

Dieta Low-FODMAP. Di cosa parliamo? Solo per l'intestino irritabile?

Enrico Stefano Corazziari

Senior Consultant, Istituto Clinico Humanitas. Rozzano

Low-FODMAP diet

Summary. A specific group of carbohydrates (FODMAP) represented by lactose, fructose, fructans, galactans and polyalcohols and mainly found in cereals, vegetables, fruit, and dairy is insufficiently absorbed by the intestine, is rapidly fermented by the microbiota with production of gas and endoluminal osmotic water accumulation. FODMAP fermentation distends the intestine and activates the hypersensitive enteric nervous system of Irritable Bowel Syndrome patients thus causing or aggravating abdominal and bowel symptoms. Several studies and a recent meta-analysis confirmed that the reduction of FODMAP in the diet is effective to improve abdominal pain, bloating, and bowel alterations in more than 60% of IBS patients. Several guidelines indicate the use of Low-FODMAP diet as part of the initial treatment of IBS patients. A well balanced low-FODMAP diet does not have any negative effect and can be maintained for more than a year with successful outcome. NICE and the British Dietetic Association recommend the low-FODMAP diet is prepared and controlled by an expert dietitian. Besides IBS, low-FODMAP diet has been used and proposed for the treatment of all other gastrointestinal conditions characterized by disturbance due to the action of intestinal microbiota fermentation.

Per il loro andamento cronico e l'intensità del disagio provocato ai pazienti, i disturbi funzionali intestinali – sindrome dell'intestino irritabile (SII o IBS), gonfiore addominale e stipsi – possono compromettere la vita sociale, lavorativa e affettiva e, conseguentemente, la qualità di vita di oltre il 15% della popolazione.

L'*ipersensibilità viscerale*, una delle alterazioni più frequentemente riscontrate nei pazienti con IBS, giustifica, in gran parte, il quadro clinico doloroso tipico della sindrome. È infatti dimostrato che la maggior parte delle persone che soffrono di intestino irritabile avverte come dolorose o fastidiose le contrazioni o le distensioni delle anse intestinali che non vengono normalmente percepite.

A livello periferico tramite l'avvio di riflessi che coinvolgono tutta la rete nervosa viscerale si ha, da una parte, l'attivazione del sistema immunitario mucosale con aumento della permeabilità intestinale e, dall'altra, la stimolazione o inibizione della contrattilità muscolare e della secrezione intestinale alla base del dolore, del gonfiore addominale e delle alterazioni delle funzioni intestinali espresse come stipsi, difficoltà evacuativa o, al contrario, diarrea. Qualsiasi fattore ambientale, fisico, infet-

tivo o psicologico, senza dimenticare l'alimentazione e lo stress, è in grado di attivare un Sistema Nervoso Enterico (SNE) ipereccitabile e causare o aggravare i sintomi.

Disturbi da IBS e dieta

La gran parte dei pazienti affetti da IBS riferisce che i sintomi addominali e intestinali si presentano spesso, e talora soltanto, dopo avere mangiato e per tale motivo spesso modifica la sua dieta. Le recenti ricerche sulla relazione tra alimentazione e disturbi gastrointestinali funzionali hanno dimostrato che, tra i numerosi costituenti dietetici, sono alcuni tipi di carboidrati a causare più frequentemente la sintomatologia dell'intestino irritabile. Questi carboidrati sono presenti in un'ampia gamma di alimenti, che include gli zuccheri raffinati formati da una-due unità ripetitive, gli amidi e le fibre legnose formati da decine o centinaia di unità ripetitive legate tra loro in modo estremamente complesso.

Di tutti i componenti della nostra alimentazione, questi carboidrati che fanno parte di cibi assunti quotidianamente, sono i più facilmente fermentabili da parte del nostro microbiota. Queste sostanze vengono identificate con l'acronimo

FODMAP, formato dalle iniziali dei nomi inglesi (*Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols*, ovvero oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili).

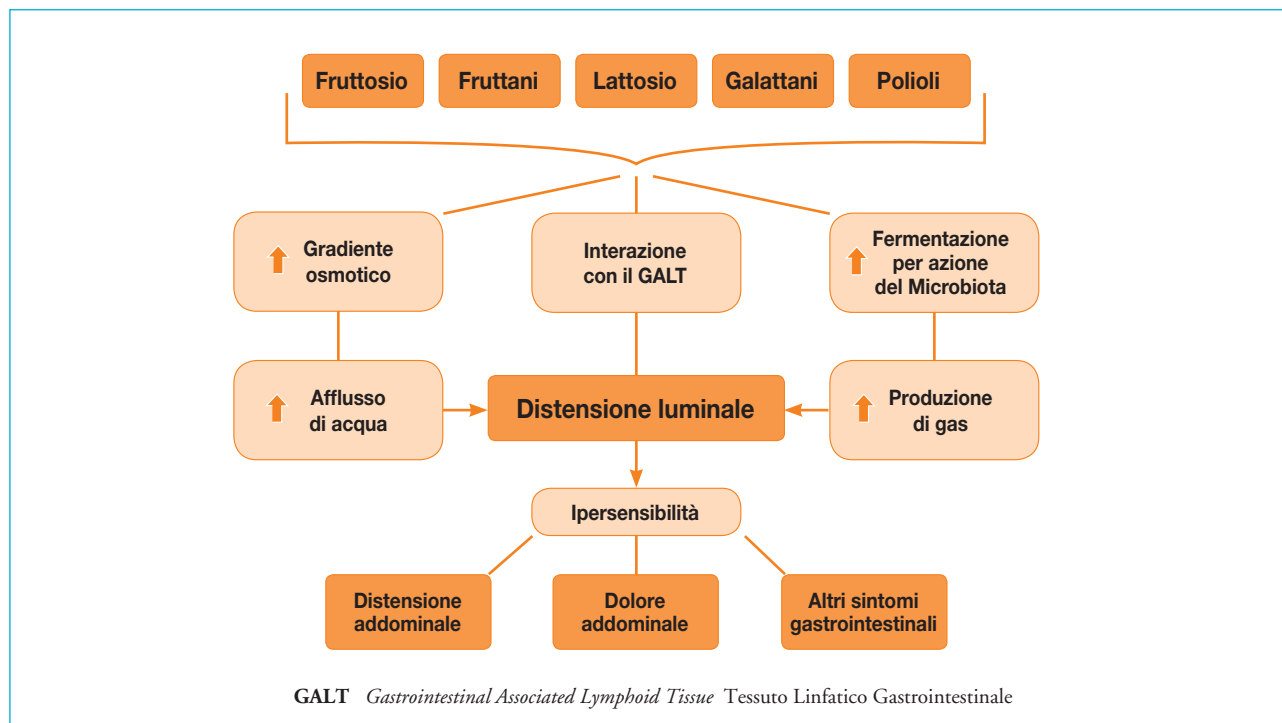
I FODMAP

I FODMAP si trovano negli alimenti che contengono lattosio, fruttosio, fruttani, galattani e polialcoli (sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xilitolo e isomalto), presenti in molti prodotti derivati dall'agricoltura e dall'allevamento, come cereali, vegetali, frutta, latte.

I FODMAP sono molecole che vengono *scarsamente assorbite* nel piccolo intestino a causa di un meccanismo di trasporto troppo lento o di un'inefficace o ridotta attività enzimatica; la varietà dei cibi disponibili e la complessità dei loro costituenti non è sempre eguagliata da un'altrettanto numerosa disponibilità di enzimi per la loro digestione. L'esempio del deficit parziale o totale dell'enzima lattasi (presente in una rilevante parte della popolazione italiana adulta) è la condizione che illustra nel modo migliore questa condizione di disparità tra la disponibilità di uno zucchero (il lattosio)

FIGURA 1.

Ruolo dei FODMAP nella sindrome dell'intestino irritabile.



e l'incapacità genetica di digerirlo completamente.

I FODMAP sono anche rapidamente fermentabili dalla flora batterica, per cui restano parzialmente digeriti nel lume intestinale, in particolare nel colon, dove, una volta fermentati dal microbiota, liberano gas e richiamano acqua per effetto osmotico (Fig. 1).

I FODMAP sono numerosi e subiscono processi di fermentazione differenti, per cui ne esistono tipi ad alto, basso e medio grado di fermentazione (Tab. I). Ad esempio nell'ambito della frutta, mela e pera, sono a elevato contenuto di FODMAP in ragione della quota di oligosaccaridi. Al contrario, fragola, banana matura e frutti di bosco hanno un basso contenuto di sostanze FODMAP.

FODMAP come causa di disturbi addominali?

I FODMAP sono sostanze prive di effetti dannosi, presenti in cibi che fanno parte delle diete più salutari e per nessun motivo vanno sconsigliati o ridotti in chi non ha fattori predisponenti ai disturbi intestinali.

Come riportato nella Figura 2, la fermentazione dei FODMAP nell'intestino non è diversa nei soggetti sani e in quelli affetti da IBS. In entrambi i gruppi la produzione di gas, dopo l'ingestione di cibi contenenti FODMAP, aumenta ed è simile. La differenza tra le due popolazioni non è nel diverso grado di fermentazione dei FODMAP, che in effetti è uguale, ma nel suo effetto. Ossia, i sani non percepiscono alcun disturbo, mentre i soggetti affetti da IBS, per il loro stato di ipersensibilità viscerale, lamentano pancia gonfia, dolore addominale e avvertono disturbi dell'alvo (Fig 1). Come accennato prima, il 70% circa dei pazienti affetti da IBS riferisce che i sintomi sono scatenati dall'ingestione di cibo e dall'analisi di un diario giornaliero in cui vengono riportati sia tutti gli alimenti ingeriti sia i disturbi, risulta che questi ultimi sono strettamente associati all'ingestione di cibi ad alto contenuto di FODMAP.

IBS: i vantaggi della dieta Low-FODMAP

Una restrizione dietetica dei FODMAP può migliorare la sintomatologia in un nume-

ro elevato di pazienti con IBS e diversi trial clinici controllati hanno dimostrato la superiorità della dieta Low-FODMAP rispetto a diete di controllo in pazienti affetti da IBS, dato confermato da una recente metanalisi. La risposta sintomatologica favorevole alla dieta Low-FODMAP, riportata da numerosi studi mediamente nel 70% dei casi, in nessuna pubblicazione è scesa a valori inferiori al 50% nei pazienti affetti da IBS.

I maggiori effetti della dieta si notano nel miglioramento del gonfiore e del dolore addominale (Fig. 3), ma anche l'alvo tende a normalizzarsi e sia la diarrea sia la stipsi da IBS migliorano. Un aspetto non secondario da considerare è che il microbiota intestinale varia in base alla tipologia della dieta e al tipo di alimenti che vengono consumati. L'interazione tra alimenti e microbiota comporta il rilascio di una varietà di composti biologicamente attivi nel lume intestinale, sulla mucosa, sulla funzione immunitaria e sul SNE influenzando, in positivo e in negativo, i sintomi e lo stato psicologico del paziente. Alcune osservazioni hanno evidenziato come l'ingestione di FODMAP possa anche avere

TABELLA 1.**Alimenti ad alto e a basso contenuto di FODMAP**

Fonti alimentari ad alto contenuto di FODMAP
<ul style="list-style-type: none"> • Fruttosio <p>Frutta: mele, pere, pesche, mango, anguria Miele Dolcificanti: fruttosio, sciroppo di mais Alte dosi di fruttosio: concentrati di frutta, conserve di frutta, succhi di frutta, frutta secca</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Lattosio <p>Latte: mucca, capra, pecora, gelati Formaggi: morbidi e freschi (ad es., ricotta)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oligosaccaridi (fruttani-galattani) <p>Verdure: carciofi, asparagi, barbabietole, cavolini di Bruxelles, broccoli, cavoli, finocchio, aglio, gombo, cipolle, piselli, scalogno. Cereali: frumento e segale se consumati in grandi quantità (pane, pasta, cous cous, crackers, biscotti). Legumi: ceci, lenticchie, fagioli, fave Frutta: anguria, pesche bianche, cachi</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Polioli <p>Frutta: mele, albicocche, ciliegie, pere, pesche, susine, prugna, anguria Verdura: avocado, cavolfiori, funghi, piselli. Dolcificanti: sorbitolo, mannitolo, xilitolo e altri che terminano in -olo</p>
Fonti alimentari a basso contenuto di FODMAP
<p>Frutta: banana matura, mirtillo, pompelmo, uva, melone, kiwi, limone, mandarino, arancia, lampone, fragola Sostitutivi del miele: sciroppo d'acero Dolcificanti: tutti eccetto i polioli</p>
<p>Latte: latte delattosato, di soia, di riso Formaggi: formaggi duri e stagionati Sostituti del gelato: sorbetti Burro</p>
<p>Verdure: germogli di bambù, sedano, peperoni, melanzane, fagiolini, lattuga, erba cipollina, zucca, cipolla verde, pomodoro Cereali: prodotti senza glutine e farro</p>
<p>Frutta: banana matura, mirtillo, pompelmo, kiwi, mandarino, limone, arancia, uva, lampone, fragola. Dolcificanti: zucchero (saccarosio), glucosio, dolcificanti che non terminano in -olo.</p>

un effetto sull'umore. Per esempio, sia il malassorbimento di lattosio sia quello di fruttosio sono stati associati alla depressione lieve e l'eliminazione di fruttosio e sorbitolo dalla dieta ha mostrato di attenuare i sintomi depressivi in una percentuale significativa di pazienti. Anche nostre osservazioni evidenziano un netto miglioramento dello stato psicologico con la dieta Low-FODMAP.

Basandosi sul presupposto che la fermentazione intestinale dei carboidrati possa causare sintomi intestinali, la dieta Low-

FODMAP è stata impiegata con successo in patologie nelle quali è stata dimostrata disbiosi o sovracrescita del microbiota intestinale (SIBO). Studi osservazionali hanno dimostrato che pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa si sono giovati della dieta Low-FODMAP. Attualmente diverse autorevoli istituzioni, quali il NICE e la *British Dietetic Association*, consigliano la dieta Low-FODMAP, sotto controllo di un nutrizionista esperto, nella terapia dei pazienti affetti da IBS e che non rispondono a un primo intervento dietetico basato

su consigli alimentari generali. Ogni piano terapeutico per i pazienti con IBS dovrebbe prevedere, come punto di partenza, un regime dietetico che, oltre a tenere conto delle buone norme alimentari generali, sia a basso contenuto di FODMAP. La dieta Low-FODMAP non va considerata una dieta di esclusione ma di *sostituzione* dei cibi ad alto con quelli a basso contenuto di FODMAP.

Consigli pratici

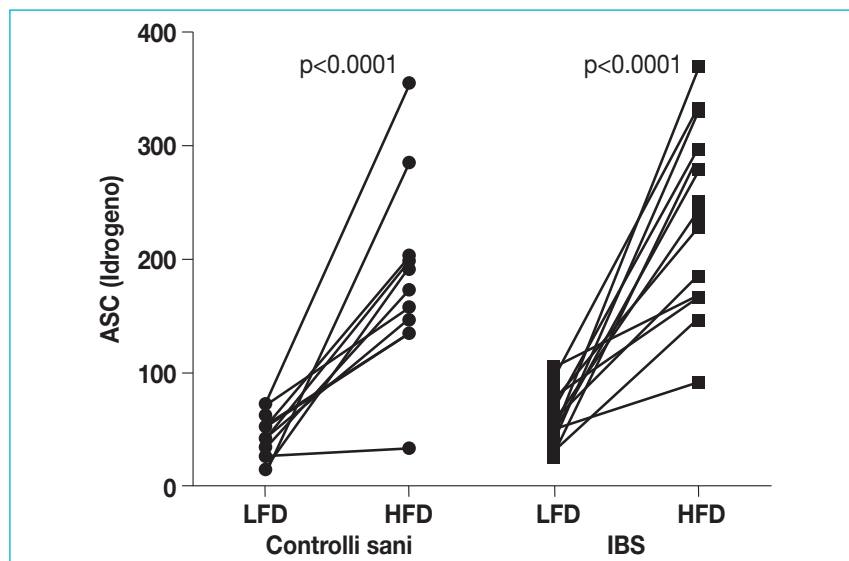
Particolare attenzione va posta nel mantenere i valori nutrizionali e il contenuto in fibre e calcio. È interessante rilevare che molti pazienti con IBS, nell'intento di migliorare i sintomi, tentano da soli delle modifiche dietetiche e quando giungono all'osservazione del medico stanno già seguendo diete che però si rivelano sbilanciate con riduzione dei carboidrati e delle fibre ed eccesso di lipidi e proteine. Per questo è consigliabile prescrivere la dieta Low-FODMAP sotto controllo di personale esperto nella gestione dietetica.

Solitamente la dieta Low-FODMAP prevede *tre fasi*, di cui la prima prevede una forte riduzione dei FODMAP della durata di 3-6 settimane. In questa fase il miglioramento sintomatologico è tanto più rapido e pronunciato quanto maggiore è la riduzione dei FODMAP rispetto alla dieta abituale. Nella seconda fase, di durata variabile, vengono reintrodotti progressivamente singoli alimenti contenenti FODMAP, una o più volte alla settimana, per testare la soglia di tolleranza del paziente. In questa fase, sempre con la guida di un esperto, si potranno verificare i tipi e le quantità settimanali di cibo tollerati senza che il paziente avverta disturbi e servirà come riferimento per impostare la terza fase della dieta che il paziente potrà gestire successivamente in maniera autonoma.

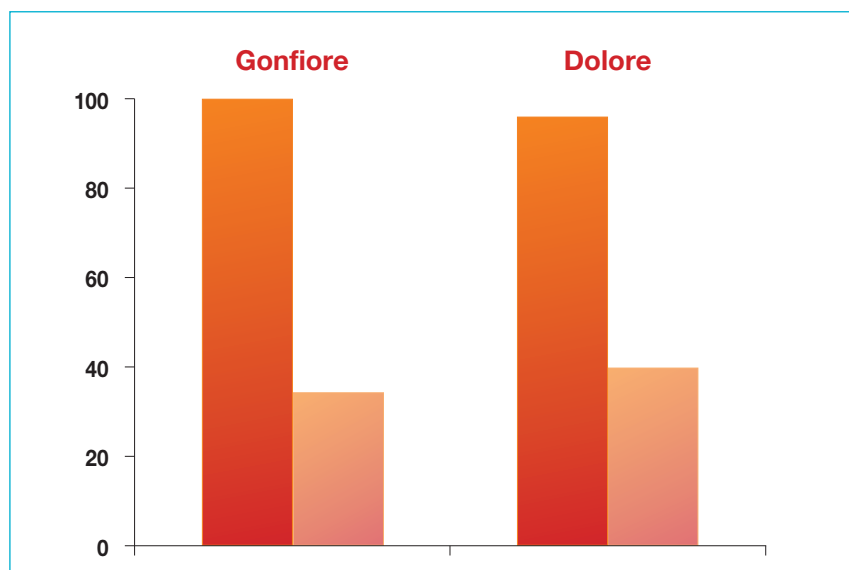
Per ottimizzare la risposta sintomatologica e la compliance del paziente, prima di iniziare una dieta Low-FODMAP, è consigliabile valutare sempre la dieta abituale, possibilmente facendo riportare al paziente per un breve periodo un diario alimentare, sulla base del quale personalizzare le prescrizioni dietetiche in modo da alterare il meno possibile le abitudini consolidate e le preferenze.

FIGURA 2.

Grado di fermentazione intestinale, espressa come quantità di idrogeno espirato, dopo ingestione di dieta a basso (LFD) e alto (HFD) contenuto di FODMAP in soggetti sani di controllo a sinistra e in pazienti affetti da IBS destra. La quantità di idrogeno espirato aumenta in tutti e due i gruppi dopo dieta ad alto contenuto di FODMAP ma non è significativamente differente tra i due gruppi. L'unica differenza tra i due gruppi è che solo i pazienti con IBS avvertono sintomi intestinali dopo dieta FODMAP.

**FIGURA 3.**

Pazienti (%) che riferiscono gonfiore e dolore addominale prima e dopo 16 mesi di dieta Low-FODMAP.



Le critiche spesso rivolte alla dieta Low-FODMAP sono il rischio di una bassa compliance e di abbandono precoce della dieta, di essere sbilanciata e di alterare negativamente il microbiota intestinale. Studi a lungo termine hanno dimostra-

to che la dieta Low-FODMAP può essere mantenuta con beneficio e soddisfazione dei pazienti per oltre un anno. Una dieta ben impostata garantisce la varietà e la palatabilità del regime dietetico e un corretto apporto nutrizionale e di fibre. È stato

anche dimostrato che diete ben equilibrate non modificano negativamente il microbiota intestinale. L'utilizzo della dieta Low-FODMAP si è esteso dalla terapia dell'IBS a tutte le condizioni nelle quali i sintomi vengono sostenuti da una eccessiva fermentazione intestinale come la malattia di Crohn del tenue, la iperproliferazione batterica del tenue (SIBO) e la distensione addominale funzionale.

La comprensione dei principi su cui è impostata la dieta e il gradimento da parte del paziente determinano il successo di una dieta che deve essere anche facile da preparare, varia e non eccessivamente restrittiva. Limitarsi al consiglio generico di seguire la dieta Low-FODMAP, fornendo la lista degli alimenti al paziente si conclude spesso con un fallimento e, non raramente, in una dieta sbilanciata con effetti peggiorativi dello stato nutrizionale e sintomatologico del paziente. La dieta Low-FODMAP, come indicato anche da linee guida internazionali, va preparata tenendo conto sia delle necessità nutrizionali, sia del quantitativo di FODMAP, della dieta abituale del paziente e del tipo e della gravità dei disturbi. La migliore accettabilità si ottiene mantenendo quanto più possibile gli alimenti a basso contenuto di FODMAP già abitualmente assunti dal paziente. Speciali attenzioni dietetiche andranno poste nei soggetti che di per sé richiedono regimi alimentari particolari (diabetici, celiaci, vegetariani, vegani). In conclusione, la dieta Low-FODMAP è indicata per pazienti con sindrome dell'intestino Irritabile, gonfiore cronico o altre condizioni predisponenti ai disturbi da fermentazione intestinale. I sanitari possono apprendere i principi in modo da fare prescrizioni corrette, ma in caso di necessità è anche possibile ottenere diete Low-FODMAP personalizzate on line consultando il sito www.ciboedisturbiaddominali.it.

Bibliografia di riferimento

Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, et al. *Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: a meta-analysis*. *Nutrients* 2017;9(9). pii: E940. doi: 10.3390/nu9090940.

Corazziari ES. *La dieta Low FODMAP per sgonfiare la pancia*. Mondadori 2016.

de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. *The low FODMAP diet improves gastrointesti-*

nal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67:895-903.

Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet Low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.

Ledochowski M, Widner B, Bair H, et al. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1048-52.

Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A

comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:897-906.

McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. *British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update)*. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.

Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS. et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1366-73.

Piacentino D, Rossi S, Alvino V, et al. *La dieta*

a basso contenuto di FODMAP. *Terapia mirata nella Sindrome dell'Intestino Irritabile*. In: Proceedings "Approccio al paziente con disturbi cronici gastrointestinali". Roma 18-20 settembre 2014, pp. 7-20.

Piacentino D, Rossi S, Alvino, et al. *Low FODMAP diet in irritable bowel syndrome patients offers more benefit than a low FODMAP gluten free diet in the medium and long term. Results from a double blind randomized clinical study and follow up*. *Gastroenterology* 2015;148:4.

La dieta Low-FODMAP personalizzata on line
www.ciboedisturbiaddominali.it

Epigenomica: un “nuovo codice” oltre la sequenza di basi

Martina Collotta

Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS, Candiolo, Torino

Eccoci alla terza puntata del nostro viaggio nel mondo delle scienze “omiche”. In questo numero vedremo come oltre la sequenza di basi del DNA, esiste un “altro codice”, quello epigenetico, che è responsabile della regolazione dell’espressione dei geni e sta alla base dei fisiologici processi di differenziazione cellulare e di molte patologie multifattoriali, come quelle cardiovascolari. Daremo dunque uno sguardo ai meccanismi molecolari dell’epigenetica, per poter comprendere la patogenesi di alcune malattie e la diversa risposta ai farmaci, permettendo così al clinico di cogliere l’utilità delle scoperte della ricerca scientifica in questo campo.

Un solo genoma, diverse cellule: epigenetica della differenziazione cellulare

Nelle precedenti “puntate” di questa rubrica abbiamo visto come l’ereditarietà dell’informazione genetica contenuta nel nostro DNA sia stata studiata a lungo nel corso degli ultimi 60 anni, fino al culmine del *Progetto Genoma Umano*. Frutto del progetto è stato non solo il sequenziamento e la mappatura dei geni umani, ma anche una prima iniziale comprensione del loro funzionamento a livello molecolare.

Sappiamo, infatti, che il genoma è condiviso da tutte le cellule di uno stesso organismo, ad esempio, di quello umano. È evidente, tuttavia, che esistono tipi cellulari molto diversi, generati da un processo di *differenziazione e specializzazione* necessario a far fronte alle funzioni superiori. Ma come può un determinato tipo cellulare, per esempio una cellula muscolare, “sapere” di essere diversa e dunque “comportarsi” diversamente da un altro tipo cellulare, per esempio un neurone, se tutte le cellule contengono il medesimo genoma?

Una parte della differenziazione cellulare viene controllata da *fattori di trascrizione*, proteine in grado di attivare la trascrizione di alcuni geni lasciando altri silenti, ma questo non spiega come la cellula possa “ricordare” di dover dare origine ad altre cellule unicamente dello stesso tipo quando

essa si riproduce: ciò che viene ereditato è il genoma, identico per tutte le cellule, non i fattori di trascrizione specifici! Sembra paradossale: un medesimo genoma, diversi “risultati”, ovvero diversi *fenotipi* corrispondenti a diversi tipi cellulari.

È la *regolazione dell’espressione genica* che permette tutto questo, e i meccanismi molecolari che intervengono a livello epigenetico ne sono i principali protagonisti. Dello studio di essi si occupa l’*epigenetica* che, per rispondere alla domanda precedente, è responsabile tra le altre cose, di meccanismi molecolari in grado di mantenere l’identità e la funzione cellulare specifica delle diverse linee cellulari dell’organismo.

L’estensione omica dell’epigenetica, è l’*epigenomica*, che guarda all’intero genoma dell’organismo o della cellula con le sue modificazioni a livello epigenetico.

Epigenetica: una definizione difficile

Il termine *epigenetica* non è facilmente definibile, poiché viene riferito a una molteplicità di fenomeni biologici, generando una certa confusione.

Nel 1942 (pensiamo allora a quanto poco si sapesse dei geni!), il biologo Conrad Waddington, fu il primo a utilizzare il termine in riferimento ad una *“branca della biologia che studia le interazioni causali tra i geni e i loro prodotti, al fine di determinare*

il fenotipo”. Senza dubbio, agli occhi di un moderno biologo molecolare questa definizione appare quanto mai ampia!

Attualmente, infatti, la definizione di epigenetica più ampiamente condivisa è quella di *“studio dei cambiamenti della funzione genica che sono mitoticamente o meioticamente ereditabili e che non implicano un cambiamento della sequenza del DNA”*.

Vediamo ora di chiarirne il significato.

A prima vista questa definizione sembra contrastare tutto quanto sostenuto dai tradizionali principi della genetica che affermano che sono i *geni*, le sequenze di basi del DNA, a essere ereditati. Qui, invece, si dice che a essere ereditati sono i *cambiamenti della funzione genica*: i geni, cioè, rimangono gli stessi, ma si eredita (attraverso i processi di mitosi o meiosi) una loro diversa *espressione* e, dunque, *funzione*. I geni non espressi sono silenziati, sono non funzionali e hanno un assetto epigenetico diverso rispetto a quelli attivamente trascritti e, dunque, funzionali.

Da notare che, quando si parla di epigenetica, non possiamo parlare di *mutazione* quando riscontriamo una variazione rispetto ad un riferimento, ma di *alterazione*: le mutazioni, infatti, riguardano la sequenza di basi del DNA, mentre quando ci spostiamo nel campo dell’epigenetica dobbiamo parlare di alterazioni.

Anche quest’ultima definizione, tuttavia, è un *“work in progress”*: anche le sequenze