Effetto di una supplementazione idrica e di una dieta ad alto contenuto di fibre in soggetti adulti con stipsi funzionale.

M. ANTI, G. PIGNATARO, G. GASBARRINI

Estratto dalla rivista

CHIRURGIA GENERALE - *GENERAL SURGERY*

Vol. XVIII - Fasc. 6 - Novembre-Dicembre 1997

CHIRURGIA GENERALE - *General Surgery* - XVIII: 531, 1997

Effetto di una supplementazione idrica e di una dieta ad alto contenuto di fibre sulla frequenza delle evacuazioni e consumo di lassativi in soggetti adulti con stipsi funzionale.

M. ANTI, G. PIGNATARO, G. GASBARRINI

Università Cattolica del S. Cuore - Policlinico A. Gemelli - Roma
Cattedra di Medicina Interna II

EFFECTS OF A HIGH-FIBER DIET AND FLUID SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL CONSTIPATION

The purpose of this study was to determine the effects of a high-fiber diet and fluid supplementation in patients with functional constipation.

One hundred seventeen patients with chronic functional constipation (aged 18-50 years) were randomly divided into two treatment groups. For two months both groups consumed a standard diet providing approximately 25 g fiber/day. Group 1 (58 patients) was allowed ad libitum fluid intake, while Group 2 was instructed to drink 2 liters of mineral water/day. Compliance was monitored throughout the study and results were assessed in terms of bowel-movement frequency and laxative use.

Fiber intake was similar in the two groups, while total daily fluid intake in Group 2 (mean 2.1 liters) was significantly greater than that of Group 1 (1.1 liters) ($p<0.001$). In both groups, there were statistically significant increases in stool frequency and decrease in laxative use during the two-months trial, but both changes were greater in Group 2 (stool frequency: $p<0.001$ vs Group I; laxative use: $p< 0.001$ vs Group 1.

A daily fiber intake of 25 g. increases stool frequency in patients with chronic functional constipation, and this effect can be significantly enchanced by increasing fluid intake to 1.5-2.0 liters/day.

Key words: **Functional constipation.**

Una dieta ad alto contenuto di fibre è di solito il trattamento di scelta nella stipsi cronica funzionale (1). Sebbene le risposte individuali possono variare molto (2), un aumentato introito di fibre è risultato essere in grado di aumentare il peso fecale in soggetti sani (3). In molti casi, tuttavia, gli effetti positivi sembrano diminuire con tempo, suggerendo che il colon in qualche maniera si adatta al carico di fibre (4). La stipsi cronica funzionale sembra dipendere da diversi fattori, inclusi personalità, stress psicologici, livelli di attività fisica, uso di farmaci e condizioni socio-economiche (5-7).

È stato, inoltre, ipotizzato che anche un ridotto apporto di liquidi possa giocare un ruolo importante, tanto che frequentemente nella pratica clinica viene spesso suggerito ai pazienti con stipsi di aumentare il loro introito giornalie-

ro di fluidi (8-11), ma tuttavia l'efficacia di queste misure non è stata dimostrata in studi controllati.

Uno studio condotto tra i medici di base tedeschi non ha supportato l'idea che il semplice e solo incremento giornaliero di fluidi sia una misura terapeutica efficace nel trattamento della stipsi cronica funzionale (12). Al contrario, uno studio condotto su soggetti sani, non stitici ha dimostrato che la quantità di fluidi introdotta giornalmente influenza significativamente sia la frequenza delle evacuazioni che il peso fecale (13).

Lo scopo del presente studio è stato quello di verificare i possibili effetti di una supplementazione idrica e di una dieta ad alto contenuto di fibre in un gruppo di adulti con stipsi cronica funzionale.

Pazienti e metodi

Sono stati reclutati in totale 141 pazienti (età compresa tra 18 e 50 anni) affetti da stipsi funzionale, che hanno acconsentito a partecipare allo studio dopo esserne stati informati degli obiettivi, modalità e rischi. La condizione di stipsi funzionale è stata definita in accordo con i "criteri di Roma" (14).

Tutti i pazienti avevano una storia di stipsi da 1 a 15 anni con numero di evacuazioni inferiore a 3 a settimana. Cause organiche di malattia sono state escluse in tutti i casi con un esame radiologico a doppio contrasto del grosso intestino o una colonscopia. Altri criteri di esclusione erano malattie neurologiche, diabete, diverticolosi, malattie del connettivo ed autoimmuni, malattie cardiovascolari o pazienti sottoposti a bypass, ipertensione, ipotiroidismo, malattie epatiche croniche, insufficienza renale acuta o cronica, Malattie infiammatorie intestinali o neoplasie, e consumo regolare di farmaci conosciuti per interferire con le funzioni gastrointestinali.

I pazienti sono stati randomizzati, in due gruppi. Al Gruppo 1 è stata prescritta una dieta che forniva un apporto medio giornaliero di circa 25 gr di fibre con assunzione di fluidi "ad libitum". Al Gruppo 2 è stata prescritta la stessa dieta e,in aggiunta l'assunzione di due litri di acqua al giorno, preferibilmente lontano dai pasti. Le caratteristiche dell'acqua di supplementazione (Acqua ULIVETO-Terme Uliveto, Pisa, Italia) sono descritte nella Tabella 1. La durata dello studio è stata di due mesi. All'inizio dello studio il peso corporeo basale e i livelli di elettroliti sono stati registrati per ogni paziente. È stato utilizzato un questionario per ottenere informazioni circa l'attività fisica dei pazienti (numero di ore/giorno legate all'attività lavorativa e/o all'attività fisica), frequenza settimanale delle evacuazioni (basata su 2 settimane precedenti l'inizio dello studio) e consumo settimanale di lassativi (numero di dosi assunte durante le due settimane precedenti lo studio). Le abitudini dietetiche sono state rilevate riferendosi a tre giorni della settimana precedente la rilevazione. Durante lo

Tabella 1 - Introito giornaliero di nutrienti con dieta standard durante lo studio e contenuto ionico della supplementazione idrica

Dieta		*Acqua*	
ContenutoEnergetico (Kcal)	2230	Introitogiornaliero (L)	2
Proteine*	20.5%	pH	6.41
Grassi*	29.5%	Na^+ (mg/L)	113.7
Carboidrati*	50%	K^+ (mg/L)	11.6
Fibre (g/die)	25	Mg^{++} (mg/L)	30.5
Mg^{++} (mg/die)	356	Ca^{++} (mg/L)	206.1
Ca^{++} (mg/die)	1010	HCO_3^- (mg/L)	689.3
		Osmolalità (mOsm/kg H_20)	36.413

* *Per cento di energia totale.*

studio ogni paziente aveva un diario per registrare il numero delle evacuazioni, il consumo di lassativi e l'introito di cibo e di fluidi. Ogni 15 giorni e al termine dello studio, i pazienti sono stati intervistati e sono state registrate le abitudini alimentari riferentesi ai tre giorni della settimana precedente la visita con il metodo sopra accennato. In questa occasione così come all'inizio e al termine dello studio, venivano, inoltre, registrati pressione arteriosa e frequenza cardiaca. La compliance è stata controllata bisettimanalmente mediante autoregistrazione su diario e mediante verifica sulla restituzione dei contenitori, opportunamente marcati. Dopo 1 mese di trattamento e al termine dello studio sono stati ricontrollati gli elettroliti ematici. I dati relativi ai parametri alimentari sono stati elaborati mediante un apposito "software" dotato di un "database" contenente più di 3.500 "items" e l'analisi è stata effettuata secondo le tabelle dell'Istituto Nazionale della Nutrizione (17). L'analisi statistica è stata effettuata mediante test di Student per dati appaiati e non, relativamente ai dati parametrici, e il "Wilcoxon matched pairs test" e il "Mann-Whitney U Test" per i dati non parametrici. Sono stati poi utilizzati l'analisi della Regressione Logistica per individuare le variabili indipendenti e il test di Spearmann per l'analisi delle correlazioni. È stato considerato significativo un $p < 0.05$.

Risultati

Dei 141 pazienti reclutati, 24 (10 del Gruppo 1 e 14 del Gruppo 2) sono stati esclusi dall'analisi finale per incompletezza di informazioni o per scarsa "compliance", per cui i risultati si riferiscono a un totale di 117 pazienti. Come è mostrato in Tabella 2, le principali caratteristiche cliniche e nutrizionali dei due gruppi sono comparabili nei valori basali, ma i pazienti del Gruppo 1 sono lievemente più anziani di quelli del gruppo supplementato. La Tabella 3 mostra la variazione media dei parametri clinici e dietetici (rispetto ai parametri basali) osservate alla fine dei due mesi di trattamento. È stata osservata una piccola ma significativa riduzione del peso corporeo medio nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 che non ha avuto alcuna variazione di questo parametro. Inoltre è stato rilevato un aumento dell'introito giornaliero di calorie, fibre ed acqua rispetto ai valori basali in entrambi i gruppi. Nel Gruppo 1 l'aumento dell'introito di fluidi è probabilmente dovuto all'aumento della quantità di alimenti assunti rispetto alla situazione basale, mentre nel Gruppo 2 è legata alla supplementazione idrica. Alla fine dello studio, il numero delle evacuazioni era significativamente aumentato mentre il consumo di lassativi era significativamente ridotto in entrambi i gruppi, ma le variazioni osservate nel gruppo supplementato erano significativamente maggiori rispetto al Gruppo 1 (Tabella 4). Infine, le variazioni (Δ) osservate nella frequenza delle evacuazioni hanno mostrato una correlazione positiva con le variazioni (Δ) dell'introito di fluidi (Fig. 1). L'analisi della regressione logistica ha rivelato che questa correlazione era indipendente dall'introito di fibre. Non sono, inoltre, state evidenziate variazioni dei livelli sierici di calcio e magnesio.

Tabella 2 - Parametri clinici e nutrizionali basali della popolazione studiata

	Gruppo 1 (n=58)	*Gruppo 2 (n=59)*
Età*	42.5±13.6**	35.5±11.3
Sesso (M:F)	20:38	23:36
Peso corporeo (Kg)*	64.3±10.0	62.3±12.4
Fibre (gr/die)*	12.9±3.1	12.7±2.7
Fluidi (L/die)*	1.0±0.2	1.0±0.4
Introito calorico (Kcal/die)*	1764±306	1757±396
Attività fisica giornaliera*** (ore/die)*	8.2±2.8	7.8±2.8

Gruppo 1: pazienti non supplementati
Gruppo 2: pazienti supplementati
** Risultati espressi in media ± (SD)*
*** $p < 0.05$ comparati al Gruppo 2*
**** Numero di ore/die impiegate in attività lavorativa/o attività fisica*

Tabella 3 - Variazioni medie (Δ) dei parametri dietetici alla fine del periodo di trattamento

	Gruppo 1			Gruppo 2		
	Pre-trial	*Post-trial*	*Δ[a]*	*Pre-trial*	*Post-trial*	*Δ[a]*
Peso corporeo (Kg)	64.3±10.0	63.6±9.7*	-1%	62.3±12.4	62.1±11.6	-0.3%
Introito Calorico (Kcal/die)	1764±306	2237±371*	±26%	1757±396	2239±386*	±27%
Fibre (gr/die)	12.9±3.1	21.9±2.3*	±69%	12.7±2.7	21.0±2.5*	±65%
Fluidi (L/die)	1.0±0.2	1.1±0.2*	±14%	1.0±0.4	2.1±0.1*	±110%**

Gruppo 1: pazienti non supplementati
Gruppo 2: pazienti supplementati
[a]: Variazioni tra valori pre- e post-trial
** p<0.001 comparato ai livelli pre-trial*
*** p<0.001 comparato al Gruppo 1 (Δ)*

Tabella 4 - Frequenza delle evacuazioni, uso di lassativi e variazione media (Δ) alla fine del periodo di trattamento

	Frequenza delle evacuazioni (no/sett)			*Uso di lassativi (dosi/sett)*		
	Pre-trial	*Post-trial*	*Δ[a]*	*Pre-trial*	*Post-trial*	*Δ[a]*
Gruppo 1	2.0±1.5	3.3±1.8*	+1.3	1.5±2.4	0.7±1.8*	-0.8
Gruppo 2	1.8±1.5	4.2±1.3*	+2.4**	2.5±2.4	0.3±0.8*	-2.2**

Gruppo 1: pazienti non supplementati
Gruppo 2: pazienti supplementati
[a]: variazioni tra valori pre- e post-trial
** p<0.001 comparati ai livelli pre-trial*
*** p<0.001 comparati al Gruppo 1 (Δ)*

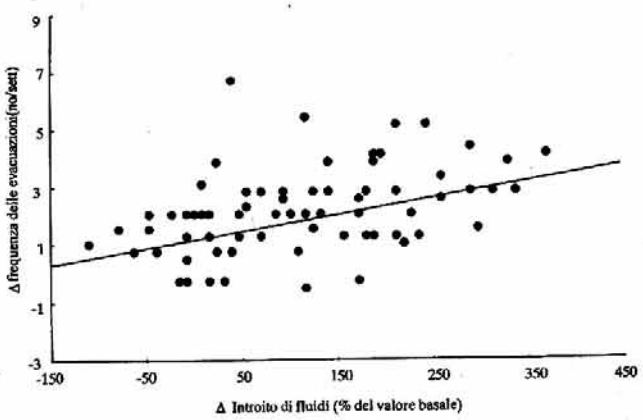

Fig. 1 - Correlazione tra variazioni (Δ) della frequenza delle evacuazione e introito di fluidi nei 2 gruppi studiati. Spearman R=0.46 - p<0.005.

Discussione

Studi epidemiologici condotti nel 1970 hanno dimostrato che il peso fecale e il tempo di transito oroanale sono correlati all'introito di fibre con la dieta (18-19). È noto che che una dieta a basso contenuto di fibre è considerata una delle cause di stipsi nel mondo occidentale (4). Studi recenti, tuttavia, dimostrano che il ruolo delle fibre dietetiche nella stipsi funzionale e meno importante di quanto sia stato finora ritenuto (20-22), e sono stati proposti altri fattori come cause possibili di stipsi nell'adulto (7) e nei soggetti più anziani (15, 23). Inoltre, gli effetti della supplementazione di fibre sull'output fecale, peso fecale e tempo di transito sembrano essere più evidenti nei soggetti sani che in quelli affetti da stipsi (2). Tuttavia, un recente studio prospettico ha dimostrato che le fibre dietetiche sono più efficaci rispetto al placebo nell'aumentare la frequenza delle evacuazioni e tempo di transito oro-anale in pazienti con stipsi cronica funzionale (1). Nei pazienti stitici arruolati nel nostro studio, un aumento significativo dell'introito di fibre dietetiche (da un livello basale di 12 g/die a una media di 21 g/die) durante gli ul-

timi due mesi ha condotto a significativi miglioramenti della frequenza delle evacuazioni e consumo di lassativi. La compliance era soddisfacente in tutti i pazienti inclusi nell'analisi finale, e con ogni probabilità, questo miglioramento può essere attribuito principalmente alla dieta ad alto contenuto di fibre. L'influenza di fattori psicologici (per esempio gli effetti di partecipare ad un trial clinico controllato e la rassicurante presenza di un medico) sui risultati ottenuti è difficilmente valutabile. Tuttavia il fatto che il miglioramento è avvenuto in una grande quantità di pazienti di entrambi i gruppi di trattamento, rende questa possibilità improbabile. Noi abbiamo trovato anche che i risultati ottenuti con le fibre dietetiche possono essere significativamente aumentati dall'assunzione giornaliera di 1.5 l di acqua minerale contenente 30.5 mg/l di magnesio e 206.1 mg/l di calcio. Infatti, questa era una correlazione positiva tra le variazioni osservate nella frequenza delle evacuazioni e l'introito giornaliero di acqua. Il fatto che i pazienti del Gruppo 1 erano lievemente più giovani di quelli del Gruppo 2 è probabilmente non significativo (la media di durata della stipsi era simile nei due gruppi). In un recente studio condotto su pazienti volontari non stitici, Klauser et al. (13) hanno anche osservato una correlazione tra introito di fluidi e frequenza delle evacuazioni. In questi soggetti, le fibre dietetiche non venivano modificate durante lo studio, la semplice restrizione di fluidi (per esempio <500 ml/die sottoforma di acqua ed altre bevande) riducevano significativamente la frequenza settimanale di evacuazioni rispetto a ciò che veniva osservato durante il periodo di controllo quando l'introito di fluidi era > di 2500 ml/die.

Questi autori concludono che un basso introito di fluidi può essere un fattore che contribuisce in alcuni casi di stipsi funzionale, ma non è facile stabilire un cut-off attendibile tra adeguato e inadeguato introito di fluidi. A livello basale, i nostri pazienti stitici avevano un media di introito giornaliero di circa 1 litro. Non è facile identificare i meccanismi che possono aver determinato gli effetti osservati, nel nostro studio una più semplice spiegazione è che il carico di fluidi aumenta il contenuto di acqua nell'intestino, producendo delle feci più soffici e facilitando il loro transito attraverso il tratto gastrointestinale. Noi non possiamo confermare questa ipotesi dal momento che non abbiamo esaminato il peso e le caratteristiche fecali. Tuttavia, è importante ricordare che i liquidi che non sono osmoticamente legati a materiale non assorbibile come le fibre sono rapidamente assorbite nell'intestino ed escreti attraverso il rene. Un aumento del contenuto di acqua intestinale generalmente si verifica quando il carico d'acqua eccede la capacità di assorbimento. Nel nostro studio la quantità dell'acqua minerale consumata da ogni paziente del gruppo supplementato era approssimativamente di 1.5 l/die. Questa supplementazione era accompagnata da una riduzione del consumo di altre bevande, ma l'introito medio di fluidi del Gruppo 2 (2.1 ± 0.1/die) era ancora consistentemente più alta di quella del Gruppo 1 (1.1 ± 0.2/die). In ogni modo è difficile determinare se la quantità di acqua consumata dai pazienti può aver prodotto un significativo aumento del contenuto di acqua intestinale. Benché l'introito calorico è aumentato in entrambi i gruppi, il Gruppo 1 ha avuto una lieve, ma significativa diminuzione del peso corporeo, che può essere attribuita alla riduzione dell'assorbimento di nutrienti, grassi in particolare, causata dagli effetti delle fibre dietetiche (24). Questo effetto non è stato visto nel Gruppo 2, indicando che almeno un minimo di acqua supplementata era, in effetti, assorbita e ritenuta. L'acqua minerale usata per la supplementazione conteneva 30.5 mg di magnesio e 206.1 mg di calcio per litro, ed è teoricamente possibile che questi minerali abbiano contribuito all'effetto lassativo del fluido supplementato. Il magnesio, in particolare, può formare sali di zolfo o di citrato che possono promuovere una ritenzione di fluidi nel canale digestivo e indirettamente alterare la motilità (10). È stato ipotizzato che l'aumento della frequenza delle evacuazioni prodotta dalla supplementazione di acqua è, in parte, mediata da ormoni come l'arginina-vasopressina o l'ADH (13). Questi ormoni sono coinvolti nella regolazione della osmolarità extra vascolare del volume intravascolare, e sembrano anche influenzare l'assorbimento e la motilità colica. Dati importanti a supportare questa ipotesi mancano al momento e l'effetto della vasopressina sulla motilità colica è parti-

colarmente controversa (25). In un recente studio, una infusione continua sottocutanea di arginina-vasopressina non ha mostrato effetti sull'output fecale o sul tempo di transito intestinale in soggetti volontari (26). Risultati simili sono stati osservati con infusione endovenosa di una dose fisiologica di ADH (27).

Un'altra possibilità è che l'aumentato introito di fluidi, oltre un periodo prolungato di tempo, determina un più intenso stimolo della risposta gastrocolica (28-29).

Una possibile critica al nostro studio è che è stata utilizzata la frequenza delle evacuazioni settimanali come principale indice di trattamento efficace., senza alcuna analisi dei sintomi dei pazienti. La frequenza delle evacuazioni è considerata un indice non utile di stipsi (15, 30), perché è poco correlata con i sintomi come sforzo, dolore e senso di evacuazione incompleta (31). Tuttavia, studi più recenti indicano che questi sintomi mostrano una scarsa correlazione con il tempo di transito intestinale, ed è ora largamente accettato che la "percezione" della funzione intestinale da parte del paziente gioca un ruolo importante rispetto ai disturbi della funzione motoria nella autodefinizione di stipsi (32-33). Il nostro obiettivo era quello di verificare gli effetti di una dieta ad alto contenuto di fibre e di una supplementazione idrica su parametri clinici oggettivi, senza riguardo alla soggettiva opinione dei pazienti, e la frequenza delle evacuazioni e il consumo di lassativi sembrano essere soddisfacenti in questo senso.

RIASSUNTO

Lo scopo di questo studio è stato di valutare gli effetti di una dieta ricca di fibre e di una supplementazione idrica in pazienti con stipsi funzionale.

Centodiciassette pazienti con stipsi funzionale (età compresa tra 18 e 50 anni) sono stati assegnati in maniera randomizzata a due gruppi di trattamento. Per due mesi entrambi i gruppi hanno assunto una dieta standard che garantiva approssimativamente un apporto giornaliero di 25 grammi di fibre. Il Gruppo 1 (58 pazienti) hanno assunto liquidi "ad libitum", mentre il Gruppo 2 è stato supplementato con di 2 litri di acqua contenente una quantità definita di minerali (*). La compliance è stata monitorizzata durante tutto lo studio e i risultati espressi in termini di frequenza delle evacuazioni e consumo di lassativi.

L'introito di fibre è stato simile nei due gruppi, mentre l'introito totale di fluidi nel Gruppo 2 (media 2.1 litri) è stato significativamente maggiore che nel Gruppo 1 (1.1 litri) (p<0.001). In entrambi i gruppi si è osservato un significativo aumento della frequenza delle evacuazioni e una riduzione del consumo di lassativi durante i due mesi dello studio, ma in entrambi i gruppi la variazione è stata maggiore nel Gruppo 2 (frequenza delle evacuazioni: p<0.001 vs Gruppo 1, consumo di lassativi: p<0.001 vs Gruppo 1).

Un introito giornaliero di 25 grammi di fibre aumenta la frequenza delle evacuazioni in pazienti con stipsi cronica funzionale, e questo effetto può essere significativamente aumentato dall'incremento dell'introito di fluidi di 1.5-2.0 litri al giorno.

(*) *Acqua Uliveto - Terme Uliveto, Pisa, Italia.*

BIBLIOGRAFIA

1) BADIALI D, CORAZZIARI E, HABIB FI, TOMEI E et al: *Effect of wheat bran in treatment of chronic non-organic constipation. A double-blind controlled trial.* Dig Dis Sci 1995, 40:349-356.
2) MULLER-LISSNER SA: *Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time.* Br Med J 1988, 296:615.
3) CUMMINGS JH: *Constipation, dietary fiber and the control of large bowel function.* Post Med J 1984; 60:81 1-819.
4) READ NW: *Dietary fiber and the gut: action in gastrointestinal disorders.* In Sleisenger M. H., and Fordtran J.S. (eds) Gastrointestinal Disease: rathophysiology, Diagnosis, Management 5th ed Philadelphia W. B. Saunders Co., 1993.
5) WALD A, BURGIO K, HOLEVA K, LOCHER J: *Psychological evaluation of patients with severe idiopathic constipation: which instrument to use.* Am J Gastroent 1992; 87:977-980.
6) WALD A, HINDS JP, CARUANA BJ: *Psychological and physiological characteristics of patients with severe idiopathic constipation.* Gastroenterology 1989; 97:932-7.
7) DEVROEDE G: *Constipation.* In Sleisenger M. H., and Fordtran J.S. (eds) Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 5th ed Philadelphia W. B. Saunders Co., 1993.
8) ALESSI CA, HENDERSON CT: *Constipation and fecal impaction in the long-term care patient.* Clin Geriatr Med 1988; 4:571-588.

9) KNAUER CM, SILVERMAN S Jr: *Alimentary tract & liver.* In Schroeder S.A., Krupp M.A., Tierney L.M. Jr, McPhee S.J. eds. Current medical diagnosis and treatment. East Norwalk; Appleton & Lange. 1990; 376-460.
10) SAEZ LR: *Therapeutic proposals for the treatment of idiopathic constipation.* It J Gastroent 1991;23:30-35.
11) BALSON R, GIBSON PR: *Lower gastrointestinal tract. 1.* Constipation Med J Aust 1995; 162:155-7
12) KLAUSER A, HEINRICH C, SCHINDLBECK N, MULLER-LISSNER S: *Chronishe Obstipation. Eine Umfrage unter niedergelassenen Internisten.* Munch med Wschr. 1989; 131:46-50.
13) KLAUSER AG, BECK A, SCHINDLBECK NE, MULLER-LISSNEr SA: *Low fluid intake lowers stool output in healthy in male volunteers.* Z Gastroenterol. 1990; 28:606-609.
14) WHITEHEAD WE, CHASSADE S, CORAZZIARI 11, KUMAR D, et al: *Report of an international workshop on management of constipation.* Gastroenterol Int 1991; 4:99-113.
15) TALLEY NJ, FLEMING KC, EVANS JM, OKEEFE EA: *Constipation in an elderly community: a study of prevalence and potential risk factors.* Am J Gastroent 1996; 91:19-25.
16) ANTI M, ARMELAO F, MARRA G et al: *Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas.* Gastroenterology. 1994; 107:1709-1718.
17) Istituto Nazionale della Nutrizione: Tabelle di composizione degli alimenti. Litho Delta, Milano, 1989.
18) BURKITT DP, WALKER ARP, PAINTER NS: *Effect of dietary fiber on stools and transit-time, and its role in the causation of disease.* Lancet 1972; 2:1408-1411.
19) BURKITT DP, WALKER ARP, PAINTER NS: *Dietary fiber and disease.* JAMA 1974; 229:1068-1074.
20) DAVIES GJ, CROWDER M, REID B, DICKERSON JWT: *Bowel function measurements of individuals with different eating patterns.* Gut 1986; 27:164.
21) EASTWOOD MA, BRYDON WG, BAIRD JD et al: *Faecal weight and composition, serum lipids and diet among subjects aged 18-80 years not seeking health care.* Am J Clin Nutr 1984; 40:628.
22) TUKER DM, SANDSTEAD HH, LOGAN GM, KLEVAY L: *Dietary fiber and personality factors as determinants of stool output.* Gastroenterology 1981; 81:879.
23) CAMPBELL AJ, BUSBY WJ, LLORWATH CC: *Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over.* J Epidemiol CommunHealth 1993; 47:23-6.
24) JULLIEN M: *Fibers alimentaires et maladie metabolique.* Le Generaliste 1994; 24:1512
25) SHANG JC, ANGEL F, DEVROEDE G, STROM B, et al: *Vasopressine et motilité colique.* Gastroenterol Clin Biol 1988; 12:946-52.
26) VODERHOKER WA, KLAUSER AG, MUHLDORFER BE, FIELDLER F, MULLER-LISSNER SA: *The influence of arginine-vasopressin on stool output and gastrointestinal transit time in healthy volunteers.* Gastroenterol 1995; 33:189-92.
27) SOERGEL KH, WHALEN GE, HARRIS JA, GREENEN JE: *Effect of antidiuretic hormone on human small intestinal water and solute transport.* J Clin Invest 1968; 47:1071-1082.
28) MORENO-OSSETT E, BAZZOCCHI G, LO S, TROMBLEY B, et al: *Association between post-prandial changes in colonic intraluminal pressure and transit.* Gastroenterology 1989; 96:1265-1273.
29) WILEY J., TATUM D., KEINATH R.: *Partecipation of gastric mechanoreceptors and intestinal chemoreceptors on the gastrocolonic response.* Gastroenterology 1988; 94:1144-1149.
30) ASHRAF W, PARK F, LOF J, QUIGLEY EMM: *An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation.* Am J Gastroent 1996; 91:26-32.
31) THOMPSON WG, CREED F, DROSSMAN DA et al: *Functional bowel disorders and functional abdominal pain.* Gastroenterol Int 1992; 5:75-91.
32) CHAUSSADE S, KHYARI A, ROCHE H et al: *Determination of total and segmental colonic transit time in constipated patients. Results in 91 patients with a new simplified method.* Dig Dis Sci 1989; 34:1168-72.
33) HEATON KW, O'DONNELL KID: *An office guide to whole-gut transit time. Patient's resection of their stool form.* J Clin Gastroenterol 1994; 19:28-30.