



www.igut.it

ISSN 3103-2478

ANNO II

NUMERO 1

MARZO 2026

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE



AGGEI

Associazione Giovani Gastroenterologi
ed Endoscopisti Italiani

EDITORIALE

Insufficienza intestinale cronica
benigna e sindrome dell'intestino corto

PPAR-Agonists Revolution:
la nuova era terapeutica nella colangite
biliare primitiva non responsiva all'acido
ursodesossicolico

L'integrazione probiotica nel paziente
con Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS)

Intestino irritabile e alimentazione:
come il cibo può fare la differenza



Anno II, N. 1 - Marzo 2026

Registrazione presso Tribunale di Milano
numero 47 del 07-04-2025

ISSN 3103-2478

EDITORE

Mediabout S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
info@mediabout.it - www.mediabout.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Mauro Rissa

DIRETTORE SCIENTIFICO

Giovanni Marasco

COMITATO SCIENTIFICO

Giovanni Marasco
Loris Riccardo Lopetuso
Olga Maria Nardone

COMITATO EDITORIALE

Pasquale Apolito
Brigida Barberio
Federica Borrelli
Leonardo Frazzoni
Manuele Furnari
Marco Guarracino
Marcello Maida
Danilo Paduano
Silvia Pecere
Carlo Petruzzellis
Stefania Piccirelli
Franco Scaldaferrì
Costantino Sgamato
Pierfrancesco Visaggi
Alberto Zanetto

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Mediabout S.r.l.

IMPAGINAZIONE

Mediabout S.r.l.

STAMPA

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

© Copyright 2026 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALEPAG. **5***Il Comitato Editoriale***Insufficienza intestinale cronica
benigna e sindrome dell'intestino
corto**PAG. **6***Pietro Pirro, Giulia Tognana, Beatrice Varotto,
Matteo D'Angelo, Brigida Barberio***PPAR-Agonists Revolution:
la nuova era terapeutica nella
colangite biliare primitiva non
responsiva all'acido ursodesossicolico**PAG. **15***Rosa Clavo, Luigi Pisciotta, Costantino Sgamato***L'integrazione probiotica nel
paziente con Sindrome dell'Intestino
Irritabile (IBS)**PAG. **19***Loris Riccardo Lopetuso, Giovanni Marasco***Intestino irritabile e alimentazione:
come il cibo può fare la differenza**PAG. **24***Luigi Colecchia, Giovanni Marasco*

EDITORIALE

Il secondo anno di *iGUT* si apre con un numero che riflette in modo particolarmente efficace la complessità e l'evoluzione della gastroenterologia contemporanea. Una disciplina che, sempre più, si muove lungo un continuum che va dalla comprensione fisiopatologica alla gestione clinica, fino all'integrazione di approcci terapeutici innovativi e personalizzati.

I contributi raccolti in questo numero offrono uno spaccato significativo di questa evoluzione. Da un lato, condizioni cliniche complesse come l'insufficienza intestinale cronica e la sindrome dell'intestino corto richiamano l'attenzione su modelli assistenziali ad alta intensità, in cui la multidisciplinarietà rappresenta un elemento imprescindibile. In questi contesti, la gestione del paziente non può prescindere da un equilibrio delicato tra competenze cliniche, nutrizionali e organizzative, con l'obiettivo non solo di garantire la sopravvivenza, ma di migliorare la qualità di vita.

Dall'altro lato, l'ambito epatologico testimonia come la ricerca farmacologica stia attraversando una fase di profonda trasformazione.

L'introduzione di nuove classi terapeutiche e la revisione critica delle strategie esistenti evidenziano come il paradigma di trattamento si stia progressivamente orientando verso una medicina più mirata, capace di adattarsi alle caratteristiche del singolo paziente e alla dinamica evolutiva della malattia.

Accanto a questi scenari, emerge con forza il ruolo dell'alimentazione e del microbiota nella modulazione dei disturbi funzionali.

La sindrome dell'intestino irritabile, in particolare, rappresenta un esempio paradigmatico di come fattori dietetici, microbiologici e neuro-immuni si intreccino in modo complesso, rendendo necessario un approccio terapeutico che vada oltre la semplice prescrizione farmacologica. In questo contesto, l'integrazione di strategie nutrizionali e l'uso mirato di interventi come i probiotici aprono prospettive interessanti, ma richiedono al tempo stesso una lettura critica delle evidenze disponibili.

Ciò che accomuna i diversi contributi di questo numero è, in fondo, una riflessione più ampia sul ruolo del gastroenterologo oggi. Non più soltanto interprete di segni e sintomi, ma figura centrale in un percorso di cura che integra conoscenze biologiche, capacità cliniche e attenzione alla dimensione individuale del paziente. Una medicina che diventa sempre più di precisione, ma che non può perdere il contatto con la complessità reale delle persone che assistiamo. In questo senso, *iGUT* si propone come uno spazio di confronto e aggiornamento, capace di accompagnare il clinico in questo percorso, offrendo strumenti interpretativi e spunti di riflessione. L'obiettivo non è soltanto quello di trasmettere conoscenze, ma di stimolare un approccio critico, consapevole e aperto al cambiamento.

Con questo spirito, auguriamo a tutti i lettori una buona lettura, nella convinzione che il valore di una rivista scientifica risieda non solo nei contenuti che propone, ma anche nelle domande che è in grado di generare.

Il Comitato Editoriale

Insufficienza intestinale cronica benigna e sindrome dell'intestino corto

Pietro Pirro¹, Giulia Tognana², Beatrice Varotto², Matteo D'Angelo², Brigida Barberio¹

¹UOC Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche (DiSCOG), Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia

²UOC Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia

INTRODUZIONE

L'insufficienza intestinale (*Intestinal failure*, IF) viene definita come "la riduzione della funzionalità intestinale al di sotto del minimo necessario per l'assorbimento dei macronutrienti e/o dell'acqua e degli elettroliti, tale da richiedere una supplementazione endovenosa (IVS) per mantenere lo stato di salute e/o la crescita" (1).

L'insufficienza intestinale può essere suddivisa secondo una classificazione funzionale in tre sottotipi (2).

- **Tipo I o IF acuta:** condizione di breve durata e generalmente autolimitante; è una situazione frequente che si verifica nel periodo perioperatorio dopo chirurgia addominale e/o in associazione a malattie critiche, nella quale i pazienti necessitano di IVS per un periodo che va da alcuni giorni a poche settimane.
- **Tipo II o IF acuta prolungata:** condizione critica protratta, spesso in pazienti metabolicamente instabili, che richiede cure complesse multidisciplinari e **IVS** per periodi di settimane o mesi; si tratta di una condizione clinica non comune, accompagnata da complicanze settiche, metaboliche e nutrizionali, osservata più frequentemente nel contesto di "catastrofi intra-addominali" (ad es. ischemia mesen-

terica, volvolo o trauma addominale) oppure come complicanza della chirurgia intestinale per cui si rende necessaria una resezione di estesi tratti del tubo digerente. Spesso questi pazienti necessitano di strutture ad alta intensità assistenziale (ad es: unità di terapia intensiva) e devono sempre essere gestiti da un **team specialistico multiprofessionale dedicato all'IF**.

- **Tipo III o insufficienza intestinale cronica (CIF):** condizione cronica che interessa pazienti metabolicamente stabili, i quali necessitano di IVS per periodi di mesi o anni. Può essere reversibile o irreversibile; la CIF può manifestarsi come evoluzione di una IF acuta prolungata (tipo II) oppure essere la conseguenza di patologie gastrointestinali o sistemiche acquisite o congenite, benigne o maligne. Il supporto endovenoso è richiesto per un lungo periodo e/o per il resto della vita del paziente (3).

L'insufficienza intestinale può essere, inoltre, classificata anche dal punto di vista **fisiopatologico**.

Sono state, infatti, identificate **cinque** condizioni principali che rappresentano complicanze di varie malattie gastrointestinali e/o sistemiche e che possono determinare IF (3,4) (Tabella 1):

1. sindrome dell'intestino corto,
2. fistole intestinali,

Classificazione fisiopatologica dell'insufficienza intestinale cronica benigna

Categoria / Causa	Adulti (%)	Bambini (%)
Sindrome dell'intestino corto	1880 (64,4)	265 (50,6)
- Ischemia mesenterica	28,2	5,5
- Crohn	28,1	—
- Complicanze chirurgiche	17,9	—
- Enterite attinica	6,7	—
- Volvolo	3,8	24,0
- Aderenze	2,4	—
- Malformazioni intestinali	—	27,7
- Enterocolite necrotizzante	—	16,6
- Altre	10,9	26,2
Disturbi della motilità	510 (17,5)	145 (27,7)
- CIPO primaria	51,7	60,4
- Malattie del collagene	13,3	—
- Complicanze chirurgiche	11,7	—
- CIPO secondaria	9,1	18,7
- Patologie neurologiche	3,6	5,2
- Altre	10,6	15,7
Malattie mucosali estese	199 (6,8)	114 (21,8)
- Crohn	32,5	1,8
- Enterite attinica	18,4	—
- Enteropatia autoimmune	8,3	6,3
- Enterite da chemioterapia	5,3	—
- CVID	5,3	1,8
- Celiachia	4,9	—
- Altre mucosali congenite	3,4	24,3
- Linfangectasia	2,9	3,6
- Malattia inclusione microvilli	2,9	19,8
- Tufting enteropathy	—	18,0
- Altre	16,1	24,4
Fistole intestinali	203 (7,0)	—
- Complicanze chirurgiche	45,8	—
- Crohn	33,2	—
- Enterite attinica	5,8	—
- Aderenze	2,1	—
- Altre	13,1	—
Ostruzione meccanica	127 (4,3)	—
- Enterite attinica	38,3	—
- Aderenze	29,0	—
- Crohn	13,1	—
- Complicanze chirurgiche	7,5	—
- Altre	12,1	—

Modificata da ref. (4)

Tabella 1

3. disturbi motori intestinali,
 4. ostruzione meccanica
 5. malattia mucosale estesa dell'intestino tenue
- Nel caso di sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, SBS), fistole entero-cutanee

o malattie estese dell'intestino tenue il meccanismo primario alla base dell'insorgenza di IF è il malassorbimento dei nutrienti assunti per via enterale dovuto ad una riduzione della superficie mucosa deputata all'assorbimento.

Invece, nei casi di dismotilità intestinale o ostruzione meccanica intestinale, il processo patogenetico è la restrizione o l'evitamento della nutrizione orale/enterale a causa dell'esacerbazione dei sintomi digestivi correlati all'alimentazione; a queste condizioni, inoltre, si può aggiungere un'alterata proliferazione batterica che peggiora il quadro di malassorbimento (3).

• SINDROME DELL'INTESTINO CORTO

La SBS è una sindrome clinico-patologica grave dovuta alla perdita della lunghezza intestinale a causa di malattia e/o resezione chirurgica (5). È la principale causa di insufficienza intestinale cronica benigna (4).

La SBS si verifica in circa il 15% dei pazienti sottoposti ad interventi di resezione intestinale di qualsiasi tipo. Circa tre quarti di questi pazienti sono sottoposti a resezione intestinale massiva, mentre il restante quarto è sottoposto a resezioni multiple sequenziali. Complessivamente, la prevalenza della SBS è stimata essere circa 3-4 casi ogni milione di persone (6).

Per convenzione si parla di SBS quando la lunghezza residua dell'intestino tenue risulta pari o inferiore a 200 cm (7). Solitamente la lunghezza dell'intestino residuo viene misurata al momento dell'intervento chirurgico a partire dal legamento del Treitz fino alla valvola ileocecale o al sito di qualsiasi anastomosi tra intestino tenue e colon o fino all'estremità della stomia terminale.

I termini SBS e insufficienza intestinale sono spesso usati in modo intercambiabile. Esiste tuttavia una sottile ma importante distinzione tra le due entità nosologiche. Come descritto precedentemente l'IF è definita come la riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario per l'assorbimento dei macronutrienti, dell'acqua e/o degli elettroliti, tale da richiedere una supplementazione endovenosa, spesso sotto forma di nutrizione parenterale (NP), per mantenere lo stato di salute o la crescita. Se la causa di insufficienza intesti-

nale cronica è dovuta ad una riduzione della lunghezza dell'intestino allora si parla di SBS. Questo aspetto supporta il concetto che la fisiopatologia della SBS derivi principalmente da un deficit funzionale dell'intestino residuo piuttosto che da un danno anatomico in senso stretto. La maggior parte dei casi di IF è dovuta alla SBS, anche se l'IF può essere causata da altri disturbi, come la pseudo-ostruzione intestinale cronica e le sindromi da malassorbimento intestinale refrattario (5).

• EZIOLOGIA

Esistono varie eziologie della SBS. La forma acquisita di SBS derivante da resezione chirurgica può verificarsi in pazienti affetti da malattia di Crohn che richiedono plurimi interventi chirurgici ricorrenti di resezioni intestinali.

Anche un evento ischemico mesenterico vascolare catastrofico può richiedere un'enterectomia massiva. Condizioni di malassorbimento in cui la lunghezza dell'intestino non è compromessa, ma la sua funzionalità è ridotta, come ad esempio la sindrome da pseudo-ostruzione intestinale cronica, la sprue refrattaria, l'enterite da radiazioni o l'atrofia villosa congenita possono essere annoverate come ulteriori rare eziologie di SBS. Anche traumi intra-addominali, neoplasie, lesioni da radiazioni e ostruzioni dell'intestino tenue possono causare SBS (8).

Dal punto di vista **anatomico** i pazienti affetti da SBS possono essere classificati in 3 gruppi (9) (Figura 1).

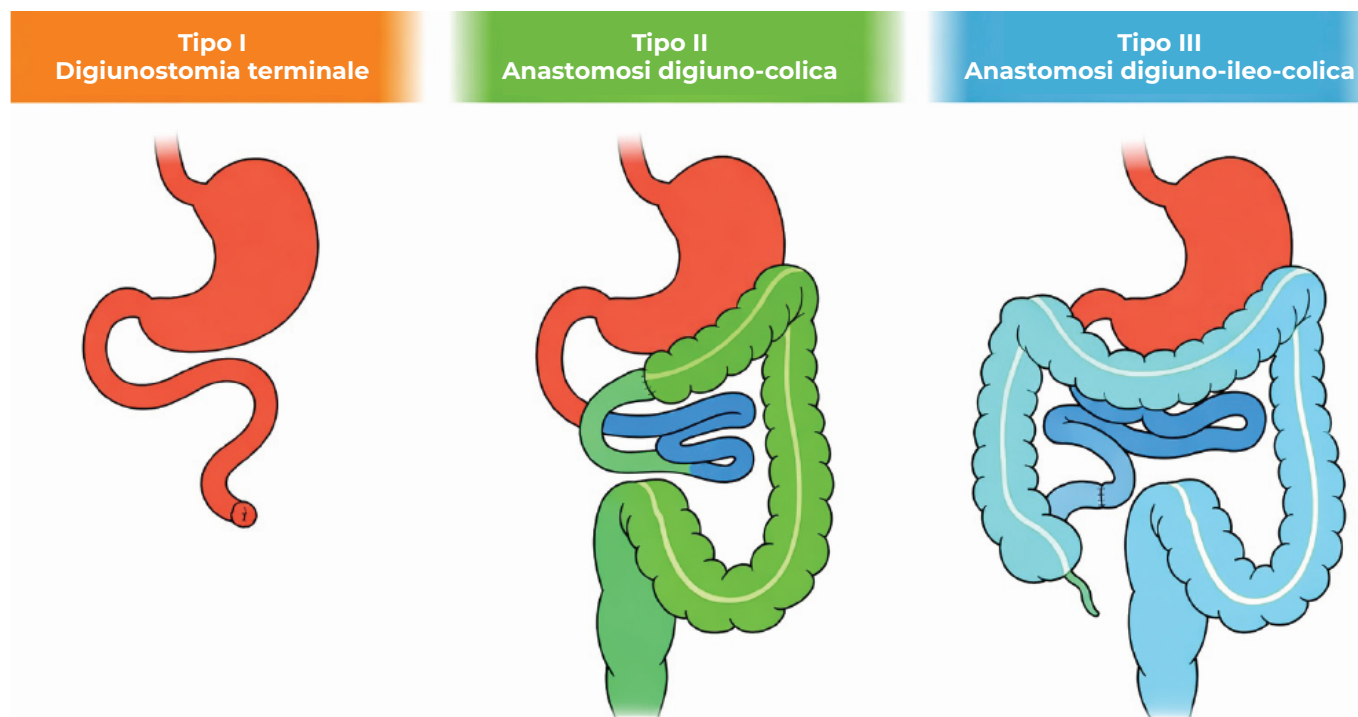
• Tipo I – Digiunostomia terminale

È caratterizzato dalla resezione completa dell'ileo e del colon, con il digiuno residuo che termina in una stomia. Questo sottotipo è associato alle più elevate perdite idro-elettrolitiche ed è il fenotipo anatomico più difficile da gestire.

• Tipo II – Anastomosi digiuno-colica

In questo sottotipo il digiuno è anastomizzato direttamente al colon residuo, in assenza dell'ileo. La presenza del colon residuo favorisce il riassorbimento di acqua ed elettroliti e

Classificazione della sindrome dell'intestino corto (SBS)



Modificata da ref. (5)

Figura 1

contribuisce al miglioramento dell'equilibrio metabolico.

• **Tipo III – Anastomosi digiuno-ileo-colica**

È caratterizzata dalla presenza di digiuno, ileo ed intero colon con conservazione della valvola ileocecale. Questo assetto anatomico consente il miglior adattamento intestinale ed è associato alla prognosi nutrizionale più favorevole.

L'opportunità chirurgica di ripristinare la continuità intestinale nei pazienti portatori di digiuno- o ileo-stomia terminale con l'intestino residuo, ossia convertire i pazienti del gruppo 1 in pazienti del gruppo 2 o 3 sicuramente migliora la prognosi complessiva della patologia (10).

• **CLINICA**

Solitamente la SBS si associa a sintomi come diarrea, disidratazione, disturbi idro-elettrolitici

e perdita di peso. Questi sintomi sono correlati alla perdita di superficie digestiva deputata all'assorbimento. L'individuo diventa malnutrito e necessita di un intervento dietetico supplementare per sostenere la sua omeostasi (11).

Il malassorbimento, infatti, è una conseguenza fisiopatologica della SBS e porta a carenze nutrizionali. I deficit nutrizionali specifici dipendono dalle funzioni di assorbimento delle porzioni anatomiche dell'intestino mancanti (12).

Alcuni esempi sono la carenza di vitamina B12 o la diarrea correlata agli acidi biliari in seguito alla resezione dell'ileo terminale. Anche gli acidi grassi a catena lunga non assorbiti nel colon, se quest'ultimo non è più presente, possono causare una grave diarrea secretoria (13). Tali carenze specifiche forniscono importanti indizi clinici che possono aiutare il Curante a perfezionare la gestione della malattia.

Le carenze di vitamine idrosolubili nei pazienti affetti da SBS sono rare perché queste ultime

vengono assorbite nell'intestino tenue prossimale. Al contrario, le carenze di vitamine liposolubili e di acidi grassi essenziali sono relativamente frequenti e può essere necessaria una supplementazione di dosi elevate per mantenerne livelli plasmatici adeguati.

I pazienti affetti da SBS possono presentare alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Tra i disturbi più comuni si segnalano iponatriemia, ipokalemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia di difficile correzione (14). È pertanto necessario monitorare regolarmente la funzionalità renale e l'equilibrio idrico. Questo accade in particolare nei pazienti senza colon per via della mancanza della porzione intestinale deputata all'assorbimento della maggior parte dei liquidi ingeriti. Questi pazienti vengono chiamati *"secretori netti"* perché perdono più acqua e sodio dallo stomaco di quanto ne assumono per via orale e hanno un rischio maggiore di insorgenza di grave disidratazione, nefrolitiasi, insufficienza renale e acidosi metabolica persistente (15).

La SBS si associa ad un alto rischio di insorgenza di osteopenia e osteoporosi, soprattutto a causa dell'alterazione dell'anatomia intestinale che causa malassorbimento di macro e micronutrienti. È pertanto necessario effettuare un monitoraggio periodico dei livelli di calcio, fosforo, magnesio, vitamina D (25-idrossivitamina D), ormone paratiroideo ed eseguire una periodica valutazione della densità ossea tramite esami di densitometria (5).

Le complicanze epatobiliari, tra cui steatosi, colestasi e colelitiasi, sono comuni nei pazienti affetti da SBS e derivano sia dall'alterazione dell'anatomia intestinale sia dalla nutrizione parenterale necessaria per il supporto. Per questo motivo è stato coniato il termine di **"malattia epatica associata a insufficienza intestinale"** (in inglese *intestinal failure-associated liver disease*, IFALD), per descrivere queste specifiche complicanze.

La colelitiasi, solitamente causata da calcoli di

colesterolo, si verifica fino al 40% degli adulti con SBS, mentre la presenza di fango biliare è ancora più comune (16).

Il fattore predominante che contribuisce allo sviluppo dei calcoli è la ridotta concentrazione di acidi biliari dovuta all'alterata circolazione enteroepatica, frequente nei pazienti con SBS. Inoltre, la ridotta secrezione di colecistochinina nei soggetti con assunzione enterale limitata conduce a riduzione della contrazione della muscolatura della colecisti contribuendo al quadro di stasi biliare.

Per questo motivo viene raccomandata la colecistectomia profilattica nei pazienti affetti da SBS quando viene eseguito un intervento chirurgico addominale per altri motivi (16).

• DIETA

Tutti i pazienti affetti da SBS dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione nutrizionale completa iniziale da parte di un dietologo ed un dietista esperti in insufficienza intestinale. L'alimentazione per via orale dovrebbe essere l'obiettivo terapeutico nel trattamento delle SBS (17). I nutrienti assunti per via enterale sono essenziali per l'adattamento intestinale.

Il contatto diretto dei nutrienti con le cellule epiteliali intestinali, infatti, stimola l'iperplasia della mucosa e induce la produzione di secrezioni pancreatico-biliari ad azione trofica (18).

La presenza di cibo nel lume intestinale determina inoltre un aumento dell'afflusso sanguigno alla mucosa intestinale contribuendo al supporto metabolico e trofico della mucosa (19). In linea generale, si raccomanda ai pazienti di consumare più piccoli pasti al giorno e di separare i liquidi dai solidi (20).

Alla base dell'intervento dietetico vi è la copertura dei fabbisogni in termini di macro e micronutrienti e idrici. In particolare le linee guida raccomandano di introdurre proteine ad alto valore biologico, di limitare alimenti ricchi in zuccheri semplici, di garantire una adeguata quota di carboidrati complessi ai pasti e di co-

pire le perdite di fluidi. Inoltre, è importante diversificare alcune raccomandazioni in relazione alla tipologia della sindrome, per esempio nel tipo 1 è importante considerare da 1 a 3 cucchiaini di olio MCT/die, mentre nei pazienti con SBS di tipo 2 e tipo 3 una dieta ad aumentato apporto di carboidrati e ridotto apporto di lipidi a lunga catena sarebbe meglio tollerata, oltre che una alimentazione a basso contenuto di ossalati in presenza di alterata funzionalità renale ed in presenza di calcoli di ossalato (17).

Se la maggior parte dell'ileo viene resecata la vitamina B12 solitamente necessita di integrazione (21). In caso di resezione del digiuno, è necessario valutare individualmente per ciascun paziente il supporto nutrizionale necessario e si raccomanda di misurare inizialmente un pannello completo di micronutrienti (vitamina A, B1, B12, C, D, E, folati, ferro, zinco, rame, selenio, magnesio) e correggerne i livelli anomali (5).

Le fibre solubili sono generalmente preferite nelle SBS rispetto alle fibre insolubili. Le fibre solubili, infatti, possono aumentare il volume delle feci e pertanto ridurre l'output delle stomie.

Le fibre solubili, inoltre, grazie alla loro viscosità, possono aumentare il tempo di transito intestinale e permettere un maggior assorbimento dei nutrienti da parte della mucosa intestinale residua. Tuttavia, l'elevata fermentescibilità delle fibre solubili, unitamente alla loro capacità di trattenere acqua e nutrienti, può causare meteorismo e distensione addominale (22).

• IDRATAZIONE

La disidratazione rappresenta una complicanza frequente e clinicamente rilevante nei pazienti con SBS e richiede un'attenta e tempestiva correzione idro-elettrolitica. Bisogna prestare particolare attenzione a quale soluzione reidratante utilizzare: le soluzioni ipertoniche (ad es. succhi di frutta e bibite gassate) possono causare diarrea osmotica, mentre quelle ipotoniche (ad es. acqua, tè, caffè, alcol) possono essere alla base della perdita di elettroliti e aumento dell'output

delle stomie (23).

La convinzione che un'elevata assunzione di acqua migliori lo stato di idratazione rappresenta un frequente malinteso; al contrario, l'incremento dell'introito di liquidi ipotonici può aumentare l'output stomale e contribuire al peggioramento delle perdite idriche ed elettrolitiche.

Esistono molti prodotti commerciali di soluzioni reidratanti, tuttavia i pazienti dovrebbero evitare le versioni senza zucchero in quanto nell'intestino tenue l'assorbimento dell'acqua dipende dai recettori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) (24).

Generalmente l'obiettivo di un'adeguata idratazione si basa sulla produzione di una quantità di urina >1 L/die e di una concentrazione di sodio urinario >20 mEq/L.

• NUTRIZIONE PARENTERALE

Nello scenario dell'insufficienza intestinale cronica benigna e sindrome dell'intestino corto, la nutrizione parenterale (NP) è spesso essenziale per prevenire o correggere deficit energetico-proteici e idro-elettrolitici, soprattutto nelle fasi iniziali e nei pazienti che non raggiungono i fabbisogni con alimentazione orale.

La gestione è progressiva e personalizzata: stabilizzazione clinica (fluidi, sodio/magnesio, controllo dell'output), ottimizzazione dell'apporto proteico-calorico e dei micronutrienti, prevenzione e trattamento delle carenze (vitamine liposolubili, B12, oligoelementi), fino alla possibile riduzione della necessità della NP, sfruttando l'adattamento.

Nei programmi di NP domiciliare, la qualità dell'accesso venoso centrale e la sorveglianza strutturata sono cruciali per ridurre complicanze: infezioni correlate al catetere, trombosi, alterazioni metaboliche ed epatiche (IFALD), oltre al rischio di malattia ossea metabolica.

Un percorso multidisciplinare dedicato consente di definire indicazioni e obiettivi della NP, monitorare outcome clinici e qualità di vita e intercettare precocemente i pazienti candidati a terapie farmacologiche (25).

• TERAPIA FARMACOLOGICA

Gli agenti antimotilità e antisecretori sono spesso necessari per controllare l'aumentato numero di evacuazioni o l'elevato output stomale nei pazienti affetti da SBS. Gli antidiarroici agiscono principalmente riducendo la motilità intestinale, ma causano anche una leggera riduzione della secrezione intestinale e pertanto vengono comunemente utilizzati nella pratica clinica.

In linea generale l'uso dei farmaci che riducono le secrezioni intestinali dovrebbe essere guidato da misurazioni oggettive dell'effetto sulla produzione di feci. Alcuni pazienti possono trarre beneficio dal trattamento con gli analoghi della somatostatina (ad es. octreotide) grazie ai suoi effetti sulla riduzione delle secrezioni gastrointestinali e sul rallentamento del transito digiunale anche se non è stato dimostrato che migliori effettivamente l'assorbimento o riduca la necessità di NP. Inoltre, si associa ad inibizione della secrezione degli enzimi pancreatici (26).

L'uso dell'octreotide dovrebbe essere generalmente riservato ai pazienti con perdite fecali di grande volume in cui la gestione dei liquidi e degli elettroliti è problematica (ad esempio, digiunostomia terminale ad alta produzione) e dovrebbe essere evitato durante il periodo di adattamento intestinale (5).

Alla luce della ridotta quantità di acidi biliari presenti nell'intestino dei pazienti affetti da SBS, l'uso di sequestranti degli acidi biliari (ad es. colestiramina) può peggiorare la steatorrea e la perdita di vitamine liposolubili nel SBS e dovrebbe essere generalmente evitato.

Negli ultimi tempi la ricerca si sta concentrando sullo sviluppo di terapia ormonale con effetti intestino-trofici. Al momento, solo due molecole sono state approvate per i pazienti affetti da SBS: l'ormone della crescita umano (hGH) **somatotropina** (solo negli Stati Uniti) e l'analogo del glucagone-like peptide-2 (GLP-2), teduglutide (negli Stati Uniti e in Europa) (27).

La teduglutide è un agonista ricombinante del recettore GLP-2, somministrato per via sottocutanea, resistente alla degradazione da parte

della dipeptidil peptidasi IV; ciò determina un'emivita prolungata rispetto al GLP-2 nativo.

La teduglutide aumenta la capacità di assorbimento e inibisce la motilità intestinale, stimolando la proliferazione delle cellule delle cripte e inibendo l'apoptosi degli enterociti.

Plurimi studi hanno dimostrato che teduglutide è una terapia efficace, sicura e ben tollerata per ridurre la dipendenza dalla NP nei pazienti adulti con SBS, dopo un periodo di adattamento intestinale post-operatorio (28).

Una controindicazione assoluta all'uso di teduglutide, oltre all'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale, è la presenza di patologia neoplastica maligna attiva o storia recente di neoplasie gastrointestinali (es. negli ultimi 5 anni), alla luce dei potenziali rischi di promozione della crescita tumorale con analoghi del GLP-2.

Altre situazioni che devono essere discusse in contesti multidisciplinari prima di somministrare analoghi di GLP-2 sono: storia di ostruzioni intestinali o aderenze significative perché teduglutide può aumentare l'attività trofica intestinale e teoricamente provocare sindromi subocclusive; scompenso cardiaco; grave insufficienza renale o epatica (necessario un aggiustamento della dose del farmaco in caso di riduzione della clearance della creatinina al di sotto di 50ml/min); malattia infiammatoria intestinale attiva o patologie gastrointestinali concomitanti (es. Malattia di Crohn, diverticolite); storia di pancreatiti ricorrenti (29).

Sono in fase di studio altri farmaci analoghi del glucagone-like peptide GLP-2 come **glepaglutide** e **apraglutide** che hanno dimostrato di ridurre la necessità di NP e di aumentare globalmente l'assorbimento intestinale nei pazienti affetti da SBS (30,31).

• CONCLUSIONI

L'insufficienza intestinale cronica è una patologia complessa che richiede una gestione

multidisciplinare che coinvolga dietisti, dietologi, infermieri, chirurghi, gastroenterologi, internisti ed assistenti sociali.

Nei pazienti con SBS, una conoscenza approfondita dell'anatomia e della fisiologia gastrointestinale è fondamentale per pianificare un cor-

retto approccio dietetico ed impostare il trattamento adeguato nei pazienti affetti da SBS.

Gli obiettivi sono ridurre e/o sospendere la nutrizione parenterale, raggiungere l'indipendenza enterale e migliorare complessivamente la qualità della vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307. doi:10.1016/j.clnu.2016.01.020
2. Shaffer J. Definition and service development. *Clin Nutr.* 2002;21:144-145. doi:10.1016/S0261-5614(02)80034-6
3. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171-180. doi:10.1016/j.clnu.2014.08.017
4. Pironi L, Konrad D, Brandt C, et al. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018;37(2):728-738. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.013
5. Iyer K, DiBaise JK, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Short Bowel Syndrome: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2185-2194.e2. doi:10.1016/j.cgh.2022.05.032
6. Billiauws L, Joly F. Emerging treatments for short bowel syndrome in adult patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(3):241-246. doi:10.1080/17474124.2019.1569514
7. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):173-185. doi:10.1016/j.bpg.2016.02.011
8. Gondolessi GE, Doeyo M, Echevarria Lic C, et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Independency. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(4):703-713. doi:10.1002/jpen.1686
9. Tappenden KA. Pathophysiology of Short Bowel Syndrome: Considerations of Resected and Residual Anatomy. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1S). doi:10.1177/0148607113520005
10. DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults – Part 1 Physiological Alterations and Clinical Consequences.
11. Thompson JS, DiBaise JK, Iyer KR, Yeats M, Sudan DL. Postoperative Short Bowel Syndrome. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):85-89. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.034
12. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006;55(suppl 4):iv1-iv12. doi:10.1136/gut.2006.091108
13. Hirsch TI, Wang SZ, Fligor SC, et al. Fat malabsorption in short bowel syndrome: A review of pathophysiology and management. *Nutr Clin Pract.* 2024;39(1S). doi:10.1002/nhcp.11119
14. Parrish CR, DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults – Part 3 Hydrating the Adult Patient with Short Bowel Syndrome.
15. Lauverjat M, Hadjaissa A, Vanhems P, Bouletreau P, Fouque D, Chambrier C. Chronic dehydration may impair renal function in patients with chronic intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25(1):75-81. doi:10.1016/j.clnu.2005.09.010
16. Dray X, Joly F, Reijasse D, et al. Incidence, Risk Factors, and Complications of Cholelithiasis in Patients with Home Parenteral Nutrition. *J Am Coll Surg.* 2007;204(1):13-21. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.008
17. Pogatschnik C, Russell L. Dietary Interventions for Short Bowel Syndrome in Adults. *Nutrients.* 2025;17(13):2198. doi:10.3390/nu17132198
18. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, De Koning BAE, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):249-261. doi:10.1016/j.bpg.2016.03.002
19. Tappenden KA. Anatomical and physiological considerations in short bowel syndrome: Emphasis on intestinal adaptation and the role of enterohormones. *Nutr Clin Pract.* 2023;38(1S). doi:10.1002/nhcp.10991
20. Cuerda C, Pironi L, Arends J, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5196-5220. doi:10.1016/j.clnu.2021.07.002
21. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach.
22. Harvie ML, Norris MAT, Sevilla WMA. Soluble Fiber Use in Pediatric Short Bowel Syndrome: A Survey on Prevaling Practices. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(4):539-544. doi:10.1002/nhcp.10089
23. Atia AN, Buchman AL. Oral Rehydration Solutions in Non-Cholera Diarrhea: A Review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2596-2604. doi:10.1038/ajg.2009.329
24. Lin R, Murtazina R, Cha B, et al. D-Glucose Acts via Sodium/Glucose Cotransporter 1 to Increase NHE3 in Mouse Jejunal Brush Border by a Na⁺/H⁺ Exchange Regulatory Factor 2-Dependent Process. *Gastroenterology.* 2011;140(2):560-571. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.042
25. Mundi MS, Mercer DF, Iyer K, et al. Characteristics of chronic intestinal failure in the USA based on analysis of claims data. *J Parenter Enter Nutr.* 2022;46(7):1614-1622. doi:10.1002/jpen.2426
26. O'Keefe SJD, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B,

- Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterology*. 1994;107(2):379-388. doi:10.1016/0016-5085(94)90162-7
27. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults – Update 2023. *Clin Nutr*. 2023;42(10):1940-2021. doi:10.1016/j.clnu.2023.07.019
 28. Drucker DJ. The Discovery of GLP-2 and Development of Teduglutide for Short Bowel Syndrome. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019;2(2):134-142. doi:10.1021/acsptsci.9b00016
 29. Liu S, Yu X, Ye F, Jiang L. Safety of Teduglutide for Managing Patients with Short Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2025;41(9):2676-2686. doi:10.12669/pjms.41.9.12604
 30. Jeppesen PB, Vanuytsel T, Subramanian S, et al. Glepaglutide, a Long-Acting Glucagon-like Peptide-2 Analogue, Reduces Parenteral Support in Patients With Short Bowel Syndrome: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2025;168(4):701-713.e6. doi:10.1053/j.gastro.2024.11.023
 31. Eliasson J, Hvistendahl MK, Freund N, Bolognani F, Meyer C, Jeppesen PB. Apraglutide, a novel glucagon-like peptide-2 analog, improves fluid absorption in patients with short bowel syndrome intestinal failure: Findings from a placebo-controlled, randomized phase 2 trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2022;46(4):896-904. doi:10.1002/jpen.2223

PPAR-Agonists Revolution: la nuova era terapeutica nella colangite biliare primitiva non responsiva all'acido ursodesossicolico

Rosa Clavo, Luigi Pisciotta, Costantino Sgamato

Università degli studi di Napoli Federico II UOC Gastroenterologia ed Epatologia

● INTRODUZIONE

La colangite biliare primitiva (CBP) è una malattia epatica cronica, progressiva, di origine autoimmune, che colpisce prevalentemente il sesso femminile tra la quarta e la sesta decade di vita. La patologia è caratterizzata dalla distruzione immuno-mediata dei piccoli dotti biliari intraepatici, con conseguente colestasi e accumulo di acidi biliari citotossici. In assenza di una diagnosi precoce e di un trattamento appropriato, la CBP può evolvere verso la cirrosi epatica con le relative complicanze (1). La diagnosi si basa generalmente sul riscontro di una persistente elevazione degli enzimi colestatici, in particolare della fosfatasi alcalina (ALP) e gamma-glutamyl transferasi (GGT), associata alla presenza di anticorpi anti-mitocondrio (AMA) o di anticorpi anti-nucleo specifici (anti-sp100 o anti-gp210). La presentazione clinica è eterogenea: una quota significativa di pazienti è asintomatica al momento della diagnosi, mentre altri presentano prurito, astenia (fatigue) o sindrome secca.

L'ittero, meno frequente alla diagnosi, si osserva generalmente nelle fasi avanzate della malattia o in caso di duttopenia severa insorta precoce-

mente (2). L'acido ursodesossicolico (UDCA) è un acido biliare naturale, idrosolubile, che, alla posologia di 13-15 mg/kg/die, rappresenta la terapia di prima linea standard nella CBP. Il meccanismo d'azione dell'UDCA è multifattoriale: riduce la citotossicità degli acidi biliari idrofobici, proteggendo gli epatociti e i colangiociti; stimola il flusso biliare ed esercita effetti immunomodulatori e antinfiammatori, contribuendo a rallentare la progressione della malattia e a migliorare i parametri biochimici epatici.

Studi di coorte hanno dimostrato che l'UDCA riduce significativamente il rischio di mortalità e di trapianto epatico, confermandone il ruolo centrale nella gestione iniziale della CBP (3,4). Nonostante una terapia corretta, fino al 40% dei pazienti può presentare una risposta biochimica insufficiente o essere intollerante al farmaco. La mancata risposta è associata alla progressione della malattia e a un aumento del rischio di complicanze epatiche, quali la riduzione della sopravvivenza libera da trapianto e l'incremento dell'incidenza di carcinoma epatocellulare (5,6). Inoltre, l'UDCA non sembra avere un impatto significativo sui sintomi più comuni della CBP, quali prurito e fatigue.

Le variazioni tra diversi stati di risposta biochi-

mica nel tempo suggeriscono l'esistenza di meccanismi patogenetici complessi, verosimilmente influenzati sia dalla progressione del danno dei dotti biliari sia dalla presenza di comorbidità, in particolare quelle metaboliche e la steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) (7).

Le terapie di seconda linea, approvate, off-label o sperimentali, stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante nella gestione della CBP e devono essere considerate in un'ottica proattiva. Sebbene siano generalmente necessari 6-12 mesi di trattamento con UDCA per la valutazione della risposta biochimica, il timing ottimale per l'introduzione delle terapie add-on rimane oggetto di dibattito, ritardi nell'escalation terapeutica possono risultare sfavorevoli, in particolare nei fenotipi più aggressivi. L'introduzione precoce delle terapie di seconda linea è auspicabile in quanto potrebbe contribuire a rallentare la progressione della malattia e a migliorare gli outcome a lungo termine. L'acido obeticolico (OCA) è un derivato semisintetico degli acidi biliari che agisce come agonista selettivo del recettore farnesoide X (FXR), modulando la sintesi e il trasporto degli acidi biliari ed esercitando effetti antinfiammatori e antifibrotici a livello epatico.

Nel 2016, l'OCA ha ricevuto un'approvazione condizionata come farmaco di seconda linea nei pazienti con risposta insufficiente all'UDCA, definita sulla base di criteri biochimici comprendenti la persistente elevazione della ALP ≥ 1.67 volte il limite superiore della norma, la mancata riduzione $\geq 15\%$ rispetto ai valori basali e una bilirubina totale superiore ai limiti della norma dopo 12 mesi di terapia. L'autorizzazione all'immissione in commercio si basava sui risultati del trial POISE, nel quale il 46% dei pazienti trattati con OCA alla posologia di 5-10 mg/die in aggiunta all'UDCA ha raggiunto una risposta biochimica (ALP $< 1,67$ rispetto al limite superiore della norma, riduzione $\geq 15\%$ rispetto al basale e bilirubina totale normale), rispetto al 10% del gruppo placebo (8).

La sua efficacia era stata inizialmente supportata da studi di estensione in aperto (*open-label*), che

avevano evidenziato un miglioramento sostenuto dei parametri biochimici nei pazienti trattati. Tuttavia, nel trial COBALT, uno studio randomizzato di conferma, non è stato dimostrato un effetto significativo sugli endpoint clinici "hard" quali morte, necessità di trapianto o scompenso epatico. Alla luce di questi risultati unitamente ai limiti metodologici dello studio, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha revocato l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco il 28 novembre 2024, determinando un rilevante vuoto terapeutico nella gestione dei pazienti non responsivi alla terapia standard.

L'impiego dell'OCA risultava inoltre limitato dalla comparsa di eventi avversi clinicamente rilevanti, tra cui prurito dose-dipendente, alterazioni del profilo lipidico e rischio di scompenso epatico nei pazienti con cirrosi avanzata (9). In questo contesto, è stata rivolta crescente attenzione agli agonisti del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR), una famiglia di recettori nucleari coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico, della sintesi degli acidi biliari, della risposta infiammatoria e dell'omeostasi energetica. I fibrati, agonisti del sottotipo PPAR-alfa tradizionalmente impiegati come agenti ipolipemizzanti, hanno dimostrato efficacia nella gestione terapeutica della CBP, con effetti favorevoli sia sui parametri biochimici che su alcuni aspetti clinici della malattia.

In particolare, lo studio BEZURSO, un trial randomizzato controllato di fase III, ha dimostrato che l'aggiunta di bezafibrato (400 mg/die) all'UDCA è associata al raggiungimento di una risposta biochimica completa nel 31% dei pazienti, rispetto allo 0% del gruppo placebo, con normalizzazione dell'ALP nel 67% dei casi (10).

Il trattamento con fibrati ha inoltre determinato un miglioramento del prurito, dei sintomi sistemici e dei marcatori non invasivi di fibrosi; tuttavia, non ha mostrato un beneficio significativo sugli endpoint clinici maggiori quali mortalità, necessità di trapianto o scompenso epatico. Il bezafibrato si è dimostrato efficace anche nel controllo del prurito moderato-severo nel trial

FITCH, evidenziando un effetto favorevole su uno dei sintomi che incide più severamente sulla qualità di vita dei pazienti (11).

I nuovi agonisti PPAR di seconda generazione stanno emergendo come opzioni terapeutiche promettenti per i pazienti con CBP non responsivi alle terapie standard. Elafibranor, un agonista duale PPAR- α/δ , è stato valutato nel trial registrativo ELATIVE, in cui ha dimostrato il raggiungimento di una risposta biochimica nel 51% dei pazienti trattati rispetto al 4% nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Inoltre, la normalizzazione della ALP, un parametro associato a una maggiore sopravvivenza libera da trapianto, è stata osservata in una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con Elafibranor rispetto al placebo (15% vs 0%, $p = 0,002$).

Il prurito, sintomo frequente e debilitante nella CBP, valutato con la scala WI-NRS (*Worst Itch Numeric Rating Scale*) non ha mostrato differenze significative tra i gruppi Elafibranor e placebo.

Tuttavia, analisi secondarie hanno evidenziato possibili riduzioni del prurito moderato-severo considerando la sezione "prurito" del questionario PBC-40 e la scala 5-D itch dopo 52 settimane di trattamento, suggerendo un miglioramento della qualità di vita correlata ai sintomi. Elafibranor ha mostrato anche effetti favorevoli sul profilo lipidico: riduzione dei livelli di trigliceridi e VLDL e stabilità dei livelli di LDL e HDL. La tollerabilità dell'Elafibranor è risultata generalmente favorevole, con solo quattro interruzioni per aumento della creatinfosfochinasi e nessun effetto clinicamente significativo sulla funzione renale sebbene debba essere considerato il rischio di rhabdomiolisi nei pazienti con cirrosi *Child-Pugh B* trattati contemporaneamente con atorvastatina senza adeguamento del dosaggio (12).

Sulla base di questi risultati, l'EMA, su parere positivo del comitato tecnico, il 25 luglio 2024, ha concesso l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio per Elafibranor (come compresse da 80 mg) nel trattamento della CBP in adulti con risposta inadeguata all'UDCA oppure in monoterapia nei pazienti intolleranti

all'UDCA. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di Elafibranor nel maggio 2025. Questi risultati hanno ulteriormente rafforzato il ruolo degli agonisti dei PPAR come nuova classe terapeutica nella CBP, aprendo la strada allo sviluppo e alla valutazione clinica di ulteriori molecole della stessa classe. Seladelpar, agonista selettivo PPAR δ , è stato valutato nel trial di fase III RESPONSE in pazienti con CBP non responsivi o intolleranti all'UDCA.

Dopo 12 mesi, il 61,7 % dei pazienti trattati ha raggiunto la risposta biochimica composita, contro il 20 % del gruppo placebo ($P < 0,001$). La normalizzazione dell'ALP si è ottenuta nel 25 % dei pazienti trattati. Nei soggetti con prurito moderato severo, Seladelpar ha determinato una riduzione clinicamente significativa del sintomo ($-3,2$ vs $-1,7$ nel gruppo placebo; $P = 0,005$) e un miglioramento della qualità della vita correlata ai sintomi (13). Il farmaco ha mostrato un profilo di sicurezza eccellente, con eventi avversi gravi rari e comparabili al placebo.

Seladelpar ha ottenuto l'autorizzazione regolatoria europea nel febbraio 2025, in associazione con UDCA nei pazienti con risposta inadeguata o in monoterapia in caso di intolleranza a UDCA mentre è attualmente in valutazione da parte di AIFA per la rimborsabilità in Italia. Per entrambi i farmaci, gli studi di estensione open-label hanno confermato il mantenimento della risposta biochimica (riduzione/normalizzazione di ALP) e miglioramenti dei sintomi come prurito e fatigue. Nel loro insieme, questi dati confermano il ruolo emergente degli agonisti dei PPAR nel ridefinire il panorama terapeutico della CBP, con benefici sostanziali sui parametri biochimici e, sui sintomi più invalidanti.

Ulteriori molecole, quali Saroglitazar e Setanaxib, ampliano ulteriormente le prospettive terapeutiche: Saroglitazar è un agonista duale PPAR- α/γ , già utilizzato per il trattamento della dislipidemia e della steatoepatite non alcolica. In uno studio di fase II in pazienti con CBP, Saroglitazar ha dimostrato riduzioni significative dell'ALP, suggerendo un potenziale ruolo come terapia adiuvante. Setanaxib, un inibitore NADPH

ossidasi (NOX1/4), ha invece mostrato effetti antifibrotici, miglioramento di GGT e riduzione della fatigue in studi preliminari (14,15).

La revoca dell'OCA ha accelerato la transizione verso un approccio terapeutico più personalizzato, basato sulle caratteristiche individuali di risposta, sul profilo sintomatologico e sul rischio di progressione di malattia. Gli agonisti dei PPAR come Elafibranor e Seladelpar rappresentano attualmente le opzioni più promettenti per la terapia di seconda linea, in attesa di conferme sugli outcome clinici rilevanti.

CONCLUSIONE

In conclusione, il trattamento della CBP si colloca oggi in un contesto in rapida evoluzione. Sebbene l'UDCA rimanga il caposaldo della

terapia, una quota significativa di pazienti necessita strategie di seconda linea e trattamenti aggiuntivi. Tra questi, gli agonisti dei PPAR hanno mostrato risultati promettenti in termini di risposta biochimica, miglioramento dei sintomi e un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole.

Gli studi in corso contribuiranno a consolidare approcci terapeutici sempre più personalizzati, volti a migliorare in modo significativo sia gli esiti clinici sia la qualità di vita dei pazienti con CBP. La definizione di strategie ottimali, dei criteri di selezione dei pazienti e delle sequenze di trattamento richiederà studi comparativi e di lungo termine, nel contesto di una medicina sempre più di precisione, in grado di integrare efficacia, sicurezza e controllo dei sintomi più invalidanti.

Bibliografia

- Trivella J, John B V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol. Commun.* 2023;7.
- Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017;67:145-172.
- Harms MH, Buuren HR van, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2019;71:357-365.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130:715-720.
- Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology.* 2015;149:1804-1812.e4.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:871-877.
- Roberts SB, Choi WJ, Worobetz L, et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Reports.* 2024;6:1-10.
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:631-643.
- Kowdley K V., Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *Am. J. Gastroenterol.* 2025;120:390-400.
- Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:2171-2181.
- Vries E de, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021;160:734-743.e6.
- Kowdley K V., Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2024;390:795-805.
- Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2024;390:783-794.
- Vuppalanchi R, Caldwell SH, Pyrsopoulos N, et al. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2022;76:75-85.
- Ivernizzi P, Carbone M, Jones D, et al. Setanaxib, a first-in-class selective NADPH oxidase 1/4 inhibitor for primary biliary cholangitis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Liver Int.* 2023;43:1507-1522.

L'integrazione probiotica nel paziente con Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS)

Loris Riccardo Lopetuso^{1,2}, Giovanni Marasco^{3,4}

¹Centro Malattie Apparato Digerente (CEMAD) - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

²Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Università degli Studi Link, Roma

³IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

INTRODUZIONE

I probiotici sono definiti come microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguata, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite (1).

Questa definizione, oggi condivisa a livello internazionale, richiama due aspetti centrali per la pratica clinica: da un lato, l'effetto non può essere attribuito genericamente a un genere o a una specie, ma deve essere considerato ceppo-specifico; dall'altro, la semplice presenza del microrganismo nel prodotto non garantisce di per sé un beneficio clinico, che richiede invece adeguata vitalità, stabilità e dimostrazione di efficacia (1,2). I requisiti di un probiotico includono infatti sicurezza documentata, capacità di sopravvivere al pH gastrico e ai sali biliari, possibile adesione, anche transitoria, alla mucosa intestinale e interazione funzionale con l'ecosistema enterico (2).

I meccanismi attraverso cui i probiotici possono espletare la loro funzione a livello della barriera gastrointestinale sono molteplici e comprendono la competizione con i patogeni per nutrienti e siti di legame, la produzione di sostanze antimicrobiche, il rafforzamento della barriera epiteliale mediante aumento della

produzione di muco e modulazione delle *tight junctions*, nonché effetti immunomodulanti e metabolici (2). A ciò si aggiunge, per alcuni ceppi, la capacità di influenzare la produzione di neurotrasmettitori e quindi di interferire con l'asse intestino-cervello, elemento di particolare interesse nei disturbi dell'interazione intestino-cervello (2).

I principali generi impiegati a fini probiotici sono *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, cui si associano in specifici contesti *Saccharomyces boulardii* e *Clostridium butyricum*. La dose efficace è variabile, ma le linee guida internazionali sottolineano la necessità di attenersi alle evidenze disponibili per il singolo prodotto (3,4).

L'IBS (*Irritable Bowel Syndrome*) rappresenta uno dei campi nei quali i probiotici hanno suscitato maggiore interesse, in ragione della fisiopatologia complessa e multifattoriale della malattia. Dolore addominale, gonfiore, distensione, alterazioni dell'alvo e riduzione della qualità di vita si associano infatti a modificazioni del microbiota, alterata permeabilità intestinale, attivazione immunitaria di basso grado e disregolazione dell'asse intestino-cervello. In questo scenario, l'uso dei probiotici appare avere un fortissimo razionale, ma l'interpreta-

zione delle evidenze richiede rigore, poiché gli studi differiscono per ceppi utilizzati, dosaggi, durata del trattamento, popolazione arruolata e endpoint clinici (5,6).

● ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'IBS

Negli ultimi anni, numerose evidenze hanno rafforzato il ruolo della disbiosi intestinale nella fisiopatologia dell'IBS. Sebbene non esista una singola "firma microbica" universalmente riconosciuta, diversi studi hanno documentato una riduzione della diversità batterica e alterazioni qualitative della composizione del microbiota nei pazienti affetti da IBS (7,8).

In particolare, sono state osservate una riduzione di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e un aumento relativo di *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Ruminococcus* e *Bacteroides*, con incremento del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* (7,8). Tali modificazioni appaiono associate a una compromissione della funzione di barriera intestinale, a un'attivazione immunitaria mucosale di basso grado e a modificazioni della sensibilità viscerale e della motilità enterica.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda la riduzione di batteri produttori di butirrato, come *Faecalibacterium prausnitzii*, dotati di proprietà antinfiammatorie e coinvolti nel mantenimento dell'integrità epiteliale intestinale (7). Parallelamente, l'aumento di specie potenzialmente proinfiammatorie può favorire la produzione di metaboliti e mediatori capaci di alterare la permeabilità intestinale e attivare vie neuro-immuni implicate nell'asse intestino-cervello.

La disbiosi potrebbe inoltre contribuire alla generazione di gas intestinali, alla distensione luminale e alla modulazione della sensibilità viscerale, elementi strettamente correlati a sintomi quali dolore addominale, gonfiore e alterazioni dell'alvo (7).

L'interesse verso il microbiota nell'IBS deriva anche dall'osservazione che eventi in grado di alterarne l'equilibrio, come gastroenteriti acute o terapia antibiotica sistemica, aumentano il rischio di sviluppo di IBS post-infettiva (7).

Inoltre, approcci terapeutici mirati alla modulazione del microbiota, inclusi dieta, probiotici, rifaximina e trapianto di microbiota fecale, hanno mostrato effetti favorevoli in sottogruppi di pazienti, rafforzando ulteriormente il razionale fisiopatologico del coinvolgimento microbico nell'IBS (7).

● L'INTEGRAZIONE PROBIOTICA NELL'IBS

Le metanalisi e network metanalisi presenti in letteratura suggeriscono che i benefici più consistenti riguardano soprattutto i sintomi globali, il gonfiore, la flatulenza, il dolore addominale e, in diversi studi, la qualità di vita (5-7).

Tuttavia, l'eterogeneità resta elevata e impedisce generalizzazioni semplicistiche. In particolare, il confronto tra formulazioni monoceppo e multiceppo evidenzia che le seconde possono offrire un razionale teorico più ampio, ma anche una maggiore difficoltà interpretativa, per il possibile antagonismo tra microrganismi e per l'impossibilità di attribuire con precisione l'effetto osservato a un singolo ceppo (5-7).

Per questo motivo, le linee guida raccomandano una scelta razionale dei probiotici sulla base delle evidenze cliniche disponibili e un periodo di prova definito, generalmente di almeno 4 settimane, estendibile fino a 12 settimane in caso di beneficio, con sospensione in assenza di risposta clinicamente apprezzabile (3,9-11).

Tra i ceppi di maggiore interesse nell'IBS, i Bifidobatteri hanno assunto un ruolo di primo piano. Si tratta di microrganismi Gram-positivi, anaerobi, specializzati nell'utilizzo di oligosaccaridi e dotati di un metabolismo peculiare, il *bifid shunt*, che porta principalmente alla produzione di acidi grassi a catena corta, tra cui acetato e lattato. Queste caratteristiche sono rilevanti poiché favoriscono meccanismi di

cross-feeding con batteri butirrato-produttori, con potenziali effetti benefici sul trofismo mucosale, sul pH colico, sulla barriera intestinale e sull'infiammazione di basso grado.

Nel contesto dell'IBS, i Bifidobatteri appaiono particolarmente interessanti nei pazienti con sintomi globali importanti, distensione, dolore addominale e impatto significativo sulla qualità di vita (5-7).

● **BIFIDOBACTERIUM LONGUM SUBSP. LONGUM 35624®**

All'interno di questo gruppo, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624® è il ceppo che presenta il profilo di evidenze tra i più coerenti e di interesse scientifico.

La sua caratterizzazione genomica ha identificato un cluster specifico, *eps*₆₂₄, coinvolto nella sintesi di un esopolisaccaride (Figura 1) che risulta verosimilmente implicato nella capacità di interazione con la barriera intestinale e nella modulazione immunitaria.

Dati sperimentali indicano inoltre che il ceppo supera l'ambiente gastrico, si ritrova nelle

feci durante il trattamento e mostra capacità di adesione alla mucosa del colon, suggerendo una colonizzazione almeno transitoria.

Dati di ricerca traslazionale hanno mostrato che *B. longum* 35624® può determinare una **rimodulazione del profilo microbico e metabolico dei soggetti con IBS verso configurazioni più simili a quelle dei controlli sani** (12,13).

Le evidenze cliniche sono particolarmente rilevanti. Sulla base di alcuni studi randomizzati condotti in pazienti con IBS, il ceppo ha mostrato un chiaro **effetto dose-dipendente**, con **beneficio significativo su dolore addominale, gonfiore, punteggio sintomatologico cumulativo e soddisfazione delle abitudini intestinali** (13), con **miglioramento della qualità di vita e normalizzazione di alcuni profili citochinici** (14).

Questi dati supportano il concetto che l'efficacia nell'IBS sia strettamente ceppo-specifica e non trasferibile automaticamente ad altri probiotici, anche della stessa famiglia tassonomica.

Le osservazioni più recenti estendono tali risultati alla pratica clinica quotidiana. Studi multicentrici osservazionali e di *real-life* hanno mostrato che cicli di 30 giorni fino a 8 settimane

Rappresentazione grafica di: A) uno strato di polisaccaride extracellulare (EPS) visibile mediante microscopia elettronica di *B. longum* 35624® e B) EPS isolato e purificato

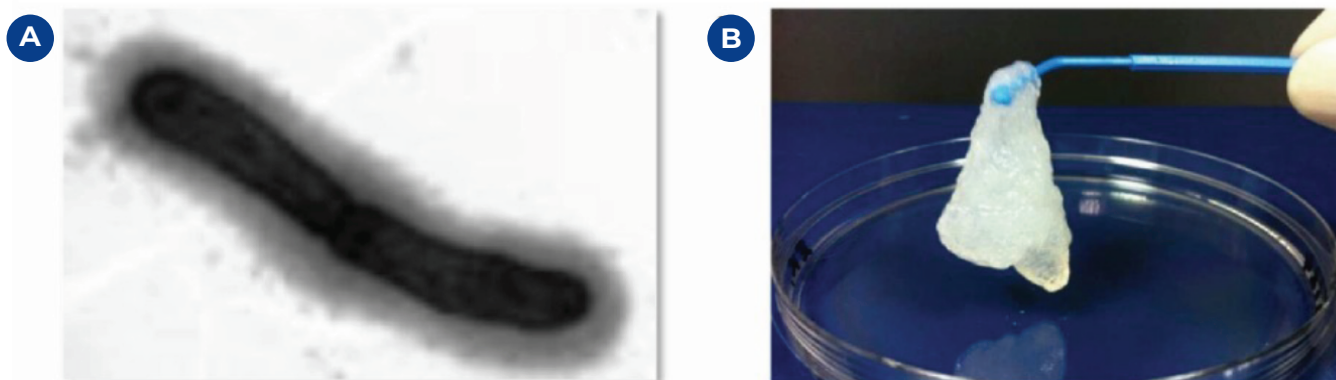
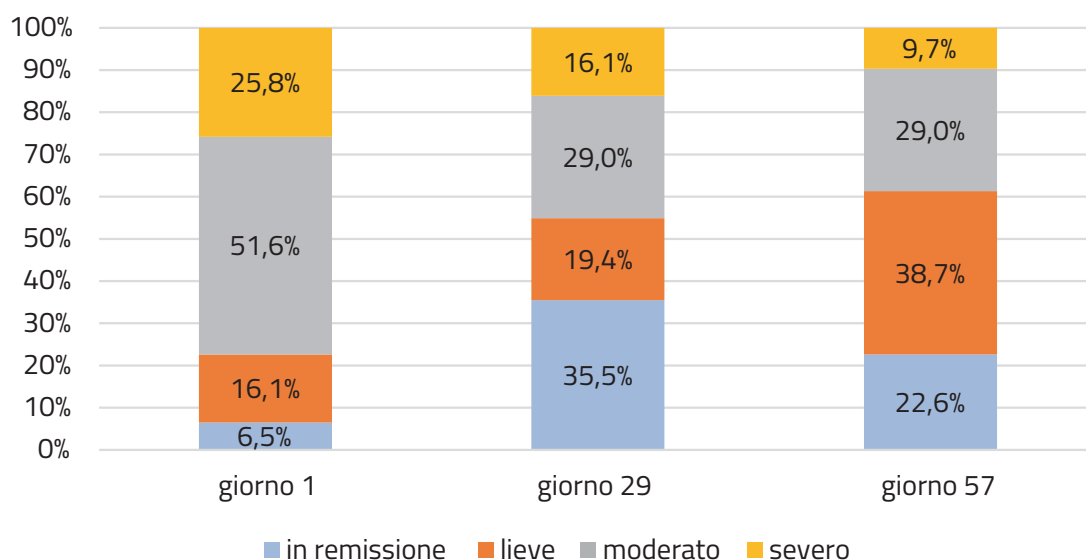


Figura 1

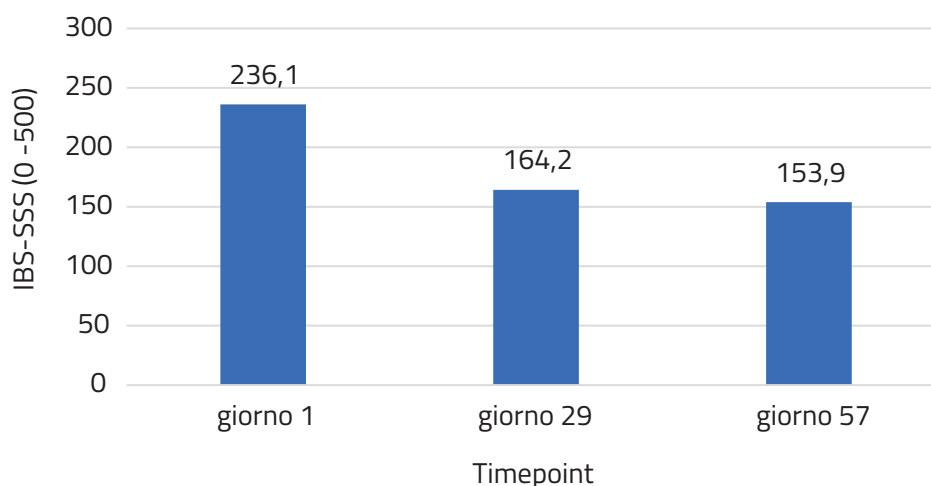
Modificata da ref. (12)

Grafici a barre che mostrano A) la valutazione della severità dell'IBS secondo l'IBS Symptom Severity Scale (IBS-SSS) in tre timepoint (n =31) e B) i punteggi medi dell'IBS-SSS nei tre timepoint

A



B



Note: Punteggio IBS-SSS 0-75, in remissione; 75-174, IBS lieve; 175-299, IBS moderata; >300, IBS severa

Modificata da ref. (15)

Figura 2

con *B. longum* 35624®, generalmente alla dose di 10⁹ UFC/die, si associano a **riduzione della severità dell'IBS, del dolore addominale, della distensione, dell'interferenza dei sintomi**

sulla vita quotidiana e a un miglioramento della qualità di vita (Figura 2) (15,16), con l'efficacia che tende ad aumentare con la prosecuzione del trattamento fino a 12 settimane (16).

Dati ulteriori, anche in età pediatrica, indicano che il beneficio può essere mantenuto e risultare clinicamente rilevante in un'ampia quota di pazienti (16).

CONCLUSIONI

Nel complesso, l'insieme delle evidenze disponibili suggerisce che i probiotici possano rappresentare uno strumento utile nella gestione dell'IBS, purché utilizzati con approccio selettivo,

critico e basato sul ceppo. In tale prospettiva, *B. longum* 35624® costituisce uno dei candidati meglio studiati, grazie a un razionale biologico plausibile, a dati di caratterizzazione robusti e a una documentazione clinica che segnala effetti favorevoli sui sintomi cardine dell'IBS e sulla qualità di vita.

La corretta selezione del paziente, la definizione di obiettivi realistici e una durata di trattamento adeguata restano passaggi fondamentali per tradurre l'evidenza in beneficio clinico.

Bibliografia

1. Hill, C., et al., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. 11(8): p. 506-14.
2. Latif, A., et al., Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol*, 2023. 14: p. 1216674.
3. Guarner, F., et al., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*, 2024. 58(6): p. 533-553.
4. Sarita, B., et al., A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Front Microbiol*, 2024. 15: p. 1487641.
5. Goodoory, V.C., et al., Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2023. 165(5): p. 1206-1218.
6. McFarland, L.V., T. Karakan, and A. Karatas, Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2021. 41: p. 101154.
7. Marasco, G., et al., Microbiota modulation in disorders of gut-brain interaction. *Dig Liver Dis*, 2024. 56(12): p. 1971-1979.
8. Pittayanon, R., et al., Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology*, 2019. 157(1): p. 97-108.
9. Di Nardo, G., et al., Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Ital J Pediatr*, 2024. 50(1): p. 51.
10. Savarino, E., et al., Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*, 2022. 10(6): p. 556-584.
11. Barbara, G., et al., Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*, 2023. 55(2): p. 187-207.
12. Altmann, F., et al., Genome Analysis and Characterisation of the Exopolysaccharide Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624. *PLoS One*, 2016. 11(9): p. e0162983.
13. Charbonneau, D., R.D. Gibb, and E.M. Quigley, Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*, 2013. 4(3): p. 201-11.
14. O'Mahony, L., et al., Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 2005. 128(3): p. 541-51.
15. Lenoir M, Wienke J, Fardao-Beyler F, Roese N. An 8-Week Course of *Bifidobacterium longum* 35624® Is Associated with a Reduction in the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Feb;17(1):315-327.
16. Andreev, D.N.B., et al., Effectiveness of *bifidobacterium longum* 35624 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Microbial Health Disease*, 2024.

Intestino irritabile e alimentazione: come il cibo può fare la differenza

Luigi Colecchia, Giovanni Marasco

Università di Bologna

La sindrome dell'intestino irritabile, conosciuta anche come IBS, è una condizione molto comune che interessa l'apparato digerente e che può incidere profondamente sulla vita quotidiana. Chi ne soffre convive spesso con dolore addominale, gonfiore e alterazioni dell'intestino, come diarrea o stipsi, che tendono a presentarsi in modo ricorrente. Non si tratta di una malattia pericolosa, ma è capace di compromettere il benessere fisico e psicologico, rendendo difficili anche le attività più semplici.

Uno degli aspetti più complessi dell'IBS è che non esiste una soluzione valida per tutti. I sintomi variano da persona a persona, così come le cause che li determinano. Proprio per questo motivo, negli ultimi anni si è compreso quanto l'alimentazione giochi un ruolo centrale nella gestione della patologia.

Molti pazienti raccontano di notare un peggioramento dei disturbi dopo aver mangiato determinati alimenti. Questo accade perché l'intestino, in queste persone, è più sensibile e reagisce in modo amplificato a stimoli che normalmente non causerebbero problemi. A ciò si aggiungono altri fattori, come il microbiota intestinale, cioè l'insieme dei batteri che vivono nel nostro intestino, le alterazioni della motilità intestinale e persino lo stress. Tutti questi elementi contribuiscono a rendere il rapporto tra cibo e sintomi estremamente personale.

Per questo motivo, il primo approccio non è quasi mai una dieta drastica, ma un insieme di accorgimenti semplici e sostenibili nel tempo.

Mangiare con regolarità, evitare pasti troppo abbondanti o ricchi di grassi, ridurre il consumo di alcol e caffeina e mantenere una buona idratazione rappresentano spesso un punto di partenza efficace. Anche la scelta delle fibre è importante, perché alcune possono essere meglio tollerate di altre. Queste indicazioni, pur essendo semplici, riescono già a migliorare i sintomi in una parte significativa dei pazienti e costituiscono una base solida su cui costruire interventi più mirati.

Quando questi accorgimenti non sono sufficienti, si può ricorrere a strategie più strutturate. Tra queste, la dieta low-FODMAP è sicuramente la più conosciuta e studiata. Si tratta di un regime alimentare che riduce l'assunzione di alcuni zuccheri fermentabili, responsabili della produzione di gas e dell'accumulo di liquidi nell'intestino. Questo processo può causare gonfiore, dolore e alterazioni dell'alvo, soprattutto nelle persone più sensibili.

La particolarità di questa dieta è che non si limita a eliminare determinati alimenti, ma segue un percorso preciso. In una prima fase si riducono drasticamente i cibi problematici, poi si procede con una reintroduzione graduale per individuare quali sono i veri responsabili dei sintomi e, infine, si costruisce un'alimentazione personalizzata. Nonostante l'efficacia dimostrata in molti studi, la dieta low-FODMAP non è priva di limiti: può risultare complessa da seguire, richiede attenzione e, se non gestita correttamente, può portare a squilibri nutrizionali.

Un altro approccio spesso adottato è l'eliminazione del glutine. Molti pazienti, anche in assenza di celiachia, riferiscono di stare meglio evitando pane, pasta e altri prodotti che lo contengono. Tuttavia, le evidenze scientifiche non sono del tutto concordi. In alcuni casi il miglioramento potrebbe non dipendere dal glutine in sé, ma da altri componenti del grano, come alcune sostanze fermentabili. Inoltre, seguire una dieta senza glutine può essere impegnativo, sia dal punto di vista economico sia per il rischio di carenze nutrizionali se non ben bilanciata.

Accanto a queste diete più restrittive, si sta facendo strada un approccio più equilibrato, ispirato alla dieta mediterranea. Questo modello alimentare, basato su frutta, verdura, cereali, legumi, pesce e olio d'oliva, è noto per i suoi effetti benefici sulla salute generale. Alcuni studi suggeriscono che possa aiutare anche chi soffre di intestino irritabile, migliorando non solo i sintomi gastrointestinali ma anche il benessere psicologico. Tuttavia, non tutti i pazienti reagiscono allo stesso modo, perché alcuni alimenti tipici di questa dieta possono risultare difficili da tollerare. Per questo motivo, anche in questo caso è fondamentale adattare il modello alle esigenze individuali.

Negli ultimi anni sono state proposte anche strategie più innovative, come la dieta povera di amidi e saccarosio. Questa si basa sull'idea che

alcune persone con IBS abbiano una ridotta capacità di digerire certi zuccheri, che finiscono per fermentare nell'intestino causando sintomi. I risultati preliminari sono incoraggianti e mostrano miglioramenti significativi, ma si tratta ancora di un campo di ricerca in evoluzione e non ancora consolidato nella pratica clinica.

Un aspetto fondamentale da non sottovalutare è il rischio legato a diete troppo rigide. Eliminare numerosi alimenti può sembrare una soluzione immediata, ma nel lungo periodo può portare a carenze nutrizionali e a un rapporto difficile con il cibo. In alcuni casi, la paura di stare male porta a evitare sempre più alimenti, con conseguenze anche sul piano psicologico. È quindi essenziale trovare un equilibrio che permetta di controllare i sintomi senza compromettere la varietà e la qualità dell'alimentazione.

In definitiva, l'alimentazione rappresenta uno degli strumenti più efficaci per gestire la sindrome dell'intestino irritabile, ma richiede un approccio personalizzato. Non esiste una dieta universale: ciò che funziona per una persona potrebbe non essere adatto a un'altra. Imparare a conoscere il proprio corpo, individuare i cibi che scatenano i sintomi e costruire un regime alimentare sostenibile nel tempo è la strada migliore per migliorare la qualità della vita e ritrovare un equilibrio duraturo.

Bibliografia

- Colecchia L, Marasco G, Meacci D, Cremon C, Pivetti A, Manni G, Gobbato A, Xhuveli M, Di Biase AR, Colecchia A, Barbara G. Nutritional Management of Irritable

Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2026 Feb 22;18(4):699. doi: 10.3390/nu18040699.

