

APPUNTI DI TERAPIA

Zinco per bocca nella diarrea acuta e persistente nei paesi in via di sviluppo

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La **diarrea** rappresenta un significativo problema di salute pubblica nel mondo, specialmente nei paesi in via di sviluppo. Viene calcolato che si verifichino 1,5 miliardi di episodi di diarrea per anno e che la diarrea sia responsabile del 21% di tutte le morti nei bambini in età inferiore ai 5 anni. Questa cifra corrisponde a circa 2,5 milioni di morti nello stesso gruppo di età.

Uno dei principali miglioramenti nella riduzione della mortalità per diarrea è stata l'introduzione da parte dell'OMS delle **soluzioni reidratanti per bocca (ORS)**; tuttavia questa pratica terapeutica non riduce la frequenza e la durata della diarrea. Accanto alla ORS altri trattamenti per la cura della diarrea sono stati proposti nell'ultimo decennio e fra questi in primo luogo la somministrazione di zinco. Lo zinco infatti è un micronutriente essenziale anche perché protegge le membrane cellulari dal danno ossidativo: esso inoltre non è immagazzinato nel nostro organismo, come molti altri micronutrienti, per cui i livelli di zinco sono determinati dal bilancio degli introiti con la dieta, dall'assorbimento e dalle perdite. In effetti uno stato di deficienza di zinco può essere presente nei bambini con diarrea acuta, come risultato di perdite intestinali.

L'efficacia dello zinco nel trattamento della diarrea è confermato da molte prove cliniche, randomizzate e controllate, che dimostrano una riduzione della durata, della quantità e della frequenza della diarrea.

Per esprimere un parere definitivo in proposito è stata pubblicata di recente una metanalisi sull'efficacia dello zinco nel trattamento della diarrea acuta e cronica e per esaminare più attentamente l'efficacia e la sicurezza della terapia con zinco

(Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics* 2008;121:326-36.)

La **metanalisi** è stata condotta su studi randomizzati e controllati, che confrontano l'efficacia e la sicurezza della supplementazione di zinco per bocca contro placebo, in bambini con diarrea acuta e persistente. Sono stati presi in considerazione 22 studi di cui 16 hanno esaminato la diarrea acuta (numero complessivo di bambini 15231) e 6 hanno esaminato la diarrea persistente (su 2968 bambini).

Per diarrea acuta si intende l'emissione di 3 o più scariche di feci acquose o di una scarica di feci acquose con sangue in 24 ore, per 3-7 giorni di durata. Per la diarrea persistente la definizione è simile, con la differenza che la diarrea deve essere presente per più di 14 giorni. La definizione di durata variò da uno studio all'altro, ma generalmente si basò sul tempo necessario per passare dalla diarrea alle feci formate.

La **durata media** della diarrea acuta e persistente risulta essere significativamente ridotta nei bambini trattati con lo zinco rispetto a quelli trattati con il placebo. Dopo 1 giorno il comportamento della diarrea non fu significativamente diverso nella diarrea acuta e in quella persistente; al terzo giorno la presenza di diarrea fu significativamente più bassa nei trattati con lo zinco nella diarrea persistente, ma non negli studi sulla diarrea acuta. Il vomito dopo la terapia fu significativamente più frequente nei gruppi trattati con lo zinco in 11 studi sulla diarrea acuta e in 4 sulla diarrea persistente. I bambini che furono trattati con zinco gluconato vomitarono più spesso di quelli trattati con zinco solfato/acetato.

Complessivamente i bambini che ricevettero lo zinco rispetto al gruppo placebo presentarono il 18,8% e il 12,5% di riduzione nella frequenza media di emissione di feci e il 15% e il 15,5% nella durata della diarrea sulla diarrea acuta e persistente, rispettivamente.

Nella figura 1 e 2 sono riportate le differenze medie riscontrate nei vari studi, per la durata della diarrea acuta (*Figura 1*) e della diarrea persistente (*Figura 2*), cioè di una diarrea che duri da più di due settimane.

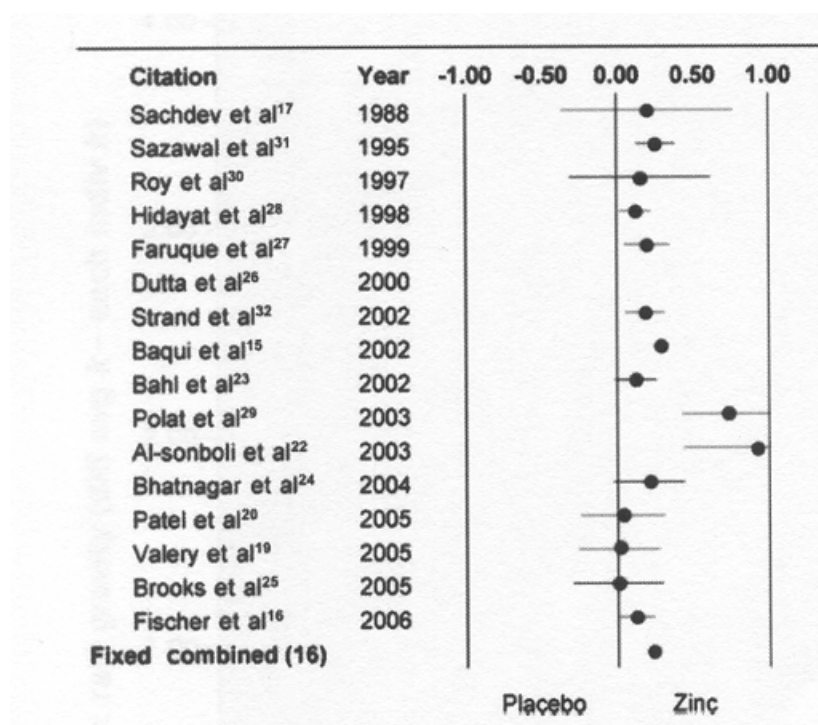
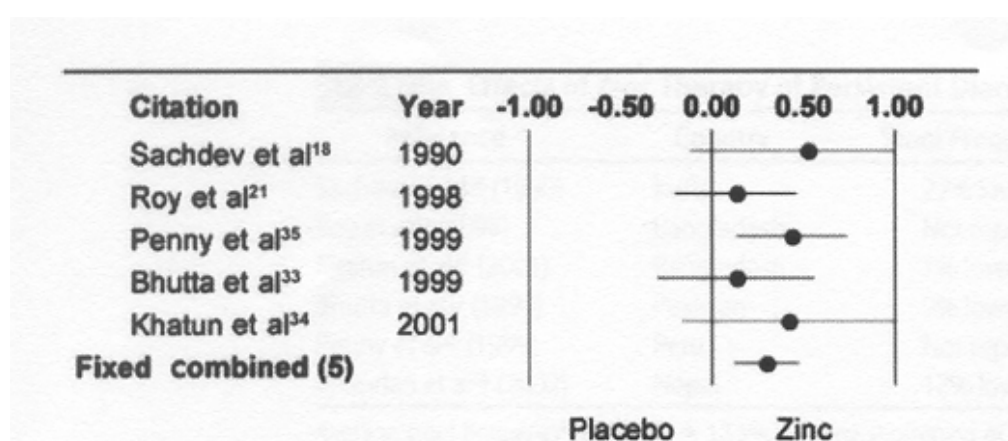


Figura 1. Differenze medie nella durata della diarrea acuta.

Figura 2. Differenze medie nella durata della diarrea persistente.



Il valore di 0,0 indica che il trattamento non ha avuto alcun effetto. Valore $< 0,0$ che si è avuto un migliore effetto con il placebo e valore $> 0,0$ un migliore risultato nel gruppo trattato con lo zinco.

Sulla base di questa metanalisi risulta evidente che la terapia con lo zinco è utile nel trattamento della diarrea acuta o persistente.

Non sono completamente noti i meccanismi con i quali fisiologicamente lo zinco esercita un effetto antidiarroico. Viene spesso riportato che l'efficacia del trattamento con zinco sulla durata della diarrea riguarda un migliorato assorbimento di acqua e di elettroliti dall'intestino e una più rapida rigenerazione della mucosa intestinale. Gli aumentati livelli degli enzimi dell'orletto a spazzola degli enterociti suggeriscono un'azione dello zinco a questo livello, insieme a una maggiore risposta immune che aumenta la clearance dei patogeni, presenti nell'intestino. Lo zinco inoltre inibisce la secrezione

di cloruri cAMP-indotta, inibendo i canali baso-laterali del potassio; esso inibisce anche la tossina del colera, ma non la tossina termostabile di *Escherichia coli*.

Rimangono alcuni punti ancora da chiarire:

- Lo zinco sostiene i sistemi di difesa dell'intestino?
- Qual è la relazione dello zinco con il bilancio dei liquidi intestinali?
- Esiste un legame fra i trasportatori dello zinco intestinale e lo zinco dell'organismo?
- Esiste un trasportatore per lo zinco nell'orletto a spazzola degli enterociti?

La risposta a queste e ad altre domande permetterà l'identificazione di un trattamento farmacologico della diarrea, che indurrà l'assorbimento dei cationi, inibirà la secrezione degli anioni, ridurrà la frequenza delle scariche, ridurrà la durata della diarrea, sarà sicuro, tollerabile e a basso prezzo.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Le conclusioni sono a favore della somministrazione di zinco (e forse anche nella prevenzione), nella diarrea acuta e persistente (che dura cioè più di due settimane).

Queste conclusioni valgono solo per i paesi in via di sviluppo dove sono stati condotti i 22 studi, o riguardano anche i paesi sviluppati, come il nostro? Nella pubblicazione sul *Pediatrics* questo aspetto non viene trattato, per cui prima d'introdurre lo zinco nella pratica clinica è necessario avere conferme da studi che potranno essere condotti in altri contesti assistenziali.

Sull'ultima edizione del Nelson (18° ed., pag. 1615) la supplementazione di zinco è prevista solo per i paesi in via di sviluppo.

In attesa di avere maggiori informazioni, penso possa essere utile riportare alcune notizie sullo zinco:

- Fisiologia: cofattore di alcuni enzimi; costituente di proteine che regolano la trascrizione di geni
- Fabbisogno: da 5 mg/die nei lattanti a 7 mg/die nell'adolescente e adulto femmina e a 9-10 mg/die nell'adolescente e adulto maschio. Nella donna in gravidanza il fabbisogno sale a 12 mg/die.
- Effetti della sua mancanza: riduzione dell'accrescimento, dermatite a carico delle estremità e all'intorno degli orifizi (si tratta della famosa acrodermatite enteropatica), alterazioni dell'immunità, scarsa tendenza alla guarigione delle ferite, ipogonadismo, diarrea, beneficio della sua somministrazione nella diarrea e miglioramento del neurosviluppo
- Effetti dell'eccesso: dolori addominali, vomito, può aggravare la carenza di rame
- Presente nella dieta: carne, frutti di mare, grano integrale, legumi, formaggio, noci
- Dosaggio: nella acrodermatite enteropatica vengono somministrati 50 mg di zinco solfato, acetato o glucomato al giorno nei lattanti, fino a 150 mg al giorno nei bambini.
- In commercio: esistono numerose preparazioni di differenti sali di zinco (acetato, cloruro, perossido, solfato, spesso associato ad altri microelementi); da evitare nel bambino le preparazioni con etanolo.