



THERAPEUTICS

M. Monzani

RIASSUNTO

I **Disordini Gastrointestinali Funzionali (FGIDs)** sono disturbi di origine idiopatica caratterizzati da ipersensibilità viscerale ed alterazioni della motilità con prevalenza del 10-20% nei Paesi industrializzati e forte impatto sulla spesa sanitaria. In questo studio è stata valutata l'efficacia della terapia sequenziale "3R" (Enterogel, Colostroni, Proflora) su 121 pazienti affetti da disturbi intestinali funzionali afferenti ad un ambulatorio di Medicina Generale, nel migliorare il quadro sintomatologico e nel normalizzare i valori di calprotectina fecale nei pazienti che presentavano valori aumentati. È stata inoltre valutata l'utilità di un algoritmo diagnostico/terapeutico basato sulla determinazione della calprotectina fecale e sulla terapia "3R" per la diagnosi differenziale e la terapia dei FGIDs.

PAROLE CHIAVE

DISORDINI GASTROINTESTINALI FUNZIONALI (FGIDS), CALPROTECTINA FECALE, ENTEROGEL, COLOSTRONI, PROFLORA, ALGORITMO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO PER I DISTURBI FUNZIONALI ADDOMINALI

SUMMARY: Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs) are idiopathic diseases characterized by visceral hypersensitivity and motility disorders with prevalence of 10-20% in industrialized countries and a strong impact on health expenditure. In this study it was evaluated the efficacy of the sequential "3R" therapy (Enterogel, Colostroni, Proflora) in 121 patients suffering from FGIDs and referring to a General Practitioner, in improving the symptoms and normalizing faecal calprotectin levels in those patients with increased values. The utility of a diagnostic/therapeutic algorithm based on the determination of faecal calprotectin and on the "3R" therapy for the differential diagnosis and the therapy of functional abdominal disorders were also evaluated.

KEY WORDS: FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS (FGIDS), FECAL CALPROTECTIN, ENTEROGEL, COLOSTRONI, PROFLORA, DIAGNOSTIC / THERAPEUTIC ALGORITHM FOR ABDOMINAL FUNCTIONAL DISORDERS.



MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO "3R" NEL CONTROLLO DELLA CALPROTECTINA FECALE IN PAZIENTI CON PATOLOGIA GASTROINTESTINALE FUNZIONALE

MONITORING THE EFFECTS OF THE "3R" TREATMENT IN CONTROLLING FAECAL CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL PATHOLOGY

INTRODUZIONE

I disturbi intestinali caratterizzati da dolore/gonfiore addominale ed alterazioni dell'alvo sono di frequente riscontro nell'ambito della pratica clinica quotidiana.

– Nelle cure primarie l'approccio diagnostico in caso di pazienti affetti da dolore addominale rappresenta una sfida complessa.

Una recente revisione sistematica (1) ha

concluso che in circa un terzo dei pazienti non è possibile definire esattamente la causa del dolore addominale.

– Le eziologie più comuni riscontrate sono la **gastroenterite** (7,2-18,7%), la **malattia dell'intestino irritabile** (2,6-13,2%), i **problemi urologici** (5,3%) e la **gastrite** (5,2%).

In meno del 10% dei pazienti il dolore addominale è attribuibile a malattie acute come problematiche biliari/pancreatiche (4,0%), diverticolite (3,0%),

appendicite (1,9%) o neoplastiche (1,0%) che necessitano di terapia immediata.

Una volta escluse le patologie organiche attraverso un'attenta valutazione dei sintomi e della storia anamnestica del paziente e considerando le "red flag" (risvegli notturni provocati dai disturbi addominali, cambiamento delle abitudini dell'alvo che persista da più di 6 settimane, febbre, perdita di peso, presenza di sangue nelle feci, anemia, anamnesi familiare positiva per IBD o neoplasie del colon, ecc.), si profila la diagnosi di Disturbi Funzionali Gastrointestinali.

I DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

La definizione e l'inquadramento dei **Disturbi Funzionali Gastrointestinali (FGIDs)** sono stati resi più semplici negli ultimi trent'anni grazie ai lavori di una Commissione internazionale che hanno condotto alla pubblicazione dei cosiddetti Criteri di Roma (Roma I, 1990, 1992, 1994; Roma II, 1999; Roma III, 2006; Roma IV, 2016), ossia criteri diagnostici per definire la diagnosi e guidare il trattamento dei FGIDs, come la *Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS)*, la *Dispepsia funzionale* e la *Sindrome da ruminazione*.

– L'elaborazione di questi criteri diagnostici è stata possibile grazie alla Fondazione Roma, organizzazione *no profit*, con il supporto gestionale ed organizzativo della *Degnon Associates* di McLean (Virginia, USA) (2).

– I Criteri di Roma sono stati elaborati attraverso un percorso consensuale utilizzando il metodo "Delphi", una tecnica indiretta e strutturata per la conduzione dell'interazione tra un *panel* di esperti relativamente ad un dato problema (3).

Delphi è una tecnica di gestione dell'interazione "indiretta", poiché ciascun esperto interagisce con il resto del gruppo attraverso la compilazione di una serie di questionari nei quali è richiesto di

esprimere le proprie opinioni rispetto all'argomento in oggetto e di confrontarsi con quanto espresso dagli altri esperti. È definita "strutturata" in riferimento al fatto che il confronto indiretto tra gli esperti viene regolamentato e segue un percorso definito il cui coordinamento e gestione sono a carico del ricercatore o del gruppo di ricerca.

– La tecnica, sviluppata dalla *Rand Corporation* negli anni Cinquanta (3), è nata come strumento di previsione basato sul giudizio di un gruppo ristretto di esperti; nel corso del tempo il suo utilizzo si è esteso ad una gamma più ampia di situazioni, come ad esempio il supporto decisionale, e ha trovato numerosi campi di applicazione in Medicina.

I Criteri di Roma III (2006) (4) hanno definito i FGIDs come "disturbi di origine idiopatica che colpiscono differenti parti del tratto gastrointestinale e sono caratterizzati da ipersensibilità viscerale e disturbi di motilità".

Per la parte strettamente intestinale sono stati elencati:

- C1. Sindrome da Intestino Irritabile (IBS) (già Sindrome del Colon Irritabile)
- C2. Flatulenza funzionale
- C3. Stipsi funzionale
- C4. Diarrea funzionale
- C5. Disturbi intestinali funzionali non specificati
- D. Sindrome da dolore addominale funzionale.

Un ulteriore, notevole progresso è stato compiuto con i Criteri di Roma IV (2016) (5) in cui i FGIDs vengono ridefiniti come "disturbi dell'interazione cervello-intestino caratterizzati dalla presenza di sintomi gastro-intestinali correlati a una combinazione variabile di disturbi della motilità, ipersensibilità viscerale, alterata funzione immune e mucosale, alterato microbiota intestinale, alterata elaborazione del SNC".

– Inoltre, se nei Criteri diagnostici di Roma III la diagnosi era elaborata per esclusione ("nessuna evidenza di pro-

cessi infiammatori, anatomici, metabolici o neoplastici che spieghino i sintomi del soggetto"), i Criteri di Roma IV suggeriscono una diagnosi in positivo in base ai sintomi: "dopo opportuna valutazione medica, i sintomi non possono essere attribuiti ad un'altra condizione medica".

Nei Paesi industrializzati i FGIDs hanno una prevalenza del **15-20%**, un rapporto **M:F** di **1:2** e sono più frequenti nei giovani adulti di **età < 45 anni** (6,7).

Per quanto riguarda le dimensioni del problema, in Italia si deve fare riferimento al "Libro bianco della gastroenterologia italiana" del 2011 (8) in cui viene riportata una prevalenza sovrapponibile agli altri Paesi industrializzati, si chiarisce che la patologia non porta a complicanze e mortalità e che questa può compromettere la qualità di vita dei pazienti ed impattare sulla spesa sanitaria e pubblica in termini di assenze dal lavoro, ricoveri ospedalieri, esami diagnostici e visite specialistiche.

– Il livello di assistenza è ambulatoriale, con necessità di cura a lungo termine.

I FGIDs sono la **seconda causa di assenza dal lavoro**, dopo l'influenza.

È quindi comprensibile come essi determinino un sovraccarico economico, non sostenibile dal SSN.

Alcuni studi hanno valutato che il 12% delle visite presso il medico di Medicina Generale siano dovute a problemi gastrointestinali funzionali, percentuale che sale al 28% in ambito specialistico gastroenterologico (9).

La ridefinizione dei FGIDs come "disturbi dell'interazione cervello-intestino" (come nei Criteri di Roma IV) ha "certificato" il già ben noto ruolo dell'intestino in ambito PNEI.

– L'intestino, grazie alla fitta rete di fibre nervose del Sistema Nervoso Autonomo, al GALT, alla produzione di neurotrasmettitori, di citochine, di ormoni ed alla presenza di recettori, è a tutti gli ef-

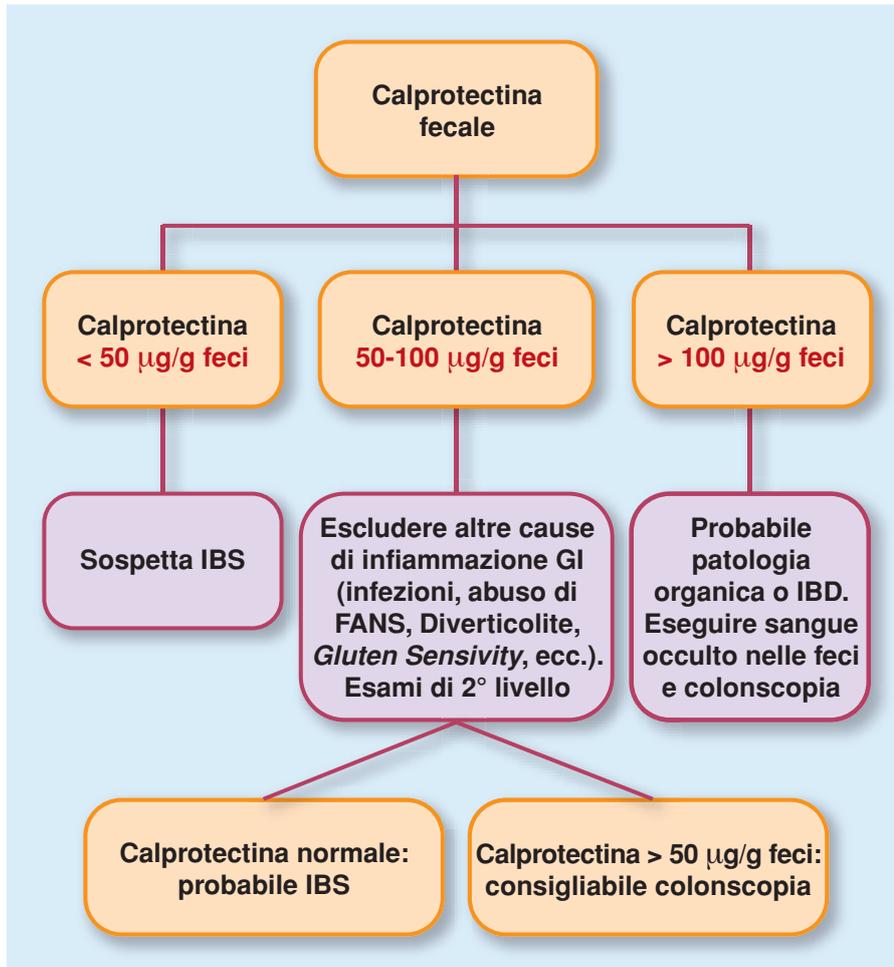


FIG. 1

Algoritmo per la valutazione della calprotectina fecale nella differenziazione dei casi IBS e IBD.

– Tratto, tradotto e modificato da:
Walsham N.E. et Al. – Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 9, 21-29; Jan 2016.

fetti un importante “controller” della PNEI tanto da essere considerato il “secondo cervello” o “cervello enterico”.

Il ruolo dell’intestino in molte patologie sistemiche sta sempre più interessando gli studi e la produzione scientifica dell’ultimo decennio; le alterazioni del microbiota intestinale sono chiamate in causa anche nella progressione di malattie croniche come l’Asma e la BPCO, l’Insufficienza renale cronica e l’Insufficienza cardiaca (10,11,12,13).

– In Medicina Tradizionale Cinese, il *Dantian* inferiore, Zonide localizzato due dita trasverse sotto l’ombelico, viene considerato il luogo dove “si pianta e si coltiva il seme della salute, della longevità e della saggezza”.

Ne risulta pertanto che un corretto funzionamento dell’intestino svolga un ruolo fondamentale nel mantenimento ottimale della salute.

– Dal punto di vista funzionale l’omeostasi intestinale necessita della corretta interazione e dell’integrità anatomico-funzionale tra i suoi costituenti principali: muco, strato acquoso e batteri simbiotici (microbiota) nel lume intestinale, mucociti con le “giunzioni strette”, Sistema GALT.

– Un ruolo accessorio è rivestito dal fegato, strettamente correlato all’intestino dal punto di vista funzionale.

Tutti gli “stressor” (dieta non corretta, fattori ambientali, farmaci, metalli pesanti, stress psichici, ecc.) in grado di alterare l’integrità strutturale e l’omeostasi intestinale possono – pertanto – portare anche all’instaurarsi e all’aggravarsi di malattie sistemiche.

Anche il ruolo dell’intestino come “organo immunitario” riveste un’importanza cruciale, perché ogni qualvolta vi sia un’aumentata attività del sistema GALT si possono generare segnali di allerta si-

stemici che, in individui geneticamente predisposti, contribuiscono all’insorgenza di malattie autoimmuni (14,15).

Diventa pertanto necessario riconsiderare i disturbi funzionali alla luce del ruolo dell’intestino in ambito PNEI; ripristinare l’integrità anatomico-funzionale tra epitelio, layer mucoso e microbiota è un passo fondamentale per la gestione terapeutica di molte patologie croniche.

Recenti studi hanno suggerito che alla base della IBS e della sua sintomatologia (dolori addominali, meteorismo, diarrea/stipsi o entrambe) vi siano cambiamenti a livello del microbiota intestinale che potrebbero interferire con il sistema di comunicazione tra Sistema Immunitario, Nervoso ed Endocrino (16).

Se i pazienti con sintomatologia addominale, disturbi dell’alvo e meteorismo sono di frequente riscontro nella pratica

clinica, diventa indispensabile poter disporre di *iter* diagnostici utili all'inquadramento diagnostico ed avanzare proposte di trattamento efficaci.

Nelle patologie addominali croniche l'approccio diagnostico è rappresentato dai test ematici tra cui l'emocromo per valutare l'eventuale presenza di anemia, il dosaggio degli indici infiammatori, il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi per escludere una Malattia celiaca e dall'endoscopia intestinale.

Spesso i pazienti con Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD) e IBS presentano sintomi comuni. È importante disporre di un marcatore in grado di contribuire alla diagnosi differenziale tra patologie intestinali "funzionali" e patologie intestinali "organiche" (17).

• Attualmente i marcatori di maggior interesse clinico sono la **calprotectina fecale** e la **zonulina**.

La calprotectina fecale, considerata un *marker* delle IBD, è una proteina di 36 Kda contenuta nei granuli citoplasmatici dei neutrofili.

Nelle IBD ha sensibilità del **93%** e specificità del **96%**.

– I valori di calprotectina fecale possono essere aumentati anche nelle infiammazioni microscopiche e nelle patologie tumorali dell'intestino.

La calprotectina fecale non è di norma aumentata nei FGIDs (18,19) ed è un esame erogabile in regime di SSN e di facile attuazione in ogni laboratorio di analisi.

– La zonulina è una proteina che controlla le giunzioni strette degli enterociti; si lega ad uno specifico recettore dell'epitelio della superficie intestinale ed innesca una cascata di reazioni biochimiche che creano un disassemblamento delle cellule epiteliali, con conseguente aumento della permeabilità intestinale.

È stata scoperta nel 2000 da Fasano e dal suo *team* c/o l'Università della Maryland School of Medicine (20).

Si trova aumentata nella Celiachia e nella *Gluten Sensitivity*, meno nell'Intestino irritabile.

La gliadina (proteina presente nel frumento) attiverebbe la zonulina attraverso l'espressione genica dell'autoimmunità, inducendo un aumento della permeabilità intestinale per macromolecole (19). Il dosaggio della zonulina non è mutabile ed è eseguibile solo in alcuni laboratori specializzati.

In un recente lavoro (2016) è stata proposta una *flow chart* inerente il dosaggio della calprotectina fecale per la diagnostica differenziale dei disturbi addominali di carattere internistico (21) (FIG. 1).

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio retrospettivo osservazionale in pazienti con FGIDs afferenti ad un ambulatorio di Medicina Generale nel periodo compreso tra dicembre 2016 e gennaio 2018, allo scopo di:

- 1) valutare l'utilità del dosaggio della calprotectina fecale nella diagnosi differenziale delle patologie addominali funzionali caratterizzate da dolore, distensione addominale e disturbi dell'alvo;
- 2) valutare l'efficacia della **terapia sequenziale "3R" (Rimuovere, Riparare, Ripopolare)** utilizzando rispettivamente Enterogel, Colostrononi e Proflora nella gestione della sintomatologia addominale funzionale;
- 3) valutare l'efficacia della terapia "3R" nella normalizzazione dei livelli di calprotectina fecale in pazienti FGIDs con livelli elevati di calprotectina fecale;
- 4) proporre un algoritmo diagnostico-terapeutico per la gestione dei FGIDs.

Sono stati sottoposti al dosaggio della calprotectina fecale 121 pazienti con disturbi caratterizzati da gonfiore addominale, meteorismo, alterazioni dell'alvo, dolore, senza caratteristiche sospette di pertinenza chirurgica e/o "red flag" suggestive per patologia organica acuta.

– Le caratteristiche dei pazienti inclusi sono illustrate in TAB. 1.

RISULTATI

Seguendo le indicazioni della *flow-chart* proposta nella pubblicazione di Walsham et Al. (FIG. 1), i pazienti sono stati stratificati in 3 Gruppi: **1-** pazienti con calprotectina normale (< 50 µg/g feci); **2-** pazienti con calprotectina fecale debolmente aumentata (50-100 µg/g feci); **3-** pazienti con valori > 100 µg/g feci.

N° pazienti con sintomatologia addominale/disturbi dell'alvo con dosaggio della calprotectina fecale	N° pazienti con calprotectina < 50 µg/g feci	N° pazienti con calprotectina > 50 µg/g feci
Totale 118	103	15
M 53 (44,9%)	47	6
F 65 (55,1%)	56	9
Range di calprotectina	5-37	67-605
Pz. sottoposti a colonscopia	4 (3,9%)	11 (73,3%)
Pz. trattati con Enterogel + Colostrononi + Proflora	103	15
Normalizzazione calprotectina		15
Miglioramento sintomatologia	93 (90,3%)	15 (100,0%)

TAB. 1

Pazienti FGIDs inclusi nello studio.

Tutti i pazienti con calprotectina fecale > 100 µg/g feci, o comunque presentanti fattori di rischio e/o sospetto clinico di patologia organica, sono stati sottoposti ad esami di secondo livello appropriati (sangue occulto nelle feci, colonscopia, test per celiachia, ecc.).

I 3 pazienti risultati portatori di patologia organica o oncologica agli esami di secondo livello sono stati esclusi dallo studio ed inviati allo specialista di competenza per proseguire l'iter terapeutico indicato.

I rimanenti 118 pazienti (15 con valori di calprotectina fecale > 50 µg/g feci in assenza di patologia organica e 103 con valori normali) sono stati trattati con la terapia "3R" (Rimuovere, Riparare, Ripopolare) utilizzando Enterosgel [1 cucchiaino da tavola emulsionato in acqua assunto alla sera prima di coricarsi (1 confezione); assunzione lontana da quella di altri farmaci]; Colostroni (1 bustina nei successivi 10 gg); Proflora (1 bustina nei 10 gg successivi all'assunzione di Colostroni).

– Dopo una pausa di 10 gg veniva ripetuto un nuovo ciclo con Colostroni e Proflora, seguito da 10 gg di pausa per altre 2 vv.

Venivano – inoltre – forniti consigli dietetici "generici": riduzione del consumo di latte e di latticini, dieta a rotazione con riduzione della quantità di glutine, riduzione di alimenti proinfiammatori.

I 15 pazienti con valori di calprotectina fecale aumentati hanno ricontrollato i valori nel tempo (da 3 a 6-9 mesi, secondo i casi ed i livelli di partenza).

Per tutti gli altri pazienti, alla fine del ciclo di terapia di 3 mesi, è stata richiesta una valutazione di efficacia della terapia proposta nel miglioramento della sintomatologia.

Tutti i 15 pazienti con valori di calprotectina aumentata hanno visto normalizzarsi i valori nell'arco di 3-9 mesi, cui

15 PAZIENTI CON VALORI DI CALPROTECTINA FECALE BASALE > 50 µg/g feci					
Paziente	Età a.a.	Genere	Calprotectina basale	1° controllo	2° controllo
AE	52	M	151	6	
AC	77	M	88	24	
BG	80	F	71	20	
BD	44	F	205	21	
CR	63	F	287	4	
DM	77	F	605	124	47
BN	63	F	265	47	
LP	33	F	127	34	
SF	65	M	260	72	35
SMA	63	F	117	28	
NB	62	M	232	67	28
CM	86	M	67	24	
MW	46	M	181	24	
BE	57	F	420	322	28
BN	63	F	265	6	

TAB. 2

Normalizzazione dei livelli di calprotectina fecale nei 15 pazienti FGIDs con valori elevati di calprotectina fecale.

si accompagnava la scomparsa della sintomatologia addominale (TAB. 2).

Nei rimanenti 103 pazienti con sintomatologia clinica e senza aumento della calprotectina fecale si è registrato un miglioramento della sintomatologia nel 90% dei casi (93 pazienti).

È opportuno segnalare come in alcuni dei 10 pazienti non responder alla terapia "3R" si evidenziasse un beneficio iniziale durante il ciclo con Enterosgel, beneficio che veniva perso con l'assunzione di Colostroni e – soprattutto – con l'assunzione di Proflora.

– Questo dato potrebbe far ipotizzare una situazione di disbiosi fermentativa da sovracrescita batterica nell'intestino tenue (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, SIBO) peraltro di frequente riscontro anche per l'aumentato uso di terapie croniche con inibitori di pompa protonica che, modificando il pH gastrico, possono determinare un alterato sviluppo batterico a livello

del tenue [NdR: per SIBO, consultare Primo M.L. – Conversazioni tra batteri ed ospite. Terapia biologica della SIBO. La Med. Biol. 2011/4; 3-11.].

In questi pazienti potrebbe essere valutata l'opportunità di cicli ripetuti nel tempo con Enterosgel per la sua azione drenante anche sul microbiota intestinale.

DISCUSSIONE

L'alta prevalenza dei FGIDs, l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti e gli alti costi sociali correlati e, non ultimo, il ruolo dell'intestino nel mantenimento della buona salute dell'intero organismo, rendono necessari approcci terapeutici efficaci per il ripristino di una normale omeostasi intestinale.

"Lavorare" sull'intestino diventa pertanto un punto imprescindibile in una logica di terapia integrata del paziente.

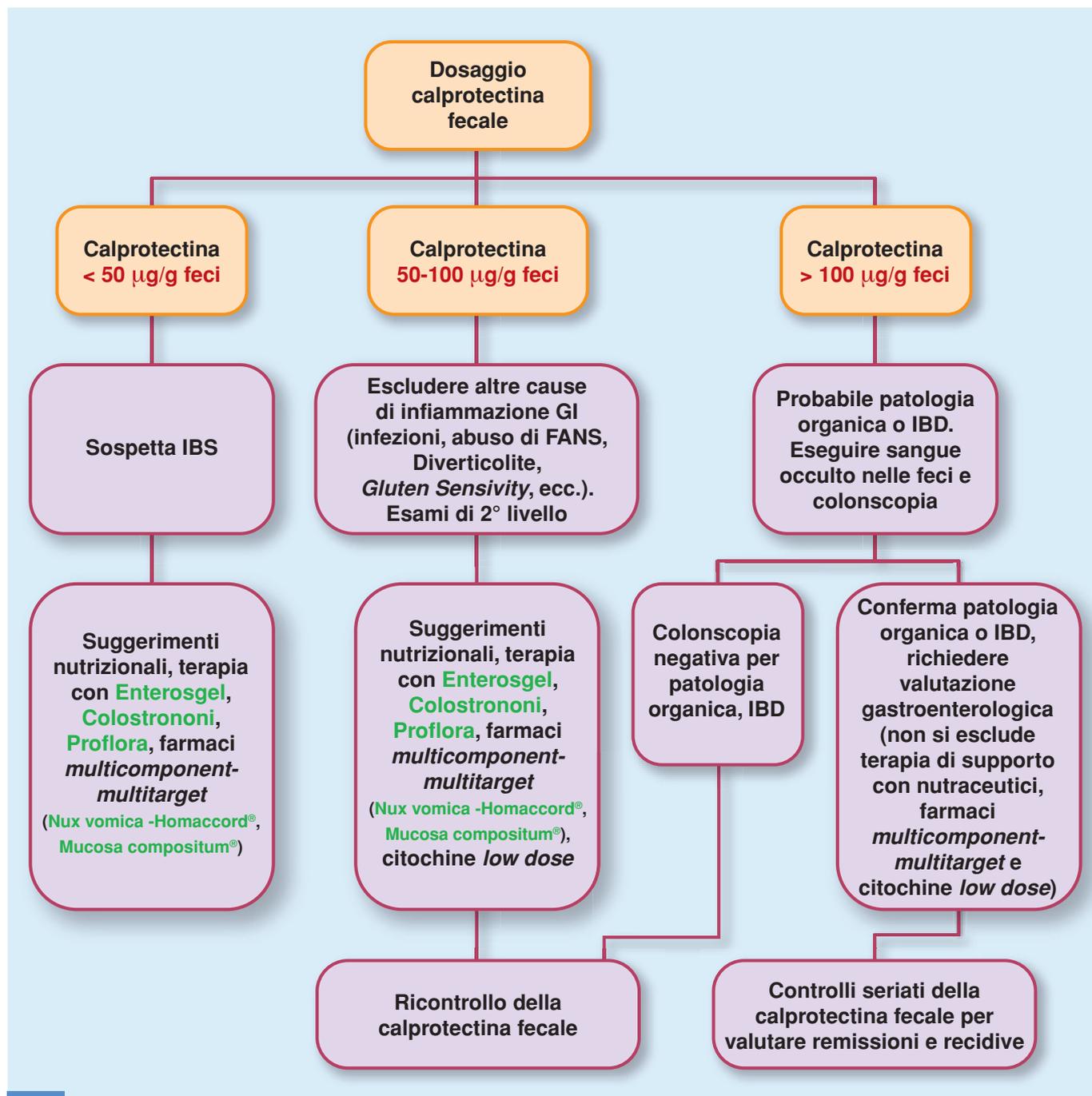


FIG. 2

Algoritmo diagnostico/terapeutico nella patologie intestinali di carattere internistico.

Nel nostro studio, un approccio diagnostico semplificato (FIG. 2) ed una modalità terapeutica standardizzata e di facile utilizzo con 3 nutraceutici ha permesso l'ottenimento del miglioramento del quadro sintomatologico nel 90% dei pazienti con calprotectina fecale nella norma e la riduzione dei livelli di calprotectina fecale in tutti i pazienti con valori aumentati (TAB. 1).

La normalizzazione dei valori di calprotectina fecale anche nei pazienti che presentavano valori elevati consente di validare la terapia "3R" nel miglioramento dell'infiammazione intestinale.

Il ripristino di una normale barriera intestinale e della sua omeostasi necessi-

ta, oltre che di una consapevole modificazione dello stile di vita e delle scelte alimentari, di integratori che permettano: 1. la rimozione delle tossine presenti nel lume intestinale allo scopo di eliminare i trigger flogogeni di natura alimentare e/o batterica; 2. il ripristino delle cellule intestinali mediante un aumentato turnover cellulare, la disponibilità di substrati energetici per l'ottimizzazione dei sistemi giunzionali e

un'azione di modulazione dell'infiammazione; **3.** L'introduzione di batteri simbiotici (probiotici) per ripristinare la corretta eubiosi intestinale.

I 3 nutraceutici che rispondono a queste caratteristiche sono rispettivamente Enterogel, Colostroni e Proflora.

Enterogel

È un composto di silicio organico polimerico (Polimetilsilossano polioidrato, PMSPI), sintetizzato alla fine degli anni Settanta presso l'Istituto di Fisica L.V. Pizarzhevskij di Kiev - Ucraina.

– Enterogel non viene assorbito nel Tratto gastrointestinale grazie alla sua struttura idrofobica, neppure nei casi di lesione della barriera epiteliale intestinale, ed è eliminato immodificato con le feci entro 12 ore. Grazie alla struttura globulare e microporosità è in grado di legare selettivamente le sostanze tossiche di un determinato peso molecolare, non legando sali minerali, elettroliti, proteine e immunoglobuline.

Enterogel è in grado di rimuovere anche metalli pesanti, tossine batteriche come il lipopolisaccaride, e xenobiotici.

Colostroni

I benefici del colostro bovino sono noti dall'antichità.

– In India i seguaci delle pratiche tradizionali ayurvediche ed i *reishi* erano soliti utilizzare il colostro come rimedio contro le *mancanze* del fisico e della mente.

I popoli scandinavi ed altri nordeuropei festeggiavano la nascita dei vitelli preparando e consumando un *pudding* a base di colostro e miele.

Negli Stati Uniti il colostro era usato come rimedio popolare generico contro le infezioni ancora prima che fossero disponibili le preparazioni farmaceutiche e gli antibiotici (22).

Le proprietà del colostro sono state riconosciute ed indagate più a fondo a partire dalla prima metà degli anni Ot-

tanta quando venne utilizzato per la prima volta con successo nella cura dei bambini affetti da diarrea provocata dai Rotavirus (23,24).

Studi successivi evidenziarono come il colostro potesse risultare efficace anche contro la diarrea provocata da Protozoi del gen. *Cryptosporidium*, soprattutto negli individui debilitati.

Le sostanze contenute nel colostro possono essere divise in due gruppi principali: i cosiddetti "fattori immunitari" e quelli definibili come "fattori di crescita". Sono inoltre presenti altri componenti minori (25).

Le sostanze attive e le proprietà/azioni riconosciute del colostro sono riportate in **TAB. 3.**

Per conservare intatte le qualità del colostro bovino è fondamentale che questo venga raccolto nelle prime 24 ore dopo il parto e prodotto tramite un processo di essiccazione "a freddo" per mantenerne inalterate tutte le proprietà.

– Questo processo è garantito per la produzione di Colostroni, in cui vi è anche l'aggiunta dell'estratto di succo di *Morinda citrifolia* (Noni), essenza nota e utilizzata da secoli dalle popolazioni del Sud Pacifico per le sue proprietà fitoterapiche.

Nel succo di Noni è presente un'elevata concentrazione di proxeronina, precursore dell'alcaloide xeronina, con proprietà stimolanti la funzione endocrina ed il Sistema Immunitario, ricostituenti, antinfiammatorie, antibatteriche ed analgesiche.

– In uno studio *in vitro* su linee cellulari di epitelio intestinale è stato osservato come Colostroni produca effetti maggiori sulla stimolazione del *turnover* cellulare e sulla produzione di IL-8 rispetto al solo colostro bovino (26).

Proflora

La definizione di "probiotico" oggi accettata a livello internazionale è quella

COLOSTRO BOVINO	
Sostanze attive	<ul style="list-style-type: none"> • Fattori immunitari: immunoglobuline (soprattutto IgG), polipeptidi ricchi in prolina (PRP), lattoferrina, citochine, enzimi, glicoproteine, inibitori della tripsina, lisozima, linfocine, oligo-polisaccaridi e glicoconiugati. • Fattori di crescita: fattore di crescita epiteliale (EGF), fattore di crescita del fibroblasto (FGF), fattori di crescita insulino-simili I e II (IGF-I e IGF-II), fattori di crescita di trasformazione (TGFα e β). • Altri: zolfo, ferro, vitamina A, vitamina E, vitamina B12; tracce di altre vitamine, quali vitamina D e provitamina A (beta carotene).
Proprietà/azioni	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento generale della funzione immunitaria. • Attività antibatterica ed antivirale. • Regolazione della risposta infiammatoria (Sclerosi Multipla, Artrite Reumatoide, Fibromialgia). • Coadiuvante nei confronti delle ulcere peptiche (<i>Helicobacter pylori</i>), coliti ulceranti (<i>E. coli</i> 0157:H7), Sindrome del colon irritabile, malattia di Crohn, diarreie derivate da virus o parassiti. • Protezione nei confronti delle malattie cardiovascolari. • Aumento della massa magra e velocizzazione del recupero dopo allenamenti intensi. • Igiene della cavità orale (possibili applicazioni in prodotti per l'igiene dentale e gengivale). • Coadiuvante per i diabetici (incrementa la loro resistenza alle malattie e può contribuire a normalizzare i livelli di glicemia). • Azione anti-cancerogena. • Risanamento delle ferite (applicazione topica).

TAB. 3

Sostanze attive e proprietà/azioni riconosciute del colostro bovino.

INIBIZIONE DEI MICRORGANISMI PATOGENI

- RIDUZIONE DEL pH INTRALUMINALE
- SECREZIONE DI BATTERIOCINE
- COMPETIZIONE ALIMENTARE
- COMPETIZIONE PER LOCI DI ADESIONE EPITELIALE

MIGLIORAMENTO DELLA BARRIERA EPITELIALE E MUCOSA

- AUMENTO DELLA SINTESI E SECREZIONE DI IgA
- STIMOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI MUCINE
- AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI SCFA
- STABILIZZAZIONE DELLE TIGHT JUNCTION

CONTROLLO DEI MECCANISMI DI OMEOSTASI CELLULARE

- AUMENTO DELLE CITOCHINE ANTINFIAMMATORIE
- RIDUZIONE DELLA SINTESI DI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE
- RIDOTTA INDUZIONE DI APOPTOSI CELLULARE

TAB. 4

Probiotici – Meccanismo d'azione.

elaborata da un gruppo di esperti convocati nel 2001 dalla FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) e dal WHO (*World Health Organization*): “live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host”, ovvero, come ripreso dal Ministero della Salute nazionale, “*microrganismi vivi che – una volta ingeriti in quantità adeguate (e prestabilite) – si dimostrano in grado di esercitare funzioni benefiche per l’organismo*”.

Il termine “probiotico” significa letteralmente “a favore della vita” e deriva dalla constatazione che l’incremento di alcuni batteri quali *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* nel microbiota intestinale si correla alla riduzione dell’incidenza e severità di una serie di disturbi a carico del Tratto gastrointestinale.

I primi lavori di ricerca sui probiotici si devono al biologo russo Il’ja Il’ič Mečnikov (1845-1916) il quale, trasferitosi dall’Ucraina presso l’Istituto Pasteur di Parigi sul finire dell’800, iniziò gli studi sul latte fermentato evidenziando l’azione positiva di questo prodotto sulla flora intestinale.

– Le sue ricerche partirono dall’ipotesi che la longevità dei pastori bulgari e caucasici dipendesse dal loro consumo frequente ed abbondante di yogurt.

Le specie batteriche con caratteristiche probiotiche riconosciute secondo i criteri sopra esposti sono molto poche e comprendono alcuni ceppi di *Lactobacillus*, di *Bifidobacterium* e di *Streptococcus*.

I probiotici esercitano un effetto multimodale di regolazione della barriera epiteliale (TAB. 4).

Proflora contiene 6 ceppi batterici probiotici, vivi e vitali (1 gen. *Bifidobacterium* e 5 gen. *Lactobacillus*), in rapporto quali-quantitativo clinicamente testato con protezione dall’aggressione dei succhi gastrici e dei sali biliari durante il transito gastrointestinale (microincapsulazione) che ne permette una capacità colonizzante potenziata rispetto ai probiotici non gastroprotetti e con fibra prebiotica vegetale (barbabietola da zucchero) che non genera fenomeni di fermentazione.

CONCLUSIONI

1. Il dosaggio della calprotectina fecale è un esame semplice, di basso costo e non invasivo per l’inquadramento dei FGIDs e la diagnosi differenziale delle malattie addominali di interesse internistico.
2. La terapia “3R” con Enterosgel, Colostroni e Proflora si è dimostrata efficace in una larghissima percentuale di casi nel migliorare il quadro clinico/sintomatologico dei pazienti con FGIDs.
3. La terapia “3R” è in grado di ridurre i livelli di calprotectina fecale nei pazienti FGIDs con aumentati livelli di calprotectina.
4. Considerata l’incidenza e prevalenza dei FGIDs, l’algoritmo diagnostico-terapeutico suggerito (FIG. 2) potrebbe essere uno strumento facilmente applicabile nella pratica quotidiana per definire il percorso diagnostico e di cura dei pazienti. ■

Bibliografia

1. Viniol A. et Al. – Studies of the symptom abdominal pain. A systematic review and meta-analysis. *Family Practice*. 31 (5): 517-529; 2014.
2. <https://www.degnon.org>
3. Helmer O. and Dalkey N. – Rand Corporation, 1950. - <https://www.rand.org>
4. Drossman D.A. – The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. Volume 130, Number 5: 1377-1390; April 2006.
5. Drossman D.A. – Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. Volume 150, Issue 6:1262-1279; May 2016.
6. Talley N.J. – Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil*. 20 Suppl 1:121-129; May 2008.
7. Parkman H.P. and Doma S. – Importance of gastrointestinal motility disorders. *Practical Gastroenterology*. 30(9): 23-40; September 2006.
8. Bazzoli F. et Al. – Libro bianco della gastroenterologia italiana. <https://www.webaigo.it/download/libro-bianco.pdf>.
9. Mitchell C.M. et Al. – Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 92:1282-4; May 1987.
10. Montiel-Castro A. et Al. – The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front. Integr. Neurosci*. 7-70; 2013.

11. Forsythe P. – Probiotics and Lung Diseases. *Chest*. 139(4):901-908; **2011**.
12. Montemurno E. *et Al.* – What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney and Blood Pressure Research*. 39(2-3):114-123; **2014**.
13. Meijers B.K. *and* Evenepoel P. – The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol. Dial. Transplant*. 26:759-76.1; **2011**.
14. Li B. *et Al.* – The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 15(6):595-609; Jun **2018**.
15. Opazo M.C. *et Al.* – Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol*. 12, 9: 432; Mar **2018**.
16. Bhattarai Y. *et Al.* – Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. Vol. 312 no.1, G52-G62; Jan **2017**.
17. Tibble J.A. *et Al.* – A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 47: 506-513; **2000**.
18. Van Rheezen P.F. *et Al.* – Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. Vol. 341, c3369; **2010**.
19. Summerton C.B. *et Al.* – Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Vol 14, n.8, pp. 841-5; **2002**.
20. Fasano A. *et Al.* – Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev*. Vol. 91, N°1, pp.151-75, Jan **2011**.
21. Walsham N.E. *et Al.* – Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 9, 21-29; Jan **2016**.
22. Henderson D.R. *and* Mitchell D. – Colostrum: nature's healing miracle. CNR Publications, Salt Lake City, UT; **1999**.
23. Davidson G.P. *et Al.* – Passive immunization of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet*. 2:709-712; **1989**.
24. Mitra A.K. *et Al.* – Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhea due to rotavirus: a double blind study, controlled clinical trial. *Acta Paediatr*. 84 (9): 996-1001; Sep **1995**.
25. Lay B.M. – Immune System Control: colostrum and lactoferrin. BL Publications, Detroit Lakes MN; April **2000**.
26. Cardani D. – Effetti di Colostrone Noni sul turn-over delle cellule epiteliali, sugli stadi infiammatori e sull'integrità dei sistemi giunzionali della mucosa intestinale. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 60(1):71-8; Marzo **2014**.

La Redazione ringrazia l'editor del sito web da cui è tratta l'immagine di:

Pag. 29 (immagine modificata)

<https://www.starbene.it/bellezza/corpo/pancia-tipologia-e-trattamenti/>

Testo elaborato dalla relazione dell'autore presentata al Club A.M.I.O.T. (ora International Academy of Physiological Regulating Medicine) - 19° edizione, Rimini, 30-31 marzo 2019.

Riferimento bibliografico

MONZANI M. – Monitoraggio degli effetti del trattamento "3R" nel controllo della calprotectina fecale in pazienti con patologia gastrointestinale funzionale.

La Med. Biol., **2019/4**; 29-37.

autore

Dott. Marco Giovanni Monzani

– Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Via Piave, 9

I – 20874 Busnago (MB)