



test

# HEALTHY GUT

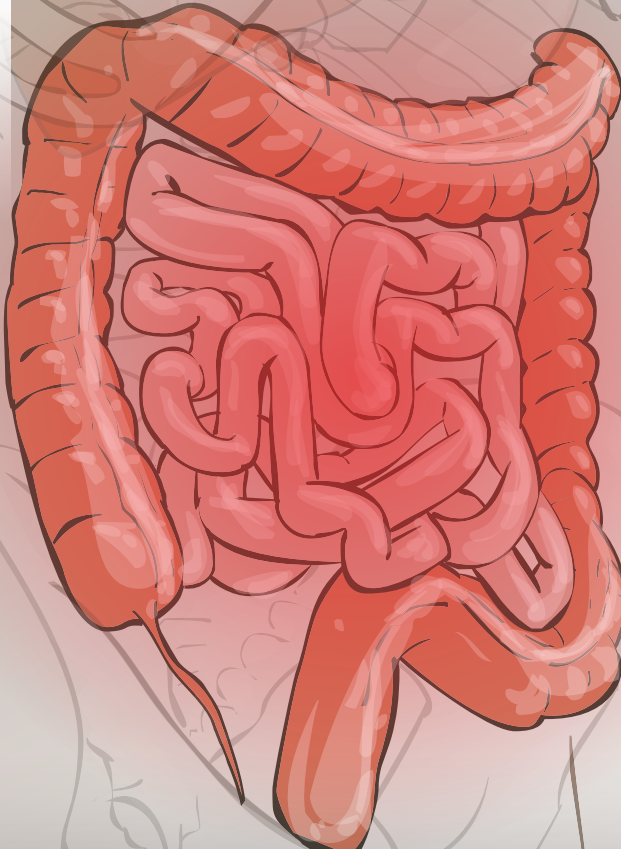
ANALISI DI ZONULINA SIERICA

NOME

Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO

Facsimile Referto



LABORATORIO CERTIFICATO  
IN QUALITÀ ISO 9001:2008

Diagnostica Spire s.r.l. - Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia  
tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377 - [www.diagnosticaspire.it](http://www.diagnosticaspire.it) - [info@diagnosticaspire.it](mailto:info@diagnosticaspire.it)

## I N D I C E

Il test - come, perchè e a chi è consigliato

---

Interpretazione dei risultati pag. 3

---

La ripetizione del test

---

Risultati pag. 4

---

Come gestire i risultati del test pagg. 5 - 7

---

Approfondimenti pagg. 9 - 12

---

La barriera intestinale pag. 10

---

La zonulina pag. 11 - 12

---

Bibliografia pagg. 13

---

## IL TEST - COME, PERCHÈ E A CHI È CONSIGLIATO

La ZONULINA è un indice importante della maggiore o minore permeabilità nello strato epiteliale dell'intestino tenue.

L'analisi della zonulina si effettua con un semplice **prelievo capillare** e viene eseguito mediante metodica E.L.I.S.A. I **sintomi più comuni** di eccessiva permeabilità intestinale sono spesso di natura gastrointestinale come gonfiore addominale, crampi, stitichezza cronica e diarrea, ma anche dolori articolari, eruzioni cutanee, mal di testa, difficoltà alla concentrazione e disturbi del sonno, mancanza di energia, allergie e intolleranze alimentari.

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI ZONULINA

0 ng/ml	1 ng/ml	6 ng/ml	10 ng/ml	20 ng/ml
1 ng/ml VALORI MOLTO BASSI	1 e 6 ng/ml VALORI CONSIDERATI OTTIMALI	6 e 10 ng/ml VALORI BORDERLINE	10 a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI ELEVATI	>20 ng/ml VALORI CONSIDERATI MOLTO ELEVATI

### VALORI INFERIORI A 1 ng/ml VALORI MOLTO BASSI

Possono identificare la variante genetica HP 1-1 in cui non vi è l'espressione di zonulina. Se ci sono problemi intestinali non sono imputabili alla presenza di zonulina.

### VALORI COMPRESI tra 1 e 6 ng/ml VALORI CONSIDERATI OTTIMALI

Se ci sono problemi intestinali, non sono sufficienti o non sono ancora rilevanti per determinare un effetto sulla permeabilità intestinale.

### VALORI COMPRESI TRA 6 e 10 ng/ml VALORI BORDERLINE

La permeabilità intestinale inizia ad essere compromessa, la condizione è ancora primitiva e può essere asintomatica.

### VALORI COMPRESI tra 10 a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI ELEVATI

La permeabilità intestinale è compromessa e la condizione è in fase acuta o cronica. In questo intervallo si possono trovare individui con disturbi infiammatori o autoimmuni.

### VALORI SUPERIORI a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI MOLTO ELEVATI

Una piccola percentuale di individui mostra livelli di zonulina superiori a 20 ng/ml, si tratta di una condizione associabile a disturbi acuti.

L'intervallo di riferimento per l'analisi della zonulina su tamponi di sangue da autoprelievo capillare va da 1 a 20 ng/ml: questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per la zonulina. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

## LA RIPETIZIONE DEL TEST

Dopo aver eseguito il test, in caso di uno o più risultati positivi, si consiglia la ripetizione dopo 90 giorni, periodo nel quale il paziente avrà potuto rivolgersi a un medico o in generale ad uno specialista del settore, che possa aver prescritto una terapia o programmato un piano nutrizionale destinato a migliorare le condizioni fisiologiche e metaboliche del paziente stesso.

Si ricordi che questo test ed i relativi risultati non sono una diagnosi fine a se stessa, bensì uno strumento che deve essere messo nelle mani di medici e professionisti del settore, al fine di utilizzarli anche in combinazione con altri eventuali esami clinici/diagnostici, con lo scopo di elaborare un solido piano di trattamenti che portino alla soluzione dei disturbi del paziente in esame.

## RISULTATI

ZONULINA

VALORE RILEVATO: 16 ng/ml



I risultati devono necessariamente essere valutati dal medico o professionista del settore. L'utilizzo di tali risultati, al fine di formulare una corretta valutazione, deve essere inserito in un contesto medico che consideri in modo più ampio lo stato di salute del paziente, le sue abitudini alimentari e l'eventuale percorso terapeutico in atto.

### RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

**SPIRE**

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

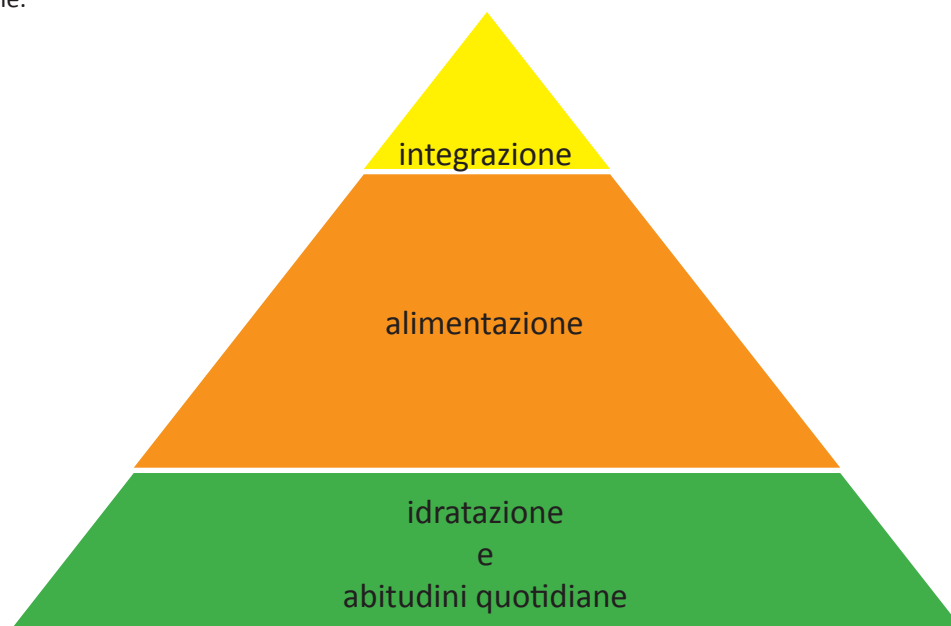
Dott.ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074650

## COME GESTIRE I RISULTATI DEL TEST

**I parametri analizzati nel test sono utili per delineare un percorso che ha come obiettivo ripristinare l'integrità e la funzionalità dell'intestino.**

Occorre combinare vari fattori senza dimenticare la forte alleanza terapeutica tra professionista e paziente. Il primo fattore su cui intervenire sono le abitudini quotidiane fra cui la principale è sicuramente l'alimentazione. A seconda della situazione e della necessità, l'alimentazione può essere sostenuta e rafforzata da un'ideale integrazione.



I consigli alimentari e di integrazione si basano sui risultati analitici emersi dal presente test, non viene valutato lo stato di salute del paziente e/o eventuali condizioni patologiche in essere.

Per questo motivo occorre sottolineare che i consigli alimentari non rappresentano in alcun modo una dieta o un piano alimentare, si tratta solo ed esclusivamente di consigli e non di indicazioni terapeutiche. E' opportuno, quindi, di rivolgersi ad uno specialista per inserire i suddetti consigli nel personale percorso clinico.

**A maggior ragione, nel caso in cui dai risultati emerga una condizione particolarmente compromessa, si consiglia di rivolgersi ad uno specialista per evitare eccessive restrizioni alimentari e per mantenere una dieta equilibrata e corretta.**

## IN CASO DI VALORI ELEVATI DI ZONULINA

(indice di aumentata permeabilità intestinale)

E' importante accertare una concomitante situazione riconducibile a: celiachia, problematiche autoimmuni, sindrome dell'intestino irritabile o sindrome metabolica.



### Alimentazione

Durante la fase di recupero è consigliabile **ridurre gli alimenti che sostengono una condizione infiammatoria**, cioè quegli alimenti che, per le loro caratteristiche, tendono a peggiorare lo stato d'infiammazione.

E' importante, quindi, porre attenzione, ad esempio, a:

- alimenti contenenti glutine
  - alimenti contenenti proteine del latte, in particolare caseina
  - prodotti alimentari industriali molto elaborati che contengono, oltre a grassi saturi e colesterolo, anche additivi, coloranti, dolcificanti ed esaltatori di sapidità, ad esempio:
  - prodotti da forno e dolci industriali (merende, brioches,...)
    - » snack e patatine fritte
    - » dolciumi e gomme da masticare
    - » dadi
    - » zuppe pronte
    - » sughi confezionati
  - carni lavorate: salumi, wurstel,...
  - alimenti fritti e/o impanati
  - alimenti piccanti
- Si consiglia anche di
- limitare l'assunzione di alcolici
  - limitare l'assunzione di sostanze nervine, come tè, caffè, cacao, ma anche bevande a base di cola, guaranà e matè.

**In presenza di valori alterati di zonulina associati a condizioni di disbiosi (positività a indacano e/o scatolo)** è utile evitare anche

- legumi
- prodotti a base di soia
- solanacee (come patate, pomodori e melanzane).

Parallelamente si può cercare di **arricchire l'alimentazione quotidiana con tutti quei cibi che hanno una spiccata azione antinfiammatoria**, cercando di prediligere alimenti biologici, a km0 e ponendo attenzione alle modalità di lavorazione.

In generale si possono citare:

- frutta e verdure fresche ad elevato contenuto di vitamine antiossidanti A, C ed E
- verdure fermentate (crauti, tempeh, miso,...)
- cereali (meglio in chicco) con un basso contenuto di glutine o privi di glutine (ad esempio riso, miglio o pseudocereali come grano saraceno, quinoa e amaranto)
- pesce pescato, in particolare pesce azzurro (alici, sardine, aringhe, sgombro, salmone fresco, merluzzo, cozze, calamari, polpi,...) ricco di omega-3 (occorre prediligere una cottura a vapore o, comunque, una cottura che preservi il contenuto di acidi grassi omega-3 sensibili alle alte temperature)
- semi oleaginosi, come mandorle, noci, nocciole, anacardi, pinoli, semi di sesamo, girasole, zucca o chia.



## Integrazione

E' fondamentale sottolineare che la scelta degli integratori è a discrezione dello specialista. Gli integratori possono avere importanti effetti sul metabolismo e possono interferire con l'azione dei farmaci. Per questo, sulla base delle condizioni di salute e delle eventuali patologie in atto, lo specialista può valutare fra:

- integratori che aiutano a stabilizzare le giunzioni epiteliali migliorando la funzionalità dell'effetto barriera, come:
  - l-glutamina (migliora il metabolismo energetico della mucosa gastro-intestinale, stimolandone la rigenerazione)
  - quercetina
  - liquerizia deglicirrinizzata
  - aloe
- integratori che svolgono primariamente un'azione antiossidante, come
  - vitamina B2
  - glicina (favorisce anche la riepitelizzazione della mucosa)
- integratori che coadiuvano il sistema immunitario come
  - zinco (che interviene anche nella prevenzione dei fenomeni infiammatori)
  - curcuma (che ha anche azione antiossidante e antinfiammatoria)
- integratori di omega-3, utili sia per ripristinare la corretta fluidità delle membrane della mucosa che per svolgere una spiccata azione anti-infiammatoria

## REGOLE GENERALI





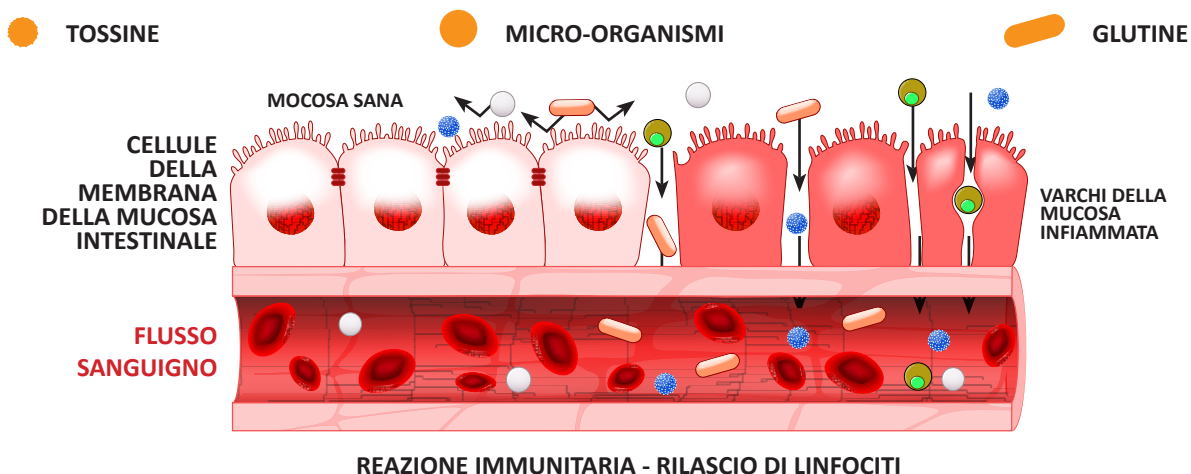
# APPROFONDIMENTI

## LA BARRIERA INTESTINALE

L'apparato gastrointestinale è l'habitat umano maggiormente esposto all'ambiente esterno: ogni giorno migliaia di microrganismi e composti derivati dalla digestione entrano in contatto con esso.

Questa condizione richiede un complesso sistema di difesa in grado di regolare l'assorbimento dei nutrienti, impedendo contemporaneamente il passaggio degli agenti patogeni nei tessuti sottostanti. Questa funzione è svolta dalla barriera intestinale che è in grado di discriminare tra i microrganismi commensali e quelli patogeni, organizzando la tolleranza immunologica verso i commensali e la risposta immune verso i patogeni.

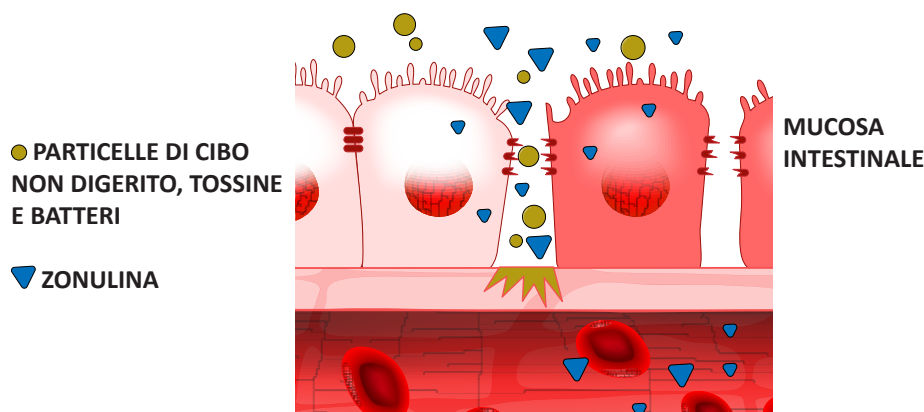
Gli enterociti (ovvero le cellule che formano l'epitelio intestinale) agiscono come una barriera fisica e per far questo sono connessi da particolari strutture di legame fra le cellule stesse chiamate giunzioni serrate.



## LA ZONULINA

La zonulina è una proteina prodotta dalle cellule intestinali in grado di modulare in modo reversibile le giunzioni fra queste cellule, provocando maggiore o minore permeabilità nello strato epiteliale dell'intestino tenue.

In particolare, la zonulina controlla la dimensione degli spazi tra le cellule intestinali e regola il passaggio di sostanze nutritive, acqua e cellule dentro e fuori l'intestino.



LA ZONULINA È LA PROTEINA CHE "APRE E CHIUDE" LE GIUNZIONI OCCLUDENTI, QUANDO SI RILEVA UN ECCESSO DI ZONULINA SIGNIFICA CHE VI È MAGGIORE PERMEABILITÀ DEL TRATTO GASTRO INTESTINALE.

La modulazione della permeabilità intestinale, inclusa l'attivazione della via della zonulina, fa parte del meccanismo fisiologico per mantenere l'omeostasi della mucosa, cioè la corretta funzionalità della mucosa, e pertanto non si traduce sempre in esiti patologici clinici. Ci sono, tuttavia, prove crescenti che dimostrano che un insieme di elementi fortemente interconnessi fra loro (permeabilità intestinale, sistema immunitario e microbiota intestinale, insieme alla predisposizione genetica e all'esposizione a fattori ambientali) creino terreno fertile per lo sviluppo delle malattie infiammatorie croniche. **In particolare vi sono varie evidenze di quanto composizione e funzionalità del microbiota intestinale possano influenzare la permeabilità e viceversa.**

Tra i numerosi potenziali stimoli che a livello intestinale possono indurre il rilascio di zonulina vi è anche il **glutine**. La gliadina, infatti, innesca il rilascio di zonulina attraverso un recettore con conseguente aumento della permeabilità intestinale, suggerendo che il glutine venga interpretato come un potenziale componente dannoso di un microrganismo. I risultati di un numero sempre crescente di studi suggeriscono che la produzione di zonulina possa costituire un meccanismo di difesa, insieme alla risposta immunitaria, per contrastare i cambiamenti del microbiota, in particolare la colonizzazione batterica dell'intestino tenue o i cambiamenti nella sua composizione (disbiosi) o entrambi.

La disregolazione della zonulina potrebbe determinare una minor efficienza della barriera intestinale, aumentandone la permeabilità con conseguente passaggio di molecole coinvolte nella patogenesi di diverse malattie immunopatologiche come allergie alimentari, malattie autoimmuni e malattie infiammatorie intestinali.

Alti valori di zonulina sono stati associati alla "sindrome dell'intestino permeabile" e a diverse condizioni patologiche come disbiosi intestinale, celiachia, intolleranza al glutine non celiaca, sindrome del colon irritabile, obesità, iperlipidemia, insulino-resistenza, diabete di tipo I, malattie neurodegenerative, sclerosi multipla, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

Riassumendo, quindi, si può sostenere che la zonulina è una proteina che interviene sulle giunzioni occludenti: un eccesso di zonulina è indice di un'aumentata permeabilità intestinale.



I livelli di zonulina sono controllati dal gene dell'aptoglobina (HP) nel cromosoma 16. Esistono tre varianti genetiche: il genotipo HP 1-1 (zero copie del gene), HP 2-2 (due copie) e HP 1-2 (una copia). Poiché la zonulina è il precursore dell'aptoglobina-2, solo gli individui che portano il polimero eterozigote HP 1-2 o omozigote HP 2-2 sono produttori di zonulina. Con la variante HP1-1 i livelli di zonulina rimangono estremamente bassi, praticamente nulli, anche quando ci sono evidenze di malattie autoimmuni o infiammatorie.



La zonulina gioca anche un ruolo importante nei cambiamenti di permeabilità nel cervello, lavorando come modulatore alla barriera emato-encefalica. I sintomi che ne derivano possono includere ansia, depressione, difficoltà a concentrarsi e disturbi emotivi.



Come precursore dell'aptoglobina-2, la zonulina appartiene alla famiglia delle aptoglobine, cosiddette "proteine della fase acuta", la cui presenza nel sangue varia quando è in corso un processo infiammatorio. Hanno, infatti, un ruolo importante nello smaltimento dell'emoglobina (con cui formano un complesso stabile) per prevenire danni ossidativi.



Dagli studi relativi ai processi di invecchiamento nell'uomo è emerso che la concentrazione sierica di zonulina è più alta negli anziani ed è associata a maggiori concentrazioni di citochine pro-infiammatorie, inoltre risulta negativamente correlata con la forza muscolare scheletrica e l'attività fisica abituale.

#### Quali sono le possibili cause dell'alterazione della permeabilità intestinale?

Sono varie e numerose le cause che possono influire sulla corretta permeabilità intestinale e, considerando la stretta connessione, le stesse situazioni possono ritrovarsi citate fra i fattori che minano l'equilibrio della flora microbica intestinale.

I due principali fattori scatenanti l'aumento della zonulina sono il glutine ed i batteri del piccolo intestino, ma sicuramente non bisogna trascurare abitudini di vita errate (alimentazione sbilanciata, consumo di alcol, stress), utilizzo di farmaci come FANS e antibiotici, chemio e radioterapici, infezioni e infiammazione sistemica.

## BIBLIOGRAFIA

Barbaro MR, Cremon C, Caio G, et al.: Il ruolo della zonulina nella sensibilità al glutine non celiaca e nella sindrome dell'intestino irritabile. *United Euro Gastroenterol J.* 2015; 3: A87

Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, et al.: I biomarcatori della funzione di barriera intestinale nella sclerosi multipla sono associati all'attività della malattia. *Mult scler.* 2019; 1352458519863133

Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, et al.: Livelli sierici Di Zonulina E Endotossina In Eccezionale Longevità Contro Precoce Infarto Miocardico. *Invecchiamento Dis.* 2018; 9 (2): 317–321

Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al.: Disbiosi e upregolazione della zonulina alterano le barriere epiteliali e vascolari intestinali nei pazienti con spondilite anchilosante. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (6): 1123–32

Clemente MG, De Virgili S, Kang JS, et al.: Primi effetti della gliadina sulla segnalazione intracellulare di enterociti coinvolti nella funzione di barriera intestinale. *Intestino.* 2003; 52 (2): 218–23

Drago S, El Asmar R, Di Piero M, et al.: Gliadina, zonulina e permeabilità intestinale: effetti sulla mucosa intestinale celiaca e non celiaca e sulle linee cellulari intestinali. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41 (4): 408–19

El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al.: La secrezione di zonulina dipendente dall'ospite provoca la compromissione della funzione di barriera dell'intestino tenue dopo esposizione batterica. *Gastroenterologia.* 2002; 123 (5): 1607–15

Fasano A, Not T, Wang W, et al.: Zonulina, un modulatore recentemente scoperto della permeabilità intestinale e la sua espressione nella celiachia. *Lancetta.* 2000; 355 (9214): 1518-9

Fasano, A. 2001. Intestinal Zonulin: Open Sesame! *Gut* 49 (2) (August): 159–62

Fasano A: la zonulina e la sua regolazione della funzione di barriera intestinale: la porta biologica dell'infiammazione, dell'autoimmunità e del cancro. *Physiol Rev.* 2011; 91 (1): 151–75

Granito A, Zauli D, Muratori P, Muratori L, Grassi A, Bortolotti R, Petrolini N, Veronesi L, Gionchetti P, Bianchi FB, Volta U., Anti-Saccharomyces cerevisiae and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005 Apr 1;21(7):881-7

Kuzma JN, Hagman DK, Cromer G, et al.: Variazione intraindividuale nei marker di permeabilità intestinale e infiammazione del tessuto adiposo in adulti sani di peso normale ad obesi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prec.* 2019; 28 (3): 610–5

Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al.: L'aumento dei livelli circolatori di lipopolisaccaride (LPS) e zonulina indica nuovi biomarcatori della proinfiammazione nei pazienti con diabete di tipo 2. *Molche Biochem.* 2014; 388 (1–2): 203–10

Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al.: La gliadina induce un aumento della permeabilità intestinale e del rilascio di zonulina legandosi al recettore delle chemochine CXCR3. *Gastroenterologia.* 2008; 135 (1): 194–204.e3

Le Goff C, Chapelle JP, Lutteri L., Comparison of five techniques to detect anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in serum for diagnosing Crohn's disease, *Ann. Biol. Clin., (Paris),* 2007Nov-Dec;65(6):601-8

Maličková K, Francová I, Lukáš M, et al.: La zonulina fecale è elevata nella malattia di Crohn e nei fumatori di sigarette. *Pract Lab Med.* 2017; 9: 39–44

Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al.: La zonulina circolante, un indicatore della permeabilità intestinale, è aumentata in associazione con l'insulino-resistenza

associata all'obesità. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37160

Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson P: Livelli più elevati di zonulina sierica possono piuttosto essere associati ad un aumentato rischio di obesità e iperlipidemia, rispetto a sintomi gastrointestinali o manifestazioni di malattia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (3): pii: E582

Qi Y, Goel R, Kim S, et al.: Permeabilità intestinale Biomarker La zonulina è elevata nell'invecchiamento sano. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18 (9): 810.e1–810.e4

Ranaldi G, et al. Intracellular zinc is required for intestinal cell survival signals triggered by the inflammatory cytokine TNFα. *J Nutr Biochem* 2013;24(6):967-76.

Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al.: L'upregolazione della zonulina è associata ad una maggiore permeabilità intestinale nei soggetti con diabete di tipo 1 e nei loro parenti. *Diabete.* 2006; 55 (5): 1443–9

Schaffer T, Müller S, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Schoepfer AM, Seibold F, Ant -i-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies (ASCA) of Crohn's patients crossreact with mannan from other yeast strains, and murineASCAIgM can be experimentally induced with Candida albicans, *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007 Nov;13(11):1339-46

Sprake EF, et al. Vitamin D3 as a novel treatment for irritable bowel syndrome: single case leads to critical analysis of patient-centred data. *BMJ Case Rep* 2012; pii: bcr-2012-007223

Stevens BR, Goel R, Seungbum K, et al.: Aumento della permeabilità della barriera intestinale umana ai biomarcatori plasmatici di zonulina e FABP2 correlati con LPS plasmatico e microbioma intestinale alterato nell'ansia o nella depressione. *Intestino.* 2018; 67 (8): 1555-1557

Storione C, Fasano A: Zonulina, un regolatore delle funzioni di barriera epiteliale ed endoteliale e il suo coinvolgimento nelle malattie infiammatorie croniche. *Barriere tissutali.* 2016; 4 (4): e1251384

Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al.: Identificazione della zonulina umana, un modulatore fisiologico di giunzioni strette, come prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2009; 106 (39): 16799–804

Volta U, Caio G, Tovoli F, et al.: Sensibilità al glutine non celiaca: domande ancora cui rispondere nonostante la crescente consapevolezza. *Cell Mol Immunol.* 2013; 10 (5): 383–92

Wang, W, S Uzzau, S E Goldblum, and A Fasano. 2000. Human Zonulin, a Potential Modulator of Intestinal Tight Junctions." *Journal of Cell Science* 113 Pt 24 (December): 4435–40

Watts, Tammara, Irene Berti, Anna Sapone, Tania Gerarduzzi, Tarcisio Not, Ronald Zielke, and Alessio Fasano. 2005. Role of the Intestinal Tight Junction Modulator Zonulin in the Pathogenesis of Type I Diabetes in BB Diabetic-Prone Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (8) (February 22): 2916–21

Wheeler MD, et al. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci* 1999;56(9-10):843-56

Yamaguchi N, Sugita R, Miki A, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, Sonoyama K., Gastrointestinal Candida colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice, *Gut*, 2006 Jul;55(7):954-60. Epub 2006 Jan 19

Zak-Gofąb A, Kocelak P, Aptekorz M, et al.: Microbiota intestinale, microinfiammazione, profilo metabolico e concentrazione di zonulina in soggetti obesi e di peso normale. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 674106

Zar S et al., Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome, *Am. J. Gastroenterol.*, 2005;100(7): 1550-7

Zuhl MN, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol* 2014;116(2):183-91