reflusso cieco-ileale è frequente nei pazienti con disturbi funzionali intestinali; nei nostri dati è stato rilevato in circa il 50% dei soggetti indagati. Il tempo di osservazione di 20 minuti non permette di commentare la frequenza degli episodi di reflusso ceco-ileale. È probabile, tuttavia, viste le osservazioni precedenti negli animali da esperimento e l'assenza di uno sfintere tonico a livello della giunzione ileo-cecale negli esseri umani, che il reflusso ceco-ileale possa verificarsi in qualsiasi soggetto ogni volta che il gradiente di pressione favorisca il flusso retrogrado del contenuto colico nell'ileo. Per le possibili conseguenze cliniche è, probabilmente, più rilevante il tempo di contatto del reflusso cecale con la mucosa ileale rispetto alla frequenza degli episodi di reflusso. Vi sono prove che il reflusso ceco-ileale può innescare le contrazioni propulsive ileali e, quindi, essere eliminato nel colon per l'effetto stimolante degli acidi grassi a

catena corta e delle tossine batteriche. Tuttavia, nei pazienti con disturbi intestinali funzionali con alterata attività motoria ileo-colica, è possibile che il reflusso ceco-ileale si verifichi con maggior frequenza e che il meccanismo di pulizia ileale sia compromesso determinando una iperproliferazione batterica nel piccolo intestino. Il Breath Test all'idrogeno dopo ingestioni di glucosio, risultato negativo in un sottogruppo di pazienti che avevano reflusso ceco-ileale, nega l'esistenza di una iperproliferazione batterica nei segmenti prossimali del piccolo intestino. Questo test, tuttavia, non può valutare la presenza di una sovracrescita batterica nel tratto terminale dell'ileo poiché il glucosio è assorbito o, in presenza di batteri, degradato a livello delle anse intestinali prossimali del piccolo intestino. Non sarebbe stato utile neppure sottoporre i pazienti al Breath Test al lattulosio, considerato

che quest'ultimo non è in grado di discriminare se la metabolizzazione del substrato avvenga ad opera dei batteri presenti nell'ileo terminale o nel colon. La presenza di reperti istologici di infiammazione della mucosa ileale è stata evidenziata solo in quei pazienti con reflusso ceco-ileale dimostrato. Il reperto più comune di iperplasia linfoide non è, invece, correlabile al reflusso ceco-ileale. In conclusione 1) il reflusso ceco-ileale può essere rilevato in circa il 50% dei pazienti con disturbi funzionali dell'intestino, vale a dire pazienti con SII a diarrea predominante, pazienti con diarrea funzionale o con disordine funzionale intestinale non specifico; 2) la presenza di infiammazione della mucosa ileale è stata rilevata solo in pazienti con reflusso ceco-ileale; 3) il reflusso ceco-ileale non predispone alla iperproliferazione batterica delle anse prossimali del piccolo intestino.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gazet J-C, Koop J. The surgical significance of the ileocecal junction. *Surgery* 1964;56:565-573.
- 2 Kumar D, Phillips SF, Brown ML. Reflux from ileum to colon in the dog. Role of external ligamentous attachments. *Dig Dis Sci* 1978;33:345-352.
- 3 Quigley EMM, Phillips SF, Dent J et al. Myoelectric activity and intraluminal pressure of the canine ileocolonic sphincter. *Gastroenterology* 1983;85:1054-1062.
- 4 Quigley EMM, Borody TJ, Phillips SF et al. Motility of the terminal ileum and ileocecal sphincter in healthy humans. *Gastroenterology* 1984;87:857-866.
- 5 Phillips SF, Quigley EMM, Kumar D et al. Motility of ileocolonic junction. *Gut* 1988;29:390-406.
- 6 Pallotta N, Baccini F, Corazziari E. Ultrasonography of the small bowel after oral administration of anechoic contrast solution. *Lancet* 1999 Mar 20;353:985-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa R. Cantarini
 Dipartimento di Medicina Interna e
 Specialità Mediche
 "Sapienza" Università di Roma
 Tel +39 0649978384
 Fax +39 064463737

ASPETTI LESSICALI NELL'INTERPRETAZIONE DEI SINTOMI GASTROINTESTINALI CON QUESTIONARI TRADOTTI DALL'INGLESE

R. Cantarini*, F. Covotta*, B. Ciccantelli*, D. Piacentino§, N. Pallotta*, E. S. Corazziari*

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

§Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, "Sapienza" Università di Roma

RIASSUNTO

La corretta traduzione e validazione dei questionari sintomatologici assume grande importanza per le ricerche cross-culturali, soprattutto nel campo dei disturbi funzionali gastrointestinali, in cui la diagnosi è basata prevalentemente sui sintomi. In questo articolo descriviamo gli aspetti lessicali di interpretazione dei sintomi gastrointestinali da parte di pazienti italiani a cui è stata somministrata una traduzione di un questionario sintomatologico originariamente in lingua inglese.

PAROLE CHIAVE

Traduzione. Validazione. Questionari. Disturbi funzionali gastrointestinali. Ricerche cross-culturali.

SUMMARY

LEXICAL ASPECTS IN THE INTERPRETATION OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS BASED ON ENGLISH-TRANSLATED QUESTIONNAIRES

The process of translation and validation of symptomatologic questionnaires is of great relevance for cross-cultural research, especially in the field of functional gastrointestinal disorders, where diagnoses are mostly symptom-based. In this paper we describe the lexical issues in the interpretation of gastrointestinal symptoms that Italian patients encountered in filling out an Italian translation of an English questionnaire.

KEY WORDS

Detrusor hyperactivity. Hyperactive bladder. Multiple sclerosis. Perineal electrostimulation.

I disordini funzionali gastrointestinali sono condizioni cliniche estremamente diffuse nella popolazione (si pensi ad esempio alla stipsi cronica, alla sindrome dell'intestino irritabile, alla dispepsia); in mancanza di un marcatore biologico la diagnosi di queste malattie è basata quasi esclusivamente sulla presentazione sintomatologica.

Negli anni il lavoro della Rome Foundation ha portato allo sviluppo e all'aggiornamento di criteri diagnostici basati sui sintomi che permettano di inquadrare appropriatamente questi disturbi. Inoltre, sono stati messi a disposizione dei clinici e dei ricercatori questionari standardizzati, l'ultimo dei quali, il *Rome III diagnostic questionnaire for adult functional GI disorders*, comprende domande utili alla definizione di tutti i disordini funzionali finora riconosciuti.

L'utilizzo di questo strumento nei trial clinici condotti su popolazioni diverse da quella anglosassone, per cui il questionario è stato originariamente sviluppato, pone una serie di problemi metodologici. Questi sono legati in primo luogo alla corretta traduzione delle domande, e in secondo luogo – problema meno affrontato dai ricercatori – alla comprensibilità delle stesse da parte dei pazienti. In Italia questo secondo aspetto è reso particolarmente importante dalle non trascurabili differenze lessicali fra pazienti con differente provenienza regionale, istruzione, ceto sociale.

I problemi che si incontrano nella traduzione dei questionari possono derivare:

- dalla scarsa conoscenza da parte del traduttore del cam-

po di ricerca in oggetto,

- dalla presenza nell'originale di parole o modi di dire che non trovano un corrispettivo nella lingua target,
- dall'involontario mantenimento da parte del traduttore bilingue di una sintassi simile all'originale, meno scorrevole e comprensibile in un'altra lingua
- dall'uso di termini differenti per indicare lo stesso oggetto in diverse sottopopolazioni che appartengono alla lingua target.^{1,2}

Sperber suggerisce un procedura per minimizzare gli errori di traduzione^{3,4}, i cui punti fondamentali sono:

- a) Produrre due traduzioni indipendenti del questionario originale da parte di due traduttori professionisti, madre lingua della lingua di destinazione e fluenti nella lingua di origine.
- b) Ricavare un'unica versione "riconciliante" partendo dalle due traduzioni effettuate.
- c) Fare una retrotraduzione nella lingua di origine partendo dalla versione "riconciliante", da parte di un traduttore professionista madrelingua della lingua di origine e fluente nella lingua di destinazione.
- d) Confrontare la retrotraduzione con l'originale, analizzando le discrepanze incontrate con conseguente, se necessaria, produzione di una seconda versione.
- e) Far revisionare la seconda versione ad un medico del paese di destinazione, esperto nel settore considerato.
- f) Testare la seconda versione con un piccolo campione di individui rappresentativo del

paese di destinazione e madrelingua della lingua target, al fine di valutare la chiarezza, l'appropriatezza e l'accettabilità della formulazione del questionario tradotto.

- g) Produrre una terza versione in base ai risultati della revisione clinica e dei feedback degli intervistati.

Nel nostro lavoro di traduzione in lingua italiana e validazione del "*Rome III diagnostic questionnaire for adult functional GI disorders*" abbiamo rispettato i passaggi appena elencati, ad eccezione della revisione del testo da parte di un medico specialista nel settore, in quanto due dei tre traduttori implicati nella produzione della versione "riconciliante" e il traduttore che ha prodotto la seconda versione erano medici esperti nell'ambito delle malattie funzionali gastrointestinali.

Per la comparazione del questionario originale con la back-translation Sperber propone una revisione più formale attraverso due punteggi ottenuti valutando sia la "comparability of language" (uso degli stessi termini), sia la "similarity of interpretability" (uguaglianza di significato)⁴. Per la nostra esperienza il punto chiave del processo non è stato tanto il paragone fra l'originale e la back-translation, quanto il feedback dei pazienti, in particolare per le domande che riguardavano la localizzazione del dolore.

Ad esempio per la domanda "*Negli ultimi 3 mesi quanto spesso ha avvertito dolore o fastidio al centro del petto (non dovuto a malattie di cuore)?*" abbiamo constatato con sorpresa che il 10% dei pazienti a cui

il questionario è stato somministrato avevano localizzato il dolore nella regione epigastrica, mutando radicalmente il senso della domanda, il cui scopo era di indagare il dolore retrosternale e non la dispepsia; l'originale *"in the middle of your chest"* alla fine del processo è stato quindi reso con *"al centro del torace, dietro l'osso del petto"*. Un analogo problema si è posto con il dolore *"alla pancia"*: un paziente con dolore epigastrico che migliorava con l'evacuazione ha interpretato la domanda come riferita solo ai quadranti inferiori dell'addome, dando una risposta negativa e quindi saltando le 10 domande successive che avrebbero permesso di indagare la sindrome dell'intestino irritabile. La domanda è diventata: *"Durante gli ultimi 3 mesi quante volte ha avvertito fastidio o dolore alla pancia (in qualsiasi parte, non impor-*

ta se sopra o sotto l'ombelico)?" Alcune difficoltà si sono presentate con la traduzione del termine *"heartburn"*, dal momento che la sua traduzione corretta, *"pirosi"*, è compresa solo in campo medico-specialistico; alla fine del processo anche qui si è scelto di utilizzare una perifrasi: l'espressione *"bruciore che risale dietro l'osso del petto"* è certamente in grado di far comprendere meglio il sintomo. In conclusione, il riconoscimento e il tentativo di risoluzione di questi problemi rivestono grande importanza per la qualità degli studi cross-culturali: il paragone fra dati provenienti da popolazioni diverse è tanto più significativo quanto più si è certi di aver classificato i pazienti in modo omogeneo, soprattutto se si studiano malattie la cui unica possibilità di diagnosi è il sintomo così come lo descrive il paziente.

BIBLIOGRAFIA _____

- 1 Brislin RW. Back-translation for cross-cultural research. *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 1970. 1 (3):185-216.
- 2 Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1995;24:61-63.
- 3 Sperber AD, Devellis RF, Boehlecke B. Cross-cultural translation (methodology and validation). *Journal of Cross-Cultural Psychology* 1994; 25:501-24.
- 4 Sperber AD. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. *Gastroenterology*. 2004;126:s124-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa R. Cantarini
 Dipartimento di Medicina Interna
 e Specialità Mediche
 "Sapienza" Università di Roma
 Tel +39 0649978384
 Fax +39 064463737



ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

MISSION

Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI ONLUS)

L'ANEMGI è un'associazione senza scopi di lucro, che ha la finalità di "Promuovere la ricerca, l'educazione e l'assistenza delle disfunzioni viscerali determinate da alterazioni del sistema nervoso, dallo stato psicologico e dalle condizioni ambientali".

ANEMGI ONLUS

V.le M. Pilsudski, 118 00197 Roma Tel/Fax 06 8078303

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i volontari e i soci che con il loro lavoro contribuiscono all'attività dell'ANEMGI.

L'attività dell'ANEMGI è resa possibile anche grazie alla sottoscrizione di soci sostenitori: la quota annuale associativa socio sostenitore ANEMGI è di € 52,00 da versarsi sul c/c postale n. 44134005 intestato ad ANEMGI, Viale M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma, specificando nome e indirizzo.

ANEMGI IN INTERNET

e-mail: anemgi@anemgi.org

È attivato su INTERNET il sito ANEMGI:

www.anemgi.org

e.g. {Home} {Nug shell} {Coordinating activities} {Journal} {Educational activities} {Subscription} {Forum}

