

Relatori: Antonio Gasbarrini, Vincenzo Stanghellini, Enzo Ubaldi

Gut barrier e diarrea acuta

Barriera intestinale e microbiota intestinale

Antonio Gasbarrini, Gianluca Ianaro
*Medicina Interna e Gastroenterologia,
Policlinico Universitario Gemelli, Università
Cattolica, Roma*

La barriera intestinale è un'unità funzionale che, pur consentendo l'assorbimento delle sostanze nutritive, impedisce il passaggio delle molecole dannose che transitano quotidianamente dalla cavità orale nel tubo digerente.

Essa è costituita da una serie di attori in rapporto tra loro: lo strato mucoso, quello epiteliale, i componenti dell'immunità naturale e acquisita, il sistema endocrino e quello neuroenterico, il sistema vascolare e linfatico, gli enzimi digestivi.

Lo studio della flora intestinale, detta "microbiota intestinale", costituisce un campo di ricerca in continua evoluzione. Il corpo umano alla nascita è completamente sterile, ma già al momento del parto viene a contatto con numerose comunità microbiche, tra tutte il microbiota fecale, vaginale e cutaneo della madre. L'interazione con le varie popolazioni microbiche fa sì che il bambino, in un periodo variabile tra i 6 e i 36 mesi (in base alla durata dello svezzamento), sviluppi un "microbiota di base" (core microbiota) che colonizza il suo apparato intestinale, genito-urinario e respiratorio. Con questo microbiota *core*, che comprende specie mutualistiche batteriche,

micotiche e virali, l'essere umano conviverà per tutta la vita. L'organismo inoltre è continuamente a contatto con un microbiota variabile, che è rappresentato dalla flora microbica esterna con cui entra in contatto l'organismo.

Da sottolineare che il core microbiota non è composto solo da batteri, ma anche da miceti (ad esempio varie specie di *Candida*) di cui non è ancora chiara la funzione; in particolare, non si sa quali effetti abbiano sul sistema immunologico, se svolgano stimoli rigenerativi e trofici, né se siano simbiotici o opportunisti.

Oltre a batteri e a miceti, nell'intestino sono presenti comunità virali, costituite da batteriofagi, che rappresentano un vero e proprio "viroma" intestinale costituito da oltre 28.000 specie virali, con fagi profagici e fagi litici (cioè virus in grado di far proliferare o distruggere i batteri intestinali), che si modificano in base alla dieta.

Le comunità batteriche del microbiota intestinale hanno una biomassa totale di circa 1 kg, e sono costituite da numerosissime specie (circa 1.000) (Fig. 1). Ogni individuo però ha un pool di specie batteriche dominanti (il cosiddetto enterotipo). Tra le condizioni che determinano l'enterotipo vi sono l'alimentazione e le caratteristiche genetiche dell'individuo. Da sottolineare che le differenze di enterotipo hanno svariate conseguenze per gli individui, specie dal punto di vista metabolico, in quanto i diversi enterotipi possono avere diverse capacità

di metabolizzare alimenti quali i carboidrati complessi.

Una conseguenza di questo fatto è che se la comunità batterica dominante è diversa nelle varie popolazioni mondiali, i risultati di alcuni trial possono esserne pesantemente influenzati: la farmacogenomica, quindi, dovrà tener conto anche di questa importante variabile.

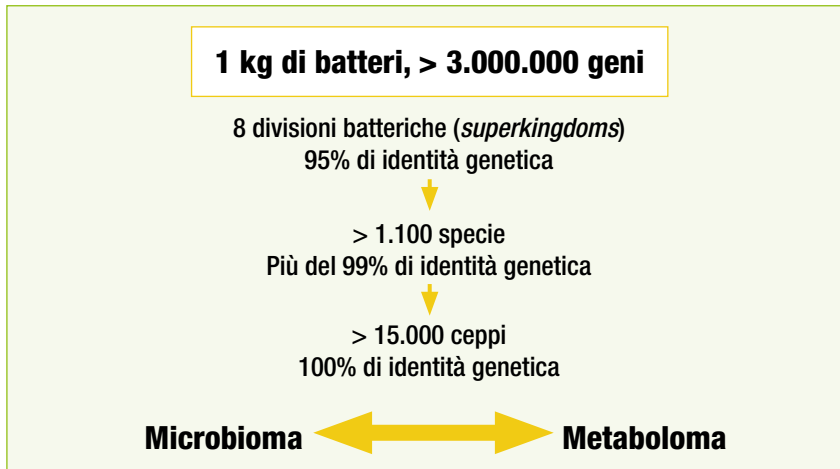
Un'altra caratteristica del microbiota è quella di variare durante l'invecchiamento. La popolazione batterica intestinale infatti può subire variazioni nella sua composizione a causa di modificazioni immunologiche e della barriera mucosale, tipiche conseguenze dei processi di aterosclerosi: tale variazione del microbiota nel soggetto anziano ha valore clinico specie se si considera che la sovracrescita di alcune specie batteriche può esitare in carenza di calcio, ferro e folati, elementi usati dalle specie batteriche per crescere. Infine, per capire quanto le comunità microbiche del microbiota possano essere pericolose se non controllate, basti pensare alla putrefazione che essi inducono nel nostro organismo dopo la morte.

Funzione del microbiota

Il microbiota intestinale svolge importanti funzioni fisiologiche, quali effetto barriera, azioni immunostimolanti, biosintetiche, metabolico-trofiche e di metabolismo dei farmaci e delle sostanze tossiche.

In particolare, il microbiota svolge una funzione di "educazione immunologica" nel

FIGURA 1.
Diversità batterica.



bambino che plasmerà il sistema immunitario innato (il cosiddetto meccanismo del "freudanesimo immunologico"). Questo cross-talk tra batteri e sistema immunitario (Fig. 2) non è però limitato ai primi mesi, ma dura tutta la vita: i batteri mutualisti infatti attivano anche il sistema immunitario acquisito tramite specifici recettori chiamati *pathogen related receptors*.

I batteri intestinali svolgono anche una potentissima azione metabolico-trofica, tanto che sono stati chiamati in causa in molte condizioni patologiche (obesità, insulino-resistenza, diabete, malnutrizione, ecc.), dando vita a un vero e proprio organo

ad attività metabolica: il cosiddetto "metaboloma intestinale". Esso è rappresentato dai metaboliti prodotti dai geni umani (circa 1.400 prodotti chimici a partenza da circa 25.000 geni) e batterici (circa 25.000 sostanze chimiche prodotte da oltre 3 milioni di geni batterici): in pratica la capacità metabolica dei geni del microbiota intestinale è di oltre 10 volte superiore a quella dei geni umani (Fig. 3).

Per capire l'incredibile capacità del metaboloma intestinale basta pensare ai grandi animali erbivori della terra che hanno un intestino in cui la prima parte, chiamata rumen, è popolata da batteri in grado di

scindere le molecole dei polisaccaridi non assorbibili provenienti dalle verdure trasformandole in zuccheri semplici assorbibili.

Da sottolineare infine quanto il microbiota sia implicato nel *nutrient sensor pathway*, un complesso sistema che mette in comunicazione intestino, pancreas, fegato e cervello e che è in grado di regolare l'assorbimento dei nutrienti presenti nei nostri pasti. È evidente quanto la corretta conoscenza di tale sistema possa avere cruciali risvolti diagnostico-terapeutici in campo nutrizionale e in alcune patologie come il diabete o la sindrome metabolica.

Disbiosi e danni della barriera intestinale

La barriera intestinale si può danneggiare in svariate condizioni fisiologiche e patologiche. Per meglio comprendere il danno bisogna però suddividere la barriera nelle sue componenti.

Se la composizione del microbiota si altera (come nel corso di malattie o di terapie con antibiotici o inibitori di pompa protonica), si arriva alla cosiddetta "disbiosi intestinale". Inoltre, anche la componente epiteliale della barriera intestinale è suscettibile a danneggiamenti: gli enterociti infatti sono separati tra loro da *tight junctions* e desmosomi, che mantengono una corretta permeabilità intestinale e sono ricoperti da uno strato di muco, prodotto dalle cellule calciformi, diverso nelle varie zone del tratto gastroenterico, più spesso nel colon e più esile a livello del tenue.

Lo strato di muco è formato da una porzione interna molto aderente (*inner layer*) e una porzione esterna più lassa (*outer layer*): è proprio nell'*outer layer* che risiedono i batteri che compongono il microbiota. In determinate condizioni, come nel corso di gastroenteriti infettive o tossiche (virus o batteri patogeni o tossici), si danneggia lo strato di muco e i batteri mutualisti vengono a contatto diretto con gli enterociti, determinando danno epiteliale e attivazione immunologica.

Anche lo stato della vascolarizzazione dell'intestino è cruciale per controllare la barriera intestinale: ad esempio in condizioni di ischemia per aterosclerosi o per vasocostrizione locale protratta (ad es. in

FIGURA 2.
Cross-talk tra ospite e microbiota.

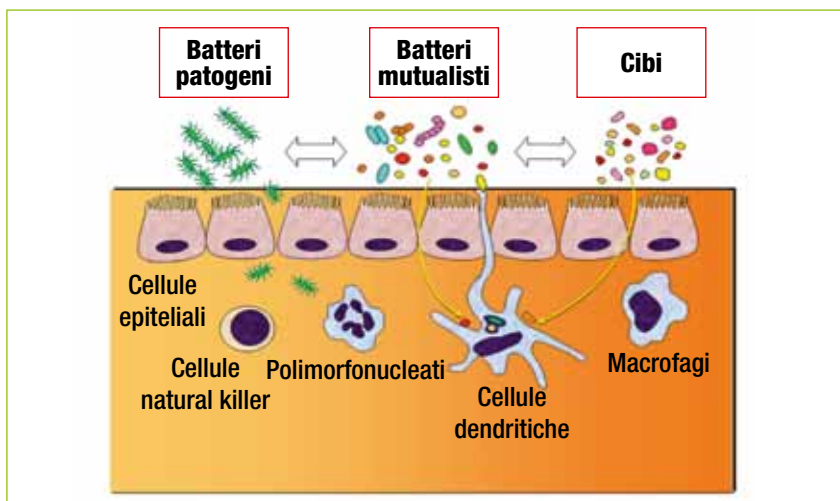
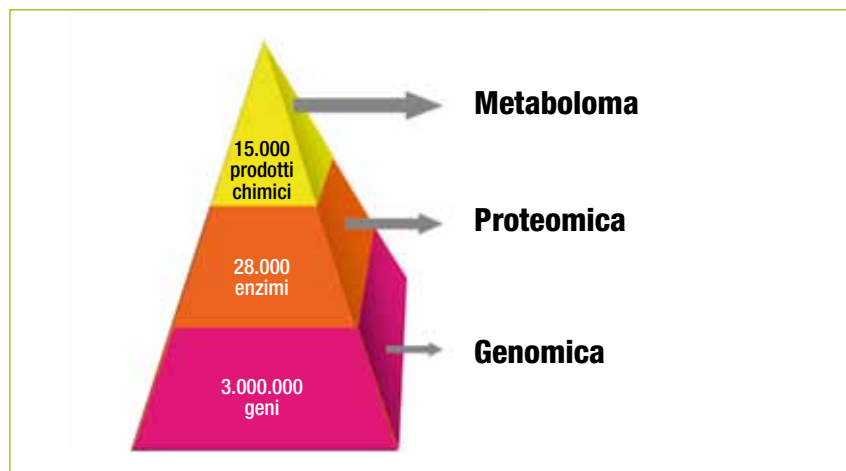


FIGURA 3.

La piramide della vita: il microbiota intestinale umano.



corso di sforzi fisici molto intensi), si realizza un danno degli enterociti che esita in un aumento della permeabilità intestinale, con passaggio di frammenti di traslocazione batterica a livello della lamina propria.

Gut barrier e permeabilità intestinale

La barriera intestinale svolge un ruolo fondamentale nel controllo della permeabilità intestinale. In particolare, se si realizza un danno a livello di questa barriera, la permeabilità intestinale aumenta (*leaky gut*), con passaggio di molecole batteriche (i cosiddetti frammenti di traslocazione batterica) e conseguente iperattività immunologica. Tale alterazione della barriera può verificarsi in condizioni fisiologiche (sforzi fisici o condizioni di stress protratto, assunzione di alcuni alimenti) o in seguito a condizioni patologiche sia confinate al tratto gastrointestinale (malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, allergie alimentari, gastroenteriti acute, cirrosi epatiche, ecc.), sia sistemiche (traumi e ustioni gravi, sepsi, insufficienze renale, cardiaca e respiratoria gravi, diabete, ecc.). L'interesse clinico di una condizione grave di *leaky gut* è molteplice. Per esempio, potrebbe essere

controindicata la somministrazione di probiotici per il rischio potenziale di traslocazione degli stessi attraverso una barriera intestinale permeabile oltre i limiti della norma.

Conclusioni

La mucosa intestinale, oltre a svolgere un ruolo fondamentale nella digestione e nell'assorbimento dei nutrienti, agisce come una vera e propria barriera tra ambiente interno ed esterno, inibendo il passaggio di sostanze potenzialmente pericolose. La barriera intestinale è in realtà un sistema estremamente complesso, formato dal microbiota, dallo strato mucoso ed epiteliale, dal sistema immunitario, dal sistema vascolare e linfatico, dal sistema neuroenterico e neuroendocrino.

La permeabilità intestinale, che è la proprietà della superficie mucosa intestinale di consentire il passaggio di un soluto per diffusione, è il principale parametro "funzionale" della barriera intestinale. L'elevata permeabilità intestinale (*leaky gut*) può essere associata a molte malattie gastroentericali ed extra-gastroentericali e non è sempre facile stabilire se l'alterazione della barriera intestinale sia causa o conseguenza della stessa.

Le modalità con cui si può ristabilire l'efficienza della barriera intestinale sono molteplici: modulando il sistema immunologico (immunosoppressori), modificando il microbiota (antibiotici o bioterapie), agendo sul sistema neuroendocrino e neuroenterico, agendo sul sistema vascolare (antiaggreganti o rivascolarizzazione di stenosi arteriose). Ulteriori possibilità sono quelle di ristabilire lo strato di muco (utilizzando i cosiddetti mucoprotettori o mucorigeneratori) oppure di utilizzare sostanze che possano influenzare le *tight junctions* o che svolgano funzione trofica per gli enterociti, come gli acidi grassi a catena breve, vero e proprio combustibile che gli enterociti usano nei loro meccanismi di assorbimento, proliferazione e trans-differenziazione.

Bibliografia di riferimento

- Aitken JD, Gewirtz AT. *Gut microbiota in 2012: Toward understanding and manipulating the gut microbiota*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan 8. doi: 10.1038/nrgastro.2012.252. [Epub ahead of print]
- Shen J, Obin MS, Zhao L. *The gut microbiota, obesity and insulin resistance*. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
- Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. *Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications*. *Cell Host Microbe* 2012;12:611-22.
- Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, et al. *Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients?* *Nat Rev Microbiol* 2012;10:591-2.
- Rehman T. *Role of the gut microbiota in age-related chronic inflammation*. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12:361-7.
- Bengmark S. *Gut microbiota, immune development and function*. *Pharmacol Res* 2012 Sep 16 [Epub ahead of print].
- Tremaroli V, Bäckhed F. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. *Nature* 2012;489:242-9.
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, et al. *The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches*. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:S12-7.

Danno acuto della "Gut Barrier" e malattie funzionali intestinali

Vincenzo Stanghellini

Dipartimento Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Un danno della barriera mucosa, come quello che tipicamente avviene in corso di gastro-enterite infettiva, oltre a determinare sintomi acuti, quali vomito, diarrea, dolore addominale, iperpiressia, squilibrio idro-elettrolitico, ecc., predispone l'individuo affetto anche al rischio di sviluppare disturbi intestinali cronici che prendono il nome di "sindrome dell'intestino irritabile post-infettivo". La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è caratterizzata da dolore o fastidio addominale, associato a disturbi dell'alvo (stipsi o diarrea) in assenza di patologie organiche, sistemiche o metaboliche che li giustifichino; i sintomi peggiorano in seguito all'assunzione di cibo¹. A seconda del tipo di feci (classificato con la "Bristol stool scale"), i criteri di Roma III riconoscono quattro sottotipi diversi di presentazione della IBS (con stipsi, con diarrea, di tipo misto e non tipizzate)¹. La prevalenza della IBS è dell'ordine del 10-12% della popolazione generale in Italia², con una variabilità tra 7 e 30% a livello mondiale³ e una chiara preponderanza del sesso femminile³. Purtroppo la diagnosi di IBS non è semplice e la sintomatologia, quando è dovuta prevalentemente all'interessamento del colon trasverso, può essere riferita allo stomaco, al pancreas o alla colecisti; quando invece interessa i quadranti inferiori, può essere attribuita all'apparato genitale femminile (ad esempio per la presenza di miomi uterini) o all'appendice⁴. In effetti le donne con IBS vengono operate più spesso (e quindi in maniera inappropriata) di colecistectomia, appendicectomia o isterectomia e, dal momento che a volte i dolori sono irradiati posteriormente, possono essere sottoposte addirittura a interventi ortopedici sulla colonna vertebrale⁵.

Considerazioni fisiopatologiche

IBS è una sindrome multifattoriale alla cui patogenesi partecipano tre meccanismi fisiopatologici principali: disturbi della sfera psico-sociale, alterazioni dell'attività motoria intestinale e aumento delle percezioni degli stimoli provenienti dal canale alimentare (o ipersensibilità viscerale). Tale visione classica dei meccanismi fisiopatologici si è rapidamente ampliata negli ultimi anni grazie alla ricerca volta a individuare i meccanismi cellulari e molecolari responsabili della genesi dei disturbi intestinali e della percezione dei sintomi. Questi meccanismi riguardano fattori genetici e polimorfismi genetici (principalmente dei meccanismi regolatori della serotonina, dei mediatori dell'infiammazione e delle molecole che garantiscono la solidità della barriera mucosa), oltre che alterazioni dei neurotrasmettitori gastrointestinali, della flora batterica (o microbiota) intestinale, della permeabilità intestinale e del sistema immunitario di mucosa⁶. La Figura 4 riassume i principali meccanismi patogenetici di IBS, ma una loro discussione approfondita va oltre gli scopi di questa trattazione, che viene invece focalizzata sul ruolo patogenetico di: a) contenuti intestinali, b) funzioni di barriera mucosa e c) reazione infiammatoria del sistema immunitario di mucosa, che rappresentano altrettanti target per la terapia di questa diffusa condizione patologica.

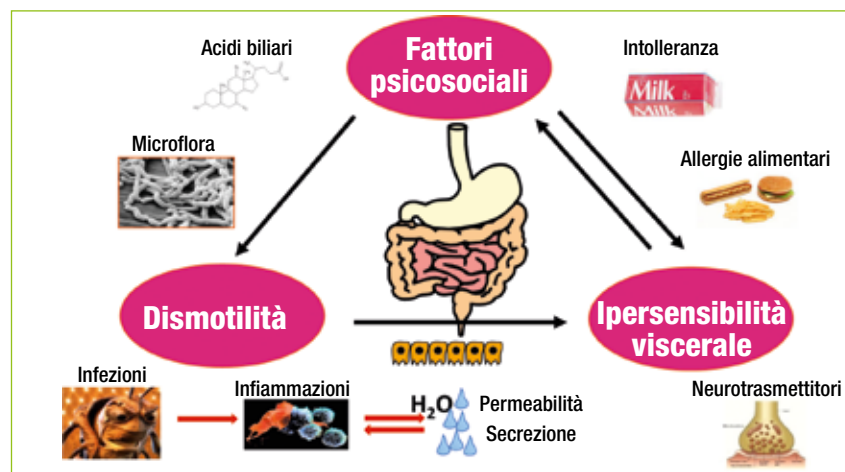
Fattori endoluminali

I fattori endoluminali potenzialmente coinvolti includono fattori dietetici (con le relative intolleranze e/o allergia ad alimenti e/o contaminanti chimici degli alimenti), componenti biochimici delle secrezioni digestive (come ad esempio gli acidi biliari), e la flora intestinale (batterica, micotica, virale, ecc.). Il malassorbimento di sali biliari rappresenta un altro fattore endoluminale di importanza per i pazienti con sindrome infiammatoria intestinale (SII) ad alvo diarroico. Un aumento della concentrazione intestinale di sali biliari è irritante per la mucosa intestinale e può contribuire alla patogenesi della diarrea in questo sottogruppo di pazienti.

Il ruolo patogenetico della flora intestinale non è stato definito con certezza. A favore di una relazione tra alterazioni della flora batterica intestinale e IBS vi è l'evidenza di un'eccessiva fermentazione colica nei pazienti rispetto a soggetti sani di controllo, oltre che di alterazioni del microbiota intestinale in alcuni pazienti con IBS⁶. I tradizionali studi microbiologici colturali su materiale fecale hanno da tempo documentato la tendenza a una riduzione dei *Lattobacilli* e *Bifidobatteri* e a un aumento degli *Streptococchi* e dell'*Escherichia coli*. Tecniche innovative di biologia molecolare basate principalmente sull'analisi del 16S RNA batterico hanno consentito di evidenziare differenze significative fra il microbiota fecale di pazienti con IBS rispetto ai controlli sani, anche a carico di altre specie

FIGURA 4.

Principali meccanismi fisiopatologici della sindrome dell'intestino irritabile.



batteriche precedentemente non coltivabili con le tecniche classiche microbiologiche.

Infezioni gastrointestinali

Da oltre 50 anni è nota la possibile relazione tra episodi acuti di gastroenterite infettiva e IBS. Tale associazione è stata confermata in studi prospettici recenti, tanto che la gastroenterite infettiva è ad oggi l'unico fattore eziologico riconosciuto alla base della IBS. In particolare, sintomi digestivi persistenti compatibili con la diagnosi di IBS insorgono in una percentuale variabile di pazienti compresa fra il 7 e il 31% in seguito a un evento infettivo acuto⁷⁻⁸. Tra i fattori di rischio implicati nella genesi della IBS post-infettiva sono stati identificati la presenza di psicopatologie, il sesso femminile, la lunga durata dell'infezione gastrointestinale acuta, la tossicità batterica e l'uso di antibiotici nel corso dell'evento infettivo acuto⁹⁻¹¹. I meccanismi fisiopatologici alla base di tale sindrome includono sia fattori di natura centrale (ansia, depressione, somatizzazione)¹¹, sia di natura periferica (presenza di minime alterazioni infiammatorie post-infettive e un aumento della permeabilità intestinale)¹². La IBS post-infettiva è stato riportato in seguito a infezione da *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*, pertanto non sembra essere correlata a uno specifico agente infettivo. Studi recenti suggeriscono

inoltre che anche la gastroenterite infettiva da agenti virali possa rappresentare un fattore eziologico per lo sviluppo della IBS. La storia naturale di IBS post-infettivo con note epidemiologiche è raffigurata in Figura 5.

Barriera mucosa e attivazione immunitaria intestinale

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria o dell'infiammazione intestinale nella patogenesi di IBS è scaturito da diverse osservazioni. Primo, fino a un terzo dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva sviluppa sintomi digestivi persistenti. Secondo, alcuni sottogruppi di pazienti presentano un aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale. Inoltre, dati sperimentali hanno dimostrato che i mediatori dell'infiammazione o dell'immunità possono alterare sia l'attività motoria intestinale sia la sensibilità viscerale che rappresentano i principali meccanismi fisiopatologici alla base di tale sindrome. Un'altra importante osservazione riguarda l'aumentata prevalenza di sintomi di IBS in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in remissione o con colite microscopica¹³. Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al ruolo dei mastociti e dei loro mediatori che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente

nei pazienti con IBS. Un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa del colon e del piccolo intestino di alcuni sottogruppi di pazienti asintomatici di controllo¹³⁻¹⁴. Nell'intestino umano i mastociti si trovano a stretto contatto con l'innervazione presente a livello della mucosa¹⁴. È stato recentemente dimostrato che i mastociti presenti a livello della mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare un'ampia gamma di mediatori che possono determinare, in animali da esperimento, un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci sia dei neuroni afferenti estrinseci, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali e ipersensibilità viscerale¹⁴. Infine, il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità sia con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS¹⁴, a ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS.

Recenti studi hanno dimostrato che l'alterata permeabilità della barriera intestinale può contribuire alla fisiopatologia della IBS, esercitando un ruolo chiave nel rapporto tra ospite e ambiente esterno. In condizioni normali la barriera intestinale consente solo a piccole quantità di molecole antigeniche di attraversare la mucosa e interagire con il sistema immunitario. Diversamente, un'alterata funzione di barriera permette il passaggio di una maggiore quantità di antigeni che, a loro volta, sono in grado di attivare un processo immunitario che a sua volta può danneggiare la mucosa, alterando ulteriormente la permeabilità. Esistono evidenze che i pazienti affetti da IBS presentano un'alterata permeabilità intestinale. In particolare, studi recenti *in vitro* hanno documentato che alla base dell'aumentata permeabilità intestinale osservata nei pazienti con IBS, indipendentemente dalle caratteristiche dell'alvo, possano esservi delle alterazioni molecolari a carico dei complessi giunzionali o "tight junctions", in particolare della cosiddetta "zonula occludens-1"¹⁵. Tali dati confermano studi *in vivo* che dimostrano un'aumentata permeabilità del piccolo intestino in alcuni sottogruppi di

FIGURA 5.

Storia naturale della sindrome dell'intestino irritabile post-infettivo.

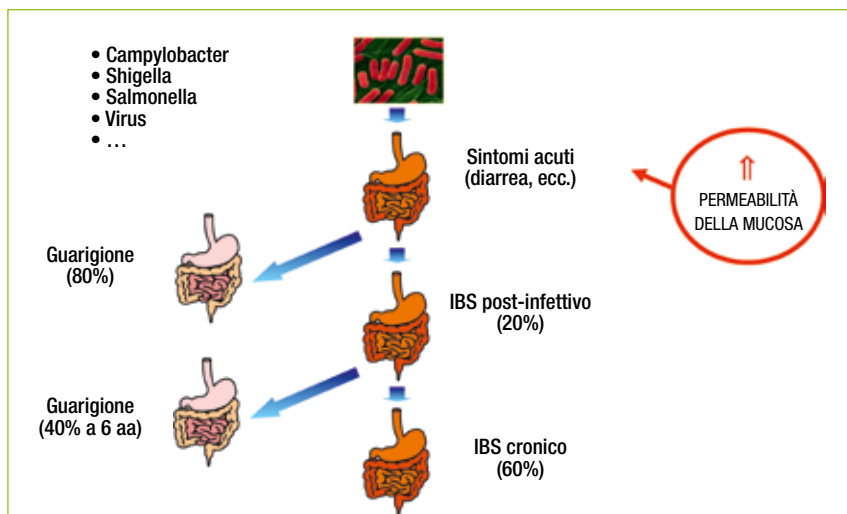
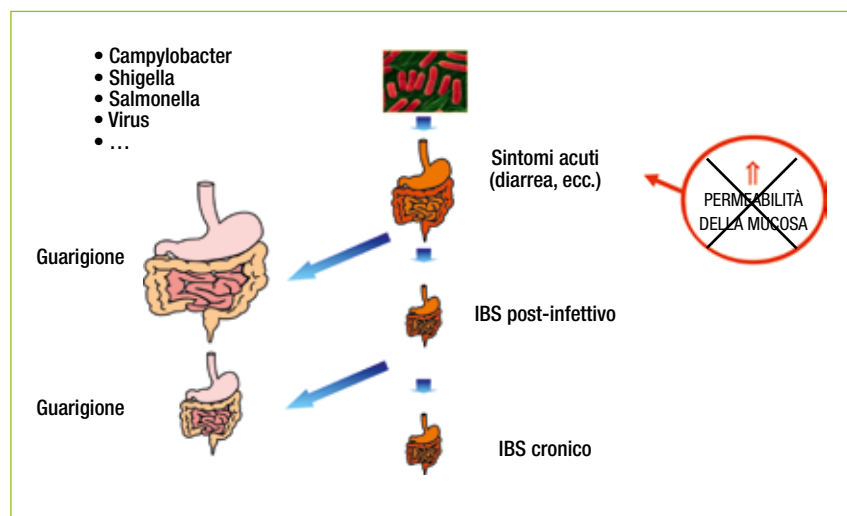


FIGURA 6.

Teorico miglioramento della storia naturale della sindrome dell'intestino irritabile post-infettivo in caso di migliore controllo della permeabilità della mucosa intestinale.



pazienti, quali ad esempio quelli con IBS post-infettivo o con alvo prevalentemente diarroico. In particolare soggetti atopici con sintomi digestivi compatibili con IBS hanno mostrato un aumentato grado di permeabilità di mucosa che correla con il grado di severità dei sintomi ¹⁶.

Conclusioni

Le malattie digestive, siano esse acute o croniche, rappresentano un carico rilevante per la popolazione generale, la classe medica e della società in genere. Nella maggior parte dei casi le indagini diagnostiche tradizionali non mettono in evidenza la presenza di malattie organiche, sistemiche o metaboliche per cui le sindromi digestive vengono definite funzionali. Negli ultimi anni è stata acquisita una migliore comprensione dei meccanismi che ne stanno alla base e che mettono in relazione episodi infettivi acuti con lo sviluppo di patologie croniche. Una perdita di equilibrio tra l'attività aggressiva dei contenuti endoluminali del canale alimentare e le capacità della barriera mucosa di modularne il contatto con il sistema immunitario dell'organismo determina un'iperattività di quest'ultimo e la conseguente attivazione

di risposte neuro-endocrino-muscolari che sono responsabili sia di alterate funzioni digestive sia della percezione dei sintomi. Questa nuova visione delle patologie del canale alimentare pone al centro dell'attenzione la barriera mucosa, sistema biologico fino ad ora sottovalutato da parte sia di medici sia di ricercatori e di conseguenza generalmente escluso da considerazioni diagnostiche e terapeutiche. La disponibilità di agenti in grado di migliorare le capacità difensive della barriera mucosa in occasione di eventi aggressivi acuti apre nuove prospettive terapeutiche per una larga proporzione di pazienti con problematiche digestive (Fig. 6).

Bibliografia

- Longstreth G, Thompson W, Chey W, et al. *Functional bowel disorders*. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- Hungin A, Whorwell P, Tack J, et al. *The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
- Lovell R, Ford A. *Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
- Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, et al. *Irritable*

bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.

- Longstreth G, Yao J. *Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis*. *Gastroenterology* 2004;126:1665-73.
- Barbara G, Stanghellini V. *Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management?* *Gut* 2009;58:1571-5.
- Törnblom H, Holmvall P, Svenungsson B, et al. *Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:461-4.
- Halvorson H, Schlett C, Riddle M. *Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9.
- Neal KR, Hebden J, Spiller R. *Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients*. *BMJ* 1997;314:779-82.
- Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. *The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction*. *Gut* 1999;44:400-6.
- Barbara G, Stanghellini V, Berti-Ceroni C, et al. *Role of antibiotic therapy on long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after Salmonella infection*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1127-31.
- Villani A, Lemire M, Thabane M, et al. *Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis*. *Gastroenterology* 2010;138:1502-13.
- Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate A. *Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms*. *Am J Gastroenterol* 2009;104:392-400.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. *Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
- Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. *Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators*. *Gut* 2009;58:196-201.
- Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, et al. *Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells*. *Am J Gastroenterol* 2012;107:75-81.

Il trattamento della diarrea acuta in Medicina Generale

Enzo Ubaldi

Medico di Medicina Generale e Specialista in Gastroenterologia, Responsabile Area Progettuale Gastroenterologica SIMG, San Benedetto del Tronto (AP)

La diarrea viene usualmente definita come emissione frequente di feci (3 o più evacuazioni nelle 24 ore) e/o diminuita consistenza delle feci e/o aumento del peso fecale (> 200 g nelle 24 ore).

Dal punto di vista temporale la diarrea viene classificata come acuta, se di durata inferiore alle 2 settimane, persistente se dura da 2 a 4 settimane e cronica se di durata superiore alle 4 settimane.

La diarrea acuta è comunemente causata da agenti infettivi (principalmente virus), tossinfettivi o iatrogeni (come farmaci) e raramente da infestazioni, allergie, terapie radianti, riacutizzazioni di patologie croniche intestinali.

La diarrea è comune nella popolazione generale e un episodio diarroico può interessare quasi tutti nel corso di un anno. Negli Stati Uniti sono stati stimati 1,4 episodi di diarrea acuta per persona per anno con 900.000 ospedalizzazioni e 6.000 decessi totali. La diarrea acuta costituisce

un grosso problema nei paesi in via di sviluppo dove è la principale causa di decesso nei bambini, soprattutto al di sotto dell'anno di vita, con 1,5-2 milioni di morti stimate nell'anno 2000, un dato fortunatamente in decrescita grazie all'utilizzo delle soluzioni per la reidratazione orale (ORS), il miglioramento delle condizioni igienico sanitarie, l'incremento dell'allattamento al seno e delle vaccinazioni. Nei paesi occidentali, anche se la mortalità da diarrea è relativamente bassa, questa costituisce una importante causa di morbilità e di costi sanitari diretti e indiretti.

Nella pratica clinica della Medicina Generale sono più comuni le forme acute di diarrea e meno frequentemente si incontrano forme persistenti o croniche.

Molte forme di diarrea si autolimitano e vengono gestite autonomamente dai pazienti e la consultazione medica avviene solitamente quando sono presenti sintomi rilevanti di accompagnamento come nelle gastroenteriti. In uno studio olandese condotto nella popolazione generale e nella *primary care*, l'incidenza standardizzata di gastroenterite acuta nella popolazione generale era di 276/1000 persone/anno e, di queste, solo il 5% si rivolgeva al proprio medico curante. In uno studio che rilevava l'attività della *general practice* australiana, la diarrea ha avuto un tasso di consultazione di 1,3 ogni 100 contatti tra

il 1998 e il 2004. In questo studio, l'esame delle feci veniva richiesto nel 12,3% dei pazienti con diarrea, la coprocoltura nel 3,9%, il sangue occulto nell'1,8% e il 58% di questi pazienti riceveva un trattamento farmacologico.

Il problema diarrea nel database Health Search

Per valutare la rilevanza e la gestione terapeutica della diarrea acuta nella pratica della Medicina Generale italiana, è stata fatta un'indagine nel database Health Search analizzando le principali patologie causa di diarrea, secondo la classificazione ICD-9, rappresentate dalla diarrea (787.91), gastroenterite non infettiva (558.X), gastroenterite virale (008.8) e diarrea infettiva, gastroenterite acuta e virale (009.X), in una popolazione di 1.042.825 assistiti di 700 MMG.

Al 31/12/2010 la prevalenza "life-time" (cioè la registrazione cumulativa effettuata negli anni) di tutte queste patologie è stata del 15,3%, con la gastroenterite non infettiva presente nel 7,4% dei pazienti, la diarrea non definita nel 5,0% e la gastroenterite virale nel 3,7%. La prevalenza complessiva "puntuale" nell'anno 2010 è stata del 2,3% e la fascia di età più rappresentata è quella dai 35 ai 44 anni (Fig. 7).

Le patologie più frequentemente causa di diarrea acuta, complessivamente considerate, rappresentano il disturbo intestinale più prevalente precedendo, sempre nella rilevazione al 31/12/2010, il dolore addominale (ICD9 = 789.xx) presente nel 13,28%, la sindrome dell'intestino irritabile nel 4,09%, la stipsi nel 4,02%, la malattia diverticolare nel 2,88% degli assistiti. È da tener presente comunque che la patologia diarroica solitamente si risolve nel breve termine, mentre gli altri disturbi intestinali hanno carattere cronico-ricidivante e richiedono maggior impegno assistenziale. Tra gli accertamenti, la coprocoltura è stata richiesta nel 6,5% dei pazienti con le suddette patologie, l'esame chimico-microscopico delle feci nel 2,6%, la ricerca dei parassiti nel 2,5% e l'ecografia addominale nel 2,4%. La codifica delle patologie diarroiche avviene quindi essenzialmente su base clinica.

FIGURA 7.

Prevalenza "life-time" delle patologie diarroiche nel database Health Search al 31/12/2010: distribuzione per sesso e fasce d'età.

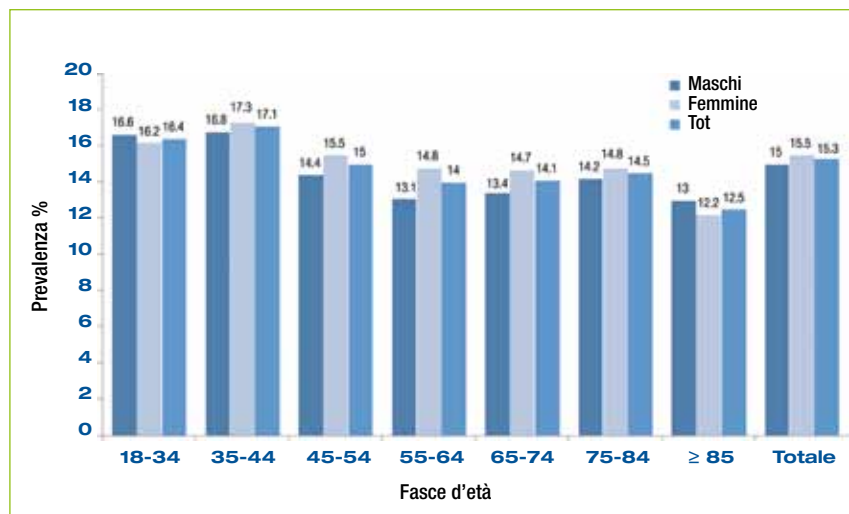


TABELLA I.

Prevalenza d'uso dei farmaci in tutte le patologie diarroiche.

Prevalenza d'uso dei farmaci in tutte le patologie diarroiche	ATC	Prevalenza %
Antimicrobici intestinali	A07A	29,4
Adsorbenti intestinali	A07B	4,3
Antipropulsivi	A07DA	11,2
Microrganismi antidiarroici	A07FA	13,7
Metronidazolo-tinidazolo	P01AB01-02	0,3
Fluorochinoloni	J01MA	2,2

I farmaci più utilizzati, in ordine decrescente, sono rappresentati dagli antimicrobici intestinali seguiti dai microrganismi antidiarroici, dagli antipropulsivi e dagli adsorbenti intestinali e tutti vengono prescritti prevalentemente alla popolazione più anziana degli assistiti (Tab. I).

La prescrizione dei microrganismi antidiarroici (i vecchi "fermenti lattici", oggi meglio definiti come "probiotici"), così come quella degli antipropulsivi e degli adsorbenti intestinali, non corrisponde al loro reale utilizzo perché, essendo farmaci non rimborsabili dal SSN, vengono frequentemente utilizzati in automedicazione e/o dopo consiglio medico telefonico.

Un nuovo dispositivo medico per il trattamento della diarrea acuta

È stato recentemente introdotto in Italia il tannato di gelatina, un dispositivo medico per il trattamento della diarrea acuta.

Questo dispositivo medico, disponibile in bustine per bambini e in capsule per adulti, è costituito da un complesso di acido tannico e gelatina. Il tannato di gelatina agisce formando un film protettivo sulla mucosa intestinale esercitando così un effetto meccanico che avrà esiti diversi. L'effetto membrana sulla gut barrier diminuirà la permeabilità della mucosa intestinale, causa della perdita di acqua e quindi della diarrea, ed

eviterà il legame dei patogeni presenti nel contenuto intestinale a specifici recettori di membrana, prevenendo l'insorgere di uno stato infettivo e infiammatorio responsabile della diarrea. Diversi studi hanno dimostrato questo effetto protettivo attraverso l'azione su vari mediatori.

In uno studio di Scaldaferrì, Lopetuso e Gasbarrini, il tannato di gelatina ha dimostrato gli effetti protettivi di protezione della barriera intestinale riducendo la severità della colite indotta dal destrano sodio-solfato in modelli di colite acuta indotta nell'animale da esperimento.

Tra gli studi condotti in ambito clinico, Carretero et al. hanno valutato l'efficacia del tannato di gelatina associato alla terapia reidratante orale (ORS), confrontata con la sola ORS, in una popolazione di 239 bambini, di età compresa tra i 3 mesi e i 12 anni, affetti da diarrea acuta.

Il tannato di gelatina associato alla ORS ha ridotto, in modo statisticamente significativo rispetto alla sola ORS, il numero delle scariche che sono passate, come valore medio dopo 12 ore di trattamento, da 6,19 a 2,06 e statisticamente significativo è risultato anche l'aumento di consistenza delle feci (Fig. 8).

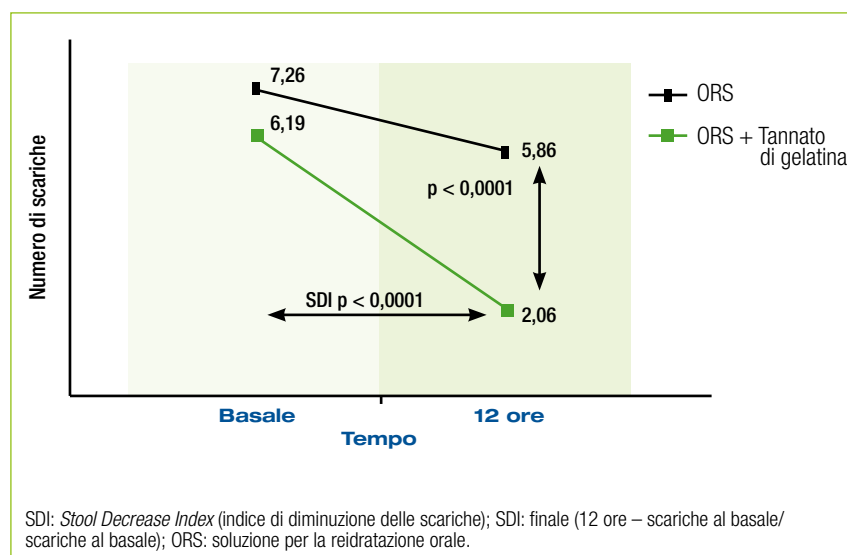
L'Area Gastroenterologica della SIMG ha voluto condurre uno studio pilota per valutare l'efficacia del tannato di gelatina nel trattamento della diarrea acuta dell'adulto.

Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con diarrea acuta (3 o più scariche di feci liquide nelle ultime 24 ore, di durata non superiore a 3 giorni) escludendo pazienti con diarrea cronica, malattie infiammatorie croniche intestinali, interventi intestinali o neoplasie, facenti uso di antidiarroici (loperamide-antibiotici-probiotici) e antibiotici. L'endpoint primario è stato stabilito come numero di scariche al baseline e dopo 12 ore. Il trattamento è stato effettuato con tannato di gelatina al dosaggio di 2 capsule da 500 mg 4 volte/die il 1° giorno e 1 capsula da 500 mg 4 volte/die il 2° e 3° giorno. Un gruppo di pazienti di controllo è stato trattato con *Lactobacillus rhamnosus GG*, un probiotico che si è dimostrato efficace nel trattamento della diarrea acuta, in particolare nella gastroenterite acuta infettiva.

Nel gruppo trattato con tannato di gelatina e nel gruppo di controllo, rispettivamente,

FIGURA 8.

Confronto tra la reidratazione orale (ORS) con tannato di gelatina e la sola ORS nel trattamento di bambini con diarrea acuta (da Carretero et al., 2009, mod.).



sono stati arruolati 18 e 12 pazienti, con età media di 36 e 39 anni, con durata della diarrea di 29 e 32 ore, con presenza di vomito in 2 e 3 pazienti, febbre in 4 e 4 pazienti, dolore addominale in 12 e 9 pazienti. I pazienti trattati con tannato di gelatina hanno riportato una riduzione del numero medio di scariche da 6,7 a 2,5 dopo 12 ore dall'inizio del trattamento, un valore statisticamente significativo rispetto al controllo (Fig. 9). È risultata statisticamente significativa anche la riduzione del numero di scariche liquide-molli, mentre non si sono avute differenze a 24-48-72 ore dall'inizio del trattamento.

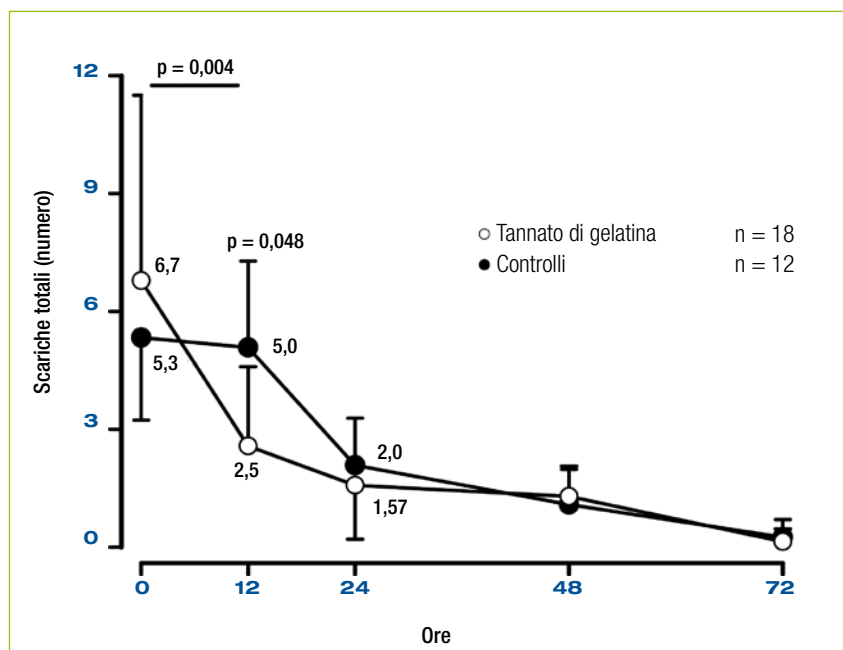
I risultati di questo studio pilota hanno dimostrato una sorprendente sovrapposizione con i dati ottenuti nello studio di Carretero condotto nella popolazione pediatrica, anche se è da tener presente il numero ridotto di pazienti arruolati nel nostro studio. L'efficacia del tannato di gelatina nel trattamento della diarrea acuta di diversa origine può essere spiegata con l'azione ad ampio raggio sia sui sintomi sia sui meccanismi patogenetici della diarrea, a differenza dei vari presidi a disposizione per il trattamento della diarrea che vanno ad agire sui sintomi (come gli antipropulsivi, antisecretori, adsorbenti) o sulle noxae infettive (antimicrobici) o sulla protezione della barriera intestinale (probiotici) (Tab. II).

Bibliografia di riferimento

World Gastroenterology Organisation (WGO). *WGO practice guideline: acute diarrhea.*

FIGURA 9.

Trattamento della diarrea acuta dell'adulto con tannato di gelatina: studio pilota in primary care (E. Ubaldi, I. Grattagliano, C. Cottone. Area Gastroenterologica SIMG).



Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO) 2008.

Wit MAS de, Kortbeek LM, Koopmans MPG, et al. *A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study.* Epidemiol Infect 2001;127:389-97.

Britt H, Valenti L, Miller G, et al. *Presentations of diarrhoea in Australian general practice.* Aust Fam Phys 2005;34:218-9.

Scaldfarri F, Lopetuso L, Gasbarrini A. *Gelatin*

tannate reduces colitis severity in dextran sodium sulphate (DSS) model of murine acute colitis. XVII National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 2011, P.1.202. 43S:S215.

Carretero JE, Reguera FD, Alvarez LA, et al. *A comparative analysis of response to ORS (oral rehydration solution) vs. ORS + gelatin tannate in two cohorts of pediatric patients with acute diarrhea.* Rev Esp Enferm Dig 2009;101:41-8.

TABELLA II.

Caratteristiche dei vari presidi "antidiarroici" a confronto.

	Controllo rapido dei sintomi	Azione sulle noxae patogene	Protezione della gut barrier
Probiotici	-	√	√
Antimicrobici	-	√	-
Inibitori motilità intestinale	√	-	-
Adsorbenti	√	-	-
Antisecretori	√	-	-
Tannato di gelatina	√	√	√