



# InTESTinal 360

Analisi microbiologica fecale,  
Calprotectina fecale,  
Lattoferrina fecale,  
Indacano, Scatolo e Creatinina urinarie  
e Zonulina ematica.

NOME

Nome Cognome

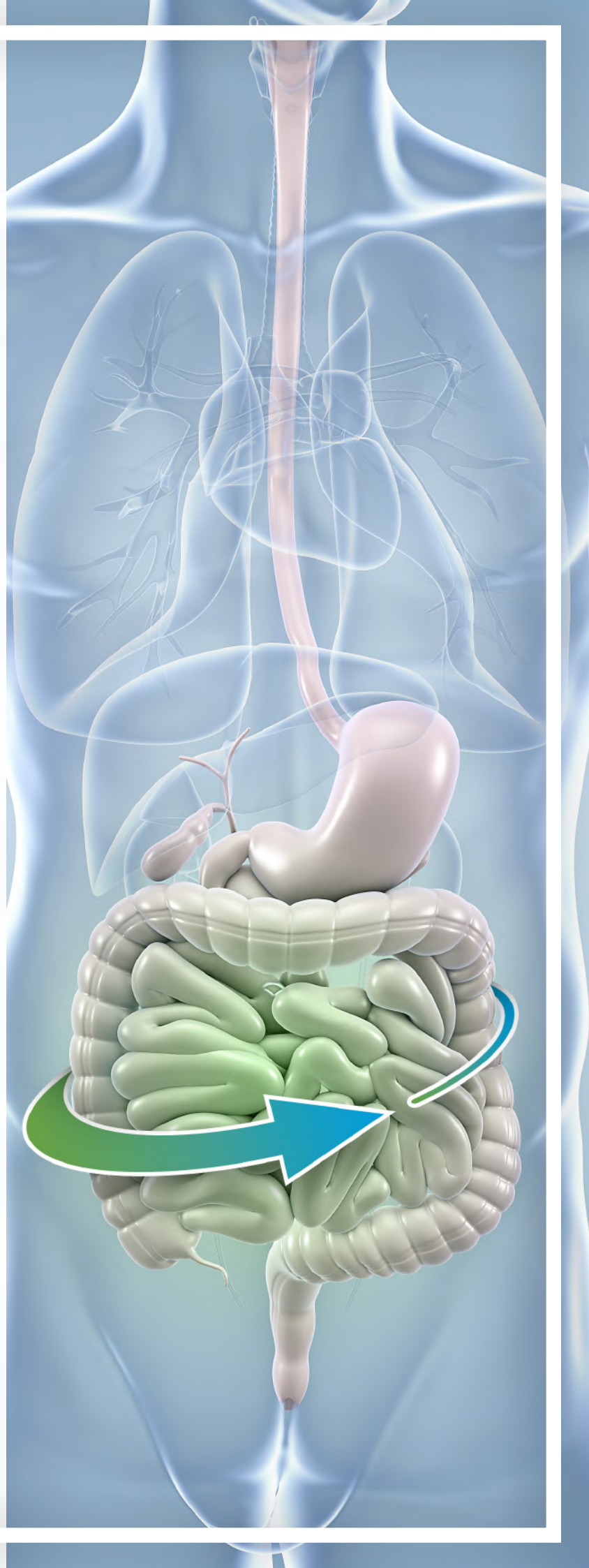
CENTRO AUTORIZZATO

Facsimile Referto



LABORATORIO CERTIFICATO  
IN QUALITÀ ISO 9001:2015

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

---

A chi è consigliato il test

---

La ripetizione del test

---

Interpretazione dei risultati

---

RISULTATI

---

APPROFONDIMENTI

---

La barriera intestinale

---

La zonulina

---

Il microbiota intestinale

---

Indacano e scatolo

---

La disbiosi fermentativa

---

La disbiosi putrefattiva

---

L'inflammatione dell'intestino

---

La calprotectina fecale

---

La lattoferrina fecale

---

Bibliografia

---

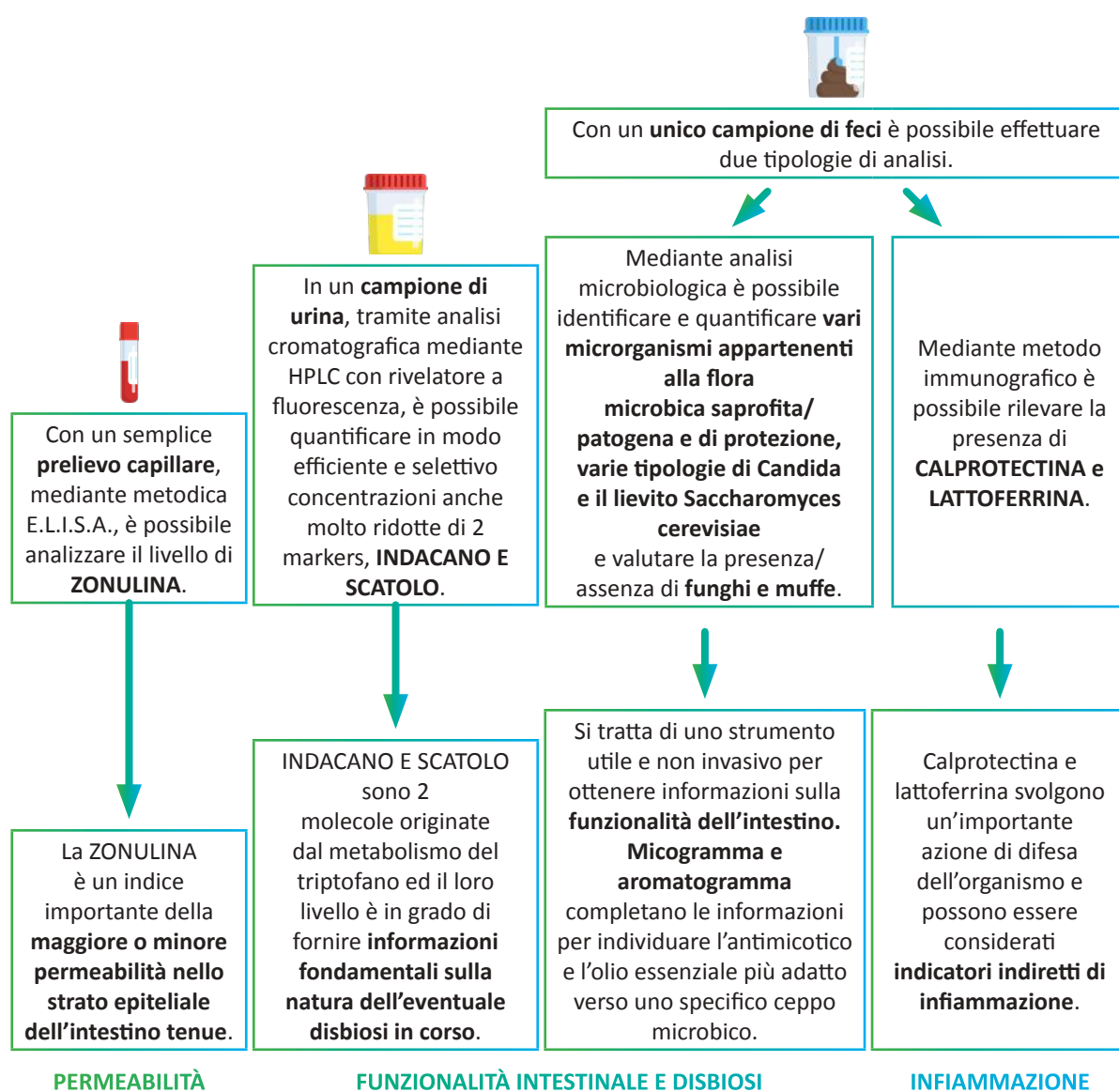
## IL TEST

Disturbi e patologie a carico dell'intestino sono sempre più diffusi e le cause possono essere molteplici, dalla predisposizione personale, all'alimentazione, allo stile di vita.

L'anamnesi e l'attenzione ai sintomi sono il punto di partenza di un percorso volto a gestire queste problematiche col fondamentale supporto del medico o specialista di riferimento e della diagnostica come strumento di analisi.

**InTESTinal 360 si può inserire in questo percorso come un primo approccio utile a valutare contemporaneamente più aspetti della funzionalità gastrointestinale:**

- la permeabilità della mucosa,
- un'eventuale condizione di disbiosi e la sua natura e
- un possibile stato infiammatorio.



## A CHI È CONSIGLIATO IL TEST

**Il test è rivolto a soggetti che presentano sintomi immediatamente associabili a problematiche gastrointestinali quali, ad esempio,**

- gonfiore addominale,
- difficoltà digestiva,
- crampi,
- stitichezza cronica o diarrea,
- mal di stomaco,
- sangue nelle feci,
- malassorbimento o
- alitosi.

**L'utilità del test si amplia ulteriormente in considerazione del ruolo chiave che l'intestino riveste nell'organismo e delle profonde ripercussioni che la flora microbica intestinale ha in vari distretti.**

Può essere utile quindi anche in caso di sintomi di diversa natura come, ad esempio,

- dolori articolari,
- eruzioni cutanee,
- acne,
- dermatite,
- cefalea,
- difficoltà nella concentrazione,
- disturbi del sonno,
- mancanza di energie,
- ansia o sbalzi d'umore.

## LA RIPETIZIONE DEL TEST

Normalmente, dopo aver eseguito il test, si consiglia di attendere almeno 90 giorni prima della sua ripetizione, periodo nel quale il paziente avrà potuto rivolgersi ad 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.

In considerazione della complessità degli esiti del test, tuttavia, la valutazione della tempistica per l'eventuale ripetizione è comunque preferibile sia di pertinenza del medico curante/specialista di riferimento che valuterà dapprima le modalità di intervento da un punto di vista terapeutico e successivamente la necessità di un controllo. È possibile prendere in considerazione la ripetizione anche di uno solo dei parametri compresi nel test valutando in accordo col proprio medico/specialista tempi e modi di intervento.

**Si ricordi che questo test ed i relativi risultati non sono una diagnosi fine a sé 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.**

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

### ZONULINA

| 0 ng/ml                       | 1 ng/ml                                    | 6 ng/ml                           | 10 ng/ml                                    | 20 ng/ml                                      |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| 1 ng/ml<br>VALORI MOLTO BASSI | 1 e 6 ng/ml<br>VALORI CONSIDERATI OTTIMALI | 6 e 10 ng/ml<br>VALORI BORDERLINE | 10 a 20 ng/ml<br>VALORI CONSIDERATI ELEVATI | >20 ng/ml<br>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.

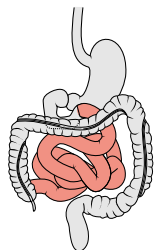
#### VALORI SUPERIORI a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI MOLTO ELEVATI

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.

## INDACANO E SCATOLO

I valori di indacano e scatolo sono espressi in  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina. Sono stati individuati 4 range che corrispondono a diversi gradi di disbiosi: una condizione fisiologica, ovvero uno stato di normalità, e in ordine crescente uno stato di disbiosi lieve, moderato, fino a valori maggiori che denotano una condizione severa di squilibrio.

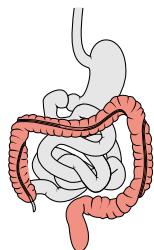


### INDACANO POSITIVO

È indicativo di una disbiosi fermentativa localizzata nell'**intestino tenue**.

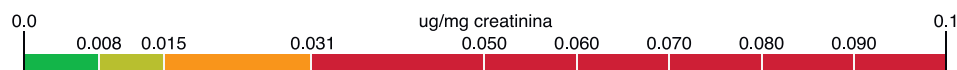


- 😊 0-9  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: valore fisiologico
- 😐 10-18  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi lieve
- 😞 19-35  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi moderata
- 😡 > 36  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi severa



### SCATOLO POSITIVO

È indicativo di una disbiosi putrefattiva localizzata nell'**intestino crasso**.



- 😊 0-0,008  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: valore fisiologico
- 😐 0,009-0,015  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi lieve
- 😞 0,016-0,031  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi moderata
- 😡 >0,032  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina: disbiosi severa

## ANALISI MICROBIOLOGICA DELLE FECI

Per la flora saprofito/patogena, la flora di protezione, le Candidi e i lieviti i risultati sono espressi in range identificati da una lettera.

Ogni tabella riporta la legenda per l'interpretazione dei risultati.

Per funghi e muffe i risultati sono espressi come presenza o assenza.

### Micogramma

Nel caso in cui, nel campione analizzato, venga riscontrata la presenza di funghi e/o vengano rilevate Candidi oltre i limiti, verrà effettuato il micogramma, un esame che permette di individuare l'antimicotico più adatto.

### Aromatogramma

Nel caso in cui, nel campione analizzato, venga riscontrata la presenza di funghi e/o Candidi e/o batteri sia saprofiti che patogeni oltre i limiti, verrà effettuato l'aromatogramma.

L'aromatogramma è un metodo di misura in vitro che permette di valutare l'attività antimicrobica degli oli essenziali verso uno specifico ceppo microbico. Gli oli essenziali, infatti, possono bloccare alcune funzioni metaboliche come la crescita e la riproduzione dei patogeni e possono determinarne la lisi cellulare.

Questo tipo di esame permette un raffronto specifico con la costituzione del paziente, in quanto l'azione dell'olio essenziale viene testata in rapporto al ceppo microbico prelevato selettivamente dall'esame culturale del paziente stesso.

Il micogramma e l'aromatogramma vengono espressi come livelli di sensibilità ai differenti principi attivi e oli essenziali testati

Per la **CALPROTECTINA** vengono identificati 3 range:

| 80.0 mcg/g  | 160.0 mcg/g  |   |
|---|--|---|
| <p><b>NORMALE</b></p> <p><b>Concentrazioni di calprotectina inferiori a 80 mcg/g</b> indicano assenza di infiammazioni in corso nel tratto gastrointestinale.</p> | <p><b>DUBBIO</b></p> <p><b>Concentrazioni di calprotectina comprese fra la normalità e i valori elevati</b> sono riconducibili ad un processo infiammatorio modesto la cui valutazione è a discrezione del medico/specialista.</p> | <p><b>ELEVATO</b></p> <p>La presenza di <b>valori elevati</b> è indice di un processo infiammatorio attivo nell'apparato gastrointestinale.</p> |

Da considerare che i pazienti che assumono regolarmente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono esibire livelli elevati di calprotectina fecale.

I risultati non possono essere clinicamente applicabili a bambini di età inferiore a 4 anni, i quali presentano livelli di calprotectina lievemente più alti.

**Per la LATTOFERRINA** il risultato viene espresso come positivo o negativo:

**ESITO DEL TEST**

**NEGATIVO**

La negatività si può ricondurre all'assenza di una condizione infiammatoria intestinale in fase attiva.

**POSITIVO**

La positività è indice di una condizione infiammatoria intestinale in fase attiva.

Il limite di età già riportato per la calprotectina è confermato anche per l'analisi della lattoferrina. Per i bambini allattati al seno aumenta ulteriormente il rischio di rilevare falsi positivi, in quanto la lattoferrina è in genere abbondante nel latte materno (in particolar modo nel colostro).





NOME / NAME

Nome Cognome

DATA / DATE

gg/mm/aaaa

**InTESTinal 360**

Analisi microbiologica fecale, Calprotectina fecale, Lattoferrina fecale,  
Indacano, Scatolo e Creatinina urinarie e Zonulina ematica

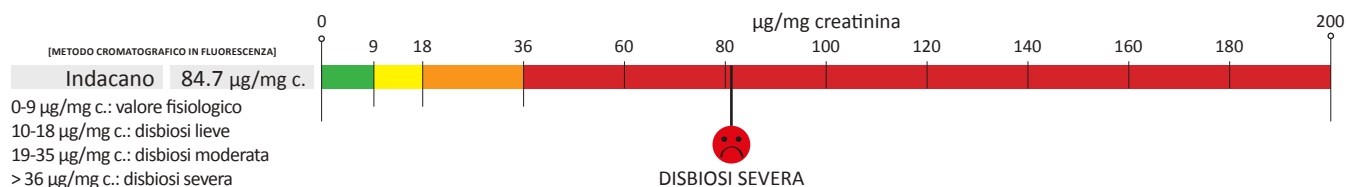
# RISULTATI

## ZONULINA

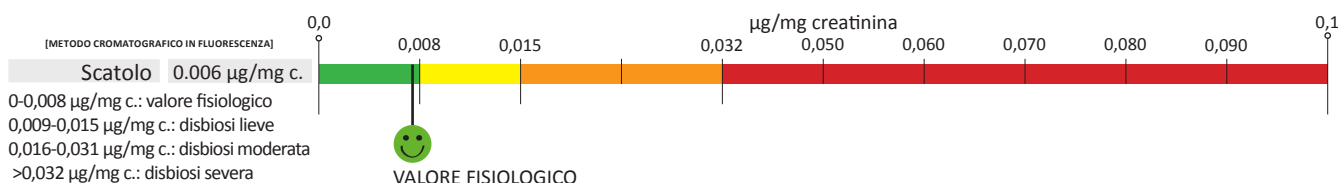
VALORE RILEVATO: **16 ng/ml**



## INDACANO



## SCATOLO



[METODO COLORIMETRICO ENZIMATICO]

Creatinina

85,0 mg/dl

I valori di riferimento di indacano e scatolo sono soggetti a periodiche revisioni. Le variazioni di tali limiti riflettono il costante aggiornamento della letteratura scientifica.

La creatinina è un catabolita, cioè un prodotto di scarto, sintetizzato dall'organismo nei processi metabolici della creatina. La fosfocreatina, presente per la maggior parte nei muscoli scheletrici e nel muscolo cardiaco (in misura minore nel cervello, nel fegato e nei reni), costituisce per questi tessuti un deposito di energia immediatamente utilizzabile. Durante le reazioni energetiche che coinvolgono la creatina, una piccola quota di questo amminoacido viene convertita in creatinina, filtrata dai reni ed eliminata con le urine, senza la possibilità di essere riassorbita a livello tubulare.

Per ogni individuo, in condizioni di buono stato di salute, il ritmo di produzione giornaliero della creatinina è pressoché costante. La quota di creatinina escreta, tuttavia, è legata a fattori quali l'età, il sesso, il peso e la massa muscolare. Rapportare i valori di indacano e scatolo al valore di creatinina rilevato nelle urine permette di normalizzare i dati da un punto di vista quantitativo, riducendo il peso di fattori che potrebbero incidere sul risultato, come ad esempio la diluizione delle urine stesse.

## ANALISI MICROBIOLOGICA FECALE

### FLORA SAPROFITA / PATOGENA

|                              | NEI LIMITI | LIEVEMENTE SUPERIORE AI LIMITI | MEDIAMENTE SUPERIORE AI LIMITI | NETTAMENTE SUPERIORE AI LIMITI |
|------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>Bacteroides</i>           | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Campylobacter</i>         | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Citrobacter</i>           | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Clostridium</i>           | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Enterobacteriacee</i>     | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Enterococcus</i>          | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Enterococcus faecium</i>  | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Escherichia coli</i>      | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Hefnia</i>                | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Yersinia</i>              | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Klebsiella</i>            | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Morganella</i>            | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Proteus</i>               | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Providencia</i>           | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Pseudomonas</i>           | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Salmonella</i>            | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Serratia</i>              | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Shigella</i>              | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Staphylococcus</i>        | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Streptococcus</i>         | A          | B                              | C                              | D                              |
| <i>Prevotella</i>            | A          | B                              | C                              | D                              |

#### Legenda:

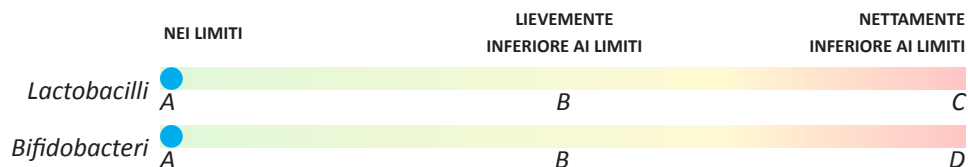
**A:** u.f.c. all'interno dei limiti (<10<sup>2</sup> gr/feci)

**C:** u.f.c. mediamente superiore ai limiti (10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> gr/feci)

**B:** u.f.c. lievemente superiore ai limiti (10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> gr/feci)

**D:** u.f.c. nettamente superiore ai limiti (> 10<sup>4</sup> gr/feci)

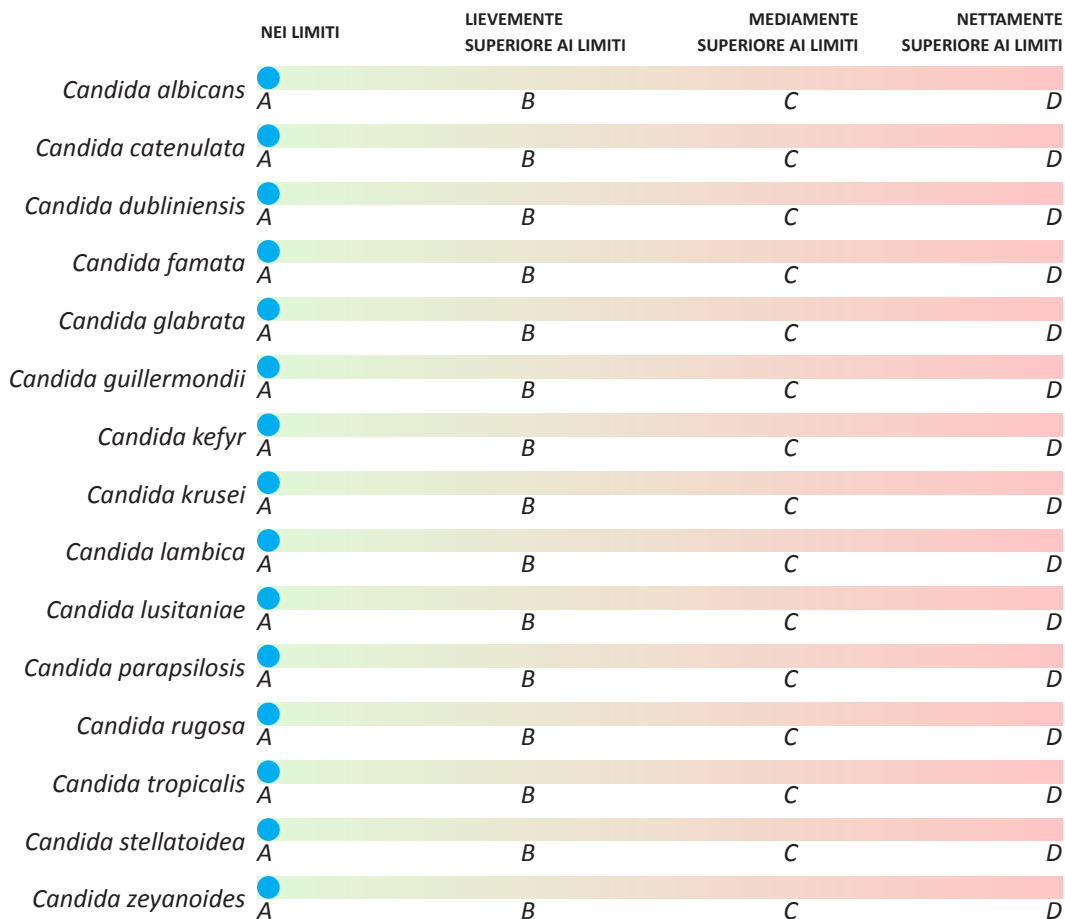
## FLORA DI PROTEZIONE



### Legenda:

- A: u.f.c. all'interno dei limiti (bifidi > 10<sup>9</sup>; lacto > 10<sup>5</sup>)      C: u.f.c. nettamente inferiore ai limiti (bifidi < 10<sup>8</sup>; lacto < 10<sup>4</sup>)  
 B: u.f.c. lievemente inferiore ai limiti (bifidi fino 10<sup>8</sup>; lacto fino 10<sup>4</sup>)

## CANDIDE



### Legenda:

- A: u.f.c. all'interno dei limiti (< 10<sup>2</sup> gr/feci)      C: u.f.c. mediamente superiore ai limiti (10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> gr/feci)  
 B: u.f.c. lievemente superiore ai limiti (10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> gr/feci)      D: u.f.c. nettamente superiore ai limiti (> 10<sup>4</sup> gr/feci)

## FUNGHI

|                                | ASSENZA                             | PRESENZA                 |                               | ASSENZA                             | PRESENZA                 |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| <i>Cryptococcus albidus</i>    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Rhodotorula rubra</i>      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus flavus</i>     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Rhodotorula spp</i>        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus laurentii</i>  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Hansenula anomala</i>      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus luteolus</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Hansenula spp</i>          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus macerans</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Geotrichum candidum</i>    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Geotrichum spp</i>         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus terreus</i>    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Blastoschizomyces cap</i>  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cryptococcus gastricus</i>  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Trichosporon capitatum</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Rhodotorula glutinis</i>    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Trichosporon pullulans</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Rhodotorula micillagino</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                               |                                     |                          |

## MUFFE

|                          | ASSENZA                             | PRESENZA                 |                                 | ASSENZA                             | PRESENZA                 |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| <i>Aspergillus tot</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Aspergillus fumigatus</i>    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Penicillium tot</i>   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Aspergillus brasiliensis</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Aspergillus niger</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <i>Aspergillus oryzae</i>       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## LIEVITI

|                                 | NEI LIMITI                          | LIEVEMENTE SUPERIORE AI LIMITI | MEDIAMENTE SUPERIORE AI LIMITI | NETTAMENTE SUPERIORE AI LIMITI |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                 | A                                   | B                              | C                              | D                              |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/>       |

### Legenda:

**A:** u.f.c. all'interno dei limiti (<10<sup>2</sup> gr/feci)

**C:** u.f.c. mediamente superiore ai limiti (10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> gr/feci)

**B:** u.f.c. lievemente superiore ai limiti (10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> gr/feci)

**D:** u.f.c. nettamente superiore ai limiti (> 10<sup>4</sup> gr/feci)

## MICOGRAMMA

| SENSIBILITÀ                     |                          | SENSIBILITÀ              |                          |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <i>Caspofun (CAS 5 µg)</i>      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Fliconazole (FLU 25 µg)</i>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Posoconazole (POS 5 µg)</i>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Voriconazole (VO 1 µg)</i>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Amphotericin (AMB 20 µg)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Ketokonazole (KCA 10 µg)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Flucytosine (AFY 1 µg)</i>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Nystatin (NY 100 µg)</i>     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Dal momento che nel campione analizzato non è stata riscontrata nè la presenza di funghi nè di Candide oltre i limiti, non è stato necessario effettuare il micogramma.

## AROMATOGRAMMA

| SENSIBILITÀ               |                          | SENSIBILITÀ           |                          |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <i>Cannella</i>           | <input type="checkbox"/> | <i>Melissa</i>        | <input type="checkbox"/> |
| <i>Njauli</i>             | <input type="checkbox"/> | <i>Rosmarino</i>      | <input type="checkbox"/> |
| <i>Salvia</i>             | <input type="checkbox"/> | <i>Origano</i>        | <input type="checkbox"/> |
| <i>Ginepro</i>            | <input type="checkbox"/> | <i>Pino silvestre</i> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Cajeput</i>            | <input type="checkbox"/> | <i>Melaleuca</i>      | <input type="checkbox"/> |
| <i>Chiodi di garofano</i> | <input type="checkbox"/> | <i>Eucalipto</i>      | <input type="checkbox"/> |
| <i>Lavanda</i>            | <input type="checkbox"/> | <i>Timo</i>           | <input type="checkbox"/> |
| <i>Santoreggia</i>        | <input type="checkbox"/> | <i>Zenzero</i>        | <input type="checkbox"/> |

Dal momento che nel campione analizzato non è stata riscontrata nè la presenza di funghi, nè di Candide, nè di batteri saprofiti o patogeni oltre i limiti, non è stato necessario effettuare l'aromatogramma.

### Legenda micogramma e aromatogramma:



**CALPROTECTINA**

VALORE RILEVATO: **000.0 mcg/g**



**LATTOFERRINA**

ESITO: **POSITIVO**

**RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO**

Laboratorio Analisi

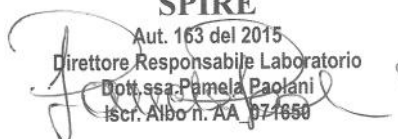
**SPIRE**

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott. ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074650



Il presente referto non costituisce in alcun modo una diagnosi medica, né sostituisce l'operato del medico curante o dello specialista di riferimento.

Il referto e gli esiti che emergono sono da intendersi come informazioni utili al medico o allo specialista con cui concordare eventuali terapie o approfondimenti del caso, in base alla situazione e al percorso diagnostico e terapeutico del paziente.

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

Il medico o lo specialista considerando la situazione del paziente potrà valutare la necessità di ulteriori approfondimenti e interventi terapeutici.

Pertanto è fondamentale riferirsi al proprio medico curante o specialista di riferimento prima di attuare qualsiasi intervento.



NOME / NAME

Nome Cognome

DATA / DATE

gg/mm/aaaa

**InTESTinal 360**

Analisi microbiologica fecale, Calprotectina fecale, Lattoferrina fecale,  
Indacano, Scatolo e Creatinina urinarie e Zonulina ematica

# APPROFONDIMENTI

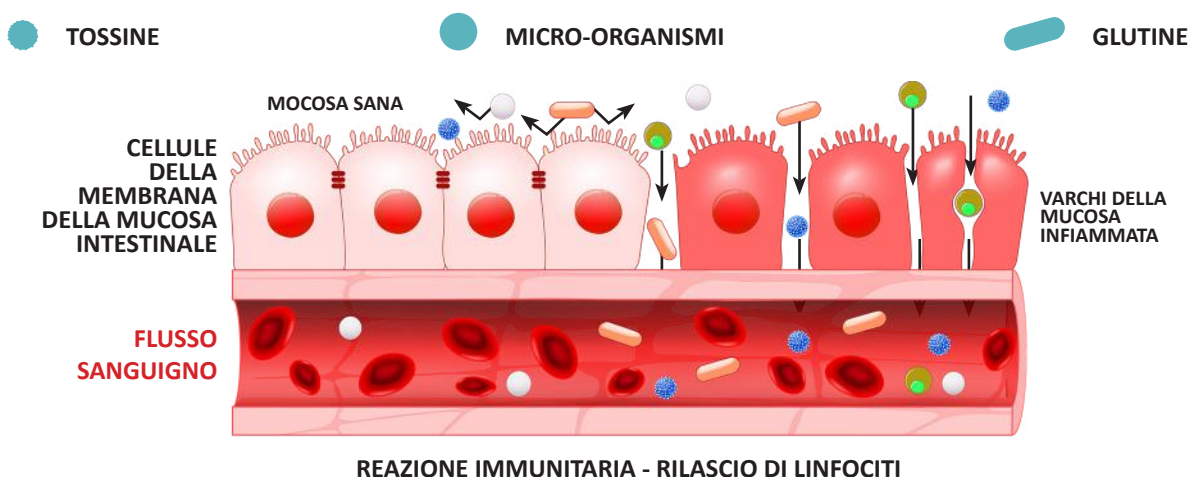


## LA BARRIERA INTESTINALE

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.

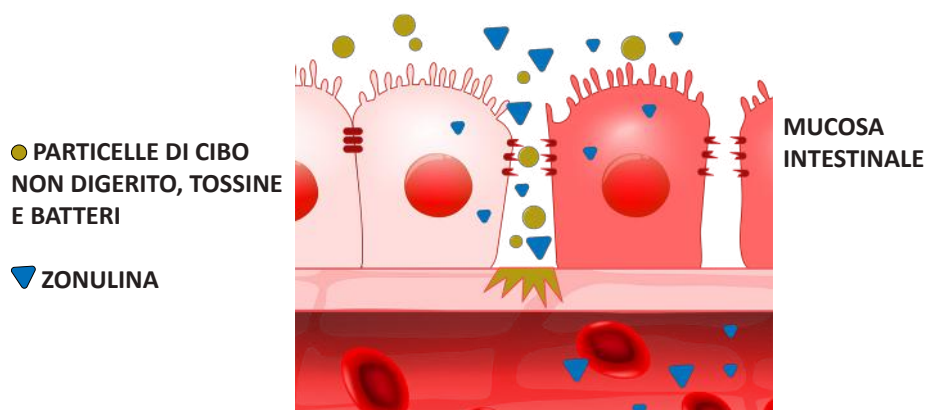
Gli enterociti (ovvero le cellule che formano l'epitelio intestinale) agiscono come una barriera fisica e per far questo sono connessi da particolari strutture di legame fra le cellule stesse chiamate giunzioni serrate.



## 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.

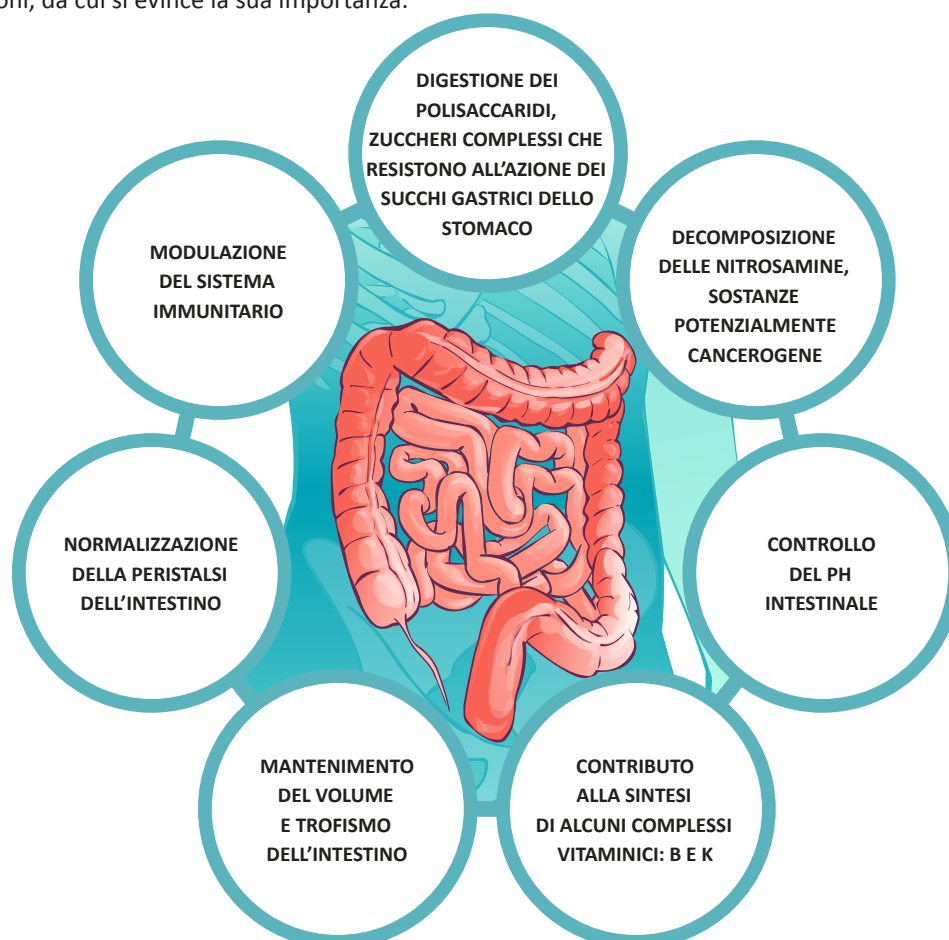
### Quali sono le possibili cause dell'alterazione della permeabilità intestinale?

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.

## IL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale, formato da una pluralità di nicchie ecologiche, ospita una popolazione batterica estremamente varia. È a stretto contatto con la mucosa intestinale che costituisce, dopo quella respiratoria, la più grande superficie libera del nostro organismo. Il microbiota e la mucosa, insieme al muco, formano la cosiddetta barriera mucosale, importante sistema di difesa nei confronti dei fattori potenzialmente immunogenici o patogeni presenti nel lume. Oltre a questa funzione protettiva, la flora batterica intestinale svolge numerose altre funzioni, da cui si evince la sua importanza.



Il mantenimento dell'ecosistema intestinale è basato sull'integrità e sulla collaborazione stabile tra la microflora, il sistema immunitario e la barriera costituita dalla mucosa intestinale: qualsiasi evento che intervenga ad alterare queste componenti crea uno squilibrio che va prontamente recuperato.

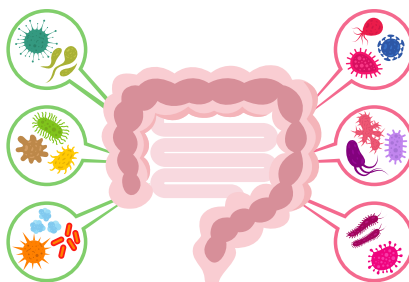
Fattori dell'alterazione della microflora intestinale che contribuiscono a generare questo squilibrio possono essere:

- **cause alimentari:** come reazioni avverse in atto, diete scorrette, eccesso di conservanti e coloranti nella dieta, consumo frequente di alimenti raffinati;
- **cause iatrogene:** come abuso di farmaci (ad esempio antibiotici, inibitori della pompa protonica PPI e FANS), interventi chirurgici, terapia radiante;
- **cause patogene:** come infezioni intestinali;
- **cause psicogene:** come stati protratti di stress ed ansia;
- **cause ambientali:** come contaminazione da metalli pesanti o sostanze tossiche in genere.

**Nel microbiota si possono distinguere due tipologie di microrganismi:**

I **simbionti** sono anaerobi obbligati (vivono solo in ambienti del tutto privi di ossigeno) e ottengono energia da una **fermentazione di tipo saccarolitico**, cioè fermentano gli zuccheri. Questo porta alla produzione di **acido lattico** che ha l'importante funzione di acidificare l'ambiente intestinale inibendo la proliferazione dei patobionti.

I simbionti producono, inoltre, un'importante classe di molecole, gli acidi grassi a catena corta o SCFA. **L'acido butirrico**, uno dei più importanti SCFA, svolge un effetto antinfiammatorio ed è il principale substrato energetico delle cellule epiteliali intestinali. La mucosa intestinale, infatti, rinnova continuamente le sue cellule e ha esigenze nutrizionali importanti.



I **patobionti** sono considerati batteri "non amici" e tendono a localizzarsi nel grosso intestino. Prediligono, infatti, un ambiente tendenzialmente alcalino ed essendo anaerobi facoltativi proliferano in assenza di ossigeno (pur tollerandone la presenza). Proprio in assenza di ossigeno, questi microrganismi traggono la loro energia da processi come la fermentazione e, in questo caso particolare, i patobionti sono responsabili di **fermentazione proteolitica**, cioè fermentano le proteine.

In condizioni di equilibrio, la crescita dei patobionti è tenuta sotto controllo dall'attività dei simbionti, i nostri batteri "amici".

Attraverso un'alimentazione nettamente sbilanciata ricca di grassi idrogenati trans, zuccheri raffinati, proteine animali provenienti da allevamenti intensivi e soprattutto molto carente in fibre si viene a creare uno sbilanciamento tra simbionti e patobionti a favore di quest'ultimi che possono moltiplicarsi e risalire nel tenue favorendo la produzione di sostanze tossiche dette ptomaine (alcaloidi cadaverici).



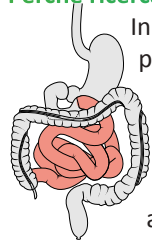
**INDACANO E SCATOLO**

Si è già definito il termine "**disbiosi**" come **uno squilibrio qualitativo/quantitativo di specie microbiche che sovvertono il normale equilibrio della flora intestinale**, ma per fare maggiore chiarezza in merito è bene soffermarsi sulla definizione delle caratteristiche delle due principali forme di disbiosi alle quali può andare incontro il nostro organismo, ovvero:

- **LA DISBIOSI FERMENTATIVA**
- **LA DISBIOSI PUTREFATTIVA**

## LA DISBIOSI FERMENTATIVA

### Perché ricercare l'indacano?



In condizioni di squilibrio, lo sviluppo di patobionti nel tenue è favorito da scarsi competitori e dalla presenza di elevati substrati alimentari, in particolare dal reperimento di proteine che possono derivare sia da alimenti non ben digeriti (masticazione veloce e frequenti carenze enzimatiche) che da cellule intestinali che si sfaldano.

Tra questi batteri "traslocati" verso il tenue ne esistono alcuni (ad esempio *E. Coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* e *Proteus*) che possiedono l'enzima triptofanasi capace di processare il triptofano, (un aminoacido essenziale, che deve cioè essere necessariamente introdotto con la dieta) generando indolo. Questa molecola viene assorbita a livello della mucosa intestinale e attraverso il circolo enteroepatico raggiunge il fegato, ove attraverso due passaggi viene nuovamente immessa nel torrente circolatorio come **indacano**, e che come tale viene scaricato nelle urine, ove può essere dosato.

A seguito del quadro descritto, si può arrivare ad una compromissione della funzione assorbitiva dell'epitelio intestinale che genera un'ulteriore ed aggravante disbiosi fermentativa ad opera di batteri saccarolitici che proliferano eccessivamente anche a causa di un'elevata assunzione di zuccheri semplici e carboidrati raffinati.

**In virtù di questi processi metabolici, sarebbe più corretto ridefinire la disbiosi fermentativa come fermentativa/putrefattiva perché esiste sì fermentazione, ma originata e sostenuta da fenomeni putrefattivi.**

### I sintomi

I fenomeni descritti spiegano l'insorgenza di diversi disturbi digestivi soprattutto gonfiore precoce post prandiale associato a difficoltà digestive, nonché alterazioni dell'alvo (diarrea e stipsi).

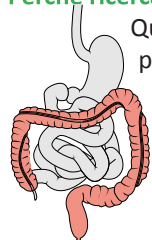
Il quadro di questo squilibrio può essere ulteriormente complicato dall'iperproliferazione della *Candida*.

Le disbiosi fermentative/putrefattive del tenue sono più frequenti di quelle del colon e molto più impattanti da un punto di vista sintomatico per il paziente che vede notevolmente ridotta la sua qualità di vita.

## LA DISBIOSI PRETTAMENTE PUTREFATTIVA

**Si origina nel colon** ed è favorita da una dieta eccessivamente ricca di grassi e proteine animali, ma molto povera in fibre.

### Perché ricercare lo scatolo?



Questo tipo di disbiosi è strettamente collegata all'alterazione dell'equilibrio di batteri di tipo proteolitico, cioè che degradano le proteine, che tendono a proliferare in modo eccessivo nel grosso intestino.

Questi batteri possiedono un enzima, la decarbossilasi indolacetata, che porta nel colon alla formazione di un metabolita, **lo scatolo**, prodotto finale della fermentazione del triptofano che contribuisce all'odore caratteristico delle feci. Anche lo scatolo viene dosato su campione urinario.

### I sintomi

I sintomi tipici di disbiosi putrefattiva annoverano problemi quali feci e gas intestinali particolarmente maleodoranti, stipsi, alitosi ma anche sintomi sistemici come cefalea, stanchezza cronica, congestione epatica, insonnia o foruncolosi. La risoluzione di questi sintomi implica una riduzione dell'apporto di proteine animali e l'incremento dell'apporto di fibre che favoriscono la peristalsi, quindi l'igiene intestinale.

**I due dosaggi di indacano e scatolo, dunque, possono essere analizzati per indicare se si è in presenza di una disbiosi fermentativa/putrefattiva nel tenue o prettamente putrefattiva nel colon. Questa è un'informazione fondamentale per decidere quale percorso intraprendere per ripristinare equilibrio e benessere.**



## L'INFIAMMAZIONE DELL'INTESTINO

Disturbi e patologie a carico dell'intestino sono sempre più diffusi e le cause possono essere molteplici, dalla predisposizione personale, all'alimentazione, allo stile di vita.

Non è sempre facile ed immediato riconoscere la natura della patologia.

Le patologie infiammatorie, acute o croniche, a carico del colon o dell'intestino nel suo complesso, vengono in generale definite coliti, anche se in realtà ne esistono molte e di differenti tipologie.

**Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD)** sono un gruppo di disturbi accomunati da una condizione infiammatoria prolungata del tratto digestivo. Le due forme principali sono il morbo di Chron e la colite ulcerosa.

Le MICI possono insorgere già in giovane età e hanno un grande impatto sulla vita del paziente per cui è importante evitare un ritardo a livello diagnostico.

Altre condizioni che possono indurre stati infiammatori, ad esempio, possono essere celiachia, infezioni batteriche e parassitosi.

I sintomi più frequenti possono essere diarrea, presenza di sangue nelle feci, mal di stomaco, crampi, gonfiore, malassorbimento, febbre, dimagrimento e anemia.

Episodi acuti possono alternarsi a periodi di remissione dei sintomi, durante i quali la sintomatologia può presentare caratteri aspecifici che possono complicare la diagnosi.

Le malattie infiammatorie intestinali (IBD), infatti, possono talora essere confuse con un'altra condizione nota come **sindrome del colon irritabile (IBS)**. Alcuni sintomi come crampi e diarrea possono essere simili ma le cause sottostanti sono differenti.

Col termine sindrome del colon irritabile si intende, infatti, un disordine funzionale: l'intestino tende ad infiammarsi, ma senza generare di solito alterazioni significative come nel caso del morbo di Crohn o della colite ulcerosa.

Ecco quindi che l'anamnesi familiare, l'attenzione ai sintomi anche subclinici e la ricerca di indici di infiammazione (come la calprotectina e la lattoferrina) sono importanti nella diagnosi differenziale fra MICI e IBS.

## LA CALPROTECTINA FECALE

La calprotectina si può ritrovare in diversi materiali biologici: sangue, saliva, liquido cerebrospinale, urina, feci.

**L'aumento della concentrazione della calprotectina nelle feci è una conseguenza diretta della degranolazione dei neutrofili a seguito di un danno della mucosa intestinale: rilevare, quindi, un valore elevato di calprotectina costituisce un valido indicatore di problematiche di natura infiammatoria.**

La calprotectina inoltre è particolarmente resistente all'attacco degli enzimi proteolitici presenti nelle feci, grazie al legame col calcio che le conferisce stabilità.

Il dosaggio nel siero o nel plasma, invece, pur mettendo sempre in evidenza uno stato infiammatorio, non consente di risalire alla localizzazione.

La storia familiare, l'attenta analisi dei sintomi e l'impiego di marker come la calprotectina fecale sono fondamentali per distinguere IBD e IBS. Nei pazienti interessati da malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) la calprotectina presenta un valore elevato, mentre nei soggetti interessati da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) il livello di calprotectina è inferiore, anche se superiore a quello dei soggetti sani.

La calprotectina può aumentare anche in seguito allo sviluppo di lesioni e sanguinamenti intestinali causati dall'assunzione di antinfiammatori non steroidei (FANS).

## LA LATTOFERRINA FECALE

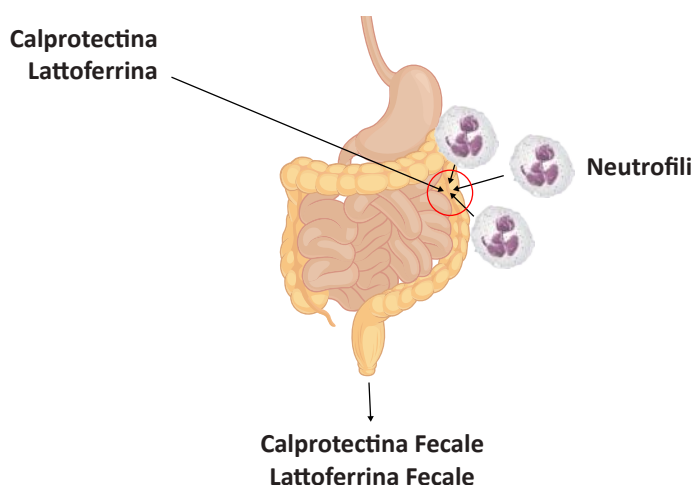
La lattoferrina appartiene alla famiglia delle transferrine e può essere ritrovata in diversi fluidi biologici come il sangue, le lacrime e la saliva. È particolarmente concentrata nel colostro, ovvero il primo latte materno, in cui tende a diminuire nel corso dell'allattamento.

Si localizza in particolare modo nelle mucose dove svolge la sua azione protettiva.

**In caso di infiammazione, la lattoferrina viene rilasciata dai granulociti neutrofili: qualora questa condizione si verifichi nell'intestino, la proteina può essere ritrovata nelle feci, diventando un utile indice di infiammazione di quel distretto.**

Tra le patologie associate ad un rilevante aumento della presenza di lattoferrina nelle feci si annoverano le malattie infiammatorie intestinali come il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa e le infezioni batteriche intestinali.

Non è di norma presente in quantità rilevanti in caso di colon irritabile, colite spastica e nelle fasi di remissione delle malattie infiammatorie.



## PERCHÉ CALPROTECTINA E LATTOFERRINA FECALI

La determinazione della calprotectina e della lattoferrina nelle feci può essere utilizzata per diverse finalità:

- per distinguere fra malattie infiammatorie croniche intestinali e disturbi gastrointestinali funzionali;
- per monitorare l'andamento dell'infiammazione e il decorso del paziente;
- per ottimizzare l'intervento terapeutico.

**Da soli questi parametri non permettono una diagnosi di malattia, considerando che non è possibile identificare il preciso tratto dell'intestino interessato né la causa specifica dell'infiammazione, tuttavia sono importanti marcatori per distinguere le problematiche di natura infiammatoria da quelle non infiammatorie a carico della mucosa intestinale.**



## BIBLIOGRAFIA

Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012 Jun;41(2):483-95. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.007. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22500530

Alvarez-Mon MA, Gómez AM, Orozco A, et al.: Distribuzione anormale e funzione dei monociti circolanti e traslocazione batterica avanzata nel disturbo depressivo maggiore. *Psichiatria frontale.* 2019; 10: 812

Atkinson Wet al., Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial., *Gut.* 2004;53(10): 1459-64

Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018;87:161-190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30342711

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

Battais F et al., Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour, *Clin Exp Allergy.* 2003;33(7): 962-70

Caccaro, R. et al. (2012). Clinical Utility of Calprotectin and Lactoferrin in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Medscape Today News from Expert Rev Clin Immunol v8 (6):579-585*

Camara-Lemarro 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

Camilleri M, Gorman H: permeabilità intestinale e sindrome dell'intestino irritabile. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19 (7): 545–52

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

Clancy CJ, Nguyen ML, Cheng S, Huang H, Fan G, Jaber RA, Wingard JR, Cline C, Nguyen MH, Immunoglobulin G responses to a panel of *Candida albicans* antigens as accurate and early markers for the presence of systemic candidiasis. *J. Clin. Microbiol.,* 2008 May;46(5):1647- 54. Epub 2008 Mar 5

Clemente MG, De Virgiliis 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

Dai, J., W-Z Liu, and Y-P Zhao, et al. 2007. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scan J GastroEnt.* 42:1440-1444

D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:429-37

Drago S, El Asmar R, Di Pierro 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

Du Preez S, Corbitt M, Cabanas H, et al.: Una revisione sistematica della disbiosi enterica nella sindrome da affaticamento cronico / encefalomielite mialgica. *Syst Rev.* 2018; 7 (1): 241

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

Hidvegi E et al., Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations, *Pediatr. Allergy Immunol.,* 2002;13(4): 255-61

Isolauroi et al., Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies, *Gut* 2004; 53:1391-93

Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1309-14

Kokkonen J et al., A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains, *Pediatr. Allergy Immunol.,* 2002;13(2): 129-36

Kondori N, Edebo L, Mattsby-Baltzer I., *Candida albicans* cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia, *Med. Mycol.,* 2003 Feb;41(1):21-30

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),* 2007 Nov-Dec;65(6):601-8

Liber A, Szajewska H. Effects of inulin-type fructans on appetite, energy intake, and body weight in children and adults: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2013;63(1-2):42-54

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

Neri M.C, La sindrome del colon irritabile, *Rivista Società Italiana di Medicina Generale n. 4, vol. 26, 2019, 46-48*

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

Persat F, Topenot R, Piens MA, Thiebaut A, Dannaoui E, Picot S., Evaluation of different commercial ELISA methods for the serodiagnosis of systemic candidosis, *Mycoses,* 2002 Dec;45(11-12):455-60

Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in

gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:756-62

Prince HE, Yeh C, Alem N, Asalkhou M, Hamed N, Alem N, Alem M. - Evaluation of enzymelinked immunosorbent assays for detecting circulating antibodies to *Candida albicans*. *J. Clin. Lab. Analys.* 2008;22(4):234-8

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 TNF $\alpha$ . *J Nutr Biochem* 2013;24(6):967-76.

Rees T. et al., Aprospective audit of food intolerance among migraine consumers in primary care clinical practice, *Headache Care* 2005; Vol 2 N°1: 11-14

Ruffelli M., De Pità O, Diagnosi di laboratorio delle reazioni avverse ad alimenti. Metodiche a confronto. *Biologi Italiani* 2005; 11:20-23

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, Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies (ASCA) of Crohn's patients crossreact with mannan from other yeast strains, and murine ASCA IgM 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

Sturniolo G.C., Dal Pont E., D'Incà R., Malattie infiammatorie dell'intestino: ruolo dei marker biologici, *RIMeL / IJLaM* 2008, 4, 71-79

Toumi D, Mankai A, Belhadj R, Ghedira-Besbes L, Jeddi M, Ghedira I, Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in coeliac disease, *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007 Jul;42(7):821-6

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

Vance GH et al., Ovalbumin-specific immunoglobulin G and subclass responses through the first 5 years of life in relation to duration of egg sensitization and the development of asthma, *Clin. Exp. Allergy*, 2004;34(10): 1542-9

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

Weitkunat K, et al. Effects of dietary inulin on bacterial growth, shortchain

fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(9):929-37.

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

Whorwell P.J. et al., IgG antibodies to foods in IBS, *Gut* 2005; 54:1204

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

Zhou, X. et al. (2014 July 7). Fecal lactoferrin in discriminating inflammatory bowel disease from Irritable bowel syndrome: a diagnostic meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 201414:121

Zak-Goląb A, Kocełak 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

Zanella D., Mazzucco D., Grosso S., Serra A.M., Aspetti clinici di appropriatezza diagnostica nella diagnosi differenziale dei disordini intestinali "IBS like", *Caleidoscopio italiano*, n. 235

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