

Stipsi cronica e probiotici

Lucio Capurso, Enzo Ubaldi*

Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri", Roma; * Responsabile Area Gastroenterologica SIMG

La stipsi è un sintomo e non una malattia ¹. L'*American College of Gastroenterology* la definisce come "defecazione non soddisfacente, caratterizzata da evacuazioni non frequenti e/o dal passaggio difficoltoso delle feci per almeno 3 mesi" ².

La definizione della forma più comune di stipsi, la stipsi cronica funzionale, è riportata nei criteri diagnostici di Roma III, l'ultima revisione sui disturbi funzionali intestinali da parte di esperti internazionali, valida non solo ai fini scientifici ma anche gestionali pratici ³ (Tab. I).

TABELLA I Stipsi cronica funzionale: criteri diagnostici di Roma III ³.

1. Devono sussistere almeno due delle seguenti condizioni*:

- Sforzo evacuativo
- Feci dure o bozzolute
- Sensazione di evacuazione incompleta
- Sensazione di ostruzione/blocco anrettale
- Manovre manuali per facilitare l'evacuazione
- Meno di 3 evacuazioni settimanali

2. Feci molli sono presenti raramente senza l'uso di lassativi

3. Non è associato dolore o fastidio addominale ricorrente (IBS)

4. Sintomi non spiegabili con anomalie strutturali o biochimiche

* In almeno ¼ delle defecazioni degli ultimi 3 mesi, con sintomi insorti almeno 6 mesi prima.

Epidemiologia

Il tipo di criterio diagnostico utilizzato ha influito molto sui dati epidemiologici della stipsi la cui prevalenza nella popolazione generale dei Paesi occidentali è riportata essere variabile dal 2% al 28%, con una prevalenza costante del 14% in vari paesi utilizzando i criteri di Roma I e II.

In Italia, uno studio SIMG sulla popolazione degli assistiti dei Medici di Medicina Generale (MMG) riporta una prevalenza media della stipsi, riferita dai pazienti, del 18% con prevalenza (oltre il doppio) nelle femmine rispetto ai maschi (25 contro 11%) ⁴. In tutti gli studi epidemiologici la stipsi è prevalente nel sesso femminile, negli anziani, in soggetti con basso livello socio-economico

e di scolarità, nei sedentari, nei depressi e nei soggetti con storia di abusi fisici e sessuali ⁵.

Questa elevata prevalenza, associata al fatto che un terzo dei pazienti richiede assistenza sanitaria, ha rilevanti risvolti sui costi e sull'impegno assistenziale della stipsi ⁶.

In realtà questa condizione clinica compromette in modo significativo la qualità di vita dei pazienti che in gran parte autogestiscono il problema e, quando richiedono una consultazione medica, si rivolgono, con frequenza decrescente, a MMG, Internisti, Pediatri, Ginecologi, Chirurghi, Gastroenterologi e quindi ad altre figure professionali ⁷.

In una rilevazione effettuata attraverso il database di Health Search, l'istituto di ricerca della SIMG ⁸, dall'analisi delle cartelle cliniche di 418 MMG (con una popolazione di 650.000 assistiti), al 31 dicembre 2006 i pazienti con problema stipsi codificato (secondo ICD9) costituivano il 3,1% degli assistiti a fronte di una prescrizione di lassativi nel 5,1% dei pazienti (il 54,7% dei pazienti con stipsi avevano avuto prescrizioni di lassativi). La registrazione del problema stipsi rappresenta probabilmente la necessità di gestire questa condizione clinica come problema rilevante. Il 27% dei

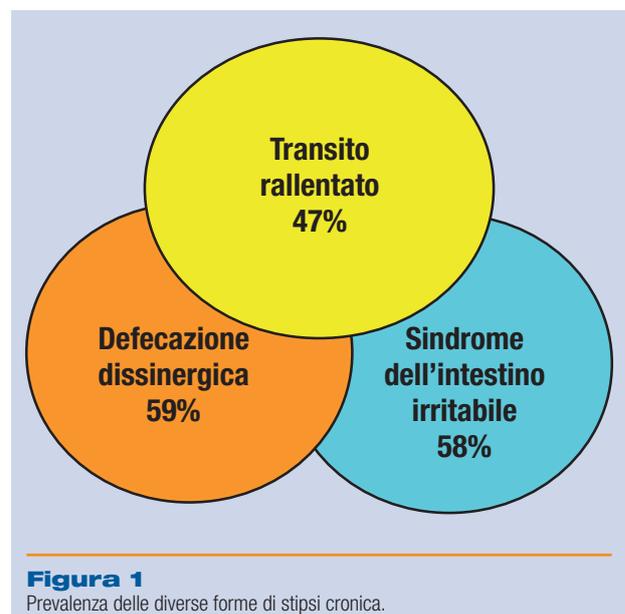


Figura 1
Prevalenza delle diverse forme di stipsi cronica.

pazienti con stipsi ha poi effettuato una colonscopia o un clisma opaco del colon (il 21% solamente la colonscopia).

Ai fini gestionali pratici, i pazienti con stipsi vengono classificati in tre gruppi con differenti meccanismi patogenetici che dal punto di vista epidemiologico si sovrappongono ampiamente (Fig. 1) ⁹:

- stipsi da transito rallentato;
- defecazione dissinergica, "outlet obstruction" (stipsi espulsiva, dischezia);
- sindrome dell'intestino irritabile (SII) con stipsi.

Fattori di rischio, cause di stipsi secondaria e meccanismi patogenetici

Per la stipsi devono essere considerati i seguenti fattori di rischio: infanzia, gravidanza, chirurgia addominale o perianale/pelvica recente, mobilità limitata, dieta inadeguata (fluidi e/o fibre), farmaci (specie nell'anziano), abuso di lassativi a lungo termine, comorbidità note (Tabb. II, III), viaggi. Queste condizioni possono associarsi a stipsi ma non esserne necessariamente la causa. Nelle Tabelle II e III sono riportate le condizioni cliniche e i farmaci che possono indurre la stipsi ¹.

TABELLA II
Frequenti cause di stipsi.

Estrinsiche
<ul style="list-style-type: none"> • Inadeguato apporto dietetico di liquidi e fibre • Abitudine ad ignorare lo stimolo a defecare
Strutturali
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie coloretali: stenosi, ischemia, volvolo e malattia diverticolare • Infiammazioni anorettali: prolasso, rettocele, fistole e stenosi
Sistemiche
<ul style="list-style-type: none"> • Ipokalemia • Ipercalcemia • Iperparatiroidismo • Ipotiroidismo • Iperparatiroidismo • Diabete mellito • Panipopituitarismo • Morbo di Addison • Feocromocitoma • Porfiria • Uremia • Amiloidosi • Sclerodermia e polimiosite • Gravidanza
Neurologiche
<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervoso Centrale: morbo di Parkinson, sclerosi multipla, traumi, ischemia e tumori • Nervi sacrali: traumi e tumori • Neuropatia autonoma • Aganglioniosi (morbo di Hirschsprung)
Patofisiologia incerta
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome dell'intestino irritabile • Stipsi da transito rallentato • Disfunzione del pavimento pelvico

TABELLA III
Farmaci che possono provocare stipsi.

Analgesici
<ul style="list-style-type: none"> • FANS e oppiacei
Anticolinergici
<ul style="list-style-type: none"> • Atropina, antidepressivi, neurolettici e farmaci anti-parkinsoniani
Antiepilettici
Antistaminici
Antipertensivi
<ul style="list-style-type: none"> • Calcioantagonisti, clonidina, inibitori MAO, metildopa
Chemioterapeutici
<ul style="list-style-type: none"> • Vinca-derivati
Diuretici
Metalli, ioni
<ul style="list-style-type: none"> • Alluminio (antiacidi, sucralfato), solfato di bario, bismuto, calcio, ferro e metalli pesanti (arsenico, piombo, mercurio)
Resine
<ul style="list-style-type: none"> • Colesteramina e polistirene

Non è completamente noto il meccanismo con cui alcune forme morbose causino stipsi. Nella *stipsi funzionale* o *stipsi cronica semplice* sono riportati in letteratura meccanismi patogenetici che spesso si sovrappongono e sono in conflitto tra loro. È comunque utile distinguere fra *disturbi della motilità intestinale* e *disordini del pavimento pelvico*.

A. I *disturbi della motilità* possono essere associati a:

- nutrizione inadeguata per scarsa assunzione di fibre e di liquidi;
- alterata motilità del colon: inerzia colica, stipsi da transito rallentato, SII.

La stipsi da *disturbi della motilità*, in particolare da transito rallentato, è caratterizzata da un movimento del contenuto intestinale più lento del normale, dal colon prossimale al colon distale ed al retto ¹⁰. Ciò è dovuto ad una disfunzione primaria della muscolatura liscia del colon (miopatia) e/o della sua innervazione (neuropatia). Nei pazienti con stipsi da transito rallentato si osserva un significativo decremento nel numero delle contrazioni propagate e della velocità ed ampiezza della loro propagazione ^{11 12}.

B. I *disordini del pavimento pelvico* provocano una defecazione dissinergica e possono essere causati da:

- alterata funzione del pavimento pelvico e/o dello sfintere anale esterno (sindrome del pavimento pelvico spastico, anismo);
- ostruzione del pavimento pelvico;
- prolasso rettale;
- enterocecele, rettocele;
- intussuscezione rettale.

I *disordini del pavimento pelvico* sono presenti in circa il 47% dei pazienti nei centri di riferimento di III livello ¹³, il 50% dei quali hanno mostrato anche un transito rallentato.

Inquadramento clinico-diagnostico in Medicina Generale

Nella pratica clinica della Medicina Generale, un'appropriatezza condotta diagnostico-terapeutica permette di gestire la quasi totalità dei pazienti, in quanto solo una minima percentuale presenta una stipsi di difficile diagnosi e resistente ai comuni presidi terapeutici.

La valutazione iniziale deve sempre includere un'anamnesi accurata riguardo:

- durata e severità dei sintomi;
- descrizione degli eventi precipitanti;
- attenzione alla frequenza delle evacuazioni ed alla forma delle feci secondo la *Bristol Stool Form Scale* (Fig. 2)¹⁴, ricordando che le caratteristiche delle feci possono infatti orientare il medico verso forme di stipsi cronica da rallentato transito o *inertia coli* (alvo poco frequente con feci caprine);
- grado dello sforzo durante la defecazione;
- sensazione di incompleta evacuazione;
- necessità eventuale di estrazione manuale di feci impattate;
- dieta, con stima della quantità di fibre e di fluidi introdotti giornalmente;
- situazione ostetrica;
- interventi chirurgici sull'addome;
- traumi alla colonna spinale;
- traumi al sistema nervoso.

L'esame *obiettivo* di un paziente deve considerare:

1. l'addome (palpazione, percussione, ascoltazione);
2. l'ispezione della regione perianale;

3. l'esplorazione rettale per la ricerca di obiettività causa o associati alla stipsi.

Esami di laboratorio di routine sono necessari per ricercare un'eventuale anemia, ipokalemia, ipercalcemia, diabete mellito, ipotiroidismo (se non noti).

La *colonscopia* e/o il *clisma opaco* vanno riservati a soggetti con insorgenza di stipsi in età adulta o con sintomi-segni di allarme.

Un test che può risultare particolarmente utile per l'inquadramento di un paziente con stipsi cronica a livello delle cure primarie, ma che purtroppo è utilizzato da pochi, è lo studio del *Tempo di Transito Colico* (TTC). Il test consiste nell'esecuzione di una Rx diretta dell'addome dopo 4 giorni (96 ore) dall'assunzione di 20 marker radiopachi: si parla di stipsi se si ha la ritenzione di 4 o più marker (il 20% di quelli somministrati)¹⁵⁻¹⁷. Questa standardizzazione del test è quella attualmente più seguita rispetto, ad esempio, a quella che prevede i 3 giorni di attesa (con positività nel caso vi sia la ritenzione del 40% o più dei marker). Innanzitutto il TTC ci permette di distinguere una stipsi "vera" da una "falsa". La distribuzione di marker ritenuti permette di distinguere diverse forme di stipsi: quella da rallentato transito (marker in tutto o nella parte destra del colon), quella di tipo espulsivo (marker nel retto), la forma mista e quella associata al colon irritabile (marker prevalenti nel colon di sinistra) (Fig. 3).

Gestione diagnostica in centri di riferimento

La *manometria del colon* ha un ruolo limitato nella gestione della stipsi ed ha principalmente lo scopo di selezionare i pazienti per



Figura 2

Forma delle feci secondo la scala di Bristol (da Lewis e Heaton, 1997, mod.)¹⁴.

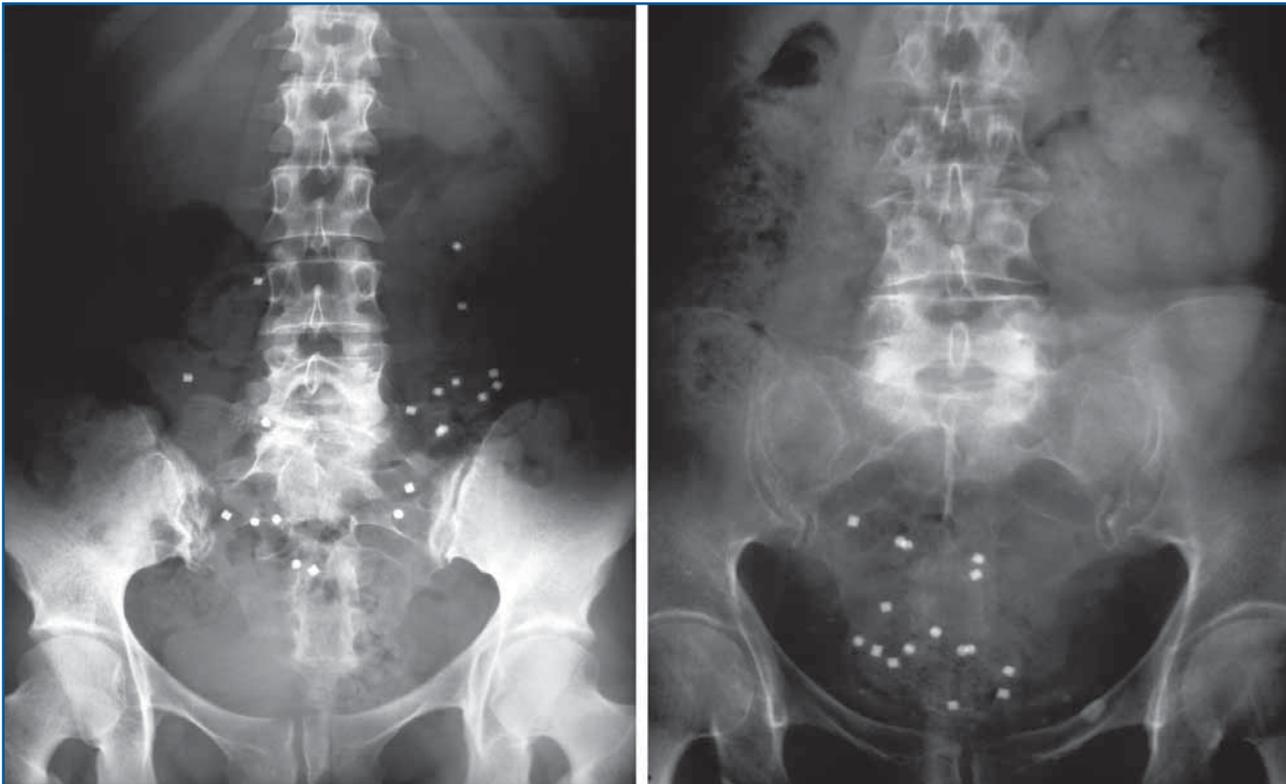


Figura 3

Marker radiopachi nel colon: quadro di stipsi da rallentato transito (immagine di sinistra) e di stipsi espulsiva (immagine destra).

un'eventuale colectomia. La *manometria ano-rettale* valuta il rilassamento dello sfintere anale durante la contrazione del retto

ed è indicata per la diagnosi di stipsi per defecazione dissinergica da *disordini del pavimento pelvico* (Fig. 4).

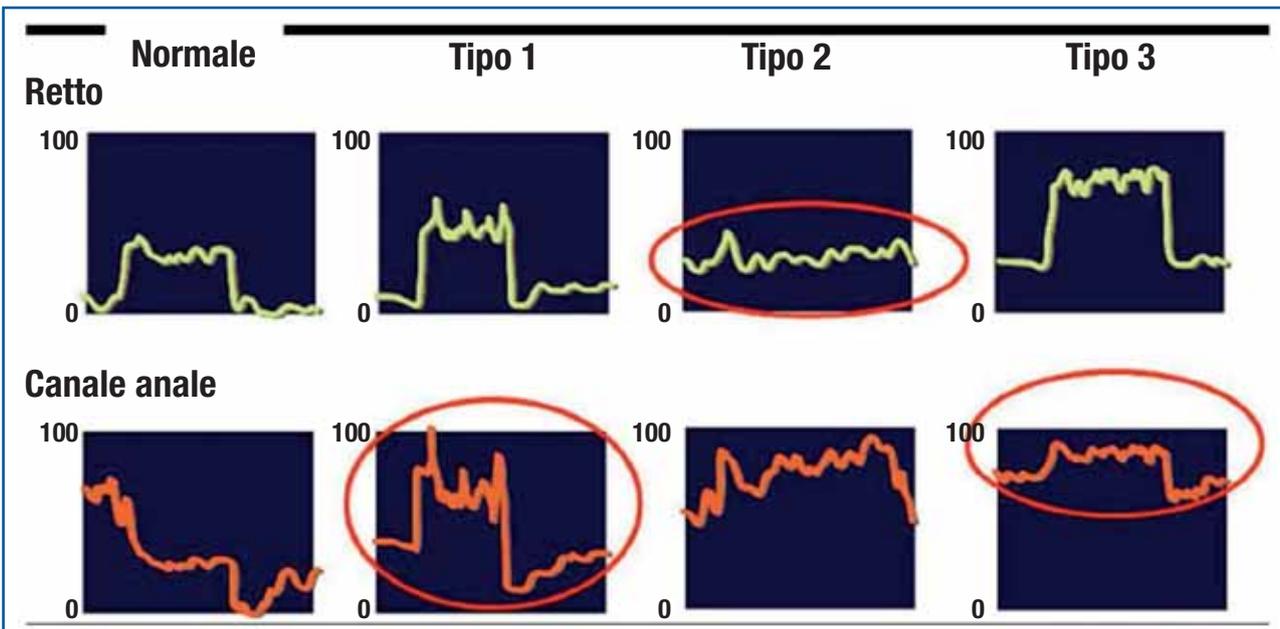


Figura 4

Pressioni retto-anali durante la defecazione.

Aspetti motori della defecazione normale e di 3 tipi di defecazione dissinergica: Normale, l'aumento della pressione rettale è coordinato con una caduta della pressione dello sfintere anale; Tipo I, il paziente è in grado di generare un'adeguata forza espulsiva (aumento delle pressioni intra-addominale ed intra-rettale) con contemporaneo incremento della pressione dello sfintere anale; Tipo II, il paziente non è in grado di generare un'adeguata forza espulsiva (nessun incremento della pressione intra-rettale) ma ha una paradossale contrazione anale; Tipo III, il paziente è in grado di generare un'adeguata forza espulsiva (aumento della pressione intra-rettale) ma ha un assente o incompleto (< 20%) rilassamento dello sfintere anale.



Figura 5
Immagine di defecografia.

Si deve considerare che fino al 40% o più dei pazienti ritengono di avere una stipsi da transito rallentato, non confermata dallo studio monometrico¹⁸.

La *defecografia*¹⁸ studia la struttura e la funzionalità anorettale durante l'evacuazione di soluzione baritata, precedentemente introdotta nel retto (e, nella donna, eventualmente anche nella vagina). È utile quando vi è il sospetto di prolasso o rettocele, specie dopo isterectomia (Fig. 5).



- Palloncino di silicone riempito con acqua 50 cc e introdotto nel retto
- Viene chiesto al paziente di espellerlo
- Risultati:
normale < 1 minuto
dissinergia > 3 minuti

Figura 6
Test di espulsione del palloncino rettale.

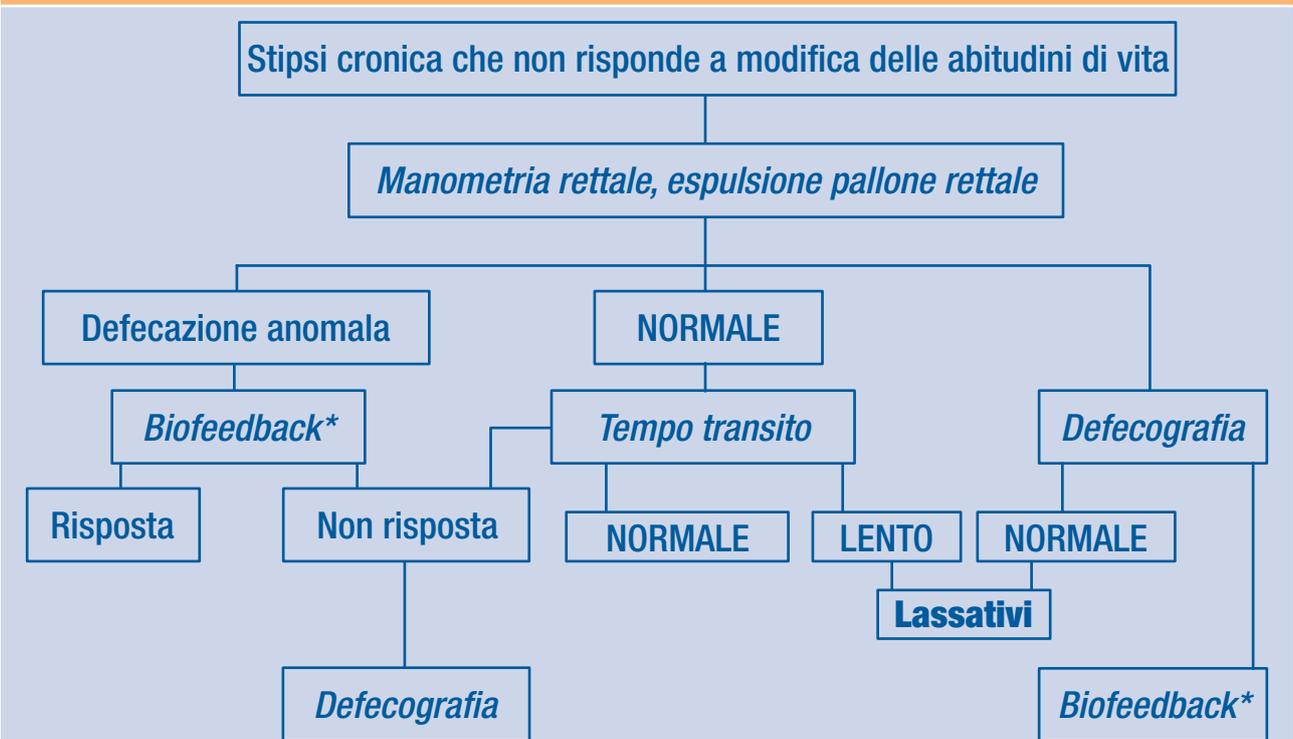
Il *test di espulsione di pallone* insufflato di aria dal retto può escludere la malattia di Hirschsprung (Fig. 6)¹⁹.

La Tabella IV riporta un possibile algoritmo da seguire nei pazienti con stipsi cronica in centri di riferimento e che facilita il processo decisionale del medico.

I probiotici nella terapia della stipsi

È noto da molti anni, fin dai primi studi su animali *germ-free*, che la flora batterica influenza la motilità intestinale^{21 22} con un meccanismo che si basa sulla fermentazione intestinale anaerobica di

TABELLA IV
Algoritmo per la valutazione di pazienti con stipsi cronica.



* Il biofeedback, metodica che prevede l'educazione del paziente a riconoscere ed assecondare lo stimolo, è basata sul riconoscimento visivo o auditivo di un segnale elettromiografico dell'attività dello sfintere. Questa metodica può essere utilizzata nella terapia delle forme di dissinergia. Un recente trial randomizzato ne ha dimostrato la superiorità rispetto ai trattamenti tradizionali, in particolare a quelli basati sulla dieta e sull'uso di lassativi. Il follow-up dei pazienti trattati ha mostrato che circa il 60% ha conservato il miglioramento sintomatologico della stipsi fino a 44 mesi dal termine della terapia con biofeedback²⁰.

carboidrati e delle proteine da parte della flora batterica stessa: nell'uomo i prodotti finali maggiori di tale processo sono gli acidi grassi a catena corta (SCFA), acetato, propionato, butirrato ed, in quantità minore, H₂, CO₂, ammoniaca, amine e fenoli. Inoltre viene prodotta energia che i batteri utilizzano per il proprio accrescimento e per le proprie funzioni cellulari.

Gli SCFA contribuiscono alla funzione normale del colon ed alla prevenzione di alcune patologie grazie alla loro attività sui vasi ematici e la muscolatura.

Il coinvolgimento della muscolatura liscia avviene ad opera di network neuronali locali così come di chemiorecettori. La diminuita concentrazione di SCFA nelle feci dopo assunzione di loperamide, che diminuisce l'attività propulsiva allungando il tempo di transito intestinale, suggerisce che qualsiasi dieta o stile di vita che provochi tale allungamento, e quindi stitichezza, può ridurre la concentrazione di SCFA nel colon distale. Questo suggerisce che qualsiasi dieta o stile di vita che provochi l'allungamento del tempo di transito, e quindi stitichezza, può ridurre la concentrazione di SCFA nel colon distale. Peraltro dati ottenuti su volontari sani che assumevano crusca o senna indicano che se si accelera il tempo di transito intestinale si osserva un incremento della concentrazione di butirrato nel colon distale, indipendentemente dall'assunzione alimentare di substrati fermentabili (Fig. 7) ^{23 24}.

Studi recenti hanno dimostrato un'alterata secrezione di citochine nella SII che è stata riferita ad una pregressa situazione infettiva intestinale ²⁵. Si è valutato che un paziente con un'infezione gastro-intestinale acuta ha un rischio relativo pari a 11,9 di sviluppare SII, dovuto ad una interazione fra ospite e microbi che può determinare un'aumentata permeabilità della barriera mucosa ed un'attivazione immune di varie cellule (es. cellule T e mastociti). Tale attivazione può provocare, infatti, uno stato di infiammazione cronica della mucosa ^{26 27} ed una alterata secrezione di citochine, responsabili di cambiamenti delle funzioni senso-motorie. Nella SII, infatti, si sono osservate:

- una maggiore liberazione dalla mucosa di citochine ²⁸, istamina, proteasi e prostaglandine, mediatori in grado di disturbare l'attività motoria intestinale ¹⁰;
- un aumento, rispetto ai controlli, del numero di mastociti nel sangue e nelle biopsie mucose. La prossimità dei mastociti enterici ai gangli del plesso sottomucoso permette una comunicazione ed un'interazione fra il sistema enterico immune e quello nervoso (SNE) ^{29 30}. I mastociti, infatti, entrano nei meccanismi di monitoraggio immunitario verso gli antigeni presenti nel lume intestinale e la loro degranolazione libera numerosi messaggeri con funzioni diverse, come la chemio-

attraazione e la segnalazione paracrina al SNE ed alle cellule post-ganglionari del sistema nervoso cerebrale (SNC) ^{31 32}. Il SNC a sua volta attiva e stimola l'intestino attraverso l'inibizione dell'iperpolarizzazione del SNE e la conseguente inibizione dei neuroni secretomotori.

Ulteriori studi hanno indagato la possibilità che lo stato infettivo possa alterare la funzionalità intestinale e che la terapia con probiotici possa migliorare questa situazione ³³. Topi cui sono stati somministrati antibiotici per 10 giorni hanno mostrato a livello dell'intestino un aumento di *Bacteroides* ed una riduzione di *Lactobacillus*. Inoltre in questi animali si è osservato un incremento dei livelli di mieloperossidasi (MPO), di infiammazione e di danni tissutali, che sono regrediti con la somministrazione di batteri del genere *Lactobacillus*. Ancora più interessante è risultato l'incremento della sostanza P rilevato negli animali infetti che ha determinato iperalgesia alla distensione coloretale e che è scomparso dopo somministrazione di probiotici.

Questi dati, insieme ad altre osservazioni cliniche nell'uomo, suggeriscono che la SII post-infettiva possa essere in parte correlata al cambiamento della flora batterica intestinale e possa essere trattata con probiotici. Questa ipotesi trova sostegno da numerosi studi ³⁶⁻⁴² che riportano risultati interessanti nel trattamento di SII con la somministrazione di probiotici (Tab. V).

I risultati ottenuti sono molto diversi e restano, quindi, numerosi aspetti da chiarire relativi al ceppo ed alla dose di probiotici da utilizzare, alle vie ed alla durata della somministrazione ⁴³.

In letteratura recentemente è stata richiamata l'attenzione sul consumo di latte fermentato contenente il ceppo probiotico *Lactobacillus casei* Shirota (*LcS*), la cui ingestione regolare può determinare ⁴⁴:

- diminuzione del pH fecale per variazione nella produzione di acidi organici che promuovono l'assorbimento di acqua e di elettroliti;
- miglioramento della motilità intestinale;
- variazioni della pressione osmotica;

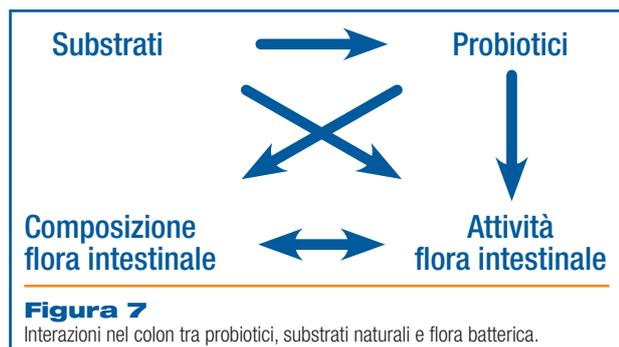


TABELLA V
Studi clinici randomizzati nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile (da Surrenti et al., 1995, mod.) ¹³.

Probiotico	N.	Settimane	Esito
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	77	8	Miglioramento
<i>B. infantis</i> 35624	362	4	Miglioramento
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010	274	6	Miglioramento
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	29	6	Miglioramento
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 9843	60	4	< flatulenza
<i>L. plantarum</i> 299v	40	4	< dolore addome
<i>L. plantarum</i> 299v	12	4	Negativo
<i>Lactobacillus reuteri</i>	54	24	Negativo
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	25	20	Negativo

- aumento della presenza di *LcS* e del numero totale di lattobacilli intestinali;
- aumento del contenuto di acqua delle feci.

Uno studio del 2003, condotto su volontari sani ma soggetti a frequenti episodi di stipsi, ha mostrato come l'assunzione di *LcS* per 4 settimane ha permesso di migliorare i parametri gastrointestinali quali la motilità intestinale e la consistenza delle feci ⁴⁵. Durante questo studio, condotto in doppio cieco e controllato verso placebo, a 70 individui (di età compresa tra 18 e 70 anni) che soffrivano di stipsi cronica, è stata somministrata per 4 settimane una bevanda contenente il ceppo *LcS* ($6,5 \times 10^9$ UFC) o un placebo. Placebo e probiotico erano identici per composizione, eccetto che per la presenza o meno di *LcS*. Inoltre per quantità, involucro esterno, colore, gusto e odore le due bevande erano totalmente indistinguibili.

Prima di iniziare lo studio, i due gruppi di volontari (trattato e controllo) erano simili in termini di sintomi e della loro severità. Al termine dello studio, invece, i sintomi di stipsi moderata e severa e la presenza di feci caprine sono diminuiti significativamente nel gruppo trattato rispetto al controllo. Tale effetto è stato rilevato sin dalla seconda settimana di trattamento ⁹.

All'inizio dello studio, la mediana della frequenza di defecazione era pari a tre volte a settimana (da 2 a 5) in entrambi i gruppi: nel gruppo trattato, il 54% ha riportato una frequenza di defecazione pari o inferiore a tre volte la settimana rispetto al 51% nel gruppo di controllo. Durante la prima settimana questo valore è salito a 5 volte per settimana (da 3 a 6) nel gruppo trattato e 4 volte a settimana (da 2 a 6) per il gruppo di controllo. Nelle settimane seguenti, la frequenza di evacuazione è aumentata fino a 6 volte a settimana nel gruppo trattato e 5 volte per il gruppo di controllo. La differenza osservata tra i gruppi è divenuta statisticamente significativa dalla seconda settimana di trattamento ($p < 0,001$). Al termine della fase di intervento il 4% del gruppo trattato ha riportato una frequenza di evacuazione < 3 volte a settimana contro il 15% del gruppo di controllo. Inoltre la consistenza delle feci è migliorata nel gruppo trattato ma non nel gruppo di controllo ($p < 0,001$).

Al termine del periodo di studio (4 settimane) l'89% del gruppo trattato e il 56% del gruppo di controllo ha riportato un migliora-

mento dei sintomi di costipazione a seguito del trattamento effettuato ($p = 0,003$).

I soggetti che non hanno riscontrato nessun effetto rappresentano il 37% nel gruppo di controllo e l'11% in quello trattato. Inoltre, un peggioramento della stipsi è stato osservato dal 3% nel gruppo di controllo e da nessuno nel gruppo trattato. In Tabella VI sono riassunti i risultati ottenuti nello studio.

Nel 2006 è stato pubblicato un altro studio, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo in cross over, che ha coinvolto soggetti con stipsi moderata e severa ⁴⁶. Lo studio ha previsto un periodo di wash-out (1 settimana), un primo periodo di trattamento (2 settimane), seguito da un ulteriore periodo di wash-out (3 settimane) e da un secondo periodo di trattamento (2 settimane). Durante il periodo di trattamento con il probiotico, i soggetti coinvolti hanno bevuto una volta a settimana una bevanda di 80 ml di latte fermentato (contenenti 40×10^9 *LcS*) oppure un placebo, identico al precedente per composizione, eccetto che per l'assenza di *LcS*. Ogni soggetto coinvolto nello studio ha assunto il probiotico in uno dei due periodi di trattamento e il placebo nell'altro.

Durante questo studio è stato valutato l'effetto del ceppo *LcS* sulla frequenza di evacuazione, qualità delle feci (forma, colore, odore, senso di completa evacuazione), pH, acidi organici e composti putrefattivi (ammoniaca, p-cresolo, indolo, fenolo) nelle feci. Inoltre sono stati monitorati eventuali cambiamenti nella composizione della microflora intestinale.

Allo studio hanno partecipato 40 volontari di entrambi i sessi (età media 39,2) scelti in base a tre caratteristiche:

1. bassa frequenza di movimenti intestinali;
2. basso contenuto e percentuale di bifidobatteri nelle feci;
3. alta frequenza di clostridi lecitinasi-positivi nelle feci.

Già dopo la prima settimana di trattamento è stato rilevato un miglioramento significativo del numero di movimenti intestinali. Nei soggetti con una forte tendenza alla stipsi è stato osservato un aumento significativo dei giorni in cui i soggetti hanno riportato movimenti intestinali (dato per settimana).

Per quanto riguarda la qualità delle feci non sono state rilevate differenze significative anche se il punteggio relativo all'odore ed alla sensazione di completo svuotamento sono migliorate durante

TABELLA VI
Stipsi, flatulenza e gonfiore nel gruppo trattato vs. gruppo placebo ⁴⁵.

Parametro	Inizio (n = 70)	Termine trattamento probiotico (n = 35)	Termine trattamento placebo (n = 35)	p value
Stipsi moderata e severa %	96	34	83	< 0,001*
Grado stipsi (range)	2 (2-3)	1 (1-2)	2 (1-2)	0,003*
Frequenza defecazioni (range)	3 (2-5)	6 (5-6)	5 (4-6)	0,004*
Feci caprine %	94	29	82	< 0,001*
Consistenza feci (range)	5 (4-6)	3 (2-4)	5 (3-5)	< 0,001*
Flatulenza %	47	6	17	0,259
Grado di flatulenza (range)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	> 0,999
Gonfiore %	22	11	3	0,356
Grado di gonfiore (range)	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (1-1)	> 0,999

* Risultato statisticamente significativo.

il periodo di trattamento rispetto il periodo con il placebo. Inoltre nelle feci è stato osservato:

- un significativo aumento della percentuale di bifidobatteri e del numero di lattobacilli già dopo una settimana di trattamento;
- un aumento significativo di batteri appartenenti al gruppo *Atopobium* nelle feci dopo la seconda settimana di trattamento;
- riduzione significativa dei batteri del gruppo *Clostridium leptum* dalla seconda settimana di trattamento;
- la concentrazione degli acidi organici totali, dell'acido acetico e propionico è risultata diminuita nella seconda settimana;
- il pH fecale e i composti putrefattivi nelle feci non hanno invece mostrato cambiamenti significativi.

Queste pubblicazioni⁴⁵⁻⁴⁶ evidenziano perciò che l'assunzione regolare del ceppo probiotico *LcS* può migliorare la frequenza di evacuazione, la qualità delle feci e il benessere generale di soggetti con episodi frequenti di stipsi (severe e moderate). Inoltre questi risultati sono accompagnati da cambiamenti nella composizione e nell'attività metabolica della microflora intestinale, nella composizione delle feci in termini di acidi organici e composti putrefattivi, come osservato in precedenza⁴⁴⁻⁴⁷⁻⁴⁹.

Conclusioni

Di fronte ad un paziente con stipsi cronica è necessario raccogliere un'anamnesi accurata, eseguire un attento esame obiettivo ed effettuare gli esami diagnostici necessari per determinarne forma e cause.

La stipsi cronica semplice, non dovuta cioè a malattie organiche dell'intestino, è nella gran parte dei casi conseguenza di abitudini di vita sbagliate. Il decalogo di raccomandazioni riportato nella Tabella VII può essere utile per cercare di correggerla.

In questo articolo sono state presentate alcune recenti evidenze sul ruolo dei probiotici nel trattamento della stipsi. È rilevante notare che i risultati ottenibili sono diversi tra ceppi probiotici differenti. Ulteriori studi potranno chiarire anche i meccanismi responsabili di queste differenze e rilevare quei ceppi che sono maggiormente adatti al trattamento di questo disturbo.

La stipsi viene talvolta gestita superficialmente in quanto è ritenuta una patologia "minore", non compromettendo la sopravvivenza dei pazienti quando non è associata a patologie organi-

che. Tuttavia è necessario considerare che per il paziente questo disturbo è spesso una condizione di disagio che compromette la qualità della vita.

Si rende necessario quindi, da parte di tutta la classe medica, un corretto inquadramento del paziente con stipsi ed una corretta gestione diagnostico-terapeutica per ridurre i costi di indagini e terapie inappropriate, oltre che soddisfare quello che i pazienti richiedono.

Bibliografia

- 1 World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2007. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
- 2 Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 1):S5-212.
- 3 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1480-91.
- 4 Neri M, Cavazzuti L, Visona G, Bamfi F, Bozzani A, Ubaldi E, et al. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Italy: a population-based study. American Gastroenterological Association (AGA) 2002 (abstract).
- 5 Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-8.
- 6 Tallej NJ. Definition, epidemiology, and impact of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(Suppl 2):S3-S10.
- 7 Sonnenberg A, Koch T. Physician visits in the United States for constipation: 1958-1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11.
- 8 <http://www.healthsearch.it>
- 9 Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-9.
- 10 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
- 11 Anuras S, Shirazi SS. Colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1984;79:525-32.
- 12 Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-84.
- 13 Surrenti E, Rath DM, Pemberton JH, Camilleri M. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1471-5.
- 14 Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;2:920-4.

TABELLA VII
Decalogo di consigli pratici per il paziente con stipsi cronica.

1. Cercare di andare in bagno sempre alla stessa ora
2. Bere una bevanda calda 10 minuti prima di andare alla toilette
3. Massaggiare delicatamente la parte inferiore dell'addome nell'attesa dello stimolo
4. Assumere sulla tazza del water una posizione il più accovacciata possibile
5. Rilassarsi e concentrarsi sul proprio intestino, non restando troppo a lungo nella toilette
6. Non reprimere mai lo stimolo durante la giornata
7. Non usare lassativi o purganti
8. Svolgere un'attività fisica che rinforzi la muscolatura addominale
9. Bere almeno 2 l di liquidi al giorno, preferibilmente acqua
10. Seguire una dieta ad alto residuo con almeno 20 g di fibre al giorno (frutta, verdura, cereali integrali, crusca, ecc.) ed integrare l'alimentazione quotidiana con prodotti contenenti probiotici, di cui sia stata evidenziata l'efficacia sulla motilità intestinale

- ¹⁵ Hinton GM. Communication to the Royal Society of Medicine 1966.
- ¹⁶ Cassano A, Torsoli, Ramorino ML, Caprilli R, Alessandrini A, Fabbrini A, Capurso L, et al. *Indirizzi moderni nello studio delle malattie croniche non neoplastiche del colon*. Relazione Soc Ital Med Inte, Roma 1966.
- ¹⁷ Cassano CC, Del Vecchio E, Capurso L. *I tempi di transito gastro-intestinali*. Radiologia Pratica 1968;3:2-19.
- ¹⁸ Barnett JL, Hasler WL, Camilleri M. *American Gastroenterological Association medical position statement on anorectal testing techniques*. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1999;116:732-60.
- ¹⁹ Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, Hernandez V, Almela P, Añon R, et al. *Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation*. Gastroenterology 2004;126:57-62.
- ²⁰ Rao SS, Seaton K, Miller M, Brown K, Nygaard I, Stumbo P, et al. *Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:331-8.
- ²¹ Borriello SP. *Bacteria and gastrointestinal motility*. Scand J Gastroenterol 1984;93:15-9.
- ²² Lewis SJ, Heaton KW. *Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit*. Gut 1997;41:245-51.
- ²³ Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. *The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection*. Dig Dis Sci 2006;51:1026-32.
- ²⁴ van Limpt C, Crienens A, Vriesema A, Knol J. *Effect of colonic short chain fatty acids, lactate and pH on the growth of common gut pathogens*. Pediatric Res 2004;56:487.
- ²⁵ Rodriguez LA, Ruigomez A. *Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study*. BMJ 1999;318:565-6.
- ²⁶ Sprinz H, Kundel DW, Dammin GJ, Horowitz RE, Schneider H, Formal SB. *The response of the germ-free guinea pig to oral bacterial challenge with Escherichia coli and Shigella flexneri - With special reference to lymphatic tissue and the intestinal tract*. Am J Pathol 1961;39:681-95.
- ²⁷ Watzl B. *Bacterial metabolites and immune modulation*. Int J Prob Preb 2008;3:133-6.
- ²⁸ Collins SM. *Dysregulation of peripheral cytokine production in irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2005;100:2517-8.
- ²⁹ Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. *Histamine receptors on submucous neurons in guinea pig colon*. Am J Physiol 1993;264:G74-80.
- ³⁰ Schwartz LB, Lewis RA, Austen KF. *Tryptase from human pulmonary mast cells: purification and characterization*. J Biol Chem 1981;256:11939-43.
- ³¹ McKay DM, Perdue MH. *Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulation. Cells and mediators (1)*. Dig Dis Sci 1993;38:1377-87.
- ³² McKay DM, Perdue MH. *Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulation. Implications for disease (2)*. Dig Dis Sci 1993;38:1735-45.
- ³³ Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang X-X, Blennerhassett P, Jackson W, et al. *Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice*. Gut 2006;55:182-90.
- ³⁴ Barbara G, Vallance BA, Collins SM. *Persistent intestinal neuromuscular dysfunction after acute nematode infection in mice*. Gastroenterol 1997;113:1224-32.
- ³⁵ Bercik P, Lu W, Verdu EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, et al. *Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of post-infective gut dysfunction*. Gastroenterology 2004;127:179-87.
- ³⁶ Niedzieln K, Kordecki H, Birkenfeld B. *A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1143-7.
- ³⁷ Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. *The efficacy of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome - a double blind, placebo-controlled, randomized study*. Clin Nutr 2005;24:925-31.
- ³⁸ Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahmè S, Jeppsson B. *Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2000;95:1231-8.
- ³⁹ O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles*. Gastroenterol 2005;128:541-51.
- ⁴⁰ O'Sullivan MA, O'Morain CA. *Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study*. Dig Liver Dis 2000;32:294-301.
- ⁴¹ Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. *Effect of Lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome*. Dig Dis Sci 2002;47:2615-20.
- ⁴² Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. *Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2006;101:1581-90.
- ⁴³ Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, De Giorgio R, Gargano L, Cogliandro R, et al. *Probiotics and Irritable Bowel Syndrome. Rationale and clinical evidence for their use*. J Clin Gastroenterol 2008;42:214-7.
- ⁴⁴ Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. *The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans*. Eur J Clin Nutr 1998;52:899-907.
- ⁴⁵ Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. *Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation*. Can J Gastroenterol 2003;17:655-9.
- ⁴⁶ Matsumoto K, Takada T, Shimizu K, Kado Y, Kawakami K, Makino I, et al. *The effects of a probiotic milk product containing Lactobacillus casei strain Shirota on the defecation frequency and the intestinal microflora of sub-optimal health state volunteers: a randomized placebo-controlled cross-over study*. Bioscience and Microflora 2006;25:39-48.
- ⁴⁷ De Preter V, Geboes K, Verbrugghe K, De Vuyst L, Vanhoutte T, Huys G, et al. *The in vivo use of the stable isotope-labelled biomarkers lactose-[15N]ureide and [2H4]tyrosine to assess the effects of pro- and prebiotics on the intestinal flora of healthy human volunteers*. Br J Nutr 2004;92:439-46.
- ⁴⁸ De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, De Vuyst L, Rutgeerts P, et al. *Effects of Lactobacillus casei Shirota, Bifidobacterium breve, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007;292:G358-68.
- ⁴⁹ Tuohy KM, Pinart-Gilberga M, Jones M, Hoyles L, McCartney AL, Gibson GR. *Survivability of a probiotic Lactobacillus casei in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora*. J Appl Microbiol 2007;102:1026-32.