

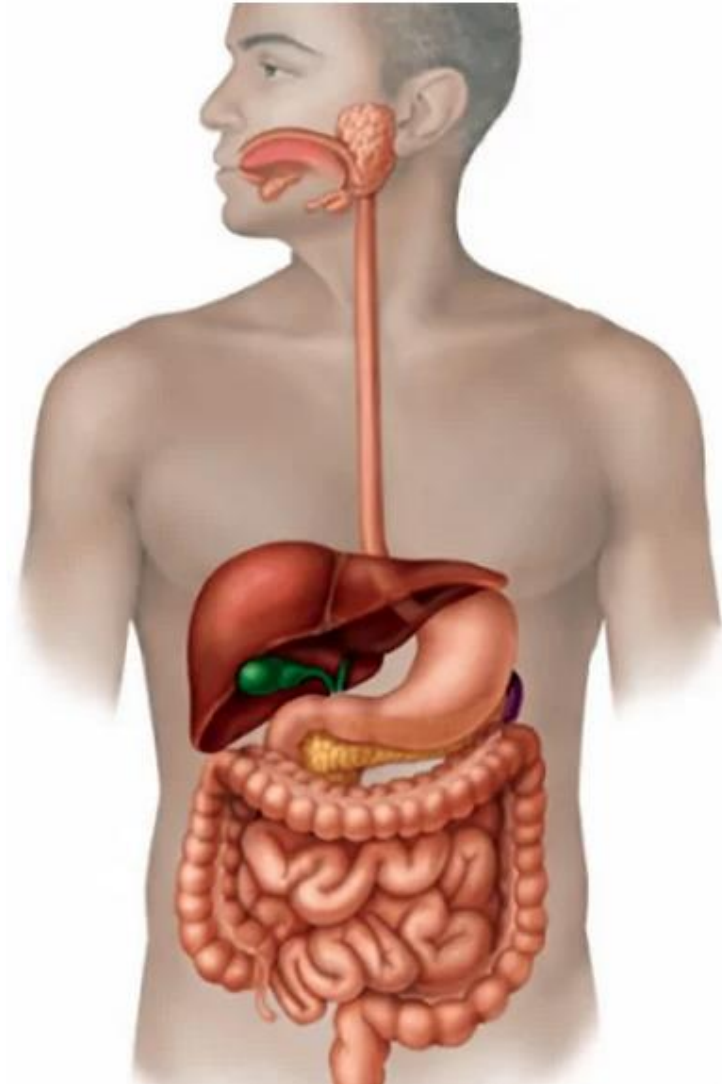
Apparato gastrointestinale

L'apparato gastrointestinale (GI) include un tratto «superiore» (dalla bocca fino al tenue, incluso), responsabile della digestione e pressoché interamente dell'assorbimento, e un tratto «inferiore» che completa il processo di assorbimento (H_2O e sali) e dà forma al materiale fecale, preparandolo per l'evacuazione.

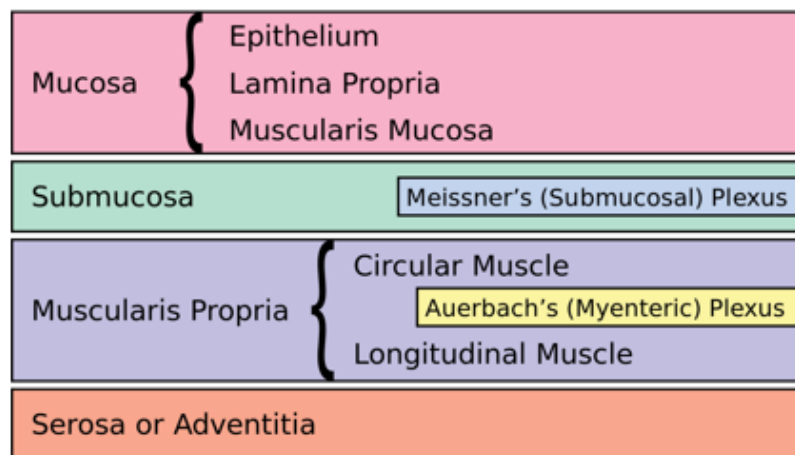
Il **Sistema Nervoso Enterico** (SNE), distribuito lungo tutto il tratto GI controlla l'attività secretoria e la motilità, operando sia autonomamente sia sotto l'influenza del SNC.

Nella mucosa del tratto gastrointestinale e nel pancreas, vari tipi di **cellule enteroendocrine** rispondono agli stimoli (ad es. nutrienti, metaboliti del microbiota) rilasciando molecole con azione endocrina o paracrina.

Lungo tutto il tratto GI, il **sistema immunitario innato e adattativo** si interfaccia con gli antigeni presenti in nutrienti e specie microbiche commensali e patogene, decidendo quali antigeni tollerare e quali contrastare.



Sistema nervoso enterico



Lungo tutto il tratto GI, il SNE è organizzato in due plessi posti nella sottomucosa (Meissner) e nella muscolare (Auerbach), i quali controllano rispettivamente l'attività secretoria e la motilità intestinale, operando sia autonomamente sia sotto l'influenza del SNC e dei prodotti delle cellule enteroendocrine.

I neuroni sensoriali (neuroni primari afferenti) rilevano stimoli meccanici e chimici: l'elaborazione di tali stimoli nei plessi restituisce una risposta ghiandolare (secretoria), muscolare, vascolare o epiteliale.

IL SNE è collegato al SNC attraverso il sistema parasimpatico (nervo vago) e il sistema simpatico (nervi toraco-lombari). Il simpatico agisce sulla muscolatura liscia del tratto gastrointestinale inibendone la funzione motoria e secretoria. Al contrario, il sistema parasimpatico stimola la motilità (peristalsi) e l'attività secretoria.

Le regolazioni effettuate sono di tre tipi, in circuiti distinti:

-regolazioni nei confini del SNE, per il controllo delle funzionalità locali di uno specifico tratto.

-regolazioni che dal SNE vanno al sistema simpatico paravertebrale che così provvede alla regolazione di segmenti adiacenti (il materiale presente in un segmento promuove l'attività (i) del segmento successivo che così si appresta ad accogliere il materiale in arrivo, e (ii) inibisce l'attività del segmento precedente per evitare sovraccarichi). Ad esempio, i *riflessi gastrocolici* favoriscono l'evacuazione del colon quando lo stomaco accoglie nuovo cibo (stimolo all'evacuazione), e i *riflessi enterogastrici* inibiscono lo svuotamento dello stomaco se l'intestino è occupato.

-riflessi che dall'intestino vanno al SNC e tornano indietro (impulsi dolorosi, segnali di defecazione).

Cellule enteroendocrine del tratto gastrointestinale e del pancreas (sistema gastro-entero-pancreatico (GEP))

Nella mucosa del tratto gastrointestinale e nel pancreas, le cellule enteroendocrine rispondono a vari stimoli (ad es. nutrienti, e metaboliti del microbiota) rilasciando molecole con azione endocrina o paracrina.

Tradizionalmente, le cellule enteroendocrine sono state studiate in relazione al loro ruolo nella digestione/assorbimento: operando da «sensori» dei nutrienti, producono segnali molecolari appropriati per la loro digestione/assorbimento (ad esempio, le cellule I del duodeno, rilevando acidi grassi a catena lunga, rilasciano colecistochinina che stimola la contrazione della cistifellea e l'arrivo della bile. I segnali prodotti delle cellule enteroendocrine sono trasmessi anche al sistema nervoso enterico e alle cellule dell'immunità.

- **Cellule G** (stomaco, antro-piloro). A seguito di stimolazione vagale e quindi di meccanici (distensione), chimici (peptide di rilascio della gastrina, istamina, aminoacidi, alcool), le cellule G rilasciano **gastrina** che (i) stimola la produzione di HCl (cellule parietali) e di pepsinogeno (cellule principali).
- **Cellule K** (duodeno). Producono l'incetina **GIP**, che stimola la secrezione di insulina.
- **Cellule S** (duodeno). Rilasciano **secretina**, che stimola la secrezione pancreatica e regola negativamente la secrezione acida gastrica e la motilità gastro→duodenale.
- **Cellule I** (duodeno). Rilasciano **colecistochinina** che stimola la secrezione della bile, e di succhi pancreatici
- **Cellule enterocromaffini** (tenue, colon). In risposta a stimoli meccanici (distensione luminale), chimici (modificazione della concentrazione osmotica intraluminale), e alla stimolazione parasimpatica, secernono **serotonina**, che a volta modula l'attività del sistema nervoso enterico. Effetti della serotonina nei tratti GI: ↑motilità (effetto diretto e effetto eccitatorio sui neuroni SNE); ↑secrezione fluidi; è responsabile di nausea/vomito (stimola la muscolatura liscia e i nervi sensoriali gastrici).
- **Cellule N** (ileo), rilasciano **neurotensina**, che favorisce la contrazione muscolare e la secrezione
- **Cellule D** (stomaco, intestino, isole pancreatiche), rilasciano **somatostatina**: l'azione paracrina della somatostatina nello stomaco inibisce le cellule parietali e riduce la secrezione acida; come ormone (prodotto anche dai neuroni ipotalamici) inibisce la secrezione di ormone della crescita; nel pancreas sopprime il rilascio di insulina e glucagone.

A fronte di una grande complessità di strutture e di funzioni...

• *segni e sintomi associati a patologie dell'apparato GI sono relativamente pochi:*

- **pirosi retrosternale**
- **rigurgito acido**
- **disfagia/odinofagia**
- **dispepsia**
- **dolore addominale**
- **nausea e vomito**
- **gas e gonfiore**
- **diarrea/stitichezza**
- **sanguinamento**
- **incontinenza fecale**
- **perdita involontaria di peso**



• *quasi tutti i segni e sintomi elencati suggeriscono in primo luogo, anche se non in modo esclusivo, un disturbo gastrointestinale, che ha due possibili origini:*

- 1. Patologie su base organica.** Condizioni in cui si riscontra un'alterazione patologica di strutture dell'apparato digerente: varie malattie, in molti casi autolimitanti, benigne e ben curabili, e in altri casi più severe.
- 2. Disordini gastrointestinali funzionali (FGID).** Presenza di sintomi gastrointestinali, in modalità cronica-ricorrente, in assenza di malattie su base organica capaci di determinarli.

- Dal punto di vista epidemiologico, il gruppo FGID è nettamente più rappresentato rispetto alle patologie su base organica.
- In presenza di una sintomatologia compatibile con FGID, è necessario escludere una possibile causa organica.
- Per quanto i disturbi funzionali siano condizioni benigne, essi hanno un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

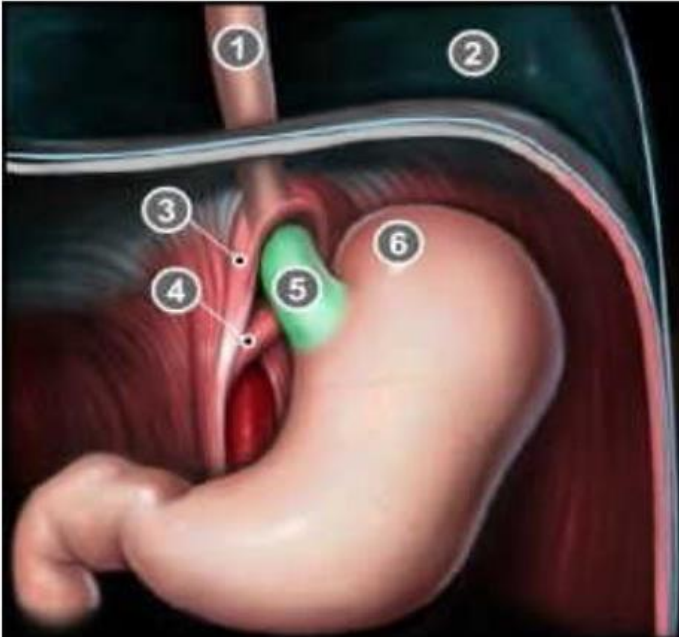
	definizione	prevalenza
dispepsia funzionale	Uno o più dei seguenti sintomi presenti in maniera cronica/ricorrente: ripienezza postprandiale, sazietà precoce, dolore epigastrico, bruciore epigastrico.	USA, EU: 6-31% Italia: 9.1%
sindrome del colon irritabile	Dolore addominale ricorrente, almeno una volta a settimana, associato alla defecazione o a cambiamento delle abitudini dell'alvo.	USA, EU: 10-20%



- La tabella riporta i due più comuni FGID, ma si consideri che **quasi tutti** i sintomi gastrointestinali possono essere dovuti a disturbi funzionali.
- La percentuale totale di persone con sintomi attribuibili ad almeno una delle condizioni FGID è >40%, ma spesso i disturbi si sovrappongono, e la prevalenza combinata di FGID è >50%.

Giunzione esofagogastrica e principali sintomi di malattie esofagee

pirosi retrosternale, rigurgito acido, disfagia/odinofagia



Giunzione esofago-gastrica

1, esofago; 2, diaframma; 3 e 4, pilastri diaframmatici; 5, esofago terminale; 6, fondo gastrico.

- **pirosi retrosternale.** È il più comune sintomo di malattia dell'esofago legata al reflusso gastroesofageo (GER): sensazione di bruciore che parte dall'epigastrio, si irradia verso l'alto, ed è avvertita dietro lo sterno. Generalmente, è un sintomo intermittente e si avverte per lo più dopo mangiato, dopo esercizio fisico, e in posizione supina; alleviato dall'ingestione di H₂O o antiacidi. A volte, può essere più frequente e interferire con le normali attività, sonno incluso.
 - NB: Una malattia dell'esofago può anche manifestarsi con dolore toracico senza bruciore.
 - NB: Il dolore toracico (e anche il bruciore) di origine esofagea può essere indistinguibile dal dolore della cardiopatia ischemica (esofago e cuore hanno un plesso nervoso in comune).
- **rigurgito acido.** Altro tipico sintomo di malattia esofagea associata al GER: risalita senza sforzo verso la faringe e la bocca di contenuto gastrico. Può essere provocato da flessioni, eruttazioni, o da altre manovre che aumentano la pressione endoaddominale.
- **disfagia/odinofagia.** Difficoltà alla deglutizione (**disfagia**), eventualmente associata a dolore (**odinofagia**) è un altro sintomo cardinale di malattia esofagea. La disfagia limitata ai cibi solidi generalmente indica la presenza di un'alterazione strutturale (stenosi), mentre la disfagia verso cibi solidi e liquidi suggerisce un disordine della motilità esofagea.
 - NB: la disfagia può manifestarsi anche per malattie orofaringee (sensazione di cibo «attaccato» in gola e necessità di più atti di deglutizione).

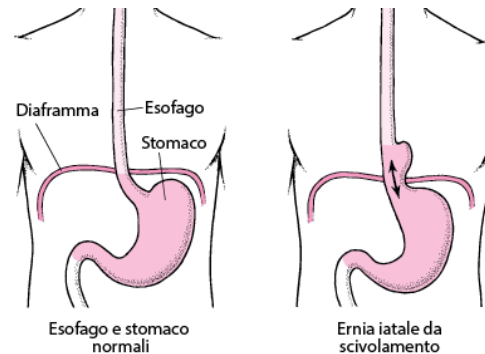
Il reflusso gastroesofageo (GER) e la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

Il reflusso gastroesofageo è un fenomeno fisiologico, tenuto sotto controllo dalla peristalsi, e dalla (debole) alcalinità della saliva.



Fattori che esacerbano il reflusso

- Eccessi alimentari
- Sovrappeso/obesità
- Fumo
- Alcuni alimenti (ad es. cioccolata, caffè, alcool)
- Alcuni farmaci/supplementi *
- Inattività fisica
- **Ernia iatale**



Ernia iatale: reperto radiologico occasionale in > 40% della popolazione, facilita il GER.
-La maggior parte dei pz GERD ha ernia iatale, ma <50% dei pz con ernia ha GERD.

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

Insieme di sintomi e complicazioni associati al GER, capaci di:

- compromettere la qualità di vita (sintomi presenti >1 volta a settimana)
- o
- compromettere l'integrità anatomico-funzionale dell'organo (esofagite da reflusso, esofagite erosiva, stenosi esofagea, esofago di Barrett, carcinoma)

*** farmaci/supplementi gastrolesivi (antibiotici, bisfosfonati, supplementi di Fe e K, NSAID) e/o favorenti il reflusso (Ca-antagonisti, nitrati, BDZ, ACE-inibitori).**



() A volte, la tipica sintomatologia GERD è presente in assenza delle alterazioni anatomiche associate al reflusso o dello stesso reflusso: **pirosi retrosternale funzionale**.*

GERD: sintomatologia *

Manifestazioni esofagee

- Piroso retrosternale (a)
- Rigurgito acido (a)
- Gonfiore epigastrico – eruttazione
- Nausea
- Dolore retrosternale (meno comune)
- Disfagia (meno comune)

(a) Sintomi più comuni, avvertiti generalmente dopo i pasti; possono peggiorare con il consumo di determinati alimenti e di notte (posizione supina), disturbando il sonno.

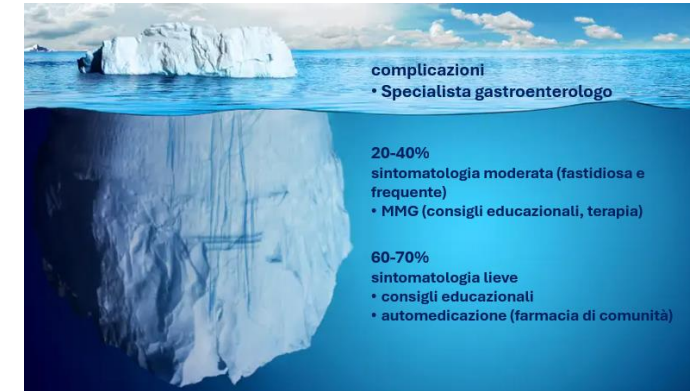
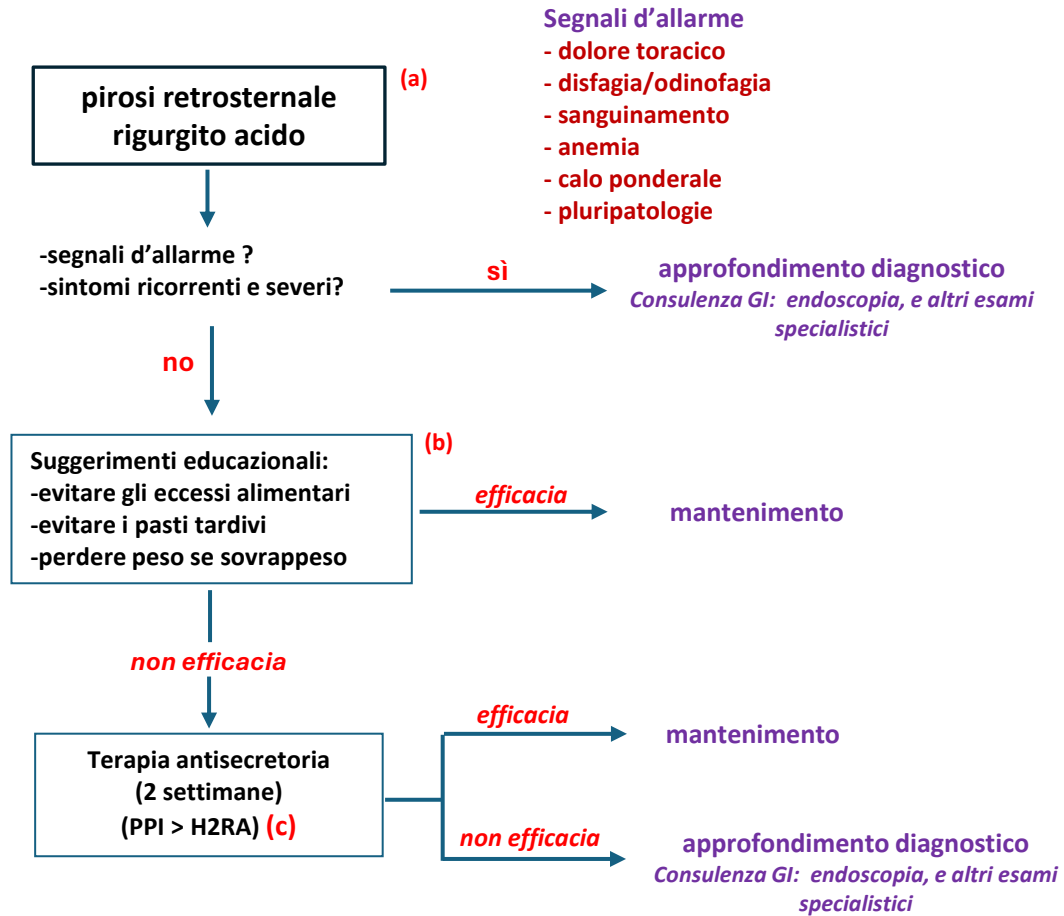


Manifestazioni extra-esofagee (b)

- Faringite/laringite
- Erosioni dentali
- Tosse cronica
- Asma

(b) faringite/laringite sono attribuibili all'azione dell'acido, e la tosse cronica all'attivazione di recettori della tosse esofagei; il broncospasmo potrebbe derivare da un riflesso vagale associato all'attivazione dei plessi nervosi esofagei. Le manifestazioni extraesofagee possono anche essere presenti in assenza di pirosi, o persistere dopo terapia acido-soppressiva.

GERD: diagnosi e principi di trattamento

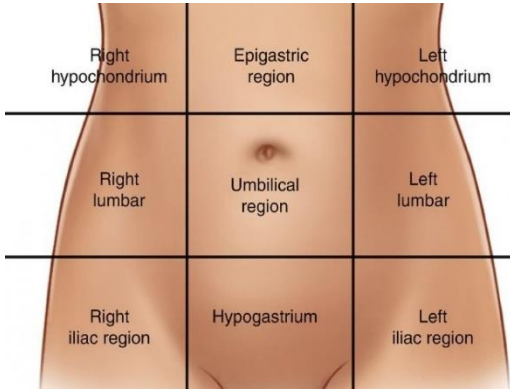


(a) Si ricordi che numerosi e comunemente usati farmaci possono essere gastrolesivi (antibiotici, bisfosfonati, Fe e K, NSAID) e/o favorenti il reflusso (Ca-antagonisti, nitrati, BDZ, ACE-inibitori).

(b) In assenza di trial clinici che misurino direttamente l'effetto dei suggerimenti educazionali, si può supporre che siano efficaci nel 20-30% dei casi (percentuale di efficacia del gruppo placebo in trial clinici di farmaci).

(c) PPI, Proton pump inhibitor; H2RA, H2 receptor antagonist.

Dispepsia (cattiva digestione, indigestione)



- Sindrome definita dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: fastidio/dolore, o bruciore, in sede epigastrica; ripienezza postprandiale; sazietà precoce.
- **Prevalenza globale della dispepsia, fino al 30%.**
- Nella maggior parte dei casi, i sintomi sono transitori e autolimitanti (ad es. dopo pasto eccessivo, alimenti difficili da digerire come pasti iperproteici, cibi fritti, grassi).

In altri casi, però, la dispepsia indica una condizione patologica:

Dispepsia patologica (forme e relativa prevalenza)	
dispepsia organica (20-25%)	dispepsia funzionale (75-80%)
<i>cause più comuni</i> -gastrite (acuta e cronica) -gastropatia da farmaci (NSAID) -ulcera peptica - GERD	Sintomi di dispepsia presenti in maniera cronica/ricorrente, in assenza di alterazioni organiche dimostrabili.
<i>cause meno comuni</i> tumori gastroesofagei, malattie delle vie biliari, del pancreas, intestino, ...)	

Prevalenza globale della dispepsia funzionale, fino al 16% (variazioni fra nazione e nazione, in relazione ai criteri di definizione; in base a Roma IV, la prevalenza in Italia è 9.1%).

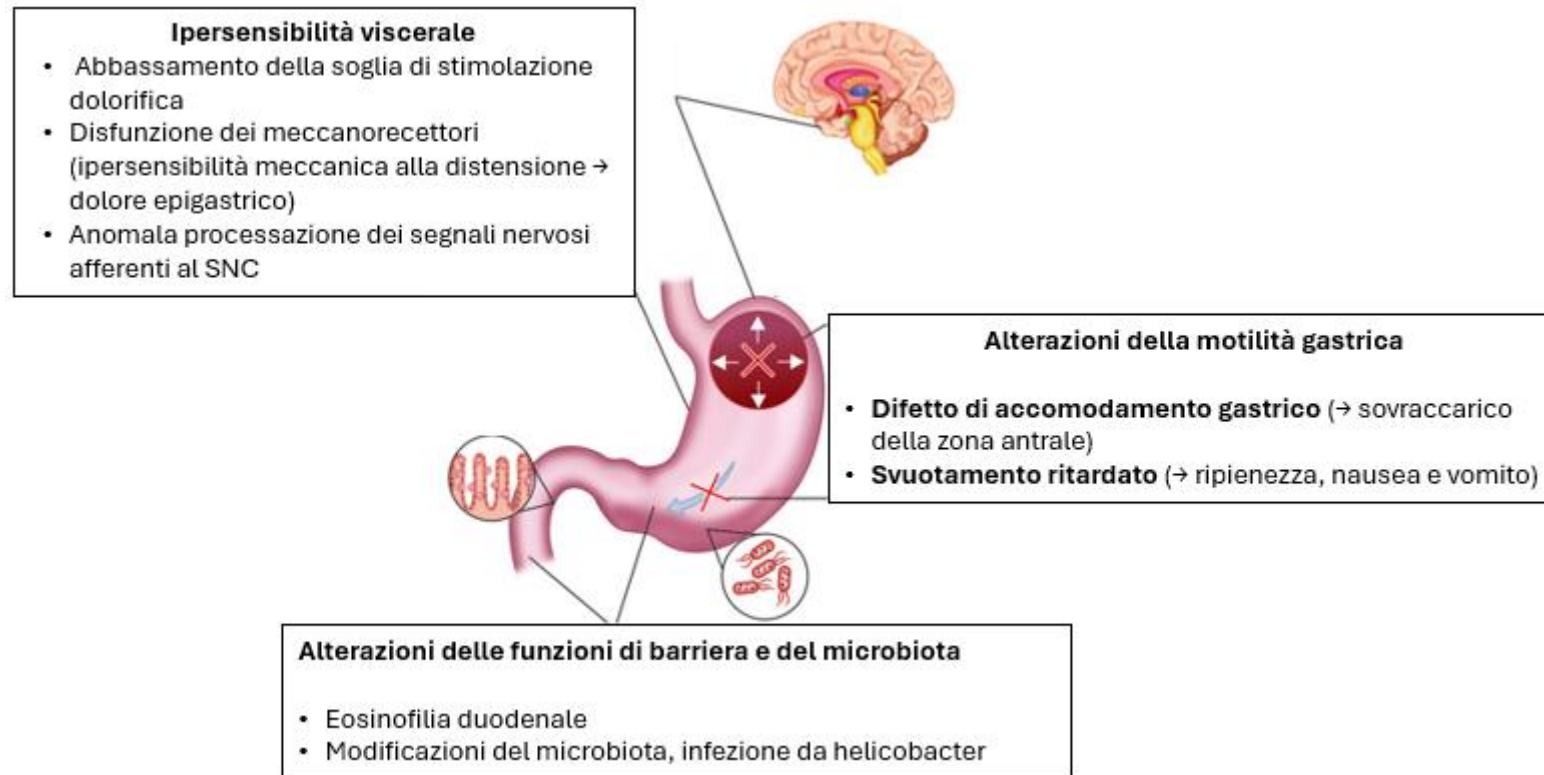
Dispepsia: le cause organiche

	Caratteristiche generali / commenti	Segnali d'allarme
Gastrite	<p>Termine generale che indica infiammazione della mucosa gastrica. Cause più comuni: infezione da H. pylori, uso cronico di NSAID; di rilievo anche l'abuso alcolico, e il danno immunitario (g. cronica).</p> <p>Gastrite acuta: nella maggior parte dei casi condizione benigna e ben trattabile.</p> <p>Gastrite cronica (infettiva da H. pylori, e autoimmune). Sintomi (quando presenti): sensazione di rodimento o bruciore in sede epigastrica, che può migliorare o peggiorare a seguito dell'ingestione di cibo; possibili nausea e vomito, sensazione di ripienezza postprandiale.</p>	<p>-Dolore severo e persistente (che provoca risveglio notturno)</p> <p>-vomito persistente (incapacità di trattenere il cibo)</p> <p>-ematemesi.</p>
Gastropatia da agenti tossici	Così denominata per la scarsa/assente componente infiammatoria, è più comunemente causata da NSAID e da abuso di alcool.	
Ulcera peptica	Lesione con perdita di sostanza a livello della parete gastrica o più spesso duodenale. Il principale sintomo è il dolore epigastrico che, nella forma più comune (duodenale) insorge 2-5 h dopo un pasto o a stomaco vuoto. Altri sintomi possono essere ripienezza postprandiale, sazietà precoce, gonfiore, intolleranza ai cibi grassi, nausea e vomito.	
GERD	una storia dominante di pirosi retrosternale / rigurgito acido suggerisce GERD: si rammenti che molti pz hanno sovrapposizione di GERD e dispepsia	vedi
Cause meno comuni: tumori gastrici ed esofagei, calcolosi biliare, pancreatite...	<p>-La dispepsia e disfagia sono sintomi iniziali di tumori gastrici ed esofagei, rispettivamente (i restanti segnali d'allarme, come calo ponderale e anemia, suggeriscono la presenza di malattia in fase più avanzata).</p> <p>-nella calcolosi biliare, tipicamente, il dolore è episodico intenso e sordo nell'ipocondrio destro-epigastrio (possibile irradiazione scapola dx). Dura almeno 30 min, si stabilizza entro 1 h, poi diminuisce (il tutto entro 6 h).</p> <p>-il sospetto di pancreatite può essere suggerito dall'irradiazione del dolore alla schiena</p>	<p>-perdita di peso inspiegabile, anoressia, anemia, vomito ricorrente, disfagia/odinofagia, suggeriscono una neoplasia.</p>

DISPEPSIA FUNZIONALE

	Criteria diagnostici	Caratteristiche a supporto
1. Sindrome da dolore epigastrico	Dolore e/o bruciore epigastrico per almeno 1 g/settimana, tali da ostacolare la normale attività.	I sintomi possono essere indotti o alleviati dall'ingestione di alimenti, o essere presenti a digiuno. Gonfiore epigastrico, eruttazione, nausea sono possibili (non vomito persistente). Condizioni distinte, che però spesso coesistono: pirosi retrosternale, GERD, IBS.
2. Sindrome da distress postprandiale	Ripienezza postprandiale e/o sazietà precoce, per almeno 3 gg/settimana, tali da ostacolare la normale attività o il completamento del pasto.	Possibile presenza di dolore e/o bruciore epigastrico, gonfiore epigastrico, eruttazione, nausea (non vomito persistente). Condizioni distinte, che però spesso coesistono: pirosi retrosternale, GERD, IBS.

meccanismi fisiopatologici (modello)

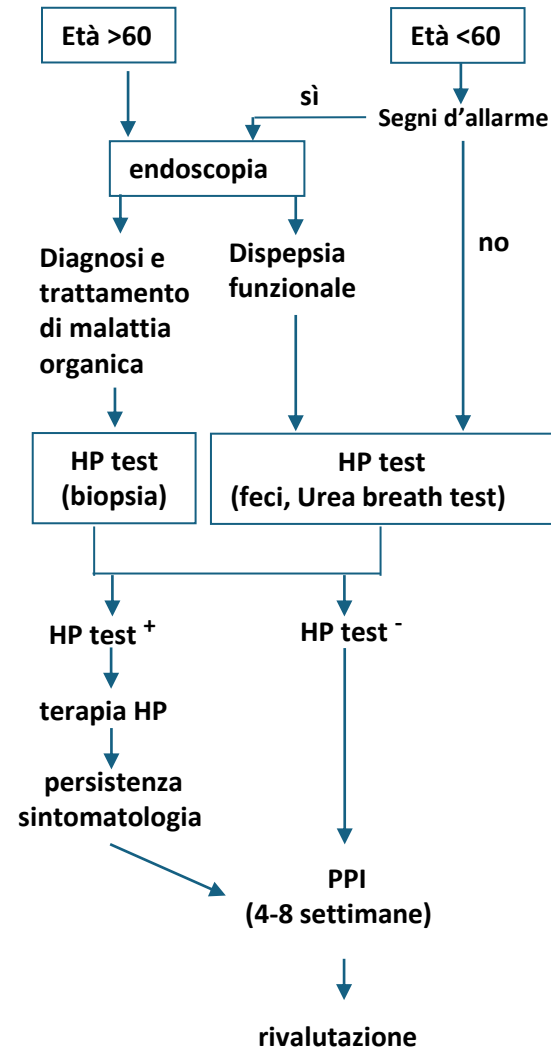


DISPEPSIA *

(Medicina generale, schema riassuntivo)

-dolore e/o bruciore epigastrico

-ripienezza postprandiale e/o sazietà precoce



Segnali d'allarme

- Sintomatologia di nuova comparsa (in particolare >50 anni)
- Sintomatologia di durata >2 settimane (in particolare refrattaria a trattamenti)
- Dolore epigastrico che peggiora a stomaco vuoto o subito dopo i pasti
- Dolore severo e/o dolore riferito e/o dolore correlato a sforzo
- Disfagia
- Vomito
- Ematemesi/melena
- Trattamento con farmaci gastrolesivi → modificazione della terapia
- Anemia
- Anoressia
- Perdita di peso inspiegabile

*algoritmo utilizzato in USA

Puig-Moltò M et al: Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study. Front. Pharmacol., 14 - 2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37383720/>

Obiettivo: descrivere le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti che si presentano in farmacia con sintomatologia riferibile al tratto digerente alto (esofago-stomaco).

Metodologia: studio trasversale in 134 farmacie distribuite sul territorio nazionale, n. pz = 1360, periodo giu-ott 2022.

Dati raccolti

-**motivazione dell'accesso in farmacia** (consiglio; richiesta di farmaco OTC; tipo di farmaco OTC richiesto (antiacido, antiacido + alginato, PPI).

-**raccolta dati clinico-anamnestici:** BMI, abitudine al fumo, consumo di alimenti noti per l'associazione con la sintomatologia; *esordio della sintomatologia* (da 1-2 gg, 3-4 gg, 5-6 gg, > 7gg); *presenza di segni d'allarme* (astenia, disfagia, vomito ricorrente, perdita di peso, ematemesi, dolore severo, dispnea, tosse notturna); *uso di farmaci gastrolesivi / favorenti il GER* (NSAID, bisfosfonati, Ca-antagonisti e/o nitrati, progesterone/contraccettivi orali, TCA/amitriptilina, teofillina, supplementazione Fe, BZD, antagonisti alfa-adrenergici/doxazosin, corticosteroidi); *pregressa diagnosi di malattie e/o FGID*; *pregresso uso di farmaci per il trattamento dei disturbi GI*; *questionario GIS (GERD impact scale).*

risultati

-**età** (mediana)= 49 anni (intervallo interquartile 36-62); Sesso: F, 59.9%

-**motivazione accesso in farmacia:** richiesta OTC, 57% [antiacidi monoterapia (70%) > antiacido + alginati (13%) > PPI (10%)]; richiesta di consigli, 39.2%.

-**esordio dei sintomi:** 1-2 gg (44,6%), > 7gg (40,9%)

distribuzione dei pz in accordo al questionario GIS

-pz con sintomatologia mista: 54,3%

-pz con sintomatologia retrosternale: 31,8%

-pz con sintomatologia epigastrica: 13,9%

Segnali d'allarme (e altre info anamnestiche): astenia (14%), dolore severo (19%); portatori di ernia iatale (12.6%); diagnosi di GERD (6,1%); uso di NSAID (19%), benzodiazepine (10,3%).

Precedenti trattamenti: la maggior parte dei pz (65%) aveva assunto farmaci sintomatici: su prescrizione (28,5%), in automedicazione (62%), prima dell'inclusione nello studio.

Precedenti trattamenti, e loro efficacia:

-**PPI** (32.2%, efficacia 82.4%); **antiacidi monoterapia** (25,8%, efficacia 89%); **alginati + antiacidi** (14%, efficacia 91%).

GERD Impact Scale (GIS)

DO YOU SUFFER FROM ANY OF THE SYMPTOMS BELOW?
Please complete the following questions by marking one response per question. Consider your symptoms over the past week. There are no right or wrong answers. Be sure to answer every question.

In the past week...	Daily	Often	Sometimes	Never
1. How often have you had the following symptoms:				
a. Pain in your chest or behind the breastbone?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Burning sensation in your chest or behind the breastbone?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Regurgitation or acid taste in your mouth?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Pain or burning in your upper stomach?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Sore throat or hoarseness that is related to your heartburn or acid reflux?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. How often have you had difficulty getting a good night's sleep because of your symptoms?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. How often have your symptoms prevented you from eating or drinking any of the foods you like?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. How frequently have your symptoms kept you from being fully productive in your job or daily activities?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. How often do you take additional medication other than what the physician told you to take (such as Tums, Roloids, Maalox)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Farmacia di comunità, schema riassuntivo

(1) Accertarsi della sede anatomica del disturbo (retrosternale), della modalità di insorgenza (dopo pasti abbondanti, dopo determinati alimenti), di eventuali altri sintomi (tosse cronica, mal di gola, raucedine), della durata nel tempo del disturbo.

Pirosi retrosternale / Rigurgito acido (1)



Indicazioni al consulto medico: sintomatologia ricorrente, uso di farmaci gastrolesivi e/o favorenti il reflusso GE, dolore toracico, disfagia/odinofagia, sanguinamento-anemia, dispepsia (ripienezza postprandiale/sazietà precoce), calo ponderale inspiegabile.

Sintomatologia occasionale/sporadica, caratterizzata prevalentemente da:

Pirosi retrosternale e/o rigurgito acido

Brucciore epigastrico / dispepsia

In trattamento con PPI:

- verificare aderenza al trattamento
- consigliabili: alginati +/- antiacidi

Non trattato con PPI, consigliabili:

- alginati +/- antiacidi
- PPI (OTC)
- H2RA (OTC)

In trattamento con PPI:

- verificare aderenza al trattamento, consigliabili:
- alginati +/- antiacidi
- antiacidi

Non trattato con PPI, consigliabili:

- alginati +/- antiacidi
- PPI (OTC)
- H2RA (OTC)

- **Istruzioni all'uso dei farmaci OTC:** indicazioni, dosaggio, durata del trattamento, precauzioni.

- **Consigli educazionali:** consumare pasti piccoli, evitando gli alimenti noti per peggiorare il reflusso, andare a letto almeno 2 h dopo aver consumato un pasto.

Mancata risposta (3-7 gg)



consulto medico



Consigli educazionali e farmaci

GER e GERD: agire sui fattori che esacerbano il reflusso gastroesofageo (Life Style Modifications)

- **alimenti**. Superalcolici, bevande gasate, vino, cioccolata, caffè, the: questi alimenti possono esacerbare il GER (*ma non ci sono specifici studi clinici a riguardo*). In realtà, c'è una grandissima variabilità interpersonale che rende praticamente **inutile fare elenchi generali di cibi permessi e cibi proibiti**.

-è più importante, in particolare per sovrappeso/obesità, **limitare la quantità di cibo**: ciò migliora la sintomatologia, prima ancora che si verifichi il calo ponderale.

-oltre al tipo di alimento, è importante la **modalità di cottura** (ad es. evitare le frittiture).

-**coricarsi dopo 2-3 h dal pasto, usare un doppio cuscino**.

Cosa possiamo aspettarci dalle life style modifications

- non ci sono studi clinici direttamente mirati alla valutazione dell'efficacia delle LSMs.
- Considerando che nei trial clinici che includono i gruppi trattati con placebo, in questi si riporta un miglioramento sintomatologico nel 20-30% dei casi, questa è l'efficacia ipotizzabile delle LSMs.
- Per la maggior parte dei pz GERD, le LSMs da sole non bastano, ma sono benefiche.

farmaci

Antiacidi. I più diffusi sono idrossidi di magnesio e di alluminio.

Alginati. Queste molecole, a contatto con HCl, precipitano formando una sorta di matrice spugnosa intorno al contenuto gastrico che ostacola il reflusso.

Antiacidi e alginati antireflusso riescono a controllare i sintomi in ca il 20% dei pz, forse più se combinati.

Antagonisti recettori istaminici H2. Antagonizzando i recettori H2 presenti sulle cellule parietali gastriche, sopprimono la secrezione acida gastrica fino al 70%. Hanno un effetto più prolungato rispetto agli antiacidi (sono considerati attualmente di seconda linea dopo PPI). **In mancanza di efficacia dopo 1-2 settimane → consulto medico**.

PPI. Inibendo irreversibilmente le pompe protoniche implicate nella sintesi di HCl, riducono fino al 95% la secrezione acida gastrica (in pratica non si riduce il GER, ma si riduce la sua acidità). Numerosissimi studi clinici con migliaia di pz con esofagite erosiva hanno dimostrato per PPI un'efficacia maggiore degli anti H2 (80% vs 50-60%) (anche OTC). **In mancanza di efficacia dopo 1-2 settimane → consulto medico**.

Altri trattamenti. Vedi avanti

Dolore addominale



Il dolore addominale

- può derivare da malattie dell'apparato GI, ma anche di altre sedi (ad es. dal torace)
- può essere di diversa tipologia e variamente localizzato
- Può accompagnare condizioni sia autolimitanti sia severe e, in alcuni casi, emergenziali.

Dolore addominale: segnali d'allarme

- insorgenza improvvisa
- grande intensità
- con diarrea o vomito
- con segni di disidratazione
- con febbre o ittero
- con improvvisi cambiamenti delle abitudini dell'alvo
- con astenia e calo ponderale non intenzionale
- in corso di gravidanza o sospetta gravidanza



Obiettivo da perseguire in Farmacia di comunità

identificare i pazienti per i quali il dolore addominale potrebbe dipendere da condizioni che comunque richiedono il consulto medico.

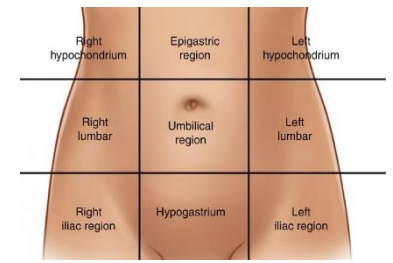
Difficoltà:

- Il quadro clinico di un processo patologico nelle fasi iniziali il più delle volte è generico e non ben delineato.
- Dal punto di vista epidemiologico, le malattie più severe sono molto meno frequenti di quelle autolimitanti, e quindi più difficili da individuare.
- Il farmacista ha come unica fonte di informazione ciò che il paziente descrive sia autonomamente sia in risposta alle domande poste.

Prerequisiti:

- Il farmacista deve avere un addestramento professionale idoneo alla raccolta dei dati anamnestici e al ragionamento clinico associato
- Il colloquio col paziente si deve svolgere in un luogo adeguato (riservatezza) e per tutto il tempo necessario.

dolore addominale: basi del ragionamento clinico in farmacia di comunità



fastidio / dolore
unico sintomo

condizione autolimitante
(nella maggior parte dei casi)

tipologia del dolore
(principali)

- **bruciore**: generalmente localizzato in zona epigastrica e/o retrosternale, la causa della sensazione di acidità è spesso individuata dallo stesso paziente (pasti troppo abbondanti, alimenti difficili da digerire, stress, eccessivo consumo di alcool, fumo). Sintomo assai comune in farmacia di comunità (in relazione alla prevalenza delle condizioni patologiche che possono determinarlo) (vedi GERD, e dispepsia).
- **dolore crampiforme**: spasmi dolorosi, di variabile intensità, durata e localizzazione. Generalmente non isolato, ma associato ad altri sintomi come ad es. senso di ripienezza, gonfiore, alterazioni dell'alvo.
- **dolore di tipo colico**: improvviso, molto intenso, legato a violenta contrazione della muscolatura liscia a livello intestinale, renale, epato-biliare, appendicolare, ovarico, gastrico etc. per cause ostruttive o infiammatorie.

- **localizzazione**: informazione non affidabile in assenza di esame medico, ma utile per orientare il ragionamento clinico sulla base della prevalenza delle condizioni patologiche che possono esserne responsabili nell'ambito della farmacia di comunità.

Cause di dolore addominale nella farmacia di comunità *

probabilità	cause		
	parte alta dell'addome	parte bassa dell'addome	diffuso
<i>molto probabile</i>	dispepsia	sindrome intestino irritabile	gastroenterite
<i>probabile</i>	ulcera peptica	diverticolosi/diverticolite (anziani)	-
<i>improbabile</i>	patologie delle vie biliari e del rene	appendicite, endometriosi, patologie renali	-
<i>molto improbabile</i>	epatite, infarto miocardico, ingrandimento splenico	ostruzione intestinale, gravidanza ectopica, salpingite	pancreatite, peritonite

* Probabilità attesa sulla base di stime globali di prevalenza

Diarrea

Definizione di uso pratico: **emissione di feci liquide/semiliquide con frequenza ≥ 3 /die**.

In ambiente ospedaliero, la definizione è più accurata: **aumento della quantità di feci prodotte al giorno (>200 g), con aumento della frequenza delle evacuazioni (>3 volte al giorno) e riduzione della consistenza delle feci che appaiono liquide/semiliquide** (percentuale normale di H₂O, ca 65-75%).

In base alla durata, la diarrea è classificata come **acuta** (<1 settimana), **persistente** (2-4 settimane) e **cronica** (>4 settimane). Più semplicemente, acuta <2w, cronica >4w.

Basi di fisiologia: omeostasi intestinale di H₂O ed elettroliti

- In aggiunta ai fluidi ingeriti, ca 2 L fra bevande e alimenti, nelle 24 h al tenue arrivano: saliva (1.5 L), secrezioni gastriche (2.5 L), pancreatiche (1,5 L) e biliari (0.5 L).
- Nel tenue, H₂O ed elettroliti sono sia assorbiti (villi), sia secreti (cripte): l'assorbimento di H₂O è nettamente più marcato della secrezione, (quota di H₂O assorbita >80%).
- Il colon assorbe relativamente poca H₂O rispetto al tenue: all'arrivo nel colon, la percentuale di H₂O del contenuto intestinale è ca 90%, e il riassorbimento determina l'eliminazione di feci che contengono il 65-75% di H₂O.
- L'assorbimento, così come la secrezione, dell'H₂O dipende dalle forze osmotiche che si generano a seguito del trasporto dei soluti (elettroliti, principalmente il Na, e nutrienti).
- L'assorbimento di H₂O nel tenue dipende dall'assorbimento del Na. Dal lume, il Na entra negli enterociti co-trasportato con nutrienti (SGLT1 per Na-GLU) e scambiato con H (NHE3). Nella membrana basolaterale degli enterociti, le pompe Na/K ATPasi spostano Na nel fluido extracellulare, determinandone l'aumento dell'osmolarità. Ciò comporta lo spostamento di H₂O dallo spazio endoluminale a quello extracellulare, con l'H₂O che attraversa le cellule e, in parte, gli spazi intercellulari.

Fisiopatologia della diarrea

- **Diarrea osmotica**. Soluti endoluminali non assorbibili (componenti della dieta maldigeriti o malassorbiti; farmaci, lassativi ad azione osmotica come antiacidi contenenti Mg, eccesso di assunzione di fibre) per osmosi, richiamano fluidi che aumentano la massa e riducono la consistenza delle feci. È una *diarrea acquosa*, che si arresta col digiuno.
 - cause di mal digestione/malassorbimento: insufficienza biliare (epatiti, calcolosi biliare), insufficienza pancreatica esocrina (pancreatiti), insufficienza intestinale (deficit di enzimi come lattasi).
- **Diarrea secretoria**. Legata a un disordine del trasporto degli elettroliti: contrariamente al nome è dovuta più comunemente ad una riduzione dell'assorbimento piuttosto che ad un aumento della secrezione.
- **Diarrea infiammatoria**. Patogenesi mista, con componenti essudativi, osmotici, e secretori.

Diarrea in farmacia di comunità: ragionamento clinico

1. È veramente diarrea?

- Pseudodiarrea
- Incontinenza fecale

sì

Consulto medico

no

2. È presente una o più delle condizioni indicate a fianco?

- *Sangue nelle feci*
- *Sintomatologia ricorrente o cronica*
- *Età estreme della vita (rischio di disidratazione) (*)*
- *Segni di disidratazione (*)*
- *Durata > 2gg*
- *Febbre*
- *Farmaci (gastroenterite da farmaci e da agenti chimici)*
- *Dolore addominale severo*
- *Perdita di peso*
- *Recenti viaggi all'estero*

sì

Consulto medico

no

Cause di diarrea nella farmacia di comunità *	
probabilità	cause
<i>molto probabile</i>	Gastroenterite acuta (virale>batterica)
<i>probabile</i>	Farmaco-indotta
<i>improbabile</i>	Sindrome colon irritabile, pseudodiarrea
<i>molto improbabile</i>	Enteriti croniche, carcinoma coloretale, malassorbimento

(*) **Disidratazione**

Cause più comuni: vomito, diarrea, sudorazione eccessiva, uso di diuretici

Disidratazione lieve-moderata, sintomatologia:

- sete
- riduzione della sudorazione
- riduzione dell'elasticità cutanea
- riduzione della produzione di urina
- secchezza della bocca

Disidratazione severa, sintomatologia:

- ipotensione arteriosa (soprattutto in ortostatismo) → shock
- confusione mentale → coma

* Probabilità attesa sulla base di stime globali di prevalenza

diarrea acuta (<2 settimane) e **diarrea cronica** (>4 settimane)

- la **diarrea acuta**, nella maggior parte dei casi, è dovuta a gastroenterite acuta infettiva: condizione autolimitante, a diagnosi clinica, che spesso si risolve senza trattamento, previa attenzione ai segnali d'allarme.
- La **diarrea cronica** generalmente non è una condizione autolimitante, ha una prevalenza nella popolazione anziana del 7-14%, e richiede un approfondimento diagnostico ampio e articolato. Può essere dovuta a malattie del colon (ad es. sindrome colon irritabile, malattia infiammatoria cronica intestinale, diverticolosi), dell'ileo (ad es. celiachia, Crohn), del pancreas (pancreatite cronica, neoplasie), a endocrinopatie (ad es. ipertiroidismo, diabete), ad alcolismo, amiloidosi, etc.

Valutazione della diarrea: acquosa, infiammatoria, o grassa?

- **diarrea acquosa**: può essere *osmotica* (legata all'ingestione di ioni poco assorbiti presenti in lassativi e antiacidi come Mg, solfato, fosfato; intolleranza al lattosio; passa col digiuno), o *secretoria* (legata o a un ridotto assorbimento del Na o a un aumento della secrezione di Cl e bicarbonato: la causa principale è un'infezione GE).
- **diarrea infiammatoria**: caratterizzata da presenza di sangue nelle feci, dolore addominale, febbre e altri segni sistemici di infiammazione. Cause possibili: malattia infiammatoria cronica intestinale, enteriti batteriche (Salmonella, Shigella).
- **diarrea grassa**: si accompagna in genere ad una storia di calo ponderale, di feci untuose. Dovuta a mal digestione (insufficienza pancreatica, insufficienza biliare) o a malassorbimento (celiachia).

Gastroenterite acuta virale (rotavirus, adenovirus, norovirus) (cd influenza intestinale)

Patogenesi: azione citotossica sugli enterociti, e riduzione della superficie di assorbimento (in aggiunta, alcuni virus producono tossine simili a quelle batteriche).

Sintomatologia: vomito, dolore addominale e diarrea, malessere generale, e mal di testa; febbre nelle forme più severe.

Prognosi: generalmente, condizione autolimitante (2-3 gg, qualche gg in più a seconda del virus e della risposta immunitaria).

Terapia: in generale, non c'è necessità di trattamento salvo -soprattutto nei bambini e anziani- l'attenzione all'idratazione (vedi dopo).

Gastroenterite acuta batterica (campilobacter, escherichia, salmonella, shigella)

Sintomatologia: dominata da vomito e diarrea, questa dipendente da tre principali meccanismi:

- esotossine** (da stafilococco) presenti in alimenti contaminati, si inizia con una nausea improvvisa, vomito e diarrea)
- enterotossine** (vibrio, E Coli enterotossigenico), provocano la secrezione di H₂O e di elettroliti
- invasione della mucosa** (salmonella, shigella, campilobacter), dissenteria, febbre, prostrazione.

Diarrea indotta da farmaci

Molti farmaci possono determinare diarrea, molti come effetto collaterale molto comune (>10%), fra questi:

- antibiotici:** alterano il microbioma intestinale favorendo la sovra crescita di specie sia opportuniste sia patogene; prevenire associando probiotici; è anche possibile la stipsi associata all'uso di antibiotici.
- alcuni farmaci per dimagrire** (ad es. acarbosio): riducono l'assorbimento dei carboidrati e dei grassi alimentari provocando diarrea.
- lassativi, e antiacidi:** contengono magnesio, scarsamente assorbibile.
- FANS:** danneggiano la mucosa intestinale con meccanismi COX-dipendenti e indipendenti.
- antineoplastici:** azione citotossica sulla mucosa intestinale e compromissione dell'assorbimento.
- antipertensivi** (ACE-inibitori, beta-bloccanti).
- ansiolitici** (Benzodiazepine), **antidepressivi** (Fluoxetina).



Consigli educazionali e farmaci

In farmacia di comunità, è molto probabile la diarrea acuta sia dovuta ad una GE acuta virale / batterica. In tal caso, dopo aver preso in esame i segnali di pericolo e le altre condizioni prima descritte,

Misure educazionali / trattamenti

- Consigliare di assumere pasti piccoli e frequenti
- Porre attenzione ad idratarsi (acqua) in modo appropriato
 - Evitare succhi di frutta, bevande dolci, e prodotti commerciali per idratarsi nell'esercizio fisico (effetto osmotico)
 - Soluzione reidratante orale: la composizione (glucosio al 2% e Na 50-90 mM) stimola l'assorbimento di Na via SGLT1 e altri trasportatori Na-accoppiati
- Probiotici (di largo uso, non supportato però da solide evidenze cliniche <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003048.pub4/full#CD003048-abs-0002>)
- adsorbenti intestinali (carbone attivo, caolino, diosmectide): assorbono acqua compattando le feci
- Tannato di gelatina (specie in pediatria): pellicola protettiva riduce frequenza e durata della diarrea nelle GE acute infettive
- **Loperamide**: interazione con recettori oppioidi (μ) della parete intestinale → riduzione della peristalsi e aumento del tempo di transito intestinale.

Stipsi: emissione difficile o infrequente delle feci, durezza delle feci, o sensazione di evacuazione incompleta

Generalmente, è una condizione benigna, ma è necessario sempre consigliare la visita medica in presenza di **segnali d'allarme:**

- dolore alla defecazione
- durata >14 gg senza causa identificabile (7 gg in età pediatrica)
- comparsa improvvisa (particolarmente in età adulta)
- dimagrimento non altrimenti spiegabile
- presenza di sangue nelle feci
- anemia
- fecaloma (rischio, seppur raro, di ischemia rettale)

-stipsi transitoria, cause più comuni: cambiamenti di luogo/abitudini alimentari (causa più comune in farmacia di comunità), attività sedentaria associata a insufficiente idratazione, dopo terapia antibiotica (e uso di farmaci che rallentano il transito intestinale (antidepressivi, anticolinergici, antiacidi, analgesici), gravidanza, dopo interventi chirurgici.

-stipsi cronica (durata > 6 mesi): molto comune, si stima che la stipsi cronica interessi il 15% della popolazione in età adulta, e il 30% >60 anni, F>M.

Cause possibili

- disordine funzionale (stipsi cronica idiopatica, prevalenza fino al 10% (verosimilmente sottostimata)
- patologie intestinali: stenose (diverticolosi, IBD, CRC); ragadi, emorroidi (ipertono riflesso dello sfintere anale)
- altre condizioni patologiche associate a stipsi: patologie neurologiche (Parkinson, sclerosi multipla), endocrine (diabete, ipotiroidismo)

stipsi in farmacia di comunità: basi del ragionamento clinico, e principi di trattamento

trattamento

In molti casi sono sufficienti cambiamenti nell'**alimentazione, idratazione** e nello stile di vita per alleviare i sintomi e gestire la stipsi.

- **Regolarità negli orari dei pasti:** la regolarità nell'alimentazione aiuta il benessere intestinale
- **Dieta con fibre:** è consigliato il consumo di almeno 20-35 grammi di fibre giornaliere. Tra le fibre, utili ci sono sia quelle solubili (mucillagini di psillio o glucomannano) che insolubili (metilcellulosa, crusca)
- **Esercizio regolare:** l'attività fisica facilita l'attività intestinale.
- **Adeguato apporto di liquidi:** bere acqua aiuta a mantenere un buon transito delle feci che sono più morbide.
- **Dedicare il giusto tempo per le funzioni intestinali:** il momento migliore è al mattino dopo la prima colazione; non ignorare lo stimolo.

Lassativi: vi si ricorre quando i cambiamenti nell'alimentazione e nello stile di vita non sono sufficienti. Ve ne sono di diversi tipi:

Integratori di fibre o lassativi di massa: fibre sia alimentari (crusca) sia medicinali (psyllium) aumentano il contenuto intestinale di acqua e ammorbidiscono le feci facilitandone l'espulsione.

Da contatto/Stimolanti: sono dei potenti attivatori della motilità intestinale, ma possono causare crampi addominali.

Emollienti delle feci: lubrificano le feci e ne aiutano il passaggio.

Osmotici: Ioni/molecole poco assorbiti (Mg, sorbitolo, mannitolo) agiscono trattenendo e richiamando liquidi nell'intestino con un meccanismo osmotico o modificando la distribuzione dell'acqua nel materiale fecale.

Lassativi salini: richiamano acqua nel colon. Vengono spesso utilizzati nella preparazione per le procedure endoscopiche.

Farmaci procinetici: **prucalopride** (antagonista del recettore 5-HT4)

quando consigliare la visita medica

Età pediatrica

- durata > 7 gg
- farmaci

Età adulta

- durata > 14 gg
- non attribuibile a modificazioni di alimentazione / stile di vita
- defecazione dolorosa
- presenza di sangue nelle feci
- stipsi alternata a diarrea

gonfiore e distensione addominale, eruttazione, flatulenza

- Nel tratto intestinale, sono presenti ca 200 mL di gas: N₂ (predominante), O₂ (tracce), e CO₂, H₂, CH₄ (in quantità relative molto variabili).

- Fonti del gas gastrointestinale

- aerofagia (quantità variabili, aumentano con ansietà, fumo, gomme da masticare), nello stomaco (viene in gran parte eruttato) e nell'intestino (passaggio favorito dalla posizione supina), fonte principale di N₂ e O₂.
- Produzione intraluminale
 - fonte principale di CO₂ (nel tenue, da digestione di grassi e proteine, e da fermentazione batterica; viene riassorbita prima di raggiungere il colon).
 - H₂, prodotto e consumato dai batteri fecali, riassorbito ed eliminato col respiro, eliminato con le flatulenze. Un malassorbimento a livello del tenue aumenta la quantità di carboidrati che arrivano al colon e conseguentemente la produzione di H₂ (H₂ breath test per il malassorbimento di carboidrati)
 - CH₄, prodotto dai batteri metanogeni, destino simile a H₂

NB: i gas intestinali sono inodori (non così vari costituenti minori contenenti zolfo).

Eruttazione: Emissione nella faringe di aria proveniente dall'esofago o dallo stomaco. Generalmente l'eruttazione è legata all'aerofagia. L'eruttazione è anche presente nella GERD e nella dispepsia funzionale, ma non è sintomo predominante

Flatulenza: Normalmente, si eliminano per via rettale 500-1500 mL di gas/die in 10-20 emissioni. La flatulenza non è generalmente indice di una patologia, è variabile e può aumentare in relazione all'introduzione di lattosio, fruttosio, sorbitolo, amidi non digeribili, legumi...

Segni d'allarme, se la flatulenza è accompagnata da: -dolore addominale notturno / perdita di peso / sangue nelle feci / diarrea/steatorrea / vomito.

Gonfiore e distensione addominale. Il gonfiore è la sensazione di ripienezza/pressione/presenza d'aria, mentre la distensione è un aumento misurabile della circonferenza addominale. **Prevalenza nella popolazione generale: 20-30%, e in quasi tutti i pz IBS.**

Patogenesi

-**Cause organiche** responsabili di eccessiva quantità di gas intestinale: celiachia, intolleranza al lattosio.

-**Disordini funzionali:** IBS (ma anche stipsi funzionale, diarrea funzionale, e gonfiore/distensione addominale funzionale). In questo caso si tratta di condizioni multifattoriali (microbiota, motilità, tempo di transito, alterazioni della sensibilità viscerale). Alcuni studi indicano che la quantità di gas non è in realtà aumentata, ma c'è un'esagerata risposta motoria.

- Nausea e vomito**
- **Nausea:** rilevante sensazione di malessere generale (consapevolezza dell'arrivo di stimoli afferenti al centro del vomito, aumento del tono parasimpatico), che precede il
 - **Vomito:** espulsione forzata del contenuto gastrico causata dalla contrazione della muscolatura addominale, con fondo gastrico e sfintere esofageo inferiore in rilasciamento.

Raramente presenti singolarmente, nausea e vomito possono essere dovuti a vari disordini, gastrointestinali e non.

1. vomito improvviso, assieme a dolore addominale severo.

Il sintomo dominante è il dolore addominale severo, di per sé indicativo di consulto medico: **varie condizioni (ad es. appendicite, colecistite, calcolosi biliare), anche di emergenza chirurgica.**

2. vomito improvviso senza dolore addominale severo.

Molte possibili cause, nella maggior parte dei casi malattie autolimitanti.

-**gastroenterite** (causa più comune in tutti i gruppi d'età; vomito accompagnato da diarrea, dolore addominale, febbre)

-**intossicazione alimentare** (altre persone manifestano lo stesso disturbo)

-**farmaci** (chemioterapici; oppioidi, Fe, antibiotici, NSAID, SSRI)

Altre cause: GERD (con pirosi retrosternale); gastrite/ulcera peptica (in coincidenza o successiva all'assunzione di alimenti); **eccessi alcolici** (sintomatologia al risveglio mattutino); **cinetosi**; **infezioni del tratto urinario alto**; **disordini dell'alimentazione** (ad es. bulimia); **gastroparesi** (ritardato svuotamento gastrico: più comune nel diabete, chirurgia per perdere peso, Parkinson); **diabete** (chetoacidosi).

3. Nausea/vomito ricorrente o cronico, rispettivamente con o senza dolore addominale

La condizione di cronicità è di per sé indicazione al consulto medico, per l'identificazione di:

-**patologie che provocano ostruzioni parziali/intermittenti di stomaco-tenue** (*vomito con dolore addominale*), oppure di

-**disordini che ritardano lo svuotamento gastrico / motilità del tenue, e varie condizioni non-GI** (ad es. malattie su base organica e non del SNC, malattie endocrine, gravidanza, disordini dell'orecchio interno) (*vomito con lieve o senza dolore addominale*).



Nausea e vomito: basi del ragionamento clinico in farmacia di comunità

Segnali d'allarme e informazioni alla base del ragionamento clinico	Consulto medico
<p>Segnali d'allarme: Segni di disidratazione / Dolore addominale severo / Cefalea, rigidità nucale o alterazione dello stato mentale</p>	<p><i>Urgente, necessario per identificare la causa e impostare il trattamento</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vomito che compare poco dopo l'ingestione di farmaci, o col movimento, o al mattino in donne con gravidanza nota può essere inizialmente attribuito a tali cause. 	<p><i>Necessario per attribuire correttamente la causa (esame obiettivo addominale e neurologico), o modificare la terapia.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • La comparsa di vomito acuto accompagnato da diarrea in un paziente per altri versi in buona salute suggerisce fortemente una gastroenterite infettiva. 	<p><i>La causa più probabile è una gastroenterite infettiva (benigna e autolimitante), ma il consulto medico è necessario per poter escludere le numerose altre possibili cause.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Un vomito che compare al pensiero del cibo e/o non temporalmente correlato ai pasti suggerisce una condizione di nausea e vomito funzionali. 	<p><i>Si tratta di un disturbo del gruppo FGID: il consulto medico-specialistico è necessario per l'inquadramento diagnostico e terapeutico.</i></p>

Consigli educazionali, farmaci

- 1. prevenire la disidratazione:** bere spesso e in piccole quantità (considerare eventualmente Dioralyte)
- 2. se mangiare causa malessere:** evitare cibi solidi e preferire piccole quantità di cibi semplici
- 3. in caso di cinetosi (senza accesso a farmaci):** spezzare il viaggio; ogni tanto, piccola passeggiata; bere piccole quantità di H₂O; cambiare posizione (preferire in auto il sedile anteriore; in barca, il centro del ponte); evitare i forti odori; mantenere gli occhi chiusi per l'intero viaggio (riduzione delle info di posizione al cervello), fissare un punto all'orizzonte, non leggere, non guardare film.

Farmaci: metoclopramide (OTC, 5 mg) (antagonista recettori della «trigger zone» del SNC).

Disordini gastrointestinali funzionali (FGID)

- Sulla base dei criteri diagnostici in uso (Roma IV), l'elenco degli FGID è molto articolato, e include disordini dell'esofago, della porzione gastro-duodenale, dell'intestino, della cistifellea e dello sfintere di Oddi, e della zona ano-rettale. Inoltre, sono riconosciuti FGID dell'età pediatrica, per un totale di 33 disordini dell'adulto e 20 pediatrici.
- La prevalenza globale di FGID è >40%, e la prevalenza combinata è >50% (spesso nello stesso pz coesistono distinti FGID).
- Fino a 2/3 dei pz FGID hanno disturbi di ansietà/depressione. I risultati di alcuni studi epidemiologici longitudinali suggeriscono due modelli di sviluppo del processo patologico: nella metà dei casi i disordini gastrointestinali precedono i disturbi di ansia e del tono dell'umore, viceversa nell'altra metà dei casi.

sindrome del colon irritabile (IBS)



Definizione: fastidio/dolore addominale cronico-ricorrente, presente almeno una volta a settimana negli ultimi tre mesi, assieme ad almeno due delle seguenti caratteristiche:

- dolore legato alla defecazione
- dolore associato a cambiamento della frequenza della defecazione
- dolore associato a cambiamento della consistenza delle feci

Epidemiologia

- IBS è la condizione FGID più comune (prevalenza del 10-20%, seguita dalla dispepsia funzionale)
- grande rilievo socio-economico (al 2° posto dopo l'influenza come causa di perdita di giornate lavorative).
- F:M=3:1, esordio all'età di 20-30 anni, frequenza in diminuzione in età >50 anni.
- **Fattori di rischio.** Il fattore di rischio meglio caratterizzato è una pregressa GE acuta (di qualsiasi causa, documentata nel 10% dei casi di IBS: *IBS postinfettiva*). Il rischio di svilupparla aumenta di 4x nei 12 mesi successivi ad una GE acuta, ed è in relazione in relazione al sesso (F), trattamento antibiotico, stress psicologico, severità dell'infezione.

La sintomatologia può essere innescata/aggravata da fattori emotivi, alimentari, ormonali o dall'assunzione di farmaci, ma non è attribuibile ad alcuna causa organica (sulla base di esami di laboratorio, radiologici e/o anatomico-patologici).

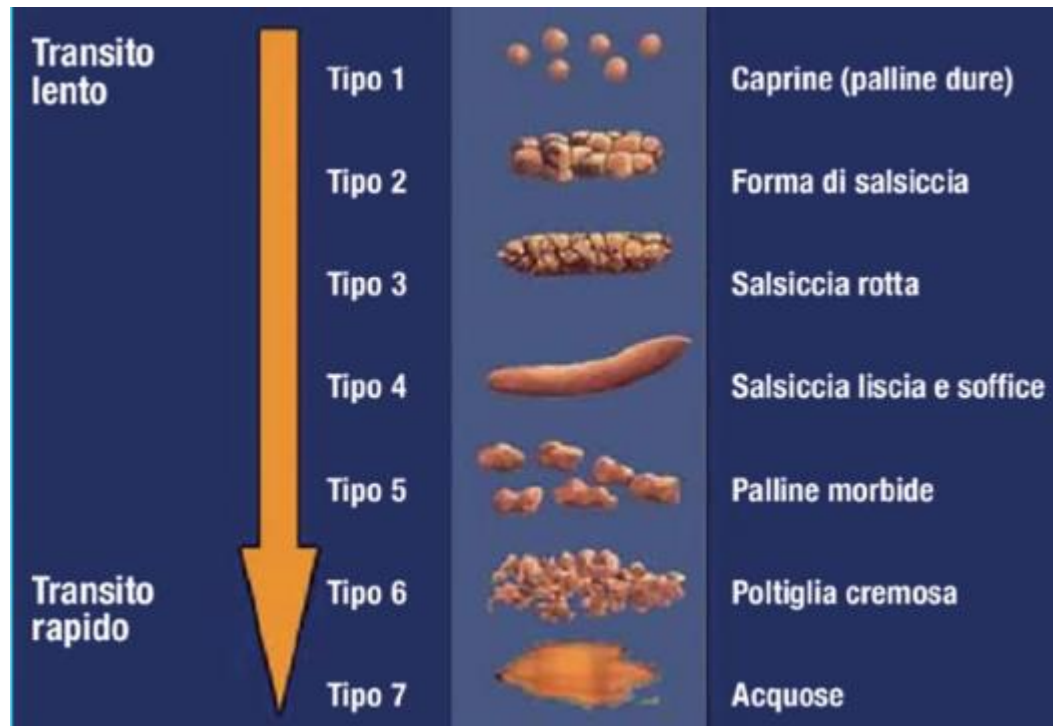


IBS: caratteristiche cliniche e suddivisione dei pazienti

dolore addominale: Il dolore addominale è diffuso, profondo, si manifesta in relazione alla defecazione, in particolare quando il pz cambia la modalità dell'alvo); generalmente, è associato a gonfiore e spesso a nausea.

forma e consistenza delle feci

le feci sono classificate secondo la scala di Bristol (tipi 1-7)



A seconda delle modificazioni di frequenza/consistenza delle feci, i pz IBS sono suddivisi in:

IBS-C (alvo prevalentemente costipato): $\geq \frac{1}{4}$ movimenti intestinali con Bristol tipo 1-2, e $< \frac{1}{4}$ con Bristol tipo 6-7

IBS-D (alvo prevalentemente diarroico): $\geq \frac{1}{4}$ movimenti intestinali con Bristol tipo 6-7, e $< \frac{1}{4}$ con Bristol tipo 1-2

IBS-M (alvo alterno): $> \frac{1}{4}$ movimenti intestinali con Bristol tipo 1-2, e $> \frac{1}{4}$ con Bristol tipo 6-7

IBS-U (non classificati): rientrano nei criteri IBS ma in nessuno dei precedenti sottotipi.

In USA, le forme D, C, ed M sono egualmente distribuite, mentre in EU IBS-D e IBS-C sono ca al 50%.

IBS: varie funzioni fisiologiche dell'apparato gastrointestinale appaiono alterate...

1. MOTILITA'

- alterazioni della motilità, testimoniate da anomalie dell'attività mioelettrica del colon, possono alterare la velocità di transito così determinando diarrea e stipsi (possibile contributo al dolore addominale).
- Nei soggetti sani, forti emozioni e stress possono influenzare (attraverso l'asse intestino-cervello) la motilità GI. Gli stessi stimoli, nei pz IBS, possono produrre effetti maggiori, anche se non ritenuti sufficienti a giustificare la sintomatologia dolorosa cronica-ricorrente.

2. IPERSENSIBILITA' VISCERALE

Molti FGID (fra cui IBS e dispepsia funzionale), sono caratterizzati da un'aumentata sensibilità dell'intestino ai normali stimoli fisiologici (ad es. di distensione): i neuroni del SNE trasmettono impulsi dolorosi anche durante la normale attività intestinale.

4. SALI BILIARI

Fino al 25% dei pz IBS ha diarrea (verdastra) associata a iperproduzione di acidi/sali biliari. La bile in eccesso non è integralmente riassorbita nell'ileo e, procedendo nel colon (che non ha capacità di assorbimento della bile), produce scariche diarroiche verdastre.

3. MICROAMBIENTE INTESTINALE: DIETA E MICROBIOTA

In molti pz IBS, la sintomatologia coincide con il consumo di determinati alimenti e con i metaboliti derivanti dal microbiota.

- **Dieta.** Alcuni frutti, dolcificanti artificiali, legumi e verdure verdi contengono in alta quantità substrati fermentabili (oligo-, di- e monosaccaridi e polioli, FODMAP) che di norma sono già poco assorbiti e quindi hanno azioni fermentative (produzione di gas e gonfiore) e osmotiche (aumento del contenuto intestinale di H₂O). *La sperimentazione clinica non ha tuttavia dimostrato una chiara relazione alimento-sintomo, e si ritiene che la sintomatologia associata al consumo di FODMAP dipenda prevalentemente dall'ipersensibilità viscerale.*
- **Microbiota.** Varie osservazioni ne indicano un ruolo: (i) nei pz IBS, il microbiota è diverso da quello dei soggetti sani; (ii) l'uso di antibiotici, che modifica il microbiota, è fattore di rischio per IBS. Le correlazioni fisiopatologiche sono però ancora largamente speculative, composizione e ruolo del microbiota nei soggetti sani non essendo ancora chiariti.

6. BARRIERA MUCOSALE E SISTEMA IMMUNITARIO (verso un modello unitario?)

A partire da alcune evidenze sperimentali (infiltrazione di cellule T in IBS e dispepsia funzionale), si è ipotizzato che in soggetti geneticamente predisposti, antigeni ambientali inducano un'attivazione di tipo Th₂, con associata attivazione delle cellule B, di mastociti, e reclutamento di eosinofili. I mediatori infiammatori prodotti (i) produrrebbero un danno della barriera intestinale e, (ii) stimolando il SNE indurrebbero *ipersensibilità viscerale* e *disturbi della motilità*.

-Un disturbo di motilità rappresentato da un ritardato svuotamento gastrico sarebbe responsabile di dispepsia.

-un disturbo di motilità duodenale → ostacolo della clearance duodenale dei succhi gastrici → attivazione di un riflesso intestino-gastrico → riduzione dell'accomodamento del fondo dello stomaco → GER.

In pratica, secondo questo modello, la sede iniziale dell'attivazione immunitaria determinerebbe la tipologia di FGID: intestino prossimale → pirosi retrosternale e FD; intestino distale → IBS, stipsi funzionale, e diarrea funzionale.

IBS: algoritmo diagnostico in medicina generale. *Il più delle volte, Il pz IBS è una donna di 20-40 anni che, in aggiunta alla sintomatologia IBS, presenta alterazioni dell'umore, dolore lombare, sintomi ginecologici e urinari, mal di testa, e stanchezza.*

Sintomatologia compatibile con IBS:

- dolore addominale ricorrente per ≥ 1 giorno/settimana (in media) con ≥ 2 delle caratteristiche seguenti:
- dolore associato alla defecazione
- cambiamento di frequenza dell'alvo
- cambiamento di forma delle feci

Segnali d'allarme

- calo ponderale involontario (*)
- sangue nelle feci
- età > 50
- sintomi responsabili di risveglio notturno
- febbre
- familiarità CRC, IBD, celiachia
- presenza di massa addominale palpabile
- anemia (sideropenica)

Segnali d'allarme?

sì

no

approfondimento
diagnostico

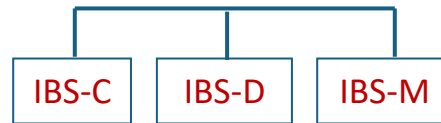
anormale

laboratorio

- emocromo
- PCR, VES
- calprotectina fecale
- sierologia per celiachia

normale

IBS



trattamento

altri esami lab

- Urea/elettroliti (disidratazione? Alterazioni elettrolitiche associate alla diarrea?)
- funzione tiroidea
- HP test (per pz con dispepsia).

(*) CALO PONDERALE INVOLONTARIO: determinato da quasi tutte le malattie croniche di una certa gravità, è definito come perdita di 5 kg o del 5% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi. Può determinarsi (i) con aumento dell'appetito nel diabete, ipertiroidismo, e nelle condizioni di malassorbimento; (ii) con diminuzione dell'appetito, nei tumori, disturbi dell'umore (depressione), abuso di droghe, effetti avversi di farmaci.

Condizioni e patologie organiche da escludere nella diagnosi differenziale di IBS

IBS-C, considerare: dieta a scarso contenuto di fibre, immobilità, Parkinson, sclerosi multipla, diabete, ipotiroidismo, farmaci (oppioidi, antidepressivi, Ca-antagonisti), tumori, ostruzione intestinale, diverticolosi.

IBS-D, considerare: consumo eccessivo di caffeina o alcool; intolleranza al lattosio, celiachia, IBD, diarrea da farmaci (antibiotici, PPI, NSAID, ACE-inibitori, chemioterapia), CRC, ipertiroidismo.

CELIACHIA. Il glutine è un complesso proteico presente in alimenti a base di frumento (pane, pasta, pizza, biscotti e snack dolci e salati). La celiachia (enteropatia da glutine) è una malattia immuno-mediata con una prevalenza in Italia di 1/150 (2F:M), non raramente accompagnata da altre condizioni autoimmunitarie (DM1, Hashimoto). La malattia si può manifestare nell'infanzia (quando entrano i cereali nella dieta). In individui geneticamente predisposti, si attivano cellule $T\gamma\delta$ nei confronti di vari epitopi glutine-derivati, e si determina una condizione infiammatoria che si presenta con diarrea, gonfiore e dolore addominale, e perdita di peso per malassorbimento. Esami sierologici permettono di orientare la diagnosi (IgA e/o IgG anti-transglutaminasi tessutale e anti-endomisio).

INTOLLERANZA AL LATTOSIO. A causa di un deficit di lattasi (primario, condizione più comune) o secondario (enteriti infettive, alterazioni secondarie alla celiachia, IBD, farmaci), il lattosio viene malassorbito. L'attività dell'enzima lattasi durante lo sviluppo declina progressivamente, raggiungendo all'età di dieci anni un livello basso stabile. La prevalenza della persistenza della lattasi ha una distribuzione geografica molto varia (90% in EU nord, 50% in EU mediterranea). L'intolleranza al lattosio si manifesta con dolore e gonfiore addominale, diarrea e flatulenza, e dipende dalla quantità di lattosio ingerito e dal microbiota. Vari test di lab sono disponibili per fare la diagnosi. La terapia consiste nel ridurre il lattosio / enzyme replacement.

FODMAPs. Oligosaccaridi, mono- e di-saccaridi e polioli fermentabili possono innescare sintomi compatibili con IBS (e una dieta a basso contenuto di FODMAP è suggerita nel trattamento di IBS). Attenzione però alle diete molto restrittive (conseguenze nutrizionali e impatto sul microbiota): in ogni pz andrebbe identificato il tipo di FODMAP implicato).

IBD (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE). In Italia, 1/1000 per il Crohn e 1.2/1000 per la RCU. **CROHN:** infiammazione discontinua, trasmurale, soprattutto ileo e regione perianale, frequentemente complicata da ascessi, fistole, e costringimenti. **RCU:** infiammazione limitata alla mucosa del colon. Entrambe sono dovute a fattori interagenti (genetica, ambiente esterno, microbioma, risposta immunitaria). Utile per la diagnosi il riscontro di calprotectina fetale (alta concentrazione → infiammazione).

DIVERTICOLOSI E MALATTIA DIVERTICOLARE. La diverticolosi è l'alterazione anatomica più frequente del colon: si tratta di erniazioni di mucosa e sottomucosa nello strato muscolare. È condizione poco comune <40 anni (5%) ma arriva al 65% >65 anni. La malattia diverticolare si ha quando la diverticolosi diventa sintomatica e può essere (i) non complicata o (ii) complicata (diverticolite). Misure dietetiche e di stile di vita possono prevenire le complicazioni (utile la calprotectina). Non ci sono evidenze a favore del trattamento farmacologico della diverticolosi asintomatica, e non c'è alcuna base razionale di evitare il consumo di noci, mais e popcorn. La supplementazione di fibre da sola è controversa, mentre l'uso di probiotici appare efficace nel ridurre i sintomi. Nonostante ciò, diete ad alto contenuto in fibre sono molto prescritte dai MMG (44%), con l'aggiunta del consiglio di evitare i semi. Per quanto riguarda i farmaci, rifaximin e probiotici sono quelli più prescritti (25%). Il test della calprotectina è poco prescritta.

IBS, prognosi e trattamento: *fatta la diagnosi, spiegare al pz che la condizione di cui soffre è benigna: non si riesce tuttavia a rimuovere completamente i sintomi, ma si può arrivare a controllarli in modo che questi non dominino la vita.*

1. lifestyle

-esercizio fisico: migliora le funzioni intestinali, riduce lo stress, migliora il sonno: trial clinici hanno dimostrato che la severità dei sintomi IBS viene ridotta.

-qualità del sonno: i disturbi possono essere all'addormentamento (ansietà), nel mezzo (sonno interrotto) e al risveglio (risveglio precoce può essere segno di depressione). Se si vuole aiutare farmacologicamente, evitare le BDZ e consigliare la melatonina (3 mg/notte).

-app su cellulare: ce ne sono tante, per il sonno, la mindfulness, quelle che identificano i componenti degli alimenti...

Stimolanti e depressivi (caffeine e alcool). La caffeina aumenta la diarrea; l'alcool peggiora i sintomi da reflusso e il rischio di dispepsia; entrambi disturbano il sonno.

Cannabis e derivati: possono dare vomito/diarrea, e interferire con altri medicinali: evitarne l'uso.

2. Dieta e nutrizione

Abitudini alimentari: il pz tenga un diario per identificare gli alimenti che innescano i sintomi e per identificare il comportamento alimentare. IBS è associata a comportamenti irregolari, ridotta qualità e diversificazione degli alimenti. Consigli appropriati: pasti piccoli e regolari, no a: fibre insolubili, cibi grassi, cibi che producono gas, caffeina.

- Restrizioni: ridurre il lattosio e alimenti/bevande ad alto contenuto di amido/zuccheri. Disponibile la lista FODMAP per IBS (in particolare IBS-D); attenzione però è una lista molto restrittiva, con possibili effetti a lungo termine sul microbioma. Dieta gluten-free: Effetti incerti.

- Fibre. Consigliare quelle solubili (psyllium) per IBS. Quelle insolubili possono esacerbare il gonfiore e il dolore.

- Probiotici. In FGID, il microbiota è alterato (ancor di più se i pz usano antibiotici). I probiotici (ad es *bacillus clausii*) migliorano IBS (in particolare gonfiore/dolore e flatulenza), migliorano la consistenza delle feci (dato incerto). Ci sono anche incertezze sul tipo di probiotico: il consiglio è di fare una prova (per 2-3 mesi) in particolare nell'IBS-D. Al momento, mancano dati su prebiotici (supplementi dietetici che modificano il microbiota) e sinbiotici (prebiotici+probiotici).

3. farmaci

Bisogna trattare i disturbi sulla base delle alterazioni fisiopatologiche che li determinano (neuromodulatori se c'è ipersensibilità viscerale), o trattare i sintomi (antiemetici se c'è nausea, lassativi se c'è stipsi). Ci sono vari algoritmi che guidano la scelta dei farmaci per IBS.

3.1. dolore

-Antispastici (anticolinergici): terapia di prima linea nel dolore addominale colico dell'IBS: hyoscine, dicycloverine (effetti collaterali anticolinergici: secchezza bocca e occhi, peggioramento della costipazione; Peppermint oil (può dare bruciore, evitarlo in pz con coesistente GERD).

Neuromodulatori: antidepressivi (TCA e SSRI): terapia di seconda linea, migliorano il dolore addominale e lo stress psicologico (efficaci nel 25% dei casi). Gli antidepressivi hanno effetti collaterali di diarrea o costipazione, quindi vanno scelti in ragione del sintomo IBS: TCA per IBS-D, SSRI per IBS-D.

-Evitare i derivati oppioidi (problemi di dipendenza, tolleranza; possono provocare la *narcotic bowel syndrome* con gonfiore, costipazione, nausea e un aumento paradossale del dolore all'aumentare della dose.

4. Psicopatologia e psicoterapia

-ansietà. Diarrea, vomito, crampi addominali e nausea sono sintomi dell'ansia, e anche di FGID: si può misurare un indice di sensibilità viscerale (un questionario).

-depressione. Attenzione: il disturbo FGID non dipende da un basso tono dell'umore, ma quest'ultimo contribuisce ai sintomi FGD. Indirizzare allo psichiatra se depressione grave; considerare la psicoterapia come prima linea, anche prima dei farmaci, negli altri casi.