



ATTIVITÀ DI RICERCA SCIENTIFICA



Indice

Terme di Chianciano La ricerca scientifica – Parte prima

“One year effectiveness of mud therapy in knee osteoarthritis” (Galeazzi Fioravanti) dal 39° ISMH maggio 2014 Kyoto

“The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium- magnesium mineral water in the functional disorder of the biliary tract” Mennuni, Stortini, Romoli, Esposito, Fraioli da Clinica terapeutica 2014

“La fangatura epatica come integrazione della terapia idropinica dell’acqua Santa delle Terme di Chianciano” Rapaccini, Romoli, Lisi Da Antologia medica italiana 2005

“Effetti del trattamento idropinico con acque bicarbonate sui sintomi e sui principali indicatori economico sanitari in pazienti con patologia funzionale del tratto gastroenterico” Nappi- Gasbarrini

“Efficacia della fangobalneoterapia con acqua minerale Sillene nell’osteartrosi del ginocchio: uno studio clinico statistico” Fraioli, Serio, Mennuni, Campanella da la Clinica terapeutica 2009

“Livelli serici di adiponectina e visfatina nell’artrosi del ginocchio dopo fango balneoterapia” Galeazzi, Fioravanti Da Reumatismo 2012

“ Effetti delle acque bicarbonato solfato calciche alcalino terrose carboniche (Santissima) nelle affezioni catarrali delle vie aeree superiori” Passali, Salerni, Gaudini da Rivista italiana di otorinolaringologia 2003

“Sulphate – bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases” Fraiaoli, Mennuni, Fontana, Grassi lavoro accettato per la Clinica terapeutica

“Thermal care of functional dyspepsia based on bicarbonate-sulphate-calcium water: a sequential clinical trial” Rocca, Bonino da CAM settembre 2007

“Beneficial effects of sulphate bicarbonate calcium water on gallstone risk and weight control” Sordi, Caciotti 1993 da WJG marzo 2012

Volume 7 della rivista Termalismo (Fidanza) 1993

“Sugli effetti di un’acqua minerale solfato-bicarbonato-calcica sull’uricemia e sull’uricuria” Cervini, Ciocci da “Il fegato” 1957

The Chianciano idromineral treatments

Cava del gesso e acqua minerali -Relazione n. 2 Manfredini maggio 1984

Relazione Marcello Palazzi su Cave del gesso 1984

Modulo per l’invio alle cure

Schede tecniche sull’acqua e servizi

ISSN 0393-0726

Antologia Medica Italiana



Estratto dall'«Antologia Medica Italiana» - Anno XXV, 2005

Segreteria: NAPOLI - Via G. Tropeano, 48 - Tel. (081) 770.13.02

LA FANGATURA EPATICA COME INTEGRAZIONE DELLA TERAPIA IDROPINICA DELL'ACQUA SANTA DELLE TERME DI CHIANCIANO

Andrea Rapaccini, Marco Romoli, Laura Lisi

Riassunto.

La fangatura epatica è senz'altro un utilizzo particolare della fangoterapia, che viene applicata a scopo terapeutico soprattutto come fangatura artroreumatica. A questo proposito le principali indicazioni sono rappresentate dalle patologie degenerative croniche, che traggono giovamento da questa forma terapeutica grazie anche all'azione termica del fango stesso. Il peloide utilizzato in terapia termale è infatti costituito da una componente solida, l'argilla, che viene miscelata all'acqua minerale termale. Questa commistione così formata è detta fango vergine e possiede delle proprietà legate soprattutto all'argilla, ossia alla possibilità di ritenere e cedere calore. Il fango maturo è invece il prodotto dell'azione di microrganismi sulle micelle di argilla ed acqua minerale: si tratta di un prodotto stabile, che conferisce proprietà di scambio ionico tra fase solida e liquida e quindi diversifica le caratteristiche fisico-chimiche del peloide.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare le reali proprietà termiche del fango vergine usato nella fangoterapia epatica, un complemento della cura idropinica con Acqua Santa, a proprietà coleretica e colecistocinetica.

Abbiamo studiato 2 gruppi di 30 soggetti ciascuno, affetti da dispepsia epatica, trattati con ciclo di 6 fanghi epatici, sottoforma di impacchi in ipocondrio destro, della durata di 20 minuti l'uno. Di tali soggetti, sia maschi che femmine, di età compresa tra 36 e 74 anni, di omogenea costituzione fisica, abbiamo determinato la variazione della temperatura corporea e quella del fango dopo la posa. I dati ottenuti confermano le proprietà termiche del fango vergine, che rilascia una temperatura maggiore rispetto al fango maturo, con aumento consensuale della temperatura corporea di circa un grado in più rispetto all'altro gruppo di controllo.

Introduzione

La stazione termale di Chianciano Terme è inserita in un complesso idrogeologico particolarmente ricco di acque che si diversificano per le loro proprietà minerali e quindi per le loro indicazioni terapeutiche.

La sorgente più famosa e di più antica valenza terapeutica è senz'altro quella dell'Acqua Santa, un'acqua minerale bicarbonato-solfato-calcica utilizzata nella dispepsia epatica. Con questo termine si intende una vasta gamma di malattie del fegato ed epatobiliari nelle quali la "sintomatologia digestiva" rappresenta l'

aspetto clinico più importante del quadro morboso, quali la colecistopatia cronica alitiasica, disordini funzionali biliari conseguenti ad infiammazioni croniche della colecisti, disturbi dolorosi e/o digestivi della calcolosi colecistica o alterazioni della motilità delle vie biliari, oltre che esiti di interventi chirurgici (colecistectomia) (1).

Le acque minerali possiedono in generale delle azioni aspecifiche, legate alle caratteristiche fisiche delle acque, quali la temperatura di sorgente o la capacità di stimolazione dell'emuntorio renale se assunte come bibite, e delle azioni specifiche, ossia proprie di ogni tipo di acqua,

legate alle loro peculiari composizioni chimiche.(2).

L'azione specifica dell'Acqua Santa si manifesta a vari livelli del metabolismo della bile: agisce su colecisti e vie biliari (ha azione colecistocinetica e coleretica), sul circolo enteroepatico degli acidi biliari e sulla cellula epatica.

L'azione colecistocinetica è legata alla produzione di colecistochinina nel duodeno, che provoca la contrazione della colecisti, l'apertura dello sfintere di Oddi e l'arrivo della bile nel duodeno. Numerosi studi confermano infatti che l'assunzione continuata di acqua minerale, al mattino, a digiuno, comporta una variazione nell'escrezione della bile, ritenuta di provenienza colecistica. (3)

L'azione coleretica si esplica con un aumento della produzione della bile. L'effetto è sostanzialmente idrocoleretico, ossia la bile contiene una maggiore quantità di acqua ed è quindi più fluida e abbondante. Tale azione è probabilmente mediata dalla secretina, che stimola il riassorbimento di acqua e bicarbonato a livello dutturale. Secondo un'altra ipotesi, non sufficientemente dimostrata, l'azione idrocoleretica sarebbe spiegabile con l'esaltazione del flusso arterioso epatico, provocando l'apertura di anastomosi ed eventualmente coinvolgendo distretti vascolari precedentemente inattivi dal punto di vista funzionale. Si ha probabilmente anche un aumento della permeabilità dell'endotelio sinusoidale (4). L'azione coleretica si realizza anche a livello epatico, nel senso che la terapia idropinica influenza anche l'azione dell'epatocita, cioè la secrezione biliare stessa, che è più abbondante, meno vischiosa, e più ricca in sali biliari, pigmenti e colesterolo, producendo quindi un'aumentata eliminazione di tutte le sostanze componenti la bile stessa.

L'azione colecistocinetica e coleretica potenziano il circolo enteroepatico degli acidi biliari. Ciò determina un più attivo

assorbimento intestinale dei grassi alimentari, una più efficace eliminazione del colesterolo presente nella bile, una minore possibilità di sovrasaturazione in colesterolo della bile stessa. Vengono così facilitati i processi digestivi, impedito l'accumulo del colesterolo nel sangue, promossa una profilassi della calcolosi biliare colesterolica.

Riguardo alla cellula epatica, possiamo ipotizzare che l'azione delle acque minerali si espliciti fornendo direttamente elementi, quali zolfo e selenio, che si ritrovano in enzimi come la sulfocinasi e la glutatione-perossidasi, necessari per lo svolgimento delle complesse reazioni biochimiche del fegato.

La terapia idropinica dell'Acqua Santa si completa in 12 giorni, con l'assunzione della bibita dopo prescrizione medica, secondo le patologie del paziente. La bevanda viene assunta a dosi frazionate, fino ad un massimo di circa 400 gr giornalieri, a temperatura di circa 33°C alla sorgente. L'azione terapeutica dell'acqua è potenziata dalla fangatura epatica, seguita da un bagno carbo-gassoso. Numerosi studi clinici degli anni '60 sulle sorgenti termali portavano ad ipotizzare che molte acque, ingerite in cospicua quantità, venivano rapidamente assorbite e l'aumento del carico idrico provocava un aumento del flusso arterioso epatico, che avrebbe favorito la coleresi.

Secondo uno studio del 1966 si registrava un incremento del flusso epatico arterioso, anche se incostante, dopo assunzione di una bibita di 200 ml di un'acqua solfata.(5)

Allo scopo di esaltare le funzioni dell'acqua minerale, le Terme di Chianciano istituirono quindi un programma di cure comprendenti anche la fangatura epatica. Il fango, costituito da argilla delle Crete Senesi maturato in apposite vasche con acqua minerale della sorgente Sillene, viene applicato, a temperatura di 45-47°C

sottoforma di impacco a livello della regione epatica, sia in sede anteriore che posteriore, per la durata di circa 20 minuti.

L'impiego del peloide a livello epatico è senz'altro un uso particolare della fangoterapia, che trova la sua più comune applicazione delle affezioni osteoarticolari, specie se a decorso degenerativo cronico.

I fanghi sono prodotti naturali consistenti nella mescolanza di un'acqua minerale termale con una parte solida, in genere argilla. Il peloide così costituito è immaturo, ossia le sue proprietà terapeutiche sono affidate soltanto alle caratteristiche fisiche e fisico-chimiche delle argille, in prima istanza alla capacità termica e al potere di scambio ionico delle argille stesse, a cui si sommano le proprietà dell'acqua minerale aggiunta. Il processo di maturazione inizia con la rielaborazione delle sostanze organiche contenute nel fango da parte dei microrganismi viventi. Con il passare del tempo, nei bacini delle stazioni termali, si forma un humus microorganico in cui una parte dei componenti si legano fra di loro o alle argille sature di acqua, formando dei complessi humo-minerali. La presenza di questa struttura, relativamente resistente all'ulteriore attacco dei microrganismi, definisce la maturazione del fango. (6)

Questo legame conferisce alle micelle di argilla e acqua minerale varie caratteristiche, in primis una maggiore stabilità sia chimica che meccanica e permette di diversificare i fanghi anche in relazione alle condizioni ambientali di sviluppo e crescita dei vari microrganismi intervenuti nella maturazione.

Le principali qualità di un fango, adatte al suo utilizzo terapeutico, sono 3: la plasticità, ossia la proprietà di mantenere le qualità di una pasta di acqua contenuta; la capacità di ritenere calore, legata alla natura del fango e alla quantità di acqua contenuta; il potere di assorbimento, ossia di scambio ionico tra fase solida e li-

quida, di anioni e cationi, legato alla maturazione del fango e dipendente dai granuli di argilla.

L'azione terapeutica dei fanghi è quindi legata alla loro composizione chimica e alle caratteristiche fisiche, ma anche allo stimolo termico esercitato sulla superficie cutanea. Per la particolare coibenza termica del fango è infatti possibile porre a contatto della cute temperature che non sarebbero altrimenti tollerate.(7)

Queste considerazioni trovano largo consenso nella più studiata fangoterapia artroreumatica, in cui lo stress termico determinato dall'applicazione del fango nei distretti cutanei interessati determina un iperemia attiva dei tessuti articolari e periarticolari profondi, con decongestione dei tessuti stessi, allontanamento dei cofattori di flogosi, riduzione del tono muscolare e chiaro effetto antalgico. Tali azioni sembrano mediate, oltre che dal calore, anche dall'aumento della bendorfina plasmatica e dalla liberazione di numerosi ormoni quali ACTH, FSH, LH, prolattina, cortisolo e alcune encefaline. Altre modificazioni riguardano le cellule impegnate nei processi flogistici, con aumento dei fattori di riduzione dell'infiammazione (diminuzione del livello degli eosinofili, dei linfociti T e B circolanti, oltre che del rapporto CD4/CD8), mentre i granulociti neutrofilici aumentano le loro funzioni chemiotattica, fagocitaria e microbicida, aumenta anche la quota di linfociti T citotossici.(8)

Nei distretti cartilaginei interessati dai processi flogistici a decorso cronico la fangoterapia promuove il trofismo tessutale grazie all'aumento del metabolismo ad opera del ripristino del flusso ematico. Tali tessuti sono infatti privi di un loro circolo specifico e risentono notevolmente delle modificazioni circolatorie. L'azione termica svolge quindi un ruolo chiave nell'ambito delle cure termali e su questi presupposti si basa anche la fango-

terapia epatica, contribuendo a potenziare gli effetti epatoprotettori dell'acqua minerale assunta come bibita.

Materiali e metodi

Nella fangatura epatica vengono sfruttate le proprietà termiche del peloide, necessarie per esaltare l'azione sul fegato dell'Acqua Santa. Come abbiamo più volte notato, tale proprietà è legata alla presenza dell'argilla ed è indipendente dalla maturazione del fango stesso.

Abbiamo quindi cercato di valutare la veridicità di tale affermazione, sottoponendo 2 gruppi di pazienti alla fangatura epatica sia con peloide maturo che vergine, ossia solo miscelato con acqua termale. Proprio per le caratteristiche del composto, che permettono l'utilizzo di elevate temperature con notevole compliance da parte del paziente, abbiamo escluso altri mezzi termici, quali la boule di acqua calda, che risultava invece mal tollerata per periodi di applicazione prolungata, se utilizzata alle stesse temperature del fango.

Abbiamo quindi selezionato 30 soggetti per gruppo, di entrambi i sessi, di età compresa tra 36 e 74 anni, affetti da dispepsia epatica, trattati con un ciclo di 12 cure idropiniche e di 6 fangature epatiche, eseguite queste ultime a giorni alterni. Ai soggetti in esame, che presentavano omogeneità anche di costituzione fisica, è stata rilevata la temperatura cutanea sia prima dell'applicazione del fango che dopo 20 minuti di applicazione sottoforma di impacco, assieme ad altri parametri fisici come la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. È stata inoltre misurata anche la differenza di temperatura del fango al termine della posa, per valutare il rilascio di temperatura del mezzo utilizzato. I dati ottenuti sono i seguenti: sia con l'utilizzo del fango maturo che del fango vergine si ha un aumento

della temperatura corporea nella sede di applicazione, pari ad una media di 6,7 °C per il fango maturo e 7,5 °C per quello vergine. Inoltre il primo fango presentava una temperatura media al termine della applicazione di circa 11 °C più bassa rispetto a quella di partenza, mentre quella del fango vergine era di circa 12 °C.

Gli altri parametri valutati non presentavano modificazioni degne di nota in entrambi i gruppi di studio.

Conclusioni

Lo scopo di questa analisi è stato quello di avvalorare alcuni dati della Letteratura, che dimostrano come la maturazione del fango non sia un requisito particolare per le sue proprietà termiche.

Le caratteristiche fisico-chimiche, ossia di rilascio e di scambio ionico che hanno i peloidi utilizzati nella fangoterapia artroreumatica, che diversificano i fanghi delle varie stazioni termali e ne caratterizzano le principali indicazioni terapeutiche, sembrano quindi dipendenti dalla maturazione, ossia dall'azione dei microrganismi presenti nei bacini, che agiscono sulle micelle di argilla e acqua per un tempo variabile tra 6 e 12 mesi.

Le proprietà termiche del fango sono legate invece alla semplice presenza dell'argilla miscelata con l'acqua termale: il complesso costituitosi è una pasta di acqua, che permette di essere utilizzato a temperature elevate, che la cute ben tollera, garantendo così uno scambio termico che si trasmette dalla cute agli organi sottostanti, provocando un'iperemia.

A questo proposito l'azione della fangatura epatica completa i benefici offerti dalla cura idropinica con Acqua Santa, un'acqua bicarbonato-solfato-calcica utilizzata nella dispepsia epatica, che aumenta, se assunta a digiuno a dosi frazionate, la secrezione biliare e lo svuota-

mento della colecisti. Già in passato si riteneva che l'azione coleretica di quest'acqua minerale fosse legata ad un incremento del flusso epatico arterioso, sia per aumento del carico idrico che per aumento del letto vascolare capillare.

A tale proposito alcuni soggetti del nostro studio sono stati sottoposti, sia prima che dopo la posa del fango, ad ecografia epatica con esame eco-Doppler del

sistema portale, che ha rilevato un aumento transitorio del flusso, meritevole, a nostro parere, di ulteriori valutazioni cliniche e strumentali.

I dati ottenuti dall'analisi dello studio confermano quindi le buone proprietà termiche possedute dal fango vergine, forse anche migliori di quello maturo, e la sua applicabilità come coadiuvante della terapia idroponica come drenante epatico.

Bibliografia

- 1) G. BOSSA, M. GIORDANO: *"Orientamenti terapeutici nella dispepsia epatica: terapia medica ed idroponica"*. Atti del quinto Symposium Internazionale di epatologia. Edizioni Chianciano 1968.
- 2) W. PASINI: *"Come e perché prescrivere una cura termale"*. Cap. 2. Alfa Wassermann 2004.
- 3) A. BERETTA ANGUSSOLA: *"Le cure idroponiche come drenaggio medico delle vie biliari"*. Il drenaggio biliare et alia hepatologica. Edizioni Chianciano 1964.
- 4) SPERBER I.: Pharm. Rev.: 11,109,1959.
- 5) PABST H. W.: Z. angew. Bader-u. Klimaheilk, 13, 177, 1966.
- 6) R. CIFERRI: *"I fanghi terapeutici e la loro maturazione biologica"*. XXXVI Congresso Nazionale dell'Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia Talassologia e terapia Fisica. Perugia-Chianciano 5-7 maggio 1959.
- 7) W. PASINI: *"Come e perché prescrivere una cura termale"*. Cap.4 Alfa Wassermann 2004.
- 8) G. AGOSTINI: *"Come e perché prescrivere una cura termale"*. Cap.3 Alfa Wassermann 2004.

The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium-magnesiatic mineral water in the functional disorders of the biliary tract

G. Mennuni¹, L. Petracchia¹, M. Fontana², S. Nocchi¹, E. Stortini³, M. Romoli³, E. Esposito³, F. Priori¹, M. Grassi^{†1}, A. Geraci⁴, A. Serio⁵, A. Fraioli¹

¹Department Internal Medicine and Medical Disciplines, Operative Unit of Internal Medicine E, Medical Therapy and Thermal Medicine – Postgraduate School in Thermal Medicine, Sapienza University of Rome; ²Department of Biochemical Sciences, Sapienza University of Rome; ³Chianciano Spa; ⁴Departement of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, National Institute of Health, ⁵University Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Abstract

Background and Aim. Functional disorders of the biliary tract involve gallbladder and sphincter of Oddi and cause pain and/or digestive troubles. In this context, in addition to pharmacological treatments, an important role is played by the use of sodium-sulphate and sulphate-bicarbonate mineral waters that, because of their composition into ions macro and trace elements, can stimulate the release or modulate the activity of some neurohumoral regulators of the digestive process. We want to do a study on the effects of hydropinotherapy with a sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water in patients suffering from pain and other symptoms caused by biliary dyskinesias, biliary sand (without gallstones), or following a cholecystectomy (post-cholecystectomy syndromes).

Materials and Methods. We enrolled 43 patients suffering from those affections; all the patients did two cycles in one year of hydropinotherapy with Acqua Santa at Italy's Chianciano Spa; 20 of these patients did a third cycle of hydropinotherapy in the second year of the study. At the end of the second and of the third cycle we compared the frequency of eleven main symptoms in both groups and we also performed an longitudinal-observational study on the frequency of those symptoms before the beginning of the first cycle of the therapy and at the end of the second and of the third cycle. Statistical analyses were based on the use of Pearson's χ^2 test.

Results. The frequency of the symptoms observed at the end of second and third cycle of hydropinotherapy was significantly lower than that considered before starting therapy. The differences were statistically significant.

Conclusions. The results of our research regarding the hydropinotherapy by sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water show a significant improvement of symptoms in patients suffering from disturbances of biliary tract. *Clin Ter 2014; 165(5):e346-352. doi: 10.7417/CT.2014.1761*

Key words: functional disorders of the biliary tract, hydropinotherapy, longitudinal-observational study, mineral waters, sulphate-bicarbonate-calcium-magnesiatic water

† To Marcello with gratitude and in memory of his teachings.

Correspondence: Prof. Antonio Fraioli, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - UOC Medicina Interna E, Terapia Medica e Medicina Termale, Sapienza Università di Roma, Azienda Policlinico Umberto I, V.le del Policlinico 155, 00161 Roma, Italy. Tel.: +39.06.49974650; Fax. +39.06.4997.4651. E-mail: antonio.fraioli@uniroma1.it

Introduction

The mineral waters are used in the therapy of functional disorders of the digestive system, mainly for the biliary tract (1, 2) and their administration can be integrated and/or alternating with pharmacotherapy (biliary salts, cholagogues, cholagogues). Functional disorders of the biliary tract involve gallbladder and sphincter of Oddi; they can cause pain and/or digestive troubles even without organic alterations, and may play a role in the pathogenesis of cholelithiasis (3-5). More than 20 million persons have gallbladder disease in the United States; the prevalence is 8.6% in men and 16.6% in women (6). Gallbladder dysfunction affects motility and is characterized by delayed or incomplete emptying. Diagnostic criteria for functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders are: episodes of pain localized in the epigastrium and/or right upper quadrant, radiating to the right shoulder and/or infrascapular region, 30 minutes duration or more, recurrent onset at variable intervals (not daily), fixed and with moderate/severe intensity, interrupting normal daily activities to request a medical examination, not alleviated by bowel movements, by position change, by antacids, without evidence of other organic causes of symptoms, is associated with nausea and vomiting and cause nighttime awakenings (3). Diagnostic criteria for functional gallbladder disorder must include also the presence of the gallbladder and normal values of AST, ALT, γ GT, alkaline phosphatase, conjugated bilirubin, amylase and lipase (3). Sphincter of Oddi dysfunction may be the cause of abdominal pain that occurs in 14% of patients with post-cholecystectomy syndrome and is more common in females (7, 8). Diagnostic criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder must include, beyond previous general criteria also elevated serum transaminases, alkaline phosphatase, or conjugated bilirubin temporarily related to at least two pain episodes (3). The therapeutic effects of

mineral waters are firstly determined by their anion and cation content, the presence of undissociated salts and their speciation and also by the presence of trace elements in micrograms (Fe, Cu, Co, V and others). Additionally, the effects of a mineral water are connected with some physical constants: consumed water volume, solute concentration, temperature, electric conductivity (9). Mineral waters, because of their composition into ions, macro and trace elements, can stimulate the release or modulate the activity of some neurohumoral regulators of the digestive process (10-12). Ca^{++} cation acts on gastrin release by antral G cells (13), on pancreatic exocrine secretion (14), gastroduodenal bicarbonate secretion (15), and cyclic intracellular nucleotides (cAMP, cGMP) influencing the response of the functional effectors to exogenous or endogenous stimuli. Mg^{++} cation acts as an antagonist of Ca^{++} cation, relaxes sphincter of Oddi and stimulates intestinal peristalsis. SO_4^- anion stimulates release of CCK by endocrine cells GEP (16) and secretion of H_2O and bicarbonates from enterocytes; HCO_3^- anion neutralizes gastric secretion (17). Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} cations, based on their respective concentrations, act on membrane potential of enteric wall myocytes, possibly affecting postprandial and interdigestive motility. Many experimental investigations and controlled studies demonstrated the cholagogue effect of waters rich in sulphate, bicarbonate, calcium and magnesium, due to the release of CCK thanks to SO_4^- and Mg^{++} ions, with subsequent gallbladder contraction and sphincter of Oddi relaxation (18-29). These mineral waters also have choleric effects: thermal choleresis is characterized by increased production of bile, above all its watery part, probably due to enhanced distal choleresis through the action of secretin (30). Thus bile production increases, above all the watery component, causing higher solute dispersion and washing of biliary tract. Many investigations showed in rabbits with biliary extemporary fistula a production of diluted bile rich in water and bicarbonate, with an increase of slow, gradual, lasting biliary flux (31-33). Fraioli et al. showed in humans, after consumption of sulphate-bicarbonate mineral waters, a decrease in biliary lithogenic index (34). In conclusion, hydro-choleric effect of thermal treatments consists of: biliary washing, removal of lithogenic nuclei, decrease in solutes, decrease in potential lithogenes (35). Choleric and cholagogue effects can prevent gallstone disease.

The main objective of this study was the evaluation of the efficacy of hydropinotherapy with sulphate-bicarbonate-calcium magnesium mineral water (Acqua Santa) at Italy's Chianciano Spa in patients suffering from epigastric and/or right upper quadrant pain and other symptoms caused by biliary dyskinesias, mainly gallbladder's hypokinesia and functional sphincter of Oddi disorder, biliary sand (without gallstones), or symptoms following a cholecystectomy (post-cholecystectomy syndromes) within twenty-four months from the beginning study.

The Acqua Santa Spring is located 460 m. above sea level, and its water is characterized by high sulphate, bicarbonate, calcium and magnesium contents, a constant temperature of 33°C, and a fixed residue at 180°C of 3.280 g/L (Table 1).

Table 1. Thermal water Acqua Santa Spring: chemical composition

Ion	g/L
Sulphates	1.8400
Bicarbonates	0.7300
Calcium	0.8400
Magnesium	0.1800
Sodium	0.0410
Chloride	0.0294
Potassium	0.0070
Fluoride	0.0020
Strontium	0.0001
Iron	0.0008
Bromine	0.0002
Free Carbon Dioxide	537 cc/l

The effects of the spa therapy depend not only on the chemical composition of the water used, but also on the mode of administration of the therapy. The recommended treatment consists of two cycles of hydropinotherapy in the course of one year, but even better results can be achieved by performing cycles of therapy after one year from the end of the previous cycle. Obviously it would be appropriate that patients who do spa therapy are subjected to the necessary clinical and blood chemistry control at the beginning and at the end of each cycle in order to assess the results and take appropriate decisions about the continuation of care. The present research had as its main objective the evaluation of the effectiveness of treatment by hydropinotherapy of some very common kinds of disease of the liver and biliary tract (dyspepsia and biliary dyskinesia, biliary sand, previous cholecystectomy) and the definition of the best methods of treatment.

Materials and Methods

To verify the effectiveness of spa therapy with sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water against hepatobiliary diseases mentioned above, was performed an longitudinal-observational study on 43 patients (21 males - 22 females - 65 years mean age) suffering from those affections and that they agreed to participate to the research prior informed consent; all the patients did two cycles of 12 days in one year of hydropinotherapy with Acqua Santa at Italy's Chianciano Spa, to be drunk in the morning, warm, on an empty stomach, from the spring, 100 mL the first day, 200 mL the second day, increasing the dose until 400 mL every day, then progressively decreasing; 20 of these patients (10 males - 10 females - 64.5 years mean age) did a third cycle of hydropinotherapy in the second year of the study. Clinical control of each patient is performed at the beginning and at the end of each cycle. All the patients followed the current pharmacological or symptomatic therapy and did at every step of the study blood test and ultrasound scan of biliary tract. At the end of the second and of the third cycle we compared the frequency of eleven main symptoms (epigastric or right upper quadrant pain, digestive troubles, biliary colic, meteorism, constipation, etc.) in both groups and we also performed an longitudinal-observational study

Table 2. Symptoms measured at time T0 – 1st cycle and T1 – 2nd cycle (*).

Symptoms	T0 - 1 st cycle		T1 - 2 nd cycle		Total
	Present	Absent	Present	Absent	
Epigastric pain	16 (45.71)	19 (54.29)	3 (8.57)	32 (91.43)	35
Right upper quadrant pain	19 (54.28)	16 (45.72)	0 (0.00)	35 (100.00)	35
Narcopepsia	28 (73.68)	10 (26.32)	10 (26.32)	28 (73.68)	38
Belching	19 (50.00)	19 (50.00)	12 (31.58)	26 (68.42)	38
Meteorism	28 (75.67)	9 (24.33)	17 (45.95)	20 (54.05)	37
Chronic constipation	15 (41.67)	21 (58.33)	15 (41.67)	21 (58.33)	36
Frequent diarrhea	5 (13.89)	31 (86.11)	1 (2.78)	35 (97.22)	36
Biliary colic	3 (8.33)	33 (91.67)	0 (0.00)	36 (100.00)	36
Heartburn	14 (37.84)	23 (62.16)	3 (8.11)	34 (91.89)	37
Acidity	20 (54.05)	17 (45.95)	11 (29.73)	26 (70.27)	37
Hepatomegaly	18 (47.36)	20 (52.64)	10 (26.32)	28 (73.68)	38
Total	185 (45.90)	218 (54.10)	82 (20.35)	321 (79.65)	403

(*) except symptoms not specified in one of the two detections (T0 – 1st cycle; T1 - 2nd cycle) or both

Pearson's χ^2 test = 58,27; n° degrees of freedom = 1; p = 0,000.

Please note – In the table are shown in brackets the percentages of symptoms present or absent on the total, calculated as the hypothesis that in each patient were present all symptoms.

on the frequency of those symptoms before the beginning of the first cycle of the therapy (T0-1st cycle) and at the end of the second (T1-2nd cycle) and of the third cycle (T1-3rd cycle). In all the patients we evaluated before and after the cycles of hydropinotherapy the presence or the absence of the symptoms took in consideration (in total 11 according to the lists including in the enclosed tables); because it was largely subjective symptoms, some patients have not been able to state with precision if part of these symptoms were actually present in the various stages of research and, therefore, these symptoms were reported as “not specified” and not were considered in the subsequent processing.

Statistical analysis

The overall data collected refer to the comparison between the clinical conditions observed before the start of therapy and those observed at the end of the second cycle of treatment for all patients examined, as well as the comparison of the symptoms before treatment and those recorded at the end of the third cycle of therapy for patients who completed the treatment schedule. To attest the significance of the differences based on the comparison between the different data collected was used to the Pearson's χ^2 test considering significant those differences for which it was possible to rule out that they were due to chance with a probability $p \leq 0,05$ (36). Obviously in the calculation of the results of the treatment were not considered symptoms whose presence was found to be not specified in one or more of the controls and therefore the final evaluation was carried out only on the basis of the presence or absence of symptoms was assessed in all the phases of the treatment.

Results

The pathological symptoms present before treatment (T0-1st cycle) in the 43 enrolled patients were a total of 185, 218 absent symptoms and 70 unspecified symptoms; after the second cycle of hydropinotherapy (T1-2nd cycle) in the same patients symptoms were 82, those absent 321 while unspecified were 70. From the comparison between the data of the two detections, was found that the pathological symptoms, present before the onset of spa therapy, were the 45.90% of the total, while at the end of the second cycle of therapy were 20.35%; the difference between the two percentage frequencies is very significant to the Pearson's χ^2 test (Table 2) (Fig. 1).

If we consider data collected from the 20 patients who had a total of three cycles of hydropinotherapy, we obtain more interesting results: in these patients the pathological symptoms present before the start of spa therapy were 94, those absent 114 ones and the unspecified symptoms were 12, while at the end of the 3rd cycle of the treatment were respectively 27, 181 and 12. From the comparison between the percentage frequencies shows that the pathological symptoms have decreased from 45.19% (before the start of spa therapy) to 12.98% (at the end of the 3rd cycle of therapy) and that the difference between the two frequencies is very significant to the Pearson's χ^2 test (Table 3) (Fig.1).

If you run a comparison between the clinical condition of the patients examined at the end of the 2nd and 3rd cycle of hydropinotherapy you can observe that the symptoms present are the 20.35% of the total after the 2nd cycle and 12.98% of the total after the 3rd cycle (Table 2 and 3). If you compare the percentages of pathological symptoms present before treatment (45.19%) and at the end of the

Table 3. Symptoms measured at time T0 – 1st cycle and T1 – 3rd cycle (*).

Symptoms	T0 – 1 st cycle		T1 – 3 rd cycle		Total
	Present	Absent	Present	Absent	
Epigastric pain	9 (50.00)	9 (50.00)	1 (5.55)	17 (94.45)	18
Right upper quadrant pain	9 (50.00)	9 (50.00)	0 (0.00)	18 (100.00)	18
Slow digestion	15 (78.94)	4 (21.06)	2 (10.53)	17 (89.47)	19
Belching	10 (52.63)	9 (47.37)	8 (42.10)	11 (57.90)	19
Meteorism	14 (73.68)	5 (26.32)	7 (36.84)	12 (63.16)	19
Chronic constipation	8 (42.10)	11 (57.90)	5 (26.32)	14 (74.68)	19
Frequent diarrhea	3 (15.79)	16 (84.21)	1 (5.26)	18 (94.84)	19
Biliary colic	0 (0.00)	19 (100.00)	0 (0.00)	19 (100.00)	19
Heartburn	7 (36.84)	12 (63.16)	1 (5.26)	18 (94.84)	19
Acidity	10 (52.63)	9 (47.37)	1 (5.26)	18 (94.84)	19
Hepatomegaly	9 (45.00)	11 (55.00)	1 (5.26)	19 (94.84)	20
Total	94 (45.19)	114 (54.81)	27 (12.98)	181 (87.02)	208

(*) except symptoms not specified in one of the two detections (T0 – 1st cycle ; T1 – 3rd cycle) or both

Pearson's χ^2 test = 50,76; n° degrees of freedom = 1; p = 0,000

Please note – In the table are shown in brackets the percentages of symptoms present or absent on the total, calculated as the hypothesis that in each patient were present all symptoms.

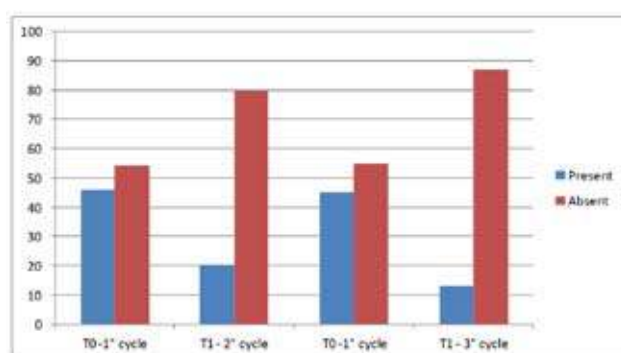


Fig. 1. Number of symptoms present and absent. Comparison between time T0 – 1st cycle and T1 – 2nd cycle of hydropinotherapy. Comparison between time T0 – 1st cycle and T1 – 3rd cycle of hydropinotherapy.

second cycle limited to patients who have run three cycles of spa therapy (20.35%) is observed that the difference is very significant to the Pearson's χ^2 test; even greater is the difference between the frequency of symptoms reported before treatment (45.19%) and those referred to the end of the third cycle of therapy (12.98%), and this is very significant to the Pearson's χ^2 test (Table 3).

Finally, if we compare the frequency of pathological symptoms at the end of the second cycle of hydropinotherapy (20.35%) with that measured at the end of the third cycle (12.98%), a significant difference is observed, although obviously a lesser than in that observed with the two previous comparisons (Table 2 and 3). Other interesting data can be observed if we limit the analysis of the results to the three

symptoms more directly connected with hepatobiliary diseases for which was performed spa therapy: epigastric pain, right upper quadrant pain, hepatomegaly. In fact, in the first group of patients, consisting of all those who have made at least two cycles of hydropinotherapy, the frequency of these symptoms, which was at T0-1st cycle 53 of 108 (49.07%), decreased to 13 of 108 (12.04%) at the end of the 2nd cycle of spa therapy. At the Pearson's χ^2 test this difference was significant ($\chi^2 = 17.73$; n° degrees of freedom = 1; p = 0.000). In the second group of patients who performed three cycles of hydropinotherapy, the frequency of the three symptoms at T0-1st cycle was 27 of 56 (48.21%), while at the end of the third cycle is decreased to 2 of 56 (3.57%). At the Pearson's χ^2 test also this difference was significant ($\chi^2 = 15.93$; n° degrees of freedom = 1; p=0.000) (Table 4) (Fig. 2).

Table 4. Symptoms more directly dependent on the hepatobiliary diseases considered in the study(*)

Times of detection	Symptoms numbers ^(*)		
	Present	Absent	Total
T0 – 1 st cycle ⁽¹⁾	53 (49.07%)	55 (50.93%)	108 (100.00%)
T1 – 2 nd cycle ⁽¹⁾	13 (12.04%)	95 (87.96%)	108 (100.00%)
T0 – 1 st cycle ⁽²⁾	27 (48.21%)	29 (51.79%)	56 (100.00%)
T1 – 3 rd cycle ⁽²⁾	2 (3.57%)	54 (96.43%)	56 (100.00%)

(*) Epigastric pain, right hypochondrium pain, hepatomegaly.

(+) Except symptoms not specified in one of the two detections or both.

(1) Patients who performed two cycles of hydropinotherapy in one year.

(2) Patients who performed three cycles of hydropinotherapy in two years.

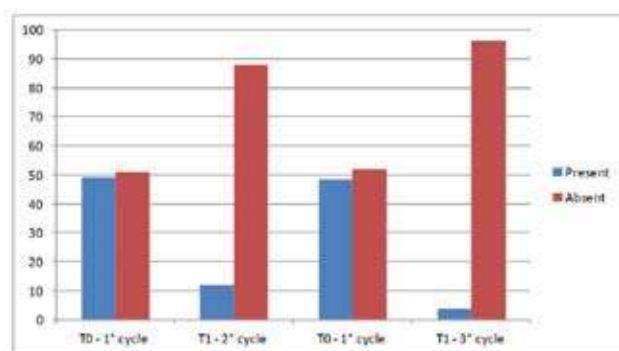


Fig. 2. Comparison between the presence of pathological symptoms before and after the 2nd and 3rd cycle of hydropinotherapy. Data for some disease symptoms more directly dependent on the object of research (epigastric pain, right upper quadrant pain, hepatomegaly).

Discussion

In biliary diseases the role of spa therapy with sulphate-bicarbonate mineral water is particularly significant, thanks to elective actions exerted on choleresis and cholagogue action, helping to remove the gallbladder hypomotility and to correct the tendency to biliary sludge. The bile is daily secreted in quantities of approximately 1500 ml with predominantly osmotic mechanism and with a mechanism of active transport of the solute. It basically contains: water, bile salts, cholesterol, phospholipids, bile pigments and is the result of a secretory process that occurs at the level of hepatocytes (proximal choleresis 70%) and cholangiocytes (distal choleresis 30%). Proximal choleresis (canalicular bile) depends on the active transport of bile salts in bile canaliculi by hepatocyte (BADF or bile acid dependent flow) and the active transport of electrolytes and cholephilic substances (BAIF or bile acid independent flow) is affected by CCK and gastrin. The distal choleresis (DBF or ductular bile flow) is characterized by the introduction of water and electrolytes into extrahepatic biliary tract and is affected by secretin (37). The cholagogue action is the physiological mechanism that allows the entry of concentrated bile into the duodenum through the contraction of the gallbladder and the opening of the sphincter of Oddi, and takes place in relation to meals in two phases. The first is determined by CCK and mediated by vagal cholinergic fibers; the second, of greater length, is always mediated by CCK and secondarily by secretin and Y neuropeptide (NPY). Other peptides such as vasoactive intestinal peptide (VIP), pancreatic polypeptide (PP), peptide YY (PYY) determine the relaxation and filling of the gallbladder in between meals (38). The sulphate-bicarbonate-calcium-magnesiatic mineral waters mainly act on proximal and distal choleresis and on cholecistic motility, causing contraction of smooth muscles in gallbladder's wall. The sulfate-bicarbonate mineral waters action in the treatment of motor dysfunction of the biliary tract with gallbladder hypokinesia and/or hypotonia, is a cholagogue type, due to the release of CCK from paracrine endocrine digestive system caused by the $\text{SO}_4^{=}$ and Mg^{++} ions with consequent gallbladder contraction and oddian relaxation (1). The motor dysfunction of the biliary tract with

Oddi hypertonia avail themselves of the treatment by water with a high content in Mg^{++} cation that favors the sphincter relaxation. For an improved biliary activity, the increase in bile flow likely contributes, with increased hydrostatic pressure in the biliary tree, relating to choleric activity, hydrocholeric mainly, carried out by the same waters (37-39). In the biliary diseases, these mineral waters mainly act on choleresis: they stimulate proximal choleresis, mainly in the cholalo-independent phase, partly due to hormonal mediation (gastrin, CCK), partly due to increased sinusoidal flux, and distal choleresis due to possible secretin mediation (40, 41). The result is increased bile production, above all its watery component, with higher solute dispersion and subsequent biliary washing (with positive effects on wall inflammation, which contributes to the pathogenesis of gallstone disease) (41). The therapeutic effects produced by dilution and mechanical removal of hyperconcentrated bile fractions by the stimulus on choleresis, in particular through the strengthening of BAIF and DBF, can be usefully exploited in the gallstones prevention, especially in patients with ultrasonographic situation characterized by the presence of thick bile or biliary sludge and in the treatment of post-cholecystectomy syndrome. The overall action is therefore of type cholagogue and hydrocholeric, with the correction of gallbladder hypokinesia and the oversaturation of bile (evidence of biliary sand at ultrasound scan).

In conclusion, on the basis of data obtained through the performed research, it can be said that the spa therapy reduces the frequency of pathological symptoms present in hepatobiliary diseases previously mentioned: pain and other symptoms caused by biliary dyskinesias, biliary sand (without gallstones), or symptoms following a cholecystectomy (post-cholecystectomy syndromes). These are diseases with high diffusion, especially in the female, which cause functional disturbances, and negatively affect on digestive activity and, in general, on the quality of life. Moreover, according to the results of the research, we can see that to achieve the above-mentioned favorable results you need to perform at least two cycles of hydropinotherapy within one year with sulphate-bicarbonate-calcium-magnesiatic mineral waters but if you make a third cycle after one year from the second, results you get are even more favorable. Ultimately the spa therapy contributes to the resolution of the disturbances in these patients and may also prevent more serious complications of the aforementioned diseases that often require surgical intervention, and in general leads to an improvement of the quality of life of these people, even thanks to conditions of environmental and social characteristics of the spa resorts that promote a state of well-being in treated people. It should be noted that treatment with thermal mineral water is virtually free of side effects that may result from other types of therapy (pharmacological, surgical), and in economic terms involves also a burden on the health services generally smaller than other therapies.

Acknowledgments

This work was supported by the Foundation of Chianciano Terme.

Conflict of interest statement

The authors declare that they have no conflict of interest and that the article is original and not on commission.

References

1. Grassi M, Lucchetta MC, Grossi F, et al. Possibilities of thermal medicine in gastrointestinal functional disorders. *Clin Ter* 2002; 153(3):195-206
2. Fornai M, Antonioli L, Colucci R, et al. Role of crenotherapy with mineral waters in the treatment of functional disorders of digestive tract. *Gazz Med Ital Arch Sci Med* 2012; 171(2):213-26
3. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1498-509 doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.063
4. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008; 14(34):5282-9. DOI: 10.3748/wjg.14.5282
5. Pauletzki J, Althaus R, Holl J, et al. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence. *Gastroenterol* 1996;111(3):765-71. doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8780583
6. Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterol* 1999; 117(3):632-9. dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70456-7
7. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38(9):1569-80 DOI: 10.1007/BF01303162
8. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E, et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepato* 1984; 4(2):328-30 DOI: 10.1002/hep.1840040225
9. Grassi M. Attività di tipo farmacologico delle acque minerali sull'apparato digerente. *Clin Term* 1993; 46:81-7
10. Grassi M, Fraioli A. Gastroenteropancreatic endocrine system and crenotherapy with mineral waters. *Clin Ter* 1988; 127(5):379-84
11. Maltinti G, Polloni A, Marchi S, et al. Influenza degli ioni sull'assetto enterormonale. *Clin Term* 1988; 41:129-32
12. Kuznetsov BG. Gastroenteropancreatic endocrine and its role in the mechanism of action of potable mineral waters (a review of the literature). *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1981; 3:63-7
13. Hearty RF, Maico DG, McGuigan JE. Role of calcium in antral gastrin release. *Gastroenterol* 1981; 80:491-7
14. Layer P, Holtz J, Schmitz-Moormann HP, et al. Effects of experimental chronic hypercalcemia on feline exocrine pancreatic secretion. *Gastroenterol* 1982; 82:309-16
15. Flemstrom G, Garner A. Stimulation of gastric acid and bicarbonate secretion by calcium in guinea pig stomach and amphibian isolated mucosa. *Acta Physiol Scand* 1980; 110:419-26
16. Inoue K, Wiener I, Fagan CJ, et al. Correlation between gallbladder size and release of CCK after oral magnesium sulphate in man. *Ann Surg* 1983; 197(4):412-5
17. Kivilaakso E. Contribution of ambient HCO₃- to mucosal protection on intracellular pH in isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterol* 1983; 85(6):1284-9
18. Grossi F, Messina B, Del Duca T, et al. Peristaltic activity of the colon mass following the administration of "Cecekin". Prospectives of humoral action on colon motility. *Clin Ter* 1966; 37(2):117-21
19. Messini M, Grossi F. Biliary dynamic and cholagogue therapy in relation to the behavior of the colon. *Arch Ital Sci Farmacol* 1965; 15(1):77-9
20. Coiro V, Volpi R, Vescovi PP. Choleric and cholagogic effect of sulphuric sulfate water from the springs of Tabiano in cholestasis in alcohol related liver diseases. *Clin Ter* 1997; 148(1-2):15-22
21. Foschi M, Arena U. Effects of drinking Tettuccio di Montecatini mineral waters on gallbladder emptying and functioning hepatic mass. *Clin Ter* 1990; 135(2):115-20
22. Albano O, Palasciano G, Vinciguerra V, et al. Valutazione ecotomografica dell'effetto di un'acqua cloruro-solfato-sodica sulla motilità della colecisti *Clin Term* 1979; 32:11-7
23. Fraioli A, Serio A, Mennuni G, et al. Studio sull'efficacia delle acque minerali salso-solfato-alcaline (Regina) e cloruro-sodica ipotonica (Tettuccio) di Montecatini sulla dinamica motoria della colecisti. *Clin Term* 1992; 45:9-17
24. Grossi F, Fontana M, Conti R. Motility of the gastric antrum and the gallbladder following oral administration of sulfate-bicarbonate. *Clin Ter* 1996; 147:321-6.
25. Graziani A, Zoli M, Magalotti D, et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder and gastric emptying after ingestion of water with various saline compositions. *Minerva Med* 1994; 85(9):461-6
26. Giuliaeva SF, Pomaskina TV, Guliaeva PV, et al. Efficacy of sulfate calcium mineral water in disorders of motor evacuatory function of the stomach and gallbladder. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2004; 6:20-2
27. Corradini SG, Ferri F, Mordenti M, et al. Beneficial effect of sulphate-bicarbonate-calcium water on gallstone risk and weight control. *World J Gastroenterol* 2012; 18(9):930-7
28. Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, et al. Increased bile acid excretion and reduction of serum cholesterol after crenotherapy with salt-rich mineral water. *Aging (Milano)* 1999; 11:273-6
29. Gutenbrunner C, El-Cherid A, Gehrke A, et al. Circadian variations in the responsiveness of human gallbladder to sulfated mineral waters. *Chronobiol Int* 2001; 18:1029-39
30. Grassi M, Fraioli A, Ranaldo A. Somministrazione idropinica di acqua minerale solfato-bicarbonato-alcaino-terrosa e comportamento della colelemia totale in soggetti in apparente buona salute. *Clin Term* 1985; 38:159-61
31. Grassi M, Spada S, Messini F, et al. Variazioni della concentrazione e debit dei sali biliari nella bile di conigli trattati con un'acqua salso-solfato-alcaina. *Epatologia* 1978; 24(1):33-44
32. Grassi M, Spada S, Fraioli A, et al. Variazioni della concentrazione e debit dei sali biliari nella bile di conigli trattati con un'acqua-medio minerale bicarbonato-alcaino-terrosa. *Epatologia* 1977; 23(6):303-11
33. Grossi F, Giuliani A, Sammartino V, et al. Idrocoleresi ed acque minerali salso-solfato-alcaline. Nota I-Effetti da infusioni endoduodenali in conigli con fistola biliare estemporanea. *Clin Term* 1963; 16(6):374-8
34. Fraioli A, Messina B, Curini R, et al. Studio delle modificazioni indotte sulle concentrazioni dei principali componenti biliari e sull'indice litogenetico da una terapia idropinica con un'acqua solfato-bicarbonato-calcica. *Clin Term* 1987; 1:3-15

35. Pazzi P, Gamberini S, Buldrini P, et al. Biliary sludge: the sluggish gallbladder. *Dig Liver Dis* 2003; 35(Suppl 3):S39-45
36. Di Iorio F. *Elementi di metodologia ed epidemiologia clinica*. Piccin, Padova 1994
37. Grossi F. Coleresi termale: aspetti fisiopatologici e terapeutici. *Clin Term* 1988; 41:79-86
38. Grossi F. Convalide terapeutiche in Medicina Termale: lo svuotamento colecistico in Idrologia. *Clin Term* 2000; 49:17-20
39. Rinetti M. Alterazioni motorie dell'albero biliare extraepatico e terapia idropinica. *Clin Term* 1987; 40:77-80
40. Grossi F, Baldaro P, Sallusti G. Riflessioni in tema di coleresi termale. In: *Proceedings of the 48th Congress AMIITTF; Chianciano Terme (SI). Italy 1983 Jun 9-12:27-36*
41. Grassi M. Le acque minerali nella terapia delle malattie dell'apparato digerente. *Clin Term* 2003; 50:29-46

— CAVA DEL GESSO E
ACQUE MINERALI —

Relazione

n° 2

MAGGIO 1984

ing. A. Manfredini

La presente relazione costituisce il seguito di uno studio da me eseguito per il Comune di Chianciano nel febbraio 1981 , allo scopo di valutare se la coltivazione della cava del gesso nella valle dell'Astrone poteva comportare pericoli per le sorgenti minerali di Chianciano .

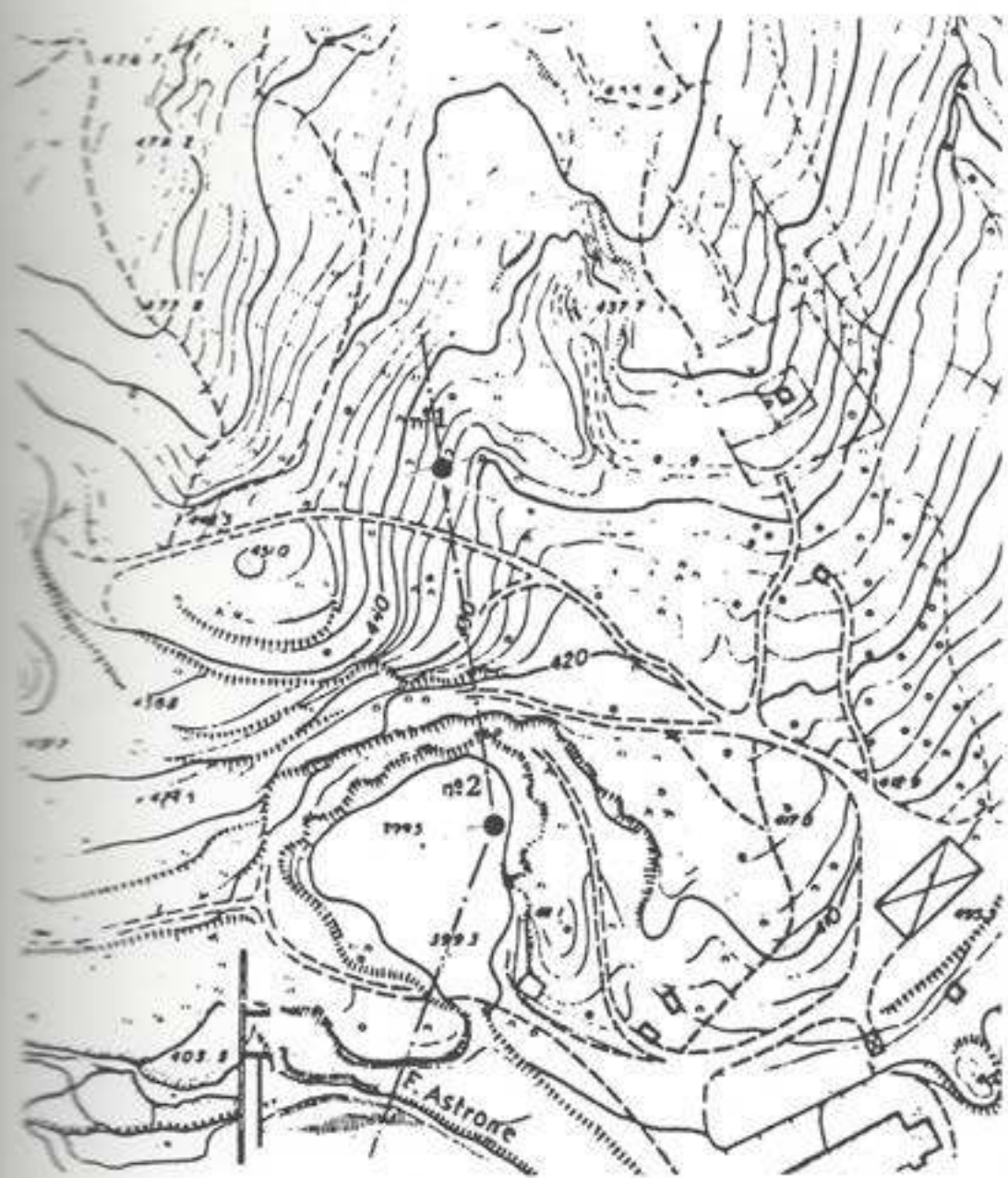
In seguito , nell'ottobre 1983 , sono stati trivellati nella zona della cava due pozzi geognostici , e la relativa relazione , a firma dott. Palazzi , è stata messa a mia disposizione dall'Amministrazione Comunale .

L'esame della relazione stessa ha confermato le previsioni del mio studio del 1981 ; e del rilievo geofisico RPA del 1979 ; l'insieme delle formazioni locali è essenzialmente impervio alla circolazione delle acque , e quindi non vi è pericolo di interferenze con le sorgenti minerali .

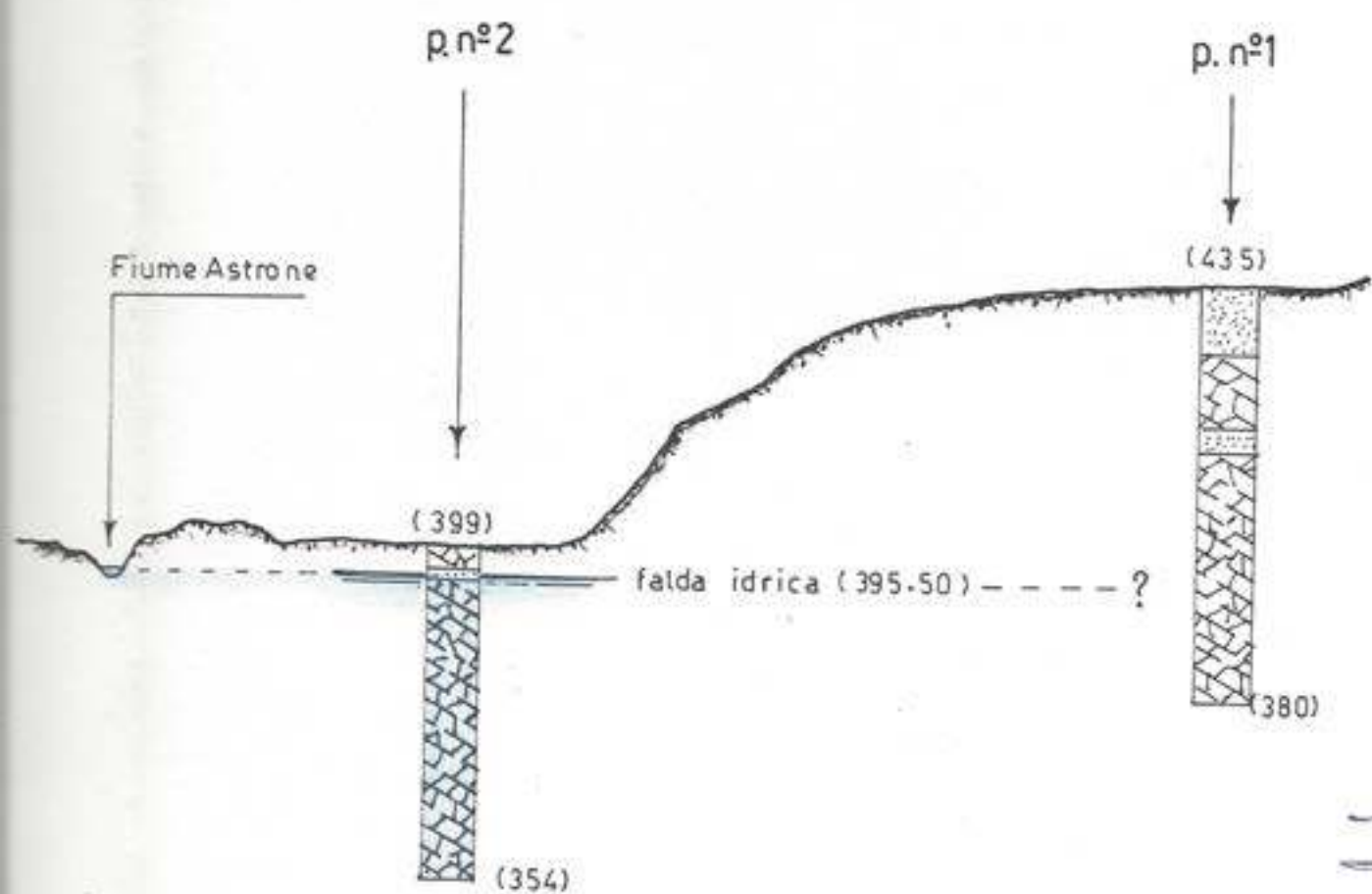
Ho notato che il dott. Palazzi sembra nutrire degli strani dubbi in proposito , ma proprio i dati dei due pozzi , diligentemente esposti nella sua relazione permettono di eliminare ogni dubbio in proposito .

Per facilitare l'esposizione , nella tavola seguente ho rappresentato la posizione relativa dei due pozzi in planimetria ed in altimetria , riportando gli elementi essenziali dalla relazione Palazzi .


Falda idrica della cava del gesso




scala 1/2000



 materiale
detritico

 roccia fratturata senza acqua

 roccia fratturata con acqua

Nel pozzo n°2 sul piazzale della cava , é presente una falda idrica a quota 395,50 m.s.l.m. ; anche se la relazione Palazzi non lo avverte sembra ovvio supporre che essa sia alimentata dal vicino fiume Astrone , che può penetrare facilmente attraverso le numerose fratture della roccia .

Però é interessante notare che la penetrazione dell'acqua non é proseguita fino al pozzo n°1 , che pure dista appena un centinaio di metri , e dove la roccia presenta numerose fratture e cavità che permetterebbero il passaggio dell'acqua ; anzi la relazione Palazzi riporta che durante la trivellazione l'acqua di circolazione della sonda si infiltrò nelle fessure della roccia e fu completamente perduta per tutta la durata del sondaggio , dando così la prova che la roccia é fratturata e ricca di cavità anche ai livelli più profondi.

E' quindi inevitabile ammettere che i due banchi di roccia dei pozzi n°1 e n°2 , simili come tipo litologico e stato di fratturazione , sono separati da una massa impermeabile interposta .

Questo si accorda bene con lo studio geofisico della RPA del 1979 , che ha constatato che i banchi di gesso sono di regola smembrati ed anegati in una massa prevalentemente argillosa .

Il metodo geofisico impiegato (i sondaggi elettrici) non é una "indagine indiretta , molto

legata alla interpretazione" come sembra credere il dott. Palazzi ; in realtà il metodo dei sondaggi elettrici si basa sulla misura rigorosa di una caratteristica tipica della roccia , e cioè della resistività elettrica ; questo parametro presenta una gamma di valori talmente ampia , (da 3 per le argille plioceniche fino a 20.000 per il granito compatto !) che in pratica non ci sono mai incertezze nella interpretazione litologica ; dove un sondaggio elettrico RPA ha avvertito una bassa resistività elettrica sotto un banco di gesso , si può ritenere per certo che si tratta di un materiale a forte tenore argilloso.

Viceversa appare discutibile l'affrettata conclusione del dott. Palazzi che la "formazione triasica presenta continuità stratigrafica sia in senso verticale che orizzontale " ; se così fosse , data la tipica fratturazione della roccia , la falda idrica della cava non incontrerebbe difficoltà a passare dal pozzo n°2 al pozzo n°1 .

A ogni modo dal punto di vista pratico della tutela delle acque minerali di Chianciano , la situazione messa in evidenza dai due pozzi geognostici è pienamente rassicurante !

E' strano anzi che il dott. Palazzi non se ne sia accorto , o meglio che non ne faccia cenno nella sua relazione : proprio i suoi due pozzi hanno fornito la miglior prova che le acque minerali

non hanno nulla da temere dalle acque circolanti nella cava del gesso e dintorni .

Infatti se il sottosuolo della zona é così impermeabile alla circolazione dell'acqua da impedire la sua infiltrazione dalla cava al pozzo n°1 (appena un centinaio di metri !) tanto meno sono da temere interferenze per le sorgenti Fucoli e Acqua Santa , che distano più di un kilometro. Senza contare che le quote di entrambe le sorgenti minerali superano di almeno cinquanta metri la quota della falda idrica della cava del gesso.

Sono quindi fuori posto i timori espressi dal dott. Palazzi nella conclusione della sua relazione , e possono essere interpretati solo come uno sfoggio di zelo assolutamente ingiustificato .

Roma 21 / 4 / 1984



ING. ANTONIO MANFREDINI

VIA DELL'ASSIETTA N. 8
TEL. 817.16.77 ROMA

**EFFETTO DEL TRATTAMENTO IDROPINICO CON ACQUE BICARBONATE
(TERME DI CHIANCIANO) SUI SINTOMI E SUI PRINCIPALI INDICATORI
ECONOMICO-SANITARI IN PAZIENTI CON PATOLOGIA FUNZIONALE DEL
TRATTO GASTROENTERICO**

AUTORI: M. ANTI (1), M. VALENTI (3), M. PAOLUCCI (1), G. NAPPI (2), G.
GASBARRINI (1)

ISTITUZIONI: 1) Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università Cattolica del
S. Cuore di Roma
2) Cattedra di Terapia Medica e Medicina Termale, Università di
Milano
3) Cattedra di Epidemiologia e Biostatistica, Università de L'Aquila

PAROLE CHIAVE: Dispepsia - intestino irritabile - terapia termale - acque
bicarbonate

CORRISPONDENZA: Prof. Giovanni Gasbarrini
Istituto di Medicina e Geriatria
Università Cattolica del S. Cuore
Largo F.Vito 1
00168 Roma
tel. 06 30154334
fax 06 35502775
e-mail ggasbarrini@rm.unicatt.it

INTRODUZIONE

La patologia funzionale del tratto gastrointestinale costituisce una delle principali indicazioni per visite specialistiche ed indagini diagnostiche nei paesi occidentali (1)(2). Le principali entità nosografiche appartenenti a questo settore delle malattie gastrointestinali, e cioè la dispepsia funzionale e la sindrome dell' intestino irritabile, rappresentano un problema sanitario maggiore in termini di prevalenza e spesa farmaceutica in questi paesi.

Una questione oggetto di dibattito, in questo momento in Italia in particolare, è se i trattamenti idropinici con acque termali possono avere un ruolo nella terapia dei disturbi funzionali del tratto gastroenterico. Per molti anni la terapia idropinica è stata considerata un trattamento medico affidabile, tanto che differenti tipi di finanziamenti, pubblici o privati, hanno garantito differenti forme di terapie termali. A questo proposito è indicativo che il Servizio Sanitario Francese abbia rimborsato il costo della terapia idropinica per più di 600000 pazienti nel 1994 (5) e che il SSN Italiano tuttora finanzia il management sanitario per 180 bilioni di lire ogni anno (circa 90 bilioni di sterline). Al contrario, nel Regno Unito e negli USA, la terapia idropinica è vista con scetticismo e considerata un trattamento non medico alternativo e non convenzionale (in pratica come una forma di relax di lusso), per il quale non è prevista una copertura finanziaria né pubblica né privata. Questo scetticismo è stato recepito dal Governo Italiano che nello sforzo di ridurre e ottimizzare la spesa sanitaria pubblica, ha richiesto ai centri termali di produrre studi epidemiologici e clinici al fine di dimostrare la reale efficacia dei "trattamenti termali" nelle differenti patologie. Il Ministero Italiano alla Sanità ha indicato inoltre la metodologia e i protocolli di studio con cui tali studi devono essere condotti, per ottenere evidenze soddisfacenti basate su prove di efficacia. La Federterme, principale organizzazione italiana che rappresenta ufficialmente 340 centri termali italiani, nel 1996 ha creato un comitato scientifico che ha il compito di programmare studi longitudinali che possano rispondere alle richieste del governo italiano. Questo progetto è stato chiamato "Progetto NAIADE" ed è stato concepito come un programma multi-tasking per fornire informazioni sui differenti aspetti del problema (socio-epidemiologico, clinico, economico). Lo scopo principale del progetto è di valutare come la terapia idropinica modifichi lo stato di salute, come definito da parametri clinici oggettivi e soggettivi, della popolazione cui si riferisce tale tipo di trattamento.

In questo lavoro vengono riportati i risultati di questo Progetto relativi ai pazienti con dispepsia funzionale e con sindrome dell' intestino irritabile che si sono sottoposti spontaneamente a ripetuti cicli di terapia idropinica con acque bicarbonate delle Terme di Cianciano

PAZIENTI E METODI

Uno studio prospettico nested-case control è stato avviato sia per pazienti affetti da dispepsia funzionale, sia per pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) a prevalente stipsi. Sia la dispepsia funzionale che la sindrome dell'intestino irritabile sono state definite secondo i criteri standard (3, 4, 5, 6, 7). Tutti i pazienti con accertata dispepsia funzionale o IBS a prevalente stipsi che si sono recati alle terme per un ciclo di terapia nel 1996 sono stati invitati a prendere parte allo studio, dopo essere stati informati dello scopo e delle modalità dello studio stesso e dopo averne garantito l'assoluto anonimato circa i dati clinici e personali. Lo staff medico di ogni centro termale ha sottoposto a tutti i soggetti che hanno accettato di partecipare un questionario dettagliato, elaborato dal comitato stesso. Il questionario includeva dati anagrafici, clinici e socio-economici. I dati principali del questionario sono indicati nella tabella 1. Le variabili sono state raggruppate in scale quantitative, semiquantitative o qualitative, secondo il tipo di dato. Per esempio: ogni sintomo prevalente sia della dispepsia funzionale che della IBS sono stati valutati secondo una scala semiquantitativa che includeva i seguenti scores: "assente", "lieve", "moderato", "severo"; invece il consumo di farmaci nelle due patologie è stato valutato quantitativamente con il calcolo approssimativo delle dosi assunte mensilmente nell'anno precedente l'inserimento nello studio. Dolore epigastrico, sazietà precoce, senso di ripienezza epigastrica, nausea, vomito, e dolore, meteorismo, incompleto svuotamento sono i sintomi valutati per la Dispepsia e la IBS rispettivamente. I dati relativi a tali sintomi sono stati registrati e valutati prima e dopo ogni ciclo di trattamenti termali. E' stata inoltre registrata l'ospedalizzazione piu' lunga causata dalle patologie gastrointestinali allo studio, avvenuta nei dodici mesi precedenti il questionario, come pure il numero massimo di giorni di assenza dal lavoro. La durata massima di ogni ciclo di trattamento termale è stata di circa 15 giorni, durante i quali ai pazienti è stato indicato di bere quotidianamente piccole quantità di acque termali (300-500 ml/die lontano dai pasti: acque bicarbonate delle Terme di Chianciano). Nell'ambito dei differenti centri termali aderenti allo studio, le caratteristiche biofisiche delle acque erano ampiamente variabili, tutte comunque erano ricche di sali minerali, bicarbonato e solfati. Tuttavia, le caratteristiche microbiologiche di ogni acqua minerale sono state preventivamente testate e certificate dalle autorità competenti del Ministero Italiano della Sanità. Lo stesso questionario proposto all'inizio dello studio, con le stesse modalità, è stato di nuovo sottoposto ai pazienti che tornavano dopo 10-12 mesi per un secondo ciclo di trattamento termale. I

dati relativi ai due cicli di trattamento sono stati paragonati. Inoltre deve essere sottolineato che tutte le spese di viaggio e soggiorno dei pazienti erano a loro completo carico.

ANALISI STATISTICA

Sono stati usati sia i classici test di comparazione descrittiva dei parametri, sia l'analisi statistica univariata e multivariata. Sono stati utilizzati il T-test, il Wilcoxon test, il χ^2 test e il k-Cohen test per l'analisi comparativa. E' stata effettuata l'Analisi Univariata per variabili di "outcome" prima e dopo ogni ciclo di trattamento (4 misure ripetute). La modificazione dei vari parametri è stata analizzata sia mediante il test di simmetria di Bowker sia mediante il modello lineare per misure ripetute (ANOVA), che fornisce un valore di trend. Il modello di regressione logistica è stato usato per l'analisi multivariata al fine di valutare il peso dei vari indicatori predittivi dell'effetto clinico del trattamento. Valori di rischio relativo aggiustati per fattori di confondimento sono stati calcolati per ogni variabile. L'analisi di regressione logistica è stata effettuata secondo il cosiddetto "common shape cumulative model" (LOGISTIC procedure of SAS/STAT package), con il metodo del "subset" migliore, basato sugli indici della massima probabilità (algoritmo di Newton-Raphson).

RISULTATI

Nella Tabella 1 è riportato il numero dei pazienti, sia con dispepsia che con stipsi, che sono entrati nello studio e che hanno ripetuto un ciclo di trattamento dopo un anno. Rispettivamente il 68% dei pazienti con dispepsia e il 70% dei pazienti con stipsi si sono ripresentati al trattamento termale dopo 12 mesi. Nella Tabella 2 sono riportati, a confronto, gli indicatori economico-sanitari precedenti il primo e il secondo ciclo di trattamento. Nei pazienti dispeptici sono risultati significativamente ridotti nell'anno seguente il primo ciclo, rispetto all'anno precedente lo stesso, il numero di giorni di ricovero (causati dai disturbi correlati alla dispepsia), il numero medio di giorni di ricovero, i giorni di assenza da lavoro per il disordine in questione e, infine, il numero delle riacutizzazioni cliniche; mentre per la stipsi solo quest'ultimo parametro ha mostrato una differenza statisticamente significativa. Relativamente al consumo di farmaci si è registrata una riduzione significativa del consumo di psicofarmaci e di procinetici nei soggetti affetti da dispepsia e di colagoghi e di crusca in quelli con stipsi (Tabella 3).

L'analisi del "trend" a 4 misure (T1 inizio primo ciclo, T2 fine primo ciclo, T3 inizio secondo ciclo, T4 fine primo ciclo) dei sintomi ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo di tutti i sintomi componenti il pattern clinico sia della dispepsia che della stipsi (dati non mostrati).

Infine l'analisi multivariata ha mostrato che un lavoro stabile e una percezione soddisfacente della qualità del proprio lavoro sono variabili predittive di un effetto positivo del trattamento termale, laddove variabili predittive negative sono la durata della malattia superiore a due anni, e l'abitudine a pasti consumati fuori casa. Il consumo di farmaci nel periodo precedente il trattamento termale non era predittivo di efficacia della terapia termale. La percentuale di effetti collaterali, verosimilmente correlabili al consumo di acque termali, oscillava tra l'1.5% e il 3.3, mentre l'interruzione del trattamento oscillava tra l'1.7% e il 3.4%. Non sono state riscontrate differenze fra i due cicli di terapia.

DISCUSSIONE

In Italia, come pure negli altri paesi europei, le acque minerali con specifiche caratteristiche biochimiche e fisiche, costituiscono una risorsa naturale intorno alla quale fiorisce un gran numero di attività economiche e commerciali. In molte aree geografiche le industrie termali rappresentano il principale polo economico e occupazionale. Il volume di affari collegato al "mondo termale", contribuisce ampiamente all'economia nazionale del nostro paese e le industrie termali ricevono "tradizionalmente", dal Ministero della Sanità Italiana, un parziale ma non insignificante supporto finanziario per il fine "curativo" delle loro acque minerali. Ora la questione è: esiste una evidenza che le acque termali sono realmente curative? La risposta a tale questione è il punto cruciale su cui si basano tutte le ovvie implicazioni etiche e conseguenze pratiche per la sovvenzione statale alla terapia termale. La maggior parte degli studi in cui è stata accertata l'efficacia delle acque termali nella patologia umana non sono pubblicate in lingua inglese, sono basate su un piccolo numero di pazienti e molto frequentemente presentano numerosi bias dal punto di vista metodologico. Circa un terzo dei soggetti, che si rivolge alle terme per un trattamento con acque minerali lamenta dispepsia o sintomi IBS-relati. In questo studio sono stati riportati i risultati di uno studio prospettico sugli effetti di un ciclo di terapia a breve termine con acque minerali sorgive sui sintomi e sui principali indicatori socio-economici in un grande serie di pazienti con dispepsia o stipsi.

L'analisi dei dati ha mostrato che un ciclo di terapia a breve termine con acque termali migliora significativamente i sintomi sia in pazienti con Dispepsia che con IBS. Questo risultato è molto probabilmente dovuto alle proprietà chimiche delle acque, in particolare all'alta concentrazione di sali minerali, ma anche da riferirsi all'atmosfera "turistica" in cui la terapia generalmente ha luogo. E' stato comunque evidenziata una minore severità dei sintomi all'inizio del secondo ciclo di terapia termale, circa un anno dopo il primo, dato che sembra indicare una specie di effetto long-term della terapia termale. In più, la riduzione della ospedalizzazione a causa delle patologie studiate, come pure la diminuzione dei giorni di assenza dal lavoro nell'anno successivo al primo ciclo di terapia termale, è un altro importante dato a favore di un effetto "protettivo" del trattamento termale. Al momento attuale è molto difficile spiegare, su basi fisiopatologiche, questi apparenti benefici del trattamento termale, nella storia naturale dei disordini funzionali del tratto gastrointestinale. Si deve tenere presente che i patterns clinici della dispepsia e della IBS sono fortemente influenzati da fattori psicologici e che la presentazione clinica di entrambe le patologie è ampiamente variabile nel tempo. Comunque, anche se non può essere escluso un effetto placebo, un

cumulativo outcome positivo dei sintomi e indirettamente della qualità della vita nei pazienti con dispepsia e IBS sembra, in questo studio, essere indotto "dall'esperienza termale". Questi risultati, effettivamente, accrescono i dubbi circa la rivalutazione della terapia idropinica come potenziale e vantaggiosa alternativa per il SSN nel trattamento di patologie moderate ma altamente prevalenti, come la dispepsia funzionale e la IBS, che hanno mostrato di rispondere a questo tipo di trattamento.

TAB I

PAZIENTI

Dispepsia

	I anno	II anno
n	883	601
M	40.7%	41.4%
F	59.3%	58.6%
Età media	57 (43-65)	58.2 (45-67)

Stipsi

	I anno	II anno
n	753	533
M	40.2%	41.9%
F	59.8%	58.6%
Età media	58 (44-68)	59 (45-69)

TAB II

DATI ECONOMICO-SANITARI NEI 12 MESI PRECEDENTI IL PRIMO E IL SECONDO CICLO DI TRATTAMENTO

	<i>Dispepsia</i>			<i>Stipsi</i>		
Ricoveri	5.8%	2.1%	p<0.01	2.0%	0.9%	NS
GG di ricovero (media)	13.7	3.5	NS	11.0	10.3	NS
Assenza dal lavoro	3.9%	2.1%	NS	1.3%	0.7%	NS
GG di assenza dal lavoro (media)	30.1	4.9	p<0.001	22.5	15.1	p<0.05
Riacutizzazioni cliniche	29.0%	19.9%	p<0.01	21.1%	19.2%	NS
GG di riacutizzazione (media)	5.12	4.01	NS	6.34	5.11	NS

TAB III

CONSUMO DI FARMACI NEI 12 MESI PRECEDENTI I CICLI DI TRATTAMENTO

Dispepsia

Psicofarmaci	10.7%	7.0%	p<0.05
Antibiotici	15.0%	15.6%	NS
Antiacidi	27.9%	28.1%	NS
H2 Antagonisti	12.6%	9.8%	NS
PPI	4.0%	2.9%	NS
Procinetici	12.8%	8.5%	NS
Enzimi	5.1%	4.4%	NS
Adsorb intestinali	6.5%	5.5%	NS
Biliari	4.7%	4.2%	NS

Stipsi

Antibiotici	21.0%	19.6%	NS
Adsorb intestinale	9.2%	8.3%	NS
Fermenti lattici	4.6%	3.8%	NS
Colagoghi	11.5%	8.2%	p<0.05
Crusca	16.3%	27.9%	p<0.01
Psicofarmaci	27.0%	7.2%	NS

BIBLIOGRAFIA

- 1) Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders Am J Epidemiol 1992;136: 165-77
- 2) Stanghellini V, Anti M, Bianchi Porro G, Corinaldesi R, Gasbarrini G, Giacosa A, Fiocca R, La Vecchia C, Maconi G, Negri E. Risk indicators of organic diseases in uninvestigated dyspepsia: a one week survey in 246 italian endoscopic units. European J Gastroent Hepatol 1999;11:1129-1134
- 3) Colin.Jones DG. Management of dyspepsia: report of a working party. Lancet 1988;1:576-9
- 4) Malfertheiner P, McColl K, Baldi F, Dinelli M, Festi D, Ricciardiello L, Roda E, Scarpulla G, Stanghellini V et al. Update on *Helicobacter pylori* research. Dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:624-5
- 5) Talley NJ, Zimmeister AR, Sleck CD, Meton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population based study. Gastroenterology 1992;102:1259-68
- 6) Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. BMJ 1978;2:653-4
- 7) Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: mechanisms and a practical approach to management. Am Int Med 1992; 116: 1001-8

La Clinica Terapeutica

Estratti dal vol. 160 (6)

Novembre - Dicembre 2009

**A. Fraioli, A. Serio, G. Mennuni, F. Ceccarelli,
L. Petraccia, J. Campanella, M. Fontana, S. Nocchi,
G. Tanzi, M. Grassi, G. Valesini**

**Efficacia della fangobalneoterapia
con Acqua Minerale Sillene
(Terme di Chianciano, Italia)
nell'osteoartrite del ginocchio:
uno studio clinico-statistico**



Società Editrice Universo
Via G.B. Morgagni 1 - 00161 Roma
06/4402054; 06/44231171; Fax 06/4402033
www.seu-roma.it; seu@seu-roma.it

Efficacia della fangobalneoterapia con Acqua Minerale Sillene (Terme di Chianciano, Italia) nell'osteoartrite del ginocchio: uno studio clinico-statistico

A. Fraioli¹, A. Serio², G. Mennuni¹, F. Ceccarelli³, L. Petraccia¹, J. Campanella¹, M. Fontana¹, S. Nocchi¹, G. Tanzi⁴, M. Grassi¹, G. Valesini¹

¹UOC Medicina Interna E, Terapia Medica e Medicina Termale, Scuola di Specializzazione in Medicina Termale, e ²UOC Reumatologia, Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica, Sapienza Università di Roma; ³Università Campus Bio-Medico di Roma; ⁴ASL RMA, Roma, Italia

Riassunto

Obiettivi. Numerose indagini hanno evidenziato favorevoli effetti clinici della fangobalneoterapia con influenze su mediatori della flogosi e del dolore, sistema immunitario, ormoni e sull'asse diencefalo-ipofisi-surrene. La nostra ricerca ha inteso valutare l'efficacia della fangobalneoterapia con Acqua Sillene praticata presso le Terme di Chianciano in pazienti affetti da gonartrosi.

Materiali e Metodi. Nello studio sono stati confrontati i risultati dei seguenti parametri: valutazione delle condizioni cliniche dell'articolazione del ginocchio, misura del dolore mediante la VAS, Indice Algo-funzionale di Lequesne. Essi sono stati eseguiti in 61 pazienti divisi in due gruppi. Il Gruppo A effettuava tre cicli di fangobalneoterapia a distanza di 6 mesi l'uno dall'altro, il Gruppo B non effettuava il trattamento. Si è inoltre eseguito uno studio di tipo osservazionale-longitudinale sui pazienti del Gruppo A prima e dopo il termine del protocollo terapeutico. La significatività dei risultati è stata valutata con il test χ^2 di Pearson, il test *t* di Student per dati non appaiati e appaiati.

Risultati. La percentuale di pazienti con minore presenza e/o completa assenza dei sintomi clinici era più alta nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (differenza statisticamente significativa); il punteggio della VAS e dell'indice di Lequesne del Gruppo A erano significativamente inferiori rispetto a quelli del Gruppo B. Analoghi risultati si sono ottenuti confrontando le condizioni cliniche dei pazienti del Gruppo A prima e dopo il trattamento con fangobalneoterapia. Nessuna reazione avversa è stata osservata nei pazienti sottoposti alla terapia termale.

Conclusioni. La fangobalneoterapia con Acqua Minerale Sillene praticata presso le Terme di Chianciano determina un significativo miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti affetti da gonartrosi, con riduzione della frequenza e gravità dei sintomi e delle conseguenze disabilitanti. *Clin Ter 2009; 160(6):e63-e74*

Parole chiave: fangobalneoterapia, gonartrosi, osteoartrite, terapia termale

Introduzione

L'osteoartrite rappresenta uno dei più importanti campi di applicazione delle cure termali, in particolar modo con la modalità curativa rappresentata dalla fangobalneoterapia. Numerose ricerche hanno riguardato effetti generali e

Abstract

Efficacy of mud-bath therapy with Mineral Water from the Sillene spring at Italy's Chianciano Spa for osteoarthritis of the knee: A clinical statistical study

Aims. Many previous researches showed clinical benefits, effects on inflammatory mediators and pain, immune system, hormones and on the diencephalic-pituitary-adrenal axis. Our study evaluates the efficacy of mud-bath therapy with mineral water from the Sillene Spring at Italy's Chianciano Spa in patients with osteoarthritis of the knee.

Materials and Methods. In study we compared: physical examination of the knee joint, visual analogue scale (VAS) assessment of pain, and Lequesne Algo-functional Index. Tests were performed in 61 patients divided into 2 groups. The group A underwent three full cycles of mud-bath therapy over 1 year's time, the group B did not. An observational longitudinal study was also conducted on the patients of group A, before and after completion of the treatment protocol. Statistical analyses were based on use of Pearson's χ^2 test, Student's *t* tests for paired and unpaired data.

Results. The percentage of patients with no symptoms or mild symptoms was higher in group A than in group B (differences were highly significant); the mean value of VAS and the overall Lequesne indexes mean score reported in group A was significantly lower than that reported in group B. The same we observed comparing the clinical conditions of group A patients before and after mud-bath therapy. No adverse effects were observed in any of the patients in group A.

Conclusions. The mud-bath therapy at Chianciano Spa significantly improves the clinical conditions of patients with knee osteoarthritis and significantly reduces the frequency and severity of symptoms and the disability they cause. *Clin Ter 2009; 160(6):e63-e74*

Key words: knee osteoarthritis, mud-bath therapy, osteoarthritis, spa therapy

locali, meccanismi d'azione ed efficacia terapeutica della fangobalneoterapia (FBT).

Essa induce modificazioni a livello lipidico, protidico e glucidico, influenza l'omeostasi idroelettrolitica, agisce spiccatamente sul sistema neuroendocrino e produce effetti locali con aumento della temperatura della cute, degli strati

sottocutanei e dei muscoli, iperemia di superficie e dei tessuti profondi tra cui quelli periarticolari (capsule, legamenti, inserzioni tendinee), con aumento della velocità di circolo ed allontanamento dei mediatori della flogosi e del dolore, riduzione dell'imbibizione dei tessuti articolari e periarticolari e dell'ipertono muscolare. Inoltre la fangobalneoterapia esercita effetti favorevoli sul metabolismo del tessuto connettivo e cartilagineo, con azione antijaluronidasi ed attivazione della produzione del condroitin-solfato, componente fondamentale della matrice cartilaginea.

La riduzione di fattori di flogosi e di danno tissutale e l'aumento dei fattori di protezione delle cartilagini articolari, anche in rapporto agli effetti locali dell'applicazione fangoterapica, contribuiscono ad attenuare le manifestazioni dolorose e l'infiammazione, e a migliorare il trofismo e la funzionalità articolare. La componente termica ha un ruolo basilare nell'innescare questi processi benefici, ma ad essa si associa la componente organica ed inorganica del mezzo termale (1).

In corso di fangobalneoterapia è stata rilevata riduzione dei livelli sierici di alcune citochine coinvolte nei processi degenerativi cartilaginei come IL-1, IL-6, TNF α , e di alcuni mediatori della flogosi come PGE2 e LTB4. L'organismo, durante la fangobalneoterapia, ha una serie di reazioni neuroendocrine da stress con attivazione dell'asse diencefalo-ipofisi-surrene e liberazione in circolo, tramite la molecola della proopiomelanocortina, di peptidi oppioidi endogeni (β -endorfina, encefaline) e di ormoni quali ACTH, prolattina, PSH, LH e cortisolo. Tutto ciò contribuisce a spiegare gli effetti analgesici e antiflogistici, e la migliorata cenestesi osservati nel corso, alla fine e a distanza di questa cura termale (2-8). È stato dimostrato dopo fangobalneoterapia anche incremento dei livelli sierici di GSH-perossidasi, principale meccanismo cellulare di difesa nei confronti della tossicità indotta dai radicali liberi (9, 10). Inoltre induce aumento di alcuni fattori protettivi come IGF-I, ad attività stimolante sul metabolismo cartilagineo e di sostanze antiossidanti (11). Ricerche scientifiche hanno evidenziato dopo un ciclo standard di FBT modificazioni a livello sistemico dei marker condrocitari avvalorando l'ipotesi di un'azione protettiva sulla cartilagine articolare (12). Si è inoltre dimostrato che il fango induce anche un'attivazione osteoblastica senza depressione dell'attività osteoclastica, il che rende la fangobalneoterapia applicabile o comunque non controindicata nei soggetti con osteoporosi (13, 14).

Molte ricerche cliniche documentano l'efficacia del trattamento fangobalneoterapico delle reumatoartropatie croniche, in particolare nell'osteoartrosi, che nell'ambito delle malattie reumatiche è la più frequente costituendone oltre il 70% del totale (15-29). Essa è caratterizzata primitivamente da degenerazione e distruzione della cartilagine articolare, da processi reattivi e degenerativi dell'osso subcondrale (sclerosi, geodi, osteofiti) e clinicamente da dolore, limitazione funzionale dell'articolazione, tumefazione articolare (30).

La malattia è più frequente negli anziani (31-35) e può essere, per alcune localizzazioni, favorita da attività lavorative (36-38) o sportive (39, 40), da comorbidità come l'obesità (41, 42) o malattie endocrine (43, 44), può dipendere da fattori genetici (45-47) e, per alcune forme, artrosi primaria, può essere più frequente nel sesso femminile (48).

L'osteoartrosi rappresenta una malattia ad alto impatto socioeconomico, per costi in termini di spesa per farmaci, ricoveri ospedalieri, assenza dal lavoro, invalidità temporanea o permanente (49, 50).

Le più frequenti localizzazioni riguardano la colonna cervicale e lombare, l'anca, il ginocchio; in particolare l'OA sintomatica del ginocchio interessa rispettivamente nei soggetti adulti ultrasessantacinquenni il 26% del sesso femminile e il 12% di quello maschile (51-53).

Presso le Terme di Chianciano per la terapia dell'osteoartrosi viene utilizzata l'acqua della Fonte Sillene che è indicata a questo scopo per le sue caratteristiche chimiche e fisiche. L'Acqua Sillene è un'acqua solfato-bicarbonato-calcico-magnesiaca che scaturisce a 505 mt. sul livello del mare ad una temperatura di 38,5 °C. Il suo residuo fisso, a 180 °C, è di 2,956 g/l, e la composizione chimica comprende: ione solforico (1,6480 gr/l), ione idrocarbonico (0,8160 gr/l), calcio (0,6800 gr/l), magnesio (0,1500 gr/l), sodio (0,0403 gr/l), cloro (0,0130 gr/l), ferro (0,0010), litio (0,0003 gr/l), anidride carbonica libera (172 cc/l).

Materiali e Metodi

La ricerca si è proposta di valutare l'efficacia della fangobalneoterapia praticata presso le Terme di Chianciano in pazienti affetti da OA sintomatica del ginocchio (mono o bilaterale) diagnosticata in accordo con i criteri clinici dell'American College of Rheumatology (54).

La ricerca è stata anzitutto eseguita su 61 pazienti affetti da gonartrosi divisi in due gruppi: il Gruppo A comprendeva i pazienti che avevano effettuato un trattamento completo di tre cicli di fangobalneoterapia nell'arco di un anno a distanza di sei mesi l'uno dall'altro, il Gruppo B era formato da pazienti che non avevano effettuato tale trattamento. La fangobalneoterapia è praticata a digiuno, una volta al giorno, con applicazione del fango sul ginocchio ad una temperatura di 47 °C per una durata di 20 minuti, seguita da un bagno. Il ciclo completo prevede 12 sedute (13). I due gruppi di pazienti sono risultati confrontabili in quanto non si sono riscontrate differenze statisticamente significative sia per quanto riguarda la distribuzione per sesso ed età sia per quanto riguarda le condizioni cliniche (i.e., gravità ed estensione dell'OA) dei pazienti del Gruppo A prima del trattamento con FBT verso quelle dei pazienti del Gruppo B. I pazienti di entrambi i gruppi che già effettuavano altre terapie hanno proseguito tali trattamenti per tutta la durata della ricerca.

È stato, inoltre, eseguito uno studio di tipo osservazionale-longitudinale sui pazienti del Gruppo A prima dell'inizio e al termine del protocollo terapeutico consistente nei tre cicli di fangobalneoterapia¹.

I dati che sono stati rilevati nei pazienti arruolati per la ricerca comprendono:

- la valutazione clinica dell'articolazione del ginocchio in base ai principali sintomi della malattia;

¹Tre pazienti del gruppo A per ragioni personali non hanno potuto eseguire il secondo ciclo di trattamento dopo 6 mesi dal primo ciclo ma hanno comunque effettuato il ciclo previsto al termine dell'anno dall'inizio della terapia.

- la misura del dolore mediante la *Scala Analogico-Visiva (VAS)*;
- i test che fanno parte dell'*Indice Algo-funzionale di Lequesne*.

Tra i sintomi clinici è stata considerata l'assenza (= 0) o la presenza (= 1) di *dolorabilità* in uno dei due ginocchi o in entrambi, e la capacità di *flessione/estensione* sulla base di quattro diverse possibilità: completa senza dolore (= 0); completa con dolore (= 1); limitata (=2); impossibile (= 3).

Il punteggio utilizzato per l'elaborazione dei dati di ciascun paziente risulta dalla somma dei punteggi dei singoli gruppi di sintomi ed è compreso tra i valori minimo e massimo di seguito indicati per ciascun ginocchio:

valutazione clinica articolazione del ginocchio = 0 (nessun sintomo presente) e 4 (tutti i sintomi presenti al massimo livello di gravità).

Il punteggio utilizzato per l'elaborazione dei dati di entrambi i ginocchi risulta dalla somma dei punteggi dei singoli sintomi per ciascun ginocchio; dividendo il punteggio totale per il numero dei pazienti si è ottenuto il punteggio medio per ciascun paziente utilizzato per i successivi calcoli.

Per misurare l'entità del dolore che si manifesta in determinate condizioni morbose si ricorre spesso alla VAS o Scala Analogico-Visiva mediante la quale viene attribuito un punteggio da 0 a 10 ai diversi livelli di intensità del dolore compresi tra la condizione di completa assenza di dolore (livello 0) e quella di un dolore molto forte, insopportabile (livello 10) (55-59).

Per la misura dell'Indice di Lequesne è stato calcolato il punteggio relativo ai singoli test nonché quello complessivo risultante dalla somma dei punteggi dei singoli test per ciascun paziente (Tab. A). Il punteggio totale è compreso tra 0 (può effettuare tutte le attività senza alcuna difficoltà) a 24 (situazione di massimo dolore, fastidio e impossibilità di svolgere le attività della vita quotidiana) (60).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test χ^2 di Pearson per il confronto tra distribuzioni di frequenze, il test *t* di Student per dati appaiati per effettuare il confronto tra medie riferite agli stessi soggetti in tempi o condizioni differenti e il test *t* di Student per dati non appaiati quando il confronto si riferisce a valori medi riferiti a soggetti diversi; sono state considerate significative le differenze con valore del $p \leq 0,05$ (61-63).

Risultati

Parte I - Confronto tra i due gruppi di pazienti

1) Valutazione clinica dell'articolazione del ginocchio

I primi dati si riferiscono al confronto tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda la valutazione clinica dell'articolazione del ginocchio destro e sinistro sulla base di due sintomi: *dolorabilità alla palpazione* e capacità di *flessione/estensione*.

Tabella A. *Indice Algo-funzionale di Lequesne*

1- Dolore o fastidio	
A) riposo notturno	0 = nessuno o insignificante 1 = solo al movimento o in alcune posizioni 2 = anche senza movimento
B) rigidità mattutina	0 = < 1 minuto 1 = <15 minuti 2 = 15 minuti o più
C) aumento del dolore rimanendo in piedi più di 30 min.	0 = no 1 = sì
D) dolore al movimento	0 = nessuno 1 = solo dopo aver percorso una certa distanza 2 = subito dopo aver iniziato a camminare
E) dolore o fastidio alzandosi dalla posizione seduta senza l'aiuto delle braccia	0 = no 1 = sì
2 - Massima distanza percorsa	
0 = illimitata 1 = poco più di 1 chilometro ma con limitazioni 2 = circa un chilometro (circa 15 minuti) 3 = da 500 a 900 metri (circa 8-15 minuti) 4 = da 300 a 500 metri 5 = da 100 a 300 metri 6 = <100 metri 7 = con l'aiuto di un bastone o stampella 8 = con l'aiuto di due bastoni o stampelle	
3 - Attività della vita quotidiana	
- può salire una rampa di scale? - può scendere una rampa di scale? - può accovacciarsi? - può camminare su terreno irregolare?	
Per ciascuna di queste ultime voci il punteggio varia secondo il livello di difficoltà: facilmente = 0; con difficoltà secondo tre diversi livelli = 0,5 - 1 - 1,5; impossibile = 2	

Per il primo dei due sintomi si è preso anzitutto in considerazione il numero dei pazienti di ciascuno dei due gruppi nei quali era presente o assente il dolore (più avanti sono riportati i risultati dell'indagine riferiti alla misura del dolore mediante la VAS-Scala Analogico Visiva) in uno o in entrambi i ginocchi; per quanto riguarda invece la flessione/estensione è stato considerato in ciascuno dei due gruppi il numero di pazienti secondo le quattro possibilità: completa senza dolore, completa con dolore, limitata, impossibile.

Dall'analisi dei risultati, per quanto riguarda il primo dei due sintomi, è risultato che nel Gruppo A al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia vi era assenza della *dolorabilità alla palpazione* a carico del ginocchio destro in 11 pazienti su 16 (68,7%) mentre nel Gruppo B in 10 su 43 (23,3%); la differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la frequenza del sintomo è altamente significativa al test χ^2 ($p = 0,003$). (Tab. 1.1).

Anche per quanto riguarda il ginocchio sinistro si è osservata una frequenza della *dolorabilità alla palpazione* molto minore nel Gruppo A nel quale il sintomo è assente in 12 casi su 17 (70,6%) rispetto al Gruppo B (11 casi su 44 = 25,0%); la differenza è altamente significativa al test χ^2 ($p = 0,003$) (Tab. 1.2).

Se invece si considerano insieme i due ginocchi risulta che il sintomo nel Gruppo A è assente in 10 pazienti su 17 (58,8%), è presente in uno solo dei due ginocchi in 4 pazienti (23,5%) ed è presente in entrambi i ginocchi soltanto in 3 pazienti (17,7%); al contrario nel Gruppo B l'assenza completa si osserva in 6 pazienti su 44 (13,7%), la presenza in uno soltanto dei due ginocchi in 10 pazienti (22,7%) e la presenza del sintomo in entrambi i ginocchi in 28 pazienti (63,6%); la differenza tra le due distribuzioni di frequenza è altamente significativa al test χ^2 ($p = 0,001$) (Tab. 1.3).

Tabella 1.1. Presenza o assenza del sintomo dolorabilità nel ginocchio destro.

	assente n. paz.	presente n. paz.	Totale n. paz.
Gruppo A (1)	11(68,7%)	5(31,3%)	16(100,0%)
Gruppo B (2)	10(23,3%)	33(76,7%)	43(100,0%)
Totale	21	38	59 (*)

Test $\chi^2 = 8,64$ P = 0,003

(*) In due pazienti non è stato possibile rilevare il sintomo per la presenza di una protesi ortopedica

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Tabella 1.2. Presenza o assenza del sintomo dolorabilità nel ginocchio sinistro.

	assente n.paz.	presente n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	12(70,6%)	5(29,4%)	17(100,0%)
Gruppo B (2)	11(25,0%)	33(75,0%)	44(100,0%)
Totale	23	38	61

Test $\chi^2 = 8,99$ P = 0,003

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Tabella 1.3. Presenza o assenza del sintomo dolorabilità nei due ginocchi.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	10(58,8%)	4(23,5%)	3(17,7%)	17
Gruppo B (2)	6(13,7%)	10(22,7%)	28(63,6%)	44
Totale	16	14	31	61

Test $\chi^2 = 14,65$ P = 0,001

0 = il sintomo non è presente in nessuno dei due ginocchi

1 = il sintomo è presente in uno dei due ginocchi

2 = il sintomo è presente in entrambi i ginocchi

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

L'altro sintomo che è stato preso in considerazione è la *flessione/estensione* dei ginocchi che può essere completa senza dolore, completa con dolore o limitata; in nessuno dei pazienti da noi considerati si è riscontrata un'impossibilità di eseguire tale attività.

È risultato che tra i pazienti del Gruppo A, al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia previsti dal protocollo, 11 su 16 (68,8%) non presentavano dolore o limitazione nella *flessione/estensione* del ginocchio destro mentre nel Gruppo B il sintomo era presente in 17 su 43 (39,6%); la *flessione/estensione* completa ma con dolore era presente nel 31,2% del primo gruppo e nel 48,8% del secondo gruppo; infine la limitazione della capacità di *flessione/estensione* non era presente in nessuno dei pazienti del primo gruppo, mentre la si è rilevata in 5 pazienti (11,6%) del secondo gruppo. Tuttavia le differenze tra i due gruppi non sono risultate significative al test χ^2 (Tab. 2.1).

Per quanto riguarda invece il ginocchio sinistro non è stata rilevata la presenza di alcun sintomo patologico nel 76,5% dei pazienti del Gruppo A e nel 34,1% del Gruppo B; al contrario la presenza di sintomi patologici (dolore o limitazione funzionale) è stata osservata nel 23,5% dei pazienti del primo gruppo e nel 66% circa di quelli del secondo gruppo. Queste differenze sono risultate significative al test χ^2 ($p = 0,01$) (Tab. 2.2).

Tabella 2.1. Valutazione clinica della capacità di flessione/estensione del ginocchio destro (*).

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	11(68,8%)	5(31,2%)	—	16(100,0%)
Gruppo B (2)	17(39,6%)	21(48,6%)	5(11,6%)	43(100,0%)
Totale	28	26	5	59

Test $\chi^2 = 4,77$ P = N.S.

(*) In due pazienti non è stato possibile rilevare il sintomo per la presenza di una protesi ortopedica

0 = flessione/estensione completa senza dolore

1 = flessione/estensione completa con dolore

2 = flessione/estensione limitata

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Tabella 2.2. Valutazione clinica della capacità di flessione/estensione del ginocchio sinistro.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	13(76,5%)	3(17,6%)	1(5,9%)	17(100,0%)
Gruppo B (2)	15(34,1%)	25(56,8%)	4(9,1%)	44(100,0%)
Totale	28	28	5	61

Test $\chi^2 = 9,05$ P = 0,01

0 = flessione/estensione completa senza dolore

1 = flessione/estensione completa con dolore

2 = flessione/estensione limitata

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Infine è stata esaminata la presenza di sintomi a carico della *flessione/estensione* in entrambi i ginocchi: il 58,8% dei pazienti del Gruppo A era asintomatico in ambedue le gambe contro il 31,8% del Gruppo B; coloro che presentavano sintomi patologici a carico di uno dei ginocchi erano rispettivamente il 23,5% e l'11,4%, mentre la presenza di sintomi a carico di entrambi gli arti è stata osservata nel 17,7% dei pazienti del Gruppo A e nel 56,8% di quelli del Gruppo B. Queste differenze sono risultate significative al test χ^2 ($p = 0,02$) (Tab. 2.3).

Tab. 2.3. Valutazione clinica della capacità di flessione/estensione dei due ginocchi.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	10(58,8%)	4(23,5%)	3(17,7%)	17(100,0%)
Gruppo B (2)	14(31,8%)	5(11,4%)	25(56,8%)	44(100,0%)
Totale	24	9	28	61

Test $\chi^2 = 7,60$ P = 0,02

0 = flessione/estensione completa senza dolore in entrambe le gambe

1 = flessione/estensione completa con dolore in una gamba

2 = flessione/estensione completa con dolore in entrambe le gambe o limitata in una gamba

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Un'ulteriore analisi statistica è stata effettuata per quanto riguarda la presenza di entrambi i sintomi patologici rilevati con l'esame clinico o di uno soltanto oppure di nessuno dei due; è risultato che per quanto riguarda il ginocchio destro nel 62,5% dei pazienti del Gruppo A e nel 18,6% di quelli del Gruppo B vi era un'assenza completa di entrambi i sintomi, mentre la presenza di uno dei due sintomi è stata osservata rispettivamente nel 12,5% e nel 25,6% dei pazienti; infine entrambi i sintomi sono stati rilevati nel 25% dei pazienti del Gruppo A e nel 55,8% di quelli del Gruppo B. Le differenze sono risultate significative al test χ^2 ($p = 0,005$) (Tab. 3.1).

A risultati sostanzialmente analoghi si è pervenuti esaminando il ginocchio sinistro per la quale è risultato che entrambi i sintomi considerati erano assenti nel 70,6% dei pazienti del Gruppo A e nel 18,2% del Gruppo B, mentre erano presenti uno dei due o entrambi i sintomi nel 29,4% dei primi e nell'81,8% dei secondi; la significatività statistica per quanto riguarda le differenze nella frequenza delle diverse condizioni nei due gruppi era molto elevata ($p < 0,001$) (Tab. 3.2).

Tabella 3.1. Valutazione clinica della dolorabilità e della capacità di flessione/estensione del ginocchio destro.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	10(62,5%)	2(12,5%)	4(25,0%)	16(100,0%)
Gruppo B (2)	8(18,6%)	11(25,6%)	24(55,8%)	43(100,0%)
Totale	18	13	28	59(*)

Test $\chi^2 = 10,60$ P = 0,005

(*) In due pazienti non è stato possibile rilevare i sintomi per la presenza di una protesi ortopedica

0 = assenza di dolorabilità e flessione/estensione completa senza dolore

1 = presenza di dolorabilità o di sintomi patologici a carico della flessione/estensione

2 = presenza di dolorabilità e di sintomi patologici a carico della flessione/estensione

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Tabella 3.2. Valutazione clinica della dolorabilità e della capacità di flessione/estensione del ginocchio sinistro.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	12(70,6%)	1(5,9%)	4(23,5%)	17(100,0%)
Gruppo B (2)	8(18,2%)	10(22,7%)	26(59,1%)	44(100,0%)
Totale	20	11	30	61

Test $\chi^2 = 15,35$ P = 0,001

0 = assenza di dolorabilità e flessione/estensione completa senza dolore

1 = presenza di dolorabilità o di sintomi patologici a carico della flessione/estensione

2 = presenza di dolorabilità e di sintomi patologici a carico della flessione/estensione

(1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia

(2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Anche considerando entrambi gli arti i risultati sostanzialmente non cambiano, in quanto il 53% circa dei pazienti del Gruppo A non presentava sintomi patologici in nessuno dei due ginocchi, mentre tale percentuale scende al 9% circa nel Gruppo B; anche in questo caso le differenze sono molto significative al test χ^2 ($p < 0,001$) (Tab. 3.3).

2) Scala analogico-visiva

Un altro dato che è stato rilevato è quello dell'intensità del dolore misurata mediante la *Scala Analogico Visiva* che, com'è noto, prevede un punteggio compreso tra 0 e 10; è risultato tra i pazienti del Gruppo A, al termine del trattamento con i tre cicli di fangobalneoterapia, un valore medio di 3,53 e tra quelli del Gruppo B, che non avevano effettuato tale trattamento, un valore medio di 5,73; la differenza tra i due valori medi è risultata molto significativa al test *t* di Student (Tab. 4).

3) Indice Algo-funzionale di Lequesne

Un test diagnostico molto usato per la gonartrosi è l'*Indice Algo-funzionale di Lequesne* che viene attribuito sulla base di diversi sintomi o livelli di disabilità dai quali si calcola un punteggio complessivo compreso tra 0 e 24.

Tabella 3.3. Valutazione clinica della dolorabilità e della capacità di flessione/estensione dei due ginocchi.

	0 n.paz.	1 n.paz.	2 n.paz.	Totale n.paz.
Gruppo A (1)	9(52,9%)	1(5,9%)	7(41,2%)	17 (100,0%)
Gruppo B (2)	4(9,1%)	12(27,3%)	28(63,6%)	44 (100,0%)
Totale	13	13	35	61

$$\text{Test } \chi^2 = 14,77 \quad P = 0,001$$

- 0 = Nessun sintomo patologico a carico delle due gambe
 1 = Sintomi patologici in una delle due gambe
 2 = Sintomi patologici in entrambe le gambe
 (1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia
 (2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Tabella 4. Valori medi della VAS rilevati nei due gruppi di pazienti.

	Media	ES
Gruppo A (1)	3,53	0,30
Gruppo B (2)	5,73	0,60

$$t = 3,60 \quad \text{g.d.l.} = 59 \quad P = 0,000$$

- (1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia
 (2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

a) Punteggio totale dell'Indice di Lequesne

Dall'applicazione di questo test è risultato un punteggio complessivo molto diverso nei due gruppi di pazienti: nel Gruppo A, al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia previsti dal protocollo, il valore complessivo calcolato è 116, mentre nel Gruppo B è 503 ed i corrispondenti valori medi sono rispettivamente 6,82 e 11,43; la differenza tra le due medie è risultata molto significativa al test *t* di Student ($t = 3,30$, g.d.l. = 59; $p = 0,002$) (Tab. 5).

Anche dalla distribuzione dei pazienti secondo i diversi valori del punteggio totale dell'Indice di Lequesne si ottengono dati che confermano l'efficacia della terapia termale; infatti i pazienti che hanno un punteggio complessivo molto basso (<3) sono il 35,3% nel Gruppo A e il 2,3% nel Gruppo B, mentre coloro che presentano un valore più elevato (>12) sono rispettivamente il 23,5% nel Gruppo A e il 43,2% nel Gruppo B. Le differenze nella distribuzione dei pazienti secondo il punteggio complessivo sono risultate significative al test χ^2 (Tab. 6).

Tabella 5. Punteggio complessivo dell'Indice di Lequesne.

	Punteggio	Media	ES
Gruppo A (1)	116	6,82	1,36
Gruppo B (2)	503	11,43	0,69

$$t = 3,30 \quad \text{g.d.l.} = 59 \quad P = 0,002$$

- (1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia
 (2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

b) Punteggio delle singole voci dell'Indice di Lequesne

Anche per quanto riguarda le singole voci dell'Indice di Lequesne si osservano differenze molto evidenti tra i due gruppi; il punteggio medio calcolato nei due gruppi è per tutte le voci inferiore nel Gruppo A, al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia, rispetto al Gruppo B che non ha effettuato tale trattamento. Le differenze sono risultate significative per tutte le voci dell'Indice salvo che per quelle che si riferiscono all'aumento del dolore rimanendo in piedi più di 30 minuti e alla capacità di camminare su di un terreno irregolare.

Dolore riposo notturno

Gruppo A
nessuno 8 (47,1%) solo al movimento 9 (52,9%) anche senza movimento -

Gruppo B
nessuno 13 (29,5%) solo al movimento 22 (50,0%) anche senza movimento 9 (20,5%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,53 Gruppo B = 0,91
 $t = 2,01$; $p = 0,04$

Rigidità mattutina

Gruppo A
meno di un minuto 11 (64,7%) minore di 15 minuti 5 (29,4%) 15 minuti o più 1 (5,9%).

Gruppo B
meno di un minuto 14 (31,8%) minore di 15 minuti 26 (59,1%) 15 minuti o più 4 (9,1%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,41 Gruppo B = 0,77
 $t = 2,08$; $p = 0,04$

Aumento del dolore rimanendo in piedi più di 30 minuti

Gruppo A
sì = 8 (47,0%) no = 9 (53,0%)

Gruppo B
sì = 11 (25,0%) no = 33 (75,0%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,53 Gruppo B = 0,75
 $t = 1,68$; $p = \text{NS}$

Dolore al movimento

Gruppo A
nessuno 8 (47,1%) solo dopo aver percorso una certa distanza 7 (41,2%) subito dopo aver iniziato a camminare 2 (11,7%).

Tabella 6. Distribuzione dei pazienti secondo il punteggio complessivo dell'Indice Algo-funzionale di Lequesne.

	<3	3-6	6,5-9	9,5-12	>12	Totale
Gruppo A (1)	6	4	1	2	4	17
Gruppo B (2)	1	4	10	10	19	44
Totale	7	8	11	12	23	61

$$\text{Test } \chi^2 = 17,53 \quad \text{g.d.l.} = 4 \quad P = 0,002$$

- (1) Pazienti che hanno eseguito la fangobalneoterapia
 (2) Pazienti che non hanno effettuato la fangobalneoterapia

Gruppo B

nessuno 8 (18,2%) solo dopo aver percorso una certa distanza 23 (52,3%) subito dopo aver iniziato a camminare 13 (29,5%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,65 Gruppo B = 1,11
 $t = 2,36; p = 0,02$

Dolore o fastidio alzandosi dalla posizione seduta senza l'aiuto delle braccia**Gruppo A**

no = 11 (64,7%) si = 6 (35,3%)

Gruppo B

no = 8 (18,2%) si = 36 (81,2%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,35 Gruppo B = 0,82
 $t = 3,87; p < 0,001$

Massima distanza percorsa**Gruppo A**

illimitata = 9 poco più di 1 Km. con limitazioni = 2 circa 1Km. = 0 da 500 a 900 metri = 2 da 300 a 500 metri = 3 da 100 a 300 metri = 1 meno di 100 metri = 0 con l'aiuto di un bastone = 0

Gruppo B

illimitata = 10 (22,7%) poco più di 1 Km. con limitazioni = 7 (15,9%) circa 1Km. = 3 (6,8%) da 500 a 900 metri = 10 (22,7%) da 300 a 500 metri = 2 (4,5%) da 100 a 300 metri = 3 (6,8%) meno di 100 metri = 4 (9,1%) con l'aiuto di un bastone = 5 (11,4%)

Punteggio medio - Gruppo A = 1,47 Gruppo B = 2,84
 $t = 2,11; p = 0,04$

Può salire una rampa di scale?**Gruppo A**

facilmente = 5 (29,4%) con difficoltà [0,5] = 6 (35,3%) con difficoltà [1] = 5 (29,4%) con difficoltà [1,5] = 1 (5,9%) impossibile = 0

Gruppo B

facilmente = 6 (13,6%) con difficoltà [0,5] = 10 (22,7%) con difficoltà [1] = 13 (29,6%) con difficoltà [1,5] = 11 (25,0%) impossibile = 4 (9,1%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,56 Gruppo B = 0,96
 $t = 2,54; p = 0,01$

Può scendere una rampa di scale?**Gruppo A**

facilmente = 4 (23,5%) con difficoltà [0,5] = 4 (23,5%) con difficoltà [1] = 7 (41,2%) con difficoltà [1,5] = 2 (11,8%) impossibile = 0

Gruppo B

facilmente = 4 (9,1%) con difficoltà [0,5] = 8 (18,2%) con difficoltà [1] = 17 (38,6%) con difficoltà [1,5] = 10 (22,7%) impossibile = 5 (11,4%)

Punteggio medio Gruppo A = 0,79 Gruppo B = 1,04
 $t = 2,19; p = 0,03$

Può accovacciarsi?**Gruppo A**

facilmente = 3 (17,6%) con difficoltà [0,5] = 7 (41,3%) con difficoltà [1] = 3 (17,6%) con difficoltà [1,5] = 1 (5,9%) impossibile = 3 (17,6%)

Gruppo B

facilmente = 4 (9,1%) con difficoltà [0,5] = 7 (15,9%) con difficoltà [1] = 5 (11,4%) con difficoltà [1,5] = 17 (38,6%) impossibile = 11 (25,0%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,82 Gruppo B = 1,27
 $t = 2,41; p = 0,02$

Può camminare su terreno irregolare?**Gruppo A**

facilmente = 4 (17,6%) con difficoltà [0,5] = 6 (41,3%) con difficoltà [1] = 3 (17,6%) con difficoltà [1,5] = 1 (5,9%) impossibile = 3 (17,6%)

Gruppo B

facilmente = 6 (13,6%) con difficoltà [0,5] = 10 (22,7%) con difficoltà [1] = 16 (36,4%) con difficoltà [1,5] = 7 (15,9%) impossibile = 5 (11,4%)

Punteggio medio - Gruppo A = 0,79 Gruppo B = 0,94
 $t = 0,83; p = NS$

Parte II - Confronto tra i dati prima e dopo il trattamento fangobalneoterapico nei pazienti del Gruppo A

Si è proceduto anche al confronto tra le condizioni cliniche dei pazienti del Gruppo A prima di iniziare la terapia termale (tempo T0) e al termine del protocollo terapeutico (tempo T3) che prevedeva tre cicli di fangobalneoterapia nel corso di un anno².

Il confronto è stato effettuato sulla base dei medesimi sintomi già utilizzati per il confronto tra i due gruppi di pazienti mediante un punteggio totale calcolato in base alla frequenza, all'entità o ai livelli di gravità già considerati per ciascuno di detti sintomi ai quali sono stati attribuiti i seguenti valori:

- valutazione clinica articolazione del ginocchio = 0 (nessun sintomo presente) e 4 (tutti i sintomi presenti al massimo livello di gravità)
- VAS = da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore massimo, insopportabile)
- Indice di Lequesne = da 0 (nessun sintomo presente) a 24 (tutti i sintomi presenti al massimo livello di gravità).

Ai fini del confronto si sono utilizzati i valori medi dei sintomi rilevati o dei test eseguiti e la significatività statistica è stata controllata con il test t per dati appaiati; per ciascuno dei valori medi considerati è stato riportato anche l'errore standard.

Sono state accettate come differenze significative (quando si può escludere che la differenza sia attribuibile al caso) quelle a cui corrispondeva un valore di $p \leq 0,05$ (probabilità che la differenza sia dovuta al caso).

² Tre pazienti per ragioni personali non hanno potuto eseguire il secondo ciclo di trattamento dopo 6 mesi dal primo ciclo ma hanno comunque effettuato il ciclo previsto al termine dell'anno dall'inizio della terapia.

1) Valutazione clinica dell'articolazione del ginocchio destro e sinistro

La valutazione dell'articolazione del ginocchio destro effettuata sulla base dei sintomi sopra indicati ha dimostrato che esistono differenze significative tra le condizioni cliniche dei medesimi pazienti al tempo T0 (prima dell'inizio del trattamento termale) ed al tempo T3 (dopo il termine del protocollo terapeutico previsto).

Infatti il punteggio complessivo dei sintomi considerati per quanto riguarda il ginocchio destro varia da 22 (tempo T0) a 10 (tempo T3), mentre il valore medio per singolo paziente è rispettivamente 1,37 e 0,62 e la differenza è molto significativa al test *t* per dati appaiati ($p = 0,009$).

Anche per quanto riguarda il ginocchio sinistro, che al tempo T0 presentava valori superiori rispetto a quelli dell'arto controlaterale (26 come punteggio totale e 1,53 come media), al termine del trattamento si sono raggiunti valori molto inferiori (punteggio totale = 10; media = 0,59) e al test *t* per dati appaiati è risultata una differenza molto significativa tra i due valori ($p = 0,005$).

Infine, se si considerano insieme il ginocchio destro e quello sinistro, il punteggio complessivo registrato nelle due condizioni considerate (tempo T0 e T3) risulta dalla somma dei due valori prima riportati (rispettivamente 48 e 20) mentre i valori medi variano da 2,82 a 1,18 e al test *t* per dati appaiati risulta un'elevata significatività ($p = 0,003$) (Tab. 7.1).

Se si considerano separatamente i dati riferiti ai singoli sintomi in entrambi i ginocchi si osservano risultati sostanzialmente analoghi a quelli sopra riportati, in quanto il punteggio del dolore varia da 26 nel tempo T0 a 10 nel tempo T3 e i valori medi sono rispettivamente 1,53 e 0,59, mentre per quanto riguarda la flessione/estensione il punteggio complessivo si modifica passando da 22 a 10 e i corrispondenti valori medi sono 1,29 e 0,59; anche in questo caso le differenze sono risultate significative al test *t* per dati appaiati ($p = 0,003$ per il dolore e $p = 0,03$ per la flessione/estensione) (Tab. 7.2).

2) VAS (Scala Analogico-Visiva)

Per misurare l'entità del dolore che si manifesta in determinate condizioni morbose si ricorre spesso alla VAS o Scala Analogico-Visiva mediante la quale viene attribuito un punteggio da 0 a 10 ai diversi livelli di intensità del dolore compresi tra la condizione di completa assenza di dolore (livello 0) e quella di un dolore molto forte, insopportabile (livello 10) secondo quanto segnalato dal paziente stesso sulla base di un apposito righello numerato.

Nel gruppo di pazienti da noi studiato si sono ottenuti i seguenti valori medi della VAS:

- prima dell'inizio del trattamento termale (tempo T0) = $5,56 \pm 0,44$
- dopo i tre cicli di fangobalneoterapia (tempo T3) = $3,53 \pm 0,60$

Tabella 7.1. Valutazione clinica dell'articolazione dei ginocchi a) punteggio totale.

Tempo di rilevazione	Punteggio totale §	Media ± ES	t per dati appaiati	P
Ginocchio destro				
T0	22	1,37 ± 0,18 (*)	3,00	0,009
T3	10	0,62 ± 0,22 (*)		
Ginocchio sinistro				
T0	26	1,53 ± 0,23	3,24	0,005
T3	10	0,59 ± 0,24		
Ginocchio destro e sinistro				
T0	48	2,82 ± 0,33	3,51	0,003
T3	20	1,18 ± 0,35		

T0 = prima dell'inizio del trattamento con fangobalneoterapia

T3 = al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia

(*) La media è stata calcolata su 16 pazienti in quanto in un paziente non è stato possibile rilevare i sintomi per la presenza di una protesi ortopedica

§ = somma dei punteggi per tutti i pazienti nel gruppo

Calcolo del punteggio in una singola gamba

0 = dolorabilità assente, flessione/estensione completa senza dolore

1 = dolorabilità presente, flessione/estensione completa senza dolore oppure dolorabilità assente, flessione/estensione completa con dolore

2 = dolorabilità presente, flessione/estensione completa con dolore oppure dolorabilità assente, flessione/estensione limitata

3 = dolorabilità presente, flessione/estensione limitata

N.B. - Il punteggio dei due ginocchi corrisponde alla somma dei punteggi dei singoli ginocchi

Tabella 7.2. Valutazione clinica dell'articolazione dei ginocchi b) punteggio dei singoli sintomi (ginocchio destro e ginocchio sinistro).

Tempo di rilevazione	Punteggio §	Media ± E.S.	t per dati appaiati	P
<i>dolore</i>				
T0	26	1,53 ± 0,17	3,57	0,003
T3	10	0,59 ± 0,19		
<i>flessione/estensione</i>				
T0	22	1,29 ± 0,24	2,40	0,03
T3	10	0,59 ± 0,19		

T0 = prima dell'inizio del trattamento con fangobalneoterapia

T3 = al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia

§ Somma dei punteggi per tutti i pazienti nel gruppo

Calcolo del punteggio in una singola gamba

0 = dolorabilità assente, flessione/estensione completa senza dolore

1 = dolorabilità presente, flessione/estensione completa senza dolore oppure dolorabilità assente, flessione/estensione completa con dolore

2 = dolorabilità presente, flessione/estensione completa con dolore oppure dolorabilità assente, flessione/estensione limitata

3 = dolorabilità presente, flessione/estensione limitata

La differenza tra i due valori è risultata molto significativa al test t per dati appaiati ($p = 0,007$).

3) Indice di Lequesne

Si tratta di un metodo largamente utilizzato in reumatologia per misurare il livello di gravità di alcuni sintomi e i diversi gradi di disabilità conseguenti alla gonartrosi.

Nella nostra indagine si è proceduto al calcolo del punteggio totale per ciascun gruppo di sintomi e dei corrispondenti valori medi che sono stati sottoposti ad analisi statistica mediante il test t per dati appaiati con i seguenti risultati: per il primo gruppo, che comprende diversi sintomi collegati al dolore o fastidio (v. sopra) con un punteggio compreso tra 0 e 8, il valore medio è risultato uguale a 4,88 al tempo T0 e a 2,47 al tempo T3 e la differenza è molto significativa al test t ($p = 0,000$); per il secondo gruppo di sintomi, riferito alla massima distanza che il paziente può percorrere, la differenza tra i valori medi non è significativa anche perché si tratta di dati espressi in numero di metri percorsi che sono difficilmente valutabili a livello soggettivo e senza una specifica preparazione; infine per il terzo gruppo, che si riferisce alla capacità di compiere alcune normali attività della vita quotidiana, e per il quale è previsto un punteggio compreso tra 0 e 8, i valori medi riscontrati sono 4,17 al tempo T0 e 2,88 al tempo T3; la differenza al test t è risultata significativa ($p = 0,01$).

Infine sono stati calcolati i valori medi riferiti al totale dei sintomi compresi nell'Indice e si sono ottenuti i seguenti risultati: tempo T0 = 11,06; tempo T3 = 6,82; la differenza è molto significativa al test t ($p < 0,000$) (Tab.7.3).

Discussione

Il nostro studio è stato realizzato sulla base di sintomi clinici in parte rilevati da medici specialisti ed in parte forniti dagli stessi pazienti (come ad es. l'intensità del dolore misurata con la VAS ed i disturbi funzionali compresi nell'indice di Lequesne).

Un'analoga metodologia è stata seguita per una recente ricerca effettuata in Olanda su pazienti affetti da dolori al ginocchio di origine non traumatica che sono stati controllati a distanza di un anno per valutare il significato prognostico dei sintomi rilevati all'inizio dello studio. Gli AA concludono che i sintomi caratteristici di questa condizione morbosa (durata ed intensità del dolore, limitazioni delle attività quotidiane e della vita sociale) sono i migliori "predittori" della persistenza a distanza di un anno di tali sintomi che in molti casi non sono suscettibili di modifiche. Secondo gli AA, sono necessarie ulteriori ricerche sul trattamento dei sintomi a carico del ginocchio onde accertare quale sia la terapia più efficace per assicurare una più favorevole evoluzione a distanza della anzidetta sintomatologia (64).

Sulla base dei risultati della nostra ricerca si può ritenere confermata l'utilità a questo fine della fangobalneoterapia con acqua termale specie nei soggetti anziani, nei quali la sindrome clinica caratterizzata da dolore a carico dell'articolazione del ginocchio costituisce una delle più frequenti cause di disabilità e di ricorso alle prestazioni sanitarie (65, 66). Anche i dati epidemiologici confermano l'importanza e la diffusione dei sintomi a carico del ginocchio (post-traumatici e nell'80% dei casi non post-traumatici) che occupano il secondo posto quanto a

Tabella 7.3. Indico di Lequesne - Punteggio per gruppi di sintomi.

Tempo di rilevazione	Punteggio tot. §	Media ± ES	t per dati appaiati	P
<i>Dolore o fastidio</i>				
T0	83	4,88 ± 0,27	4,56	0,000
T3	42	2,47 ± 0,53		
<i>Massima distanza percorsa</i>				
T0	34	2,00 ± 0,54	1,16	N.S.
T3	25	1,47 ± 0,46		
<i>Attività della vita quotidiana</i>				
T0	71	4,17 ± 0,50	2,78	0,01
T3	49	2,88 ± 0,45		
<i>Valore totale dell'Indice (tutti i sintomi)</i>				
T0	188	11,06 ± 0,99	4,21	0,000
T3	116	6,82 ± 1,36		

T0 = prima dell'inizio del trattamento con fangobalneoterapia

T3 = al termine dei tre cicli di fangobalneoterapia

§ somma dei punteggi per tutti i pazienti nel gruppo

frequenza tra i disturbi muscolo-scheletrici e interessano 48 su 1000 pazienti (67).

Com'è noto l'OA del ginocchio è particolarmente frequente ed invalidante e può colpire sia l'articolazione femoro-rotulea sia quella femoro-tibiale anche se l'interessamento di quest'ultima è più rilevante per la funzionalità del ginocchio. Il quadro clinico è caratterizzato dal dolore che può essere accentuato da alcune posture particolari quali lo scendere le scale o l'accovacciamento. L'impotenza funzionale si manifesta nelle fasi più avanzate con difficoltà o impossibilità della flessione ed estensione del ginocchio spesso dovute alla presenza di corpi liberi endoarticolari o all'impegno concomitante dei menischi con conseguenze anche a carico della deambulazione (53).

Questi dati sono confermati dai risultati della presente ricerca, soprattutto quelli riferiti al confronto tra i due gruppi di pazienti dei quali il primo aveva effettuato tre cicli di fangobalneoterapia nell'arco di un anno e il secondo non aveva eseguito tale trattamento; mentre in quest'ultimo gruppo la dolorabilità e la limitazione della capacità di flessione/estensione di una o di entrambe le gambe erano presenti nel 91% dei pazienti, nel gruppo di coloro che avevano eseguito il trattamento termale previsto dal protocollo tale percentuale era del 47% (Tab. 3.3).

A seguito di una recente ricerca eseguita in collaborazione tra l'Università di Rochester (USA) e l'Università di Torino sono emerse interessanti e nuove acquisizioni sull'etiopatogenesi delle alterazioni articolari dell'osteoartrosi. Mediante una sperimentazione su ratti affetti dalla malattia si è dimostrato che la percezione del dolore determinato dalle lesioni a carico delle articolazioni colpite dalla malattia provoca, a seguito della trasmissione alle cellule

nervose della colonna vertebrale, la produzione e successiva diffusione di alcune proteine (in particolare l'interleukina 1-β) che tornano verso l'articolazione interessata determinando un peggioramento dell'infiammazione ed un aumento del dolore così da attivare un vero e proprio circolo vizioso (68).

I risultati di questa ricerca consentono di individuare un nuovo ed interessante meccanismo d'azione della fangobalneoterapia con acque termali che, secondo quanto è dimostrato dai dati rilevati con il presente studio, determina nei pazienti affetti da gonartrosi una notevole riduzione del dolore e quindi un'attenuazione del processo infiammatorio a carico dell'articolazione interessata.

Ne deriva la dimostrazione dell'efficacia della fangobalneoterapia nella prevenzione secondaria della gonartrosi per evitare l'aggravamento del processo infiammatorio con conseguenti danni permanenti a carico dell'articolazione interessata.

I risultati ottenuti con la ricerca, confrontando parametri clinici in un gruppo di pazienti che aveva effettuato tre cicli di fangoterapia nel corso di un anno (Gruppo A) e un gruppo di controllo che non aveva effettuato tale terapia (Gruppo B) e, nel Gruppo A, confrontando gli stessi parametri clinici prima e dopo fangoterapia, evidenziano l'efficacia della terapia termale eseguita presso le Terme di Chianciano con Acqua Sillene nella gonartrosi.

Con il protocollo terapeutico seguito si sono ottenuti risultati favorevoli sui principali sintomi della malattia (dolore, limitazione della funzionalità articolare, disabilità), sia nel senso di una sensibile riduzione della frequenza di tali disturbi tra i pazienti trattati sia come diminuzione della gravità dei sintomi. In particolare per quanto riguarda i sintomi clinici è risultato che la dolorabilità al ginocchio

e i sintomi patologici a carico della capacità di flessione/estensione delle gambe erano assenti nel Gruppo A in una percentuale di soggetti molto superiore rispetto al Gruppo B; a risultati sostanzialmente analoghi si è pervenuti considerando insieme i due sintomi. Inoltre il valore medio del punteggio relativo all'intensità del dolore misurata con la VAS (Scala Analogico-Visiva) è risultato inferiore nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (3,53 contro 5,73), mentre il punteggio complessivo dell'indice di Lequesne sull'entità delle limitazioni della capacità di svolgere attività della vita quotidiana era molto ridotto (minore di 3) in una più elevata percentuale di pazienti del primo gruppo (35,3%) rispetto a quella del secondo gruppo (2,3%).

Ad analoghi interessanti risultati si è pervenuti confrontando le condizioni dei pazienti del Gruppo A prima e dopo aver eseguito il trattamento con fangobalneoterapia previsto dal protocollo: infatti il punteggio medio calcolato sulla base della frequenza e della gravità dei sintomi clinici (dolorabilità, capacità di flessione/estensione) era rispettivamente 2,82 e 1,18, quello della VAS 5,56 e 3,53 e l'indice di Lequesne è diminuito da 11,06 (prima dell'inizio della terapia termale) a 6,82 (dopo il termine della terapia). In aggiunta a questi importanti risultati che dimostrano l'efficacia della terapia termale con acqua Sillene presso le Terme di Chianciano per la cura della gonartrosi, si deve rilevare che questa terapia ha anche il vantaggio di essere sostanzialmente priva di effetti collaterali sfavorevoli e di poter essere associata alle altre terapie comunemente praticate nei confronti della malattia (farmaci e fisioterapia) onde ottenere migliori risultati anche con dosi più ridotte di farmaci o con minore durata della terapia.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato supportato dalla Fondazione Terme di Chianciano

Bibliografia

- Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, et al. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheumatol* 2002; 8(4):197-203
- Grassi M, Lucchetta MC, Rini GB, et al. Mud therapy in chronic degenerative reumatic disease. *Clin Ter* 2003; 154:45-8
- Basili S, Martini F, Ferroni P, et al. Effects of mud-pack treatment on plasma cytokine and soluble adhesion molecule levels in healthy volunteers. *Clin Chim Acta* 2001; 314:209-14
- Pizzoferrato A, Garzia I, Cenni E, et al. β -endorphin and stress hormones in patients affected by osteoarthritis undergoing thermal mud therapy. *Min Med* 2000; 91:239-45
- Bellometti S, Galzigna L. Serum levels of prostaglandin and leukotriene after thermal mud-pack therapy. *J Investing Med* 1998; 46:140-5
- Bellometti S, Galzigna L, Richelmi P, et al. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React* 2002; 24(2):57-64
- Bellometti S, Giannini S, Sartori L, et al. Cytokine levels in osteoarthritis patients undergoing mud bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997; 17(4):149-53
- Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, et al. Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(6):763-6
- Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, et al. Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Pharmacol Res* 2000; XX (3/4):69-80
- Bellometti S, Richelmi P, Tassoni T, et al. Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthrotic patients undergoing mud bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25(2):77-94
- Bellometti S, Cecchetti M, Lalli A, et al. Mud-pack treatment increases serum antioxidant defences in osteoarthrotic patients. *Biomed Pharmacoter* 1996; 50(1):37
- Bellometti S, Cecchetti M, Galzigna L. Mud-pack therapy in osteoarthritis: changes in serum levels of condrocyte markers. *Clin Chim Acta* 1997; 268:101-6
- Fraioli A. La medicina interna e il termalismo. In: Cugini P, Fiorelli G, Guarini G, Lopez M, Violi F, Volpe M (eds). *Trattato Italiano di Medicina Interna - Teodori 2004* (ed. VII). Società Editrice Universo, Roma, 2004; 2987-96
- Cecchetti M, Bellometti S, Zennaro R, et al. Effects of treatment with mature thermal mud on postmenopausal osteoporosis: a preliminary evaluation. *Current Therapeutic Research* 1993; 54(6):758-62
- Elkayam O, Wigler I, Tishler M, et al. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991;18(12):1799-803
- Szucs L, Ratko I, Lesko T, et al. Double-blind trial on the effectiveness of the Puskokladany thermal water on arthrosis of the knee-joints. *J R Soc Health* 1989; 109(1):7-9
- Kovacs I, Bender T. The therapeutic effects of Cserkeszőlő thermal water in osteoarthritis of the knee: a double blind, controlled, follow-up study. *Rheumatol Int* 2002; 21(6):218-21
- Forestier R, Desfour H, Tessier JM, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multi-centre trial. *Ann Rheum Dis* 2009 Sept 3. Epub ahead of print doi: 10.1136/ard.2009.113209
- Balint GP, Buchanan WW, Adam A, et al. The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteoarthritis-a double blind study. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6):890-4
- Wigler I, Elkaiam O, Paran D, et al. Spa Therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995; 15(2):65-8
- Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis follow-up after 6 months a randomized controlled trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1):77-81
- Cantarini L, Leo G, Giannitti C, et al. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: a randomized, single blind, controlled trial. *Rheumatol Int* 2007; 27(6):523-9
- Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, et al. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27(1):19-27
- Guillemin F, Virion JM, Escudier P, et al. Effect on osteoarthritis of spa therapy at Bourbonne-les Bains. *Joint Bone Spine* 2001; 68:499-503
- Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, et al. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74(1):60-5
- Cutović M, Jović S, Konstantinović L, et al. The effects of balneotherapy on knee osteoarthritis. *Med Pregl* 2006; 59(1):47-50

27. Bagnato G, De Filippis LG, Morgante S, et al. Clinical improvement and serum amino acid levels after mud-bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(2-3):39-47
28. Forestier R. Magnitude and duration of the effects of two spa therapy courses on knee and hip osteoarthritis: an open prospective study in 51 consecutive patients. *Joint Bone Spine* 2000; 67(4):296-304
29. Bellometti S, Gallotti C, Pacileo G, et al. Evaluation of outcomes in SPA-treated osteoarthrotic patients. *J Prev Med Hyg* 2007; 48(1):1-4
30. Petersson IF, Jacobsson LTH. Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:741-60
31. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133:635-46
32. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15:359-63
33. Martin JA, Buckwalter JA. Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis. *Iowa Orthop J* 2001; 21:1-7
34. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontol* 2002; 3:257-64
35. Loeser RF, Shaker N. Aging or osteoarthritis: which is the problem? *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:653-73
36. Cooper C. Occupational activity and the risk of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43:10-2
37. Cooper C, McAlindon T, Coggon D, et al. Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:90-3
38. Buckwalter JA. Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43:13-5
39. Lane NE, Buckwalter JA. Exercise and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:413-6
40. Lequesne MG, Dang N, Lane NE. Sport practice and osteoarthritis of the limbs. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5:75-86
41. Stürmer T, Gunther K, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:307-13
42. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:787-804
43. Stürmer T, Brenner H, Brenner RE, et al. Non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:169-71
44. Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:513-18
45. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (Suppl A):S39-44
46. Brandi ML, Gennari L, Cerinic MM, et al. Genetic markers of osteoarticular disorders: facts and hopes. *Arthritis Res* 2001; 3:270-80
47. Jordan JM, Kraus VB, Hochberg MC. Genetics of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(1):7-13
48. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996(13); 312:940-3
49. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, et al. Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):699-706
50. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individual and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:573-7
51. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(6):576-8
52. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2):91-7
53. Jordan KM, Arden NK, Doerthy M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis; Report of a Task Force of the standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12):1145-55
54. Altman RD, Asch D, Bloch G, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29(8):1039-49
55. Huskinson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 4:1127-31
56. Stephenson NL, Herman JA. Pain measurement: a comparison using horizontal and vertical visual analogue scales. *Appl Nurs Res* 2000; 13(3):157-8
57. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 2004; 8:283-91
58. Tsai PF, Tak S. Disease-specific pain measures for osteoarthritis of the knee or hip. *Geriatr Nurs* 2003; 24(2):106-9
59. Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, et al. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1 Suppl 1):17-23
60. Lequesne MG, Mery C, Samson M, et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation and value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 65:85-9
61. Valsecchi MG, La Vecchia C. Epidemiologia e metodologia epidemiologica clinica. Forum Service, Genova, 1999; 25-8
62. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Fondamenti di epidemiologia. Piccin, Padova, 1986
63. Di Iorio F. Elementi di metodologia ed epidemiologia clinica. Piccin, Padova, 1994; 108-9
64. Belo JN, Berger MY, Koes BW, et al. Prognostic factors in adults with knee pain in general practice. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2):143-51
65. Thomas E, Wilkie R, Peat G, et al. The North Staffordshire Osteoarthritis Project—NorStOP: prospective, 3-year study of the epidemiology and management of clinical osteoarthritis in a general population of older adults. *BMC Musculoskelet Disord* 2004 Jan 13; 5:2
66. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Public Health* 1994; 84:351-8
67. Belo JN, Bierma-Zeinstra SM, Raaijmakers AJ, et al. The Dutch College of General Practitioners (NHG) practice guideline for non-traumatic knee complaints. *Huisarts en Wetenschap* 2008; 51:229-40
68. Fiorentino PM, Tallents RH, Miller JN, et al. Spinal interleukin-1 β in a mouse model of arthritis and joint pain. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(10):3100-9



RELAZIONE RELATIVA ALL'INDAGINE GEOGNOSTICA PRESSO LA
CAVA DEL GESSO LOC. "ASTRONE" CHIANCIANO TERME.

Dal 05/10 al 18/10/83 la ditta Idrogeotecnica Palazzi di Chianciano T. ha eseguito presso la "Cava del Gesso" in località "Astrone"-Chianciano Terme n°2 perforazioni come richiesto dall'Amm. Comunale e dalla Soc. SIGEA di Roma.

E' stata impiegata una attrezzatura cingolata "PRIM 30 SC-MASSENZA" ad avanzamento idraulico variabile. L'avanzamento è avvenuto a carotaggio continuo, a circolazione di acqua, con doppio carotiere NT2 di $\phi=101\text{mm.}$, con diametro carota $\phi=84\text{mm.}$, della lunghezza di 3000mm. che ha permesso un'alta percentuale di carotaggio.

Sorg. Acqua Santa 460 m. s.l.m.
" Fucoli 445 m. s.l.m.

piazzale cava 399 m. s.l.m.

Le carote estratte nel corso della perforazione sono state sistemate in apposite cassette catalogatrici, in legno munite di scomparti divisorii, con coperchio apribile a cerniera. Le cassette sono state fotografate con pellicola a colori onde fornire documentazione visiva delle carote ottenute.

I due sondaggi sono stati ubicati: S1 sul ciglio Nord-Est della cava a q. 435 s.l.m. e l'S2 sul fondo piano cava a q. 399 s.l.m. (vedi planimetria allegata). Pertanto si è potuto indagare per uno spessore di terreno di circa 8m.

Durante la perforazione S1 si è avuta completa perdita di circolazione oltre q. 9,00m. dal p.c. e fino alla profondità raggiunta, perdita dovuta alla presenza di cavità evidenziate dal rapido avanzamento durante la perforazione. Nell'S2 la circolazione si è mantenuta per tutta la perforazione; da segnalare emissione di gas una volta raggiunta q. 19m. dal p.c., gas evidenziato sia dal ribollire dell'acqua di circolazione nel foro sia dall'odore caratteristico di idrogeno solforato (H_2S)

Il mantenimento del livello statico dell'acqua di perforazione intorno a -3,50m. dal p.c. ha evidenziato la presenza di una falda acquifera. Un campione di tale acqua, sottoposto ad analisi (vedi certificati all.), è risultato avere parametri compresi tra quelli della Sorgente Acqua Santa e quella dei Fucoli.

A perforazione ultimata entrambi i fori sono stati cementati iniettando boiaccia di cemento, opportunamente dosata, dal fondo foro attraverso le aste di perforazione.

Come risulta dalle stratigrafie allegate la formazione anidritica triassica presenta continuità da q. 426 s.l.m. fino alla profondità massima raggiunta di q. 354 s.l.m.

Questa formazione è costituita da gesso saccharoide bianco, a tratti grigiastro, intercalato a banchi di anidrite grigia e livelli di breccia ad elementi di dolomia in cemento anidritico-gessoso.

Per i primi 8,00m, nella zona dell'S1 è stato rinvenuto materiale caotico costituito da breccia di calcare triassico e calcare del flysch in matrice sabbiosa dolomitica a tratti argillosa con gesso. Tale banco è dovuto al franamento di materiale flyscioido, presente immediatamente a monte, in una depressione della formazione triassica.

Il materiale intercettato tra q-16,50 e 21,00 (escluso il livello di gesso di circa 1m.) è costituito da sabbia argillosa bruna a deposizione varvata nella parte sovrastante il livello di gesso, e da breccia e ghiaia poligenica (gesso, dolomia, calcare cavernoso, calcare del flysch) in matrice argillosa bruna. Questi materiali costituiscono un recente riempimento di una

cavità carsica molto frequente nella formazione triassica, materiali trasportati dalle acque meteoriche percolanti. Una di queste cavità con il sopradetto materiale di riempimento è visibile sul fronte cava (vedi foto). Tale deposito, che peraltro presenta un certo grado di permeabilità, non è in alcun modo attribuibile alla formazione flyscioida.

Da quanto sopra risulta che le intercalazioni di materiale flyscioida individuate con l'indagine geoelettrica della RPA-Perugia e dell'ing. Manfredini-Roma non sono state intercettate con i sondaggi, pertanto la formazione triassica presenta continuità stratigrafica sia in senso verticale che orizzontale.

CONCLUSIONI:

L'indagine diretta (perforazione a rotazione a carotaggio continuo) ha completamente invalidato l'indagine geoelettrica eseguita in quanto quest'ultima è un'indagine indiretta e quindi molto legata alla interpretazione.

L'assenza di terreni flyscioidi impermeabili al disotto della massa gessosa in coltivazione ha confermato la nostra ipotesi della continuità della formazione triassica ed il suo non isolamento da flussi fluidi sotterranei. L'intercettazione di gas da q. -19m. e la presenza di acqua fortemente mineralizzata nel sondaggio S2 ne sono una conferma.

075 / 798941
ing. Cuzi RPA Perugia

Pertanto rimangono i nostri timori che con l'ampliamento della cava si venga ad interferire con il bacino termo-minerale che alimenta le sorgenti di Chianciano Terme in relazione sia all'impovertimento che all'inquinamento.

Chianciano Terme 31/10/83

ORDINE NAZIONALE DEI GEOLOGI
ING. MARCELLO PALAZZI
iscritto all'Albo col N. 1708

DEADLINE

2012 • Vol. 64 • (Numero Speciale 1)

Reumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949

XLIX Congresso Nazionale
della Società Italiana di Reumatologia



SIR
Società Italiana
di Reumatologia

DEADLINE

Abstract
14 giugno 2012.

DEADLINE

Quota di registrazione ridotta
25 giugno 2012.

XLIX CONGRESSO NAZIONALE
della Società Italiana di Reumatologia

21 - 24 Novembre 2012



MiCo MILANO CONGRESSI



Il programma del Congresso
è presente in internet:
www.reumatologia.it

Segreteria Organizzativa
AIM Group International - Sede di Milano
Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milano
Tel 02 566011 - Fax 02 56609045
e-mail: sir2012@aimgroup.eu
www.congressosir2012.com

P7:123
LA FRAZIONE PROTEICA DEL LIQUIDO SINOVIALE È RESPONSABILE DELLA RISPOSTA
INFIAMMATORIA INDOTTA DAI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO
 A. Scano¹, F. Oliviero², R. Lallata³, P. Strio⁴, D. Berger⁵, L. Passi⁶
¹Padova, ²Genova - ³CI

P7:124
IL LAVAGGIO ARTICOLARE DI SPALLA NELLA TENDINOPATIA CALCIFICA DEL SOVRASPINATO
 M. Scapin, R. Frigo
 Asolo, VI

P7:125
FATTORI ASSOCIATI AL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET TERAPEUTICO IN UNA COORTE
DI PAZIENTI CON GOTTA: ANALISI RETROSPETTIVA DELLO STUDIO KING
 G. Botticella¹, M.A. Clemente², G. Carrara³, E. Schi⁴, A. Galassi⁵, L. Longato⁶, S. Corvaglia⁷, C. Montecucco⁸,
 M. Matarazzo Cremonesi⁹, G. Nisticola¹⁰
¹Genova, ²Milano, ³Siena, ⁴Marino, RM, ⁵Belluno, ⁶Bologna, ⁷Padova, ⁸Venezia, ⁹Roma

P7:126
LIVELLI SERICI DI ADIPONECTINA E VISFATINA NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO
DOPO FANGOBALNEOTERAPIA
 C. Giannelli¹, N.A. Pancarelli², A. Pagliaccio³, B. Caciotti⁴, M.R. Bassarelli⁵, A. Simpatice⁶, A. Lamboglia⁷, E. Sordani⁸,
 M. Galeazzi⁹, A. Fioravanti¹⁰
¹Siena, ²Chianciano Terme, SI

P7:127
TERAPIA INFILTRATIVA NELLA MENISCOSI MEDIALE DEL GINOCCHIO
 L. Wolenski
 Cesena

P7:128
UN PROFILO SERIOIMMUNOLOGICO DELL'OSTEOARTRITE EROSIVA DI MANO
 M. Fusconi¹, A. Vassini², A.C. Dall'Aglio³, C. Lalanne⁴, F. Torvald⁵, M. Friani⁶, D. Zanti⁷
¹Bologna, ²Firenze

P7:129
EFFICACIA DELL'INFILTRAZIONE INTRARTICOLARE DI GEL PIASTRINICO AUTOLOGO SOTTO
GUIDA ECOGRAFICA NELLA PATOLOGIA OSTEOARTROSICA SINTOMATICA D'ANCA
 G. D'Avola, S. Tropes
 Catania

P7:130
EVIDENZA DI UN'ELEVATA PREVALENZA DI SEGNI INFIAMMATORI E DI DANNO STRUTTURALE
DELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO IN UNA COORTE DI SOGGETTI ARRUOLATI DA UNA POPOLAZIONE
GENERALE DI ETÀ SUPERIORE AI 60 ANNI
 C. Perricone¹, A. Kleyer², E. Szabogoric³, P. Aegerter⁴, J. Willett⁵, S. Kirch⁶, M.A. D'Agostino⁷, G. Schett⁸,
 G. Valentini⁹, A.M. Iagnocco¹⁰
¹Roma, ²Erlangen-Nuremberg - DE, ³Boulogne-Billancourt - FR, ⁴Leoben - AT

P7:131
NUOVA TECNICA DI TRATTAMENTO ECOGUIDATO CON AC. IALURONICO NELLA RIZOARTROSI
 G. D'Avola, S. Tropes
 Catania

P7:132
CONFRONTO TRA DUE PRODOTTI A BASE DI ACIDO IALURONICO CON DIFFERENTE
PESO MOLECOLARE PER IL TRATTAMENTO DELLA RIZOARTROSI
 M. Manarotti, C. Cristini, N. Ughi, F. Ibbati, L. Teddi, B. Marasini
 Rocarno, MI

LIVELLI SERICI DI ADIPONECTINA E VISFATINA NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO DOPO FANGOBALNEOTERAPIA

Chiara Giannitti, Nicola Antonio Pascarelli, Annamaria Paglionico, Barbara Caciotti*, Maria Romana Bacarelli, Antonella Simpatico, Antonello Lamboglia, Ezio Stortini*, Mauro Galeazzi, Antonella Fioravanti

UOC. Reumatologia, Dip. Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università di Siena
* Stabilimento Termale Chianciano Terme (Siena)

INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) è la malattia reumatica più comune e una importante causa di disabilità nell'anziano. Il trattamento termale può rappresentare un utile completamento o una valida alternativa per quei pazienti che non tollerano i farmaci, ma il meccanismo di azione non è completamente noto.

Le adipocitochine, comprese adiponectina e visfatina, possono giocare un ruolo importante nella patogenesi dell'OA. A livello scheletrico, l'adiponectina può agire come agente pro-infiammatorio ed essere coinvolta nella degradazione della matrice cartilaginea (1) e la visfatina può alterare il metabolismo della cartilagine articolare (2).

SCOPO DEL LAVORO

Valutare i livelli serici di adiponectina e visfatina in pazienti con gonartrosi trattati con un ciclo di fangobalneoterapia in uno studio clinico controllato, randomizzato, in cieco-semplice (NCT01538043).

MATERIALI E METODI

- Sono stati arruolati 100 pazienti (età 50-75 anni) con OA del ginocchio secondo i criteri ACR (3) e un Rx standard delle ginocchia (4).
- 50 pz (Gruppo A) ricevevano giornalmente una fangatura ad entrambe le ginocchia per 20 min a una temperatura iniziale di 51°C seguita da balneoterapia bicarbonato-solfato-calcica a 38°C per 15 min, presso lo Stabilimento Termale di Chianciano Terme (Siena) per un totale di 12 applicazioni eseguite in un periodo di 2 settimane.
- 50 pz (Gruppo B, controlli) continuavano le normali cure ambulatoriali.

I livelli plasmatici di adiponectina e visfatina sono stati misurati al basale (T0) e dopo 2 settimane (T1), termine della terapia termale (per i pz del gruppo A). Il sangue veniva immediatamente centrifugato ed il siero conservato a -80°C. Le concentrazioni di visfatina e adiponectina sono state misurate col metodo ELISA (Adipogen, Inc).

Le differenze nei loro livelli plasmatici al basale e dopo fangobalneoterapia sono state valutate con il test di Wilcoxon.



Caratteristiche	GRUPPO A	GRUPPO B (controlli)
ETA' (anni)	69 (63-73)	72.5 (68-77)
SESSO (MF)	22/28	17/33
BMI (Kg/m2)	28 (25.5-31)	27 (25-30)
Durata malattia (anni)	6.5 (2.5-11)	7.5 (3-13)
Stadio radiologico:		
I	11	12
II	23	22
III	12	10
IV	4	6

PARAMETRI	GRUPPO A	GRUPPO B (controlli)
ADIPONECTINA T0	11 (8.6-15.6)	12.6 (9-15)
ADIPONECTINA T1	9.7 (6.3-13.2)*	11.7 (7.4-15.6)
VISFATINA T0	1.3 (0.9-1.75)	2.97±1.97
VISFATINA T1	1.4 (0.9-2.3)	3.53±2.34
VAS T0	50 (35-70)	50 (40-80)
VAS T1	30 (20-50)*	50 (30-70)
Dolore T0	1 (0.7-1.4)	1.2 (0.6-2)
Dolore T1	0.4 (0.2-0.6)*	1.2 (0.4-1.8)
Rigidità T0	1 (1-2)	1.5 (1-2.5)
Rigidità T1	0.25 (0-1)*	1 (0.5-2)
Funzionalità T0	1.1 (0.75-1.5)	1.2 (0.7-2.2)
Funzionalità T1	0.45 (0.2-0.6)*	1.15 (0.5-1.7)

Tab.1 - Dati demografici e clinici. I valori continui sono espressi come mediana (range interquartile)

Tab.2 - Parametri biochimici e clinici a T0 e T1. I valori continui sono espressi come mediana (range interquartile)

RISULTATI

Alla fine del ciclo di fangobalneoterapia, i livelli serici di adiponectina si sono ridotti in modo significativo ($p < 0.01$), mentre i livelli di visfatina non hanno mostrato significative modificazioni ($p = n.s.$). Nel gruppo di controllo non si sono registrate differenze significative. Dopo terapia termale, inoltre, si è avuta una diminuzione significativa ($p < 0.001$) nel dolore spontaneo (VAS) e nel punteggio WOMAC (dolore: $p < 0.001$, rigidità: $p < 0.001$, funzionalità: $p < 0.001$), mentre nel gruppo di controllo questi parametri non si sono modificati.

CONCLUSIONI

La fangobalneoterapia modifica i livelli serici di adiponectina e questi risultati confermano nostri dati precedentemente pubblicati (6). Se questo effetto possa giocare un ruolo nell'OA necessita di ulteriori conferme, e comunque sono necessari ulteriori studi su una maggiore casistica di pazienti, soprattutto riguardo la visfatina, per valutare gli effetti della terapia termale sulle adipocitochine.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lago R, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008
- 2) Gosset M et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008
- 3) Altman R, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986
- 4) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957
- 5) Fioravanti A, et al. Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2011



Terme Demaniali di Chianciano

Modulo clinico informativo per l'invio alle cure di Chianciano

Illustre Dottore,

La Consulenza Medica delle Terme di Chianciano fa il massimo assegnamento sulla collaborazione scientifica di tutti i Sigg. Medici che inviano clienti a Chianciano e pertanto chiede di avere le maggiori notizie circa i clienti stessi, sia all'atto dell'invio che al ritorno dalla cura termale, dopo cioè che il medico curante avrà preso conoscenza di come la cura stessa è stata eseguita e di quanto altro il Servizio Sanitario degli Stabilimenti avrà doverosamente comunicato ai Sigg. Medici curanti dopo che essi, per un breve periodo, hanno affidato alle Terme, per la disciplina della cura, un loro cliente.

Il Consulente Medico Generale
Prof. G. SABATINI

N. B. — Copie del presente modulo vengono inviate gratuitamente ai Sigg. Medici che ne faranno richiesta alla Direzione delle Terme - CHIANCIANO TERME

Sig. (Nome Cognome, Paternità, Età, Professione, indirizzo)

Diagnosi

Dati anamnestici, rilievi obbiettivi, reperti radiologici, indagini di laboratorio

Cure praticate (con particolare menzione di eventuali cure idrominerali)

Osservazioni od eventuali raccomandazioni:

IL MEDICO CURANTE
(Nome, cognome e indirizzo)

Terme Demaniali di Chianciano

DIREZIONE SANITARIA

Telef. 31.58

Chianciano Terme

li _____

19 _____

Ill.mo Sig. Dott. _____

Sig. _____

ch' Ella ha inviato ai nostri Stabilimenti ha praticato la seguente cura:

Acqua di Chianciano (Santa)

Acqua Attiva (purgativa)

Bagni di Sillene carbonici saturi

Cure sussidiarie (Fanghi, massaggi, diatermia)

Osservazioni fatte durante la cura

Con ossequio

IL MEDICO DI REPARTO
DEGLI STABILIMENTI

Parte da restituire al Medico curante

Illustre Dottore,

questa Direzione Sanitaria facendo il massimo assegnamento sulla collaborazione scientifica di tutti i Sigg. Medici che inviano Clienti a Chianciano, chiede alla S. V. che gentilmente ebbe a fornirci notizie all'atto dell'invio del cliente in oggetto alle nostre Terme, di volersi compiacere di inviarci notizie sugli esiti della cura qui praticata.

Con ossequio.

IL CONSULENTE MEDICO GENERALE
Prof. Giuseppe Sabatini
Direttore della Clinica Medica di Genova

Alla Direzione Sanitaria delle Terme Demaniali di Chianciano. CHIANCIANO TERME

Il Sig. _____

di _____

da me inviato costà in cura per (diagnosi) _____

nel (periodo e data) _____

è stato da me riveduto a distanza di _____ mesi dalla

cura eseguita costà ed ho rilevato _____

11 _____

19 _____

IL MEDICO CURANTE

(Indirizzo) _____

39th I S M H

World Congress of International Society of Medical Hydrology and Climatology

*Responses of human body
to stimuli from nature*



May 11-14, 2014

Venue : Kyoto International Conference Center



President : Shigeko Inokuma

Director, Department of Allergy and Rheumatic Diseases / Rheumatology Center,
Japanese Red Cross Medical Center

Secretariat : The Japanese Society of Balneology, Climatology
and Physical Medicine

PROGRAM & ABSTRACTS

Section 7 15:30-17:00

[Locomotor system and rheumatology 2]

ROOM 3 (ROOM B-2)

chairperson : Katsutaro Nagata
Romain Forestier

- 07-1** Possible chondroprotective effects of mineral waters: Evidences from in vitro studies
○Antonella Fioravanti, Sara Cheleschi, Giacomo Maria Guidelli, Nicola Antonio Pascarelli, Mauro Galeazzi, Sara Tenti
Department of Clinical Medicine and Immunological Sciences, Rheumatology Unit, University of Siena, Italy
- 07-2** Evaluation of crenobalneotherapy for knee osteoarthritis, an update of a systematic review
○Romain Forestier¹⁾, Fatma Begüm Erol²⁾, Alain Francon¹⁾
1) Centre de recherche rhumatologique et thermal, 2) Istanbul physical therapy rehabilitation training and research hospital, Istanbul, Turkey
- 07-3** Effect of different 6-day spa therapy courses on the quality of life in the knee osteoarthritis treatment
○Monika Übner, Kandela Öun, Merle Mägi
Pärnu College, University of Tartu, Estonia
- 07-4** One-year effectiveness of mud-bath therapy in knee osteoarthritis
○Sara Tenti¹⁾, Chiara Giannitti¹⁾, Giovanni Bacaro²⁾, Nicola Antonio Pascarelli¹⁾, Sara Cheleschi¹⁾, Annamaria Paglioni¹⁾, Giacomo Maria Guidelli¹⁾, Mauro Galeazzi¹⁾, Antonella Fioravanti¹⁾
1) Rheumatology Unit- Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy
2) CNR-IRPL Perugia, Italy
- 07-5** The effectiveness of Balneo-Logotherapy (BLT) toward fibromyalgia (FMS)
○Katsutaro Nagata¹⁾, Junko Fujimori²⁾, Takashi Tatsuse²⁾
1) International Foundation of Comprehensive Medicine, 2) Toyama University, School of Medicine
- 07-6** Study regarding the effects of Valcele mineral water
○Sarah Adriana Nica¹⁾, Gilda Mologhianu^{1,2)}, Lili Silvia Miron²⁾, Brindusa Ilinca Mitou^{1,2)}, Mariana Moise¹⁾
1) University of Medicine and Pharmacy Carol Davila Bucharest, Romania
2) National Institute of Rehabilitation, Bucharest, Romania

Section 8
[Healthy ag

08-1

08-2

08-3

08-4

Section 9
[Healthy ag

09-1

09-2

09-3

09-4

07-4 One-year effectiveness of mud-bath therapy in knee osteoarthritis

○ Sara Tenti¹⁾, Chiara Giannitti¹⁾, Giovanni Bacaro²⁾, Nicola Antonio Pascarelli¹⁾, Sara Cheleschi¹⁾, Annamaria Paglionico¹⁾, Giacomo Maria Guidelli¹⁾, Mauro Galeazzi¹⁾, Antonella Fioravanti¹⁾

1) Rheumatology Unit- Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy

2) CNR-IRPI, Perugia, Italy

Keyword: Knee osteoarthritis, Mud-bath therapy, Bicarbonate-sulphate-calcic mineral water

Objective: To assess both the short-term and the long-term effectiveness of spa therapy in patients with primary knee osteoarthritis (OA) in a prospective, randomized, single blind, controlled trial.

Materials and Methods: 100 outpatients with OA of the knee according to the ACR criteria¹⁾ were enrolled: 50 patients (Group A) received a combination of daily local mud-packs applied on both knees for 20 min at 51°C and bicarbonate-sulphate-calcic mineral bath water at 38°C for 15 min, from the spa centre of Chianciano Terme (Siena, Italy) for 12 applications; 50 patients (Group B, controls) continued routine ambulatory care. Patients were assessed at baseline time (T0), after 2 weeks (T1), after 3 (T2), 6 (T3), 9 (T4) and 12 (T5) months following the beginning of the study by VAS for spontaneous pain, WOMAC index for gonarthrosis, EuroQoL, SF12 and symptomatic drugs consumption.

Results: Group A showed significant improvements of all the evaluated parameters at the end of the spa therapy which persisted throughout the whole follow-up period; conversely no significant differences were noted in the control group (Fig 1). This symptomatic effect was also confirmed by the observed reduction of symptomatic drugs consumption. Tolerability of spa therapy seemed to be good, with light and transitory side effects.

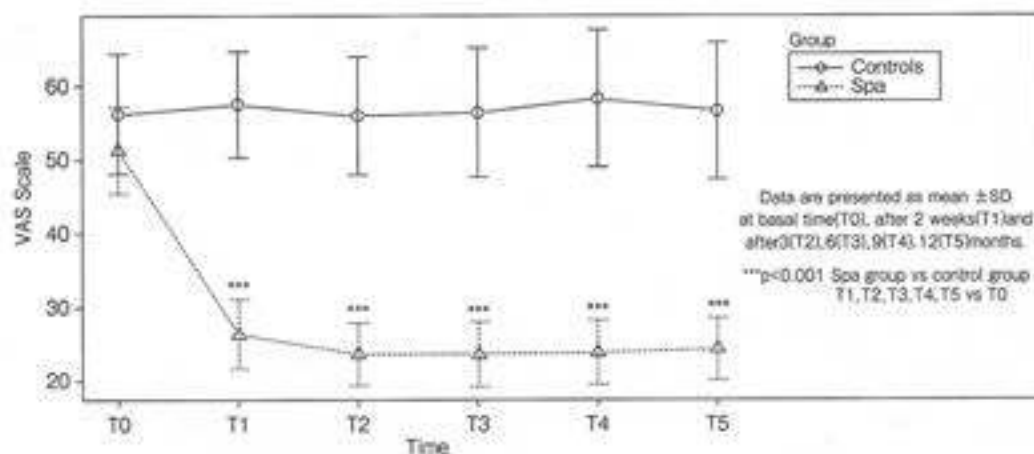


Fig.1 Spontaneous pain on a 1-100 mm Visual Analogue Scale (VAS)

Conclusions: In conclusion our results, in keeping with other studies²⁻³⁾ confirm that the beneficial effects of spa therapy in patients with knee OA last over time, with significant reduction on the painful symptomatology and a significant improvement on functional capacities and on quality of life. Spa therapy can represent a useful backup to pharmacological treatment of knee OA or a valid alternative for patients who do not tolerate pharmacological treatments.

References:

- 1) Altman R, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039
- 2) Forestier R, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 660
- 3) Fioravanti A, et al. Short- and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:125

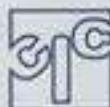


RIVISTA ITALIANA DI OTORINOLARINGOLOGIA AUDIOLOGIA E FONIATRIA

Estratto da:
ANNO XXIII - N.1
gennaio/marzo 2003

GLI EFFETTI DELLE ACQUE
BICARBONATO-SOLFATO-ALCALINO-TERROSO-
CARBONICHE ("ACQUA SANTISSIMA" DI
CHIANCIANO TERME) NELLE AFFEZIONI
CATARRALI DELLE VIE AEREE SUPERIORI

D. Passàli, L. Salerni, L. D'Aco, E. Gaudini,
E.M. Passàli



Gli effetti delle acque bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carboniche ("acqua santissima" di Chianciano Terme) nelle affezioni catarrali delle vie aeree superiori

D. PASSÀLI, L. SALERNI, L. D'ACO, E. GAUDINI, F.M. PASSÀLI

RIASSUNTO: Gli effetti delle acque bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carboniche ("acqua Santissima" di Chianciano Terme) nelle affezioni catarrali delle vie aeree superiori.

D. PASSÀLI, L. SALERNI, L. D'ACO, E. GAUDINI, F.M. PASSÀLI

Lo scopo del presente studio è di quantificare la modificazione di parametri clinici e strumentali in seguito ad un ciclo di crenoterapia con acqua bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carbonica della "Sorgente Santissima" del complesso termale di Chianciano nelle affezioni del tratto respiratorio superiore (rino-sinusiti, rino-faringiti, rino-otiti). Lo studio è stato condotto su 50 pazienti reclutati presso le Terme di Chianciano affetti da patologie dell'unità rino-faringo-tubarica (Gruppo A); quale gruppo di controllo abbiamo utilizzato 50 soggetti con patologie subacute e croniche del tratto respiratorio superiore giunti presso l'Unità di Rinologia del nostro Istituto (Gruppo B). Gli individui dei due Gruppi mostravano dati demografici e clinici comparabili. Ogni soggetto del Gruppo A è stato sottoposto ad un ciclo di 12 giorni di crenoterapia mediante aerosol ed inalazioni ed ogni soggetto del Gruppo B ha eseguito docce nasali micronizzate ed aerosol con soluzione salina isotonica (placebo). Per ogni soggetto sono state effettuate delle valutazioni prima e dopo il ciclo crenoterapico. I parametri valutati sono stati: 1) "Score Soggettivo" valutato su dati anamnestici e sintomatologici; 2) "Score Esame Obiettivo" basato su segni obiettivi; 3) Tempo di trasporto mucociliare (sTMC); 4) Valori delle Resistenze Respiratorie Totali valutati tramite Rinomanometria Anteriore Attiva; 5) Soglia audiometrica tonale; 6) Timpanogramma. Mentre nel Gruppo B (placebo) non vi è differenza significativa per nessuno dei parametri misurati prima e dopo la terapia, nel Gruppo A si ha una diminuzione significativa dopo la crenoterapia di tutti i parametri con l'eccezione dei valori audiometrici e timpanometrici in cui la tendenza alla normalizzazione dopo terapia non raggiunge il livello minimo di significatività. Il nostro Studio dimostra che il trattamento inalatorio con acque bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carboniche offre effetti terapeutici benefici e che può essere proposto quale alternativa valida nelle affezioni catarrali delle vie aeree superiori.

SUMMARY: The effects of bicarbonate-sulphate-alkaline-carbonic waters ("Santissima Water" of Chianciano Terme) in catarrhal diseases of upper respiratory ways.

D. PASSÀLI, L. SALERNI, L. D'ACO, E. GAUDINI, F.M. PASSÀLI

The aim of the present study is to quantify the alterations of clinical and instrumental parameters after a crenotherapeutic cycle with bicarbonate-sulphate-carbonic waters in catarrhal disease of upper respiratory ways (rhino-sinusitis, rhino-pharyngitis, rhino-otitis). The study was carried on 50 patients enrolled at the Terme, affected by rhino-pharyngo-tuberc disease (Group A); as control group were enrolled 50 patients affected by chronic and sub-acute disorders of upper respiratory tract (Group B). The patients of the two groups showed similar clinical and demographic patterns. Each subject of Group A underwent a 12 days crenotherapeutic cycle with aerosol and inhalations and each patient of group B underwent, for the same period, a treatment with microfine nasal washing with isotonic saline solution. Measurements have been done before and after therapy: 1) symptomatologic subjective score; 2) "objective Score" evaluated by the physician; 3) nasal mucociliary transport time (sTMC); 4) nasal patency evaluated by Active Anterior Rhinomanometry; 5) liminal tonal audiometry; 6) tympanometry. In the B group (placebo) for each pattern any statistical variation has been found. On the other hand in the A group we noticed a statistical significant difference of each pattern with the exception of tympanometric and audiometric ones. Our study demonstrates the beneficent effects of the bicarbonate-sulphate-alkaline-carbonic waters and introduce it as a valid therapeutic choice in the treatment of upper respiratory ways diseases.

KEY WORDS: Unità rino-faringo-tubarica - Crenoterapia - Acqua bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carbonica.
Rhino-pharyngo-tuberc unit - Crenotherapy - Bicarbonate-sulphate-alkaline-carbonic water.

Introduzione

Scopo della ricerca

Gli effetti benefici, terapeutici e profilattici delle acque termali nelle affezioni subacute e croniche delle vie aeree superiori sono noti sin dall'antichità. I

numerosi studi presenti nella letteratura italiana ed internazionale, i numerosi simposi concernenti tale argomento, ne dimostrano il costante interesse che coinvolge non solo gli otorinolaringoiatri ma tutta la classe medica.

Le basi razionali dell'impiego della crenoterapia nelle affezioni delle vie aeree superiori risiede nella fisiologia dell'unità rinofaringotubarica. È scomparsa ormai da tempo la visione separata della fisiologia nasale, sinusale, rinofaringea e dell'orecchio medio che non possono essere considerati singoli "organi", ma strutture che sono regolate dai medesimi meccanismi fisiologici, neuro-umorali e immunologici.

L'analogia morfologica e funzionale delle fosse nasali, dei seni paranasali, della tuba di Eustachio del rino ed orofaringe rende infatti tali strutture in grado di assolvere unitariamente alle medesime funzioni in particolare quella di ventilazione e di difesa locale resa possibile grazie alla clearance mucociliare ed all'immunità specifica delle mucose. L'azione sinergica di tali strutture fa sì che la disfunzione di una inneschi eventi patologici anche nelle altre strutture. Il razionale della terapia inalatoria con acque termali si basa proprio su tale unitarietà: il ripristino di una buona pervietà nasale, di una efficiente clearance mucociliare e delle efficienti condizioni reologiche delle secrezioni naso-sinusali, impedisce lo sviluppo di eventi flogistici subacuti o cronici su tutto il distretto delle vie aeree superiori nonché l'instaurarsi di eventi che possono innescare fenomeni a catena che sfociano in infezioni di tutto il distretto otorinolaringoiatrico.

Alla luce di tali considerazioni la valutazione delle qualità terapeutiche e profilattiche delle acque termali nelle affezioni subacute e croniche otorinolaringologiche può essere solamente effettuata mediante un attento studio che si basi sia su rilievi semeiologici e clinici propri della nostra specialità, ma soprattutto su indagini oggettive, ripetibili, nonché di facile esecuzione, comunque in grado di definire in termini quali-quantitativi le complesse funzioni e/o disfunzioni dei distretti dell'unità rinofaringo-tubarica in condizioni basali e dopo un ciclo di crenoterapia.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare l'azione terapeutica di un ciclo inalatorio di 12 giorni dell'acqua termale "Santissima" nel trattamento e nella prevenzione delle affezioni subacute e croniche del tratto respiratorio superiore.

Composizione ed effetto biologo delle acque

Le acque utilizzate presso il reparto inalatorio della sorgente "Santissima" di Chianciano Terme sono acque bicarbonato-solfato-alcaino-terroso-carboniche la cui composizione fisico-chimica è riportata in tabella 1.

TABELLA 1 - COMPOSIZIONE FISICO-CHIMICA DELLE ACQUE IMPIEGATE.

Sali minerali	Residuo fisso a 180° = 3,270 g/l
Anidride carbonica	407,6 mg/l
Bicarbonato	839,6 mg/l
Solfato	1695,5 mg/l
Calcio	728 mg/l
Magnesio	168 mg/l
Ferro	1,5 mg/l

Per la loro particolare composizione fisico-chimica, riportata nella tabella, le acque utilizzate presso il reparto inalatorio della sorgente "Santissima" di Chianciano Terme, possono a ragione essere classificate tra le acque miste. Esse infatti, avendo sia le caratteristiche delle acque solfato-solfuree che di quelle bicarbonato-alcaino-terroso-carboniche, mutano anche le proprietà comuni a questi due tipi di acque. Inoltre, da recenti studi di idrologia medica, si è visto che le acque miste non si limitano ad avere azioni biologiche uguali a quelle dei vari componenti ma che queste attività sembrano, invece, potenziarsi vicendevolmente con effetti terapeutici migliori rispetto a quelli attesi per le diverse sostanze disciolte. Queste acque hanno quindi effetti detergenti ed antiflogistici superiori poiché migliorano le caratteristiche del muco, dell'attività ciliare e la concentrazione di IgA secretorie. Più dettagliatamente, le acque solfate, che hanno molte azioni farmacologiche comuni alle solfuree ma con una capacità mucolitica minore, hanno però una azione farmacologica più mite e quindi sono più idonee per cure meno aggressive e prolungate.

A questo tipo di crenoterapia vengono riconosciute azioni diverse, a livello distrettuale e generale. L'azione locale sulla mucosa respiratoria è di varia natura:

- *immunocompetente*, che si traduce nell'aumento delle IgAs nel film mucoso delle vie respiratorie e nel potenziamento delle difese umorali mediante uno stimolo macrofagico ed un incremento della funzione linfocitaria con elevazione del tasso anticorpale. Tale azione può risiedere in una maggiore disponibilità di acidi solforati indispensabili alla formazione dei legami disolfuro necessari a conferire stabilità alle IgAs e nel ripristino dell'integrità istologica della mucosa, presupposto fondamentale di un'adeguata produzione di IgAs;
- *eutrofica*, attraverso uno stimolo sugli elementi tessutali delle flogosi (sistema reticolo-endoteliale reticolo-istocitario e fagocitosi) ed una vasodilatazione con aumento della permeabilità vasale, laddove per fenomeni flogistici la circolazione subisce un rallentamento. A tali azioni sottendono i gruppi sulfidrilici, visto l'aumento del glutatone ridotto in vari targets. L'effetto irritante dell'idro-

geno solforato e dei disolfuri sulla mucosa determina dapprima intensa congestione ed aumento delle secrezioni che diminuiscono nelle fasi successive della crenoterapia o al termine di questa con evidenti effetti terapeutici, i quali si notano in particolare con la riattivazione della funzione di trasporto muco-ciliare;

- *antisettica*, tramite sblocco dell'attività fagocitaria dei macrofagi delle alte, medie e basse vie respiratorie, azione di detersione delle secrezioni purulente. Lo zolfo possiede inoltre proprietà antisettiche e batteriostatiche;
- *eupnoizzante*, con aumento delle capacità respiratorie dopo umage o aerosol;
- *mucolitica*, mediante scomposizione dei ponti disolfuro delle mucoproteine fibrillari con formazione di radicali sulfidrilici, aumento dell'attività delle ghiandole sierose nasali per stimolazione delle terminazioni nervose colinergiche favorendo la diluizione delle secrezioni, risolfiorazione della mucina che, nei processi infiammatori cronici, può essere carente di gruppi sulfidrilici. Nelle flogosi croniche si possono verificare alterazioni di tipo reologico ed immunochimico del muco nasale.
- *azione miorelissante*;
- *azione tampone*: la componente bicarbonato-alciano-terroso conferisce a queste acque particolari proprietà; infatti, il potere tampone delle acque in oggetto si ascrive all' HCO_3^- (che costituisce la riserva alcalina) in equilibrio con l' H_2CO_3 . La liberazione di CO_2 in limiti contenuti, oltre ad influire sulla riserva alcalina e determinare uno stimolo sul piccolo circolo, costituisce impulso per il centro respiratorio. Non privi di importanza gli effetti locali favorevoli che le acque bicarbonato-solfureo-alciane possono svolgere sull'ambiente acido di tessuti in flogosi quali le affezioni croniche delle vie aeree superiori.
- *sedativa ed analgesica locale*: piccole dosi di CO_2 per inalazione possono agire sulle terminazioni nervose intrinseche delle mucose determinando una lieve anestesia di superficie.

Lo specialista ORL dovrà quindi valutare sempre in modo attento le condizioni naso-sinusali e rinofaringee ed il terreno predisponente del paziente da trattare, al fine di predisporre la più utile tra le associazioni possibili delle varie pratiche crenoterapiche.

Materiali e metodi

È stato proposto il seguente protocollo per ottenere un campione sufficientemente ampio da cui possono essere estrapolati dati statistici attendibili per la fascia di età in esame.

Il protocollo del presente studio prevedeva l'arruolamento di 50 soggetti in terapia presso le Terme di Chianciano (Gruppo A). Tale campione sarebbe stato comparato ad un altro, sempre di 50 soggetti, con caratteri demografici e clinici comparabili, arruolati presso il Dipartimento di Discipline Otorinolaringologiche dell'Università di Siena, che avrebbero assunto una terapia placebo (Gruppo B).

I pazienti sono stati informati sulle modalità e sullo scopo dello studio ed hanno liberamente espresso il loro consenso in presenza del medico responsabile della ricerca.

Trattamento

Gruppo A:

ogni paziente è stato sottoposto ad un ciclo di crenoterapia inalatoria della durata di 12 giorni comprendente sedute giornaliere con:

- inalazioni di vapore termale a 37° per 10 minuti
- aerosol termale con adattatore nasale per 10 minuti
- docce nasali micronizzate con apposito erogatore (circa 5 minuti per narice)

Gruppo B:

ogni paziente è stato sottoposto ad un ciclo di docce nasali micronizzate ed aerosol con soluzione salina isotonica (placebo) ripetuto 2 volte al giorno per 12 giorni.

Indagini

Ogni paziente (sia del Gruppo A che del Gruppo B) è stato sottoposto allo stesso protocollo di indagini:

Ogni soggetto è stato sottoposto ad una visita basale ("t1"), ad una visita dopo la crenoterapia alla dodicesima giornata ("t2") e ad un controllo telefonico a distanza di un mese ("t3").

In questi tre momenti sono stati valutati ed elaborati i parametri oggetto di studio.

Al tempo "t3" sono stati valutati solo i parametri soggettivi.

La tabella 2 mostra i dati clinici e demografici dei 50+50 pazienti selezionati.

TABELLA 2 - VARIABILI CLINICO-DEMOGRAFICHE.

N. casi	50	50
Età (range, media DS)	38-80, 59, 13	29-79, 58, 12
Sesso	21 maschi e 29 femmine	23 maschi e 27 femmine
Patologia:		
• Rino-sinusite e/o rinite vasomotoria	25	30
• Rino-otite	10	5
• Faringo-tonillite	15	15

Per nessuna delle variabili esiste una differenza significativa tra i due Gruppi (Gruppo A: trattamento; Gruppo B: placebo).

Parametri soggettivi

Essi sono stati valutati nei tre tempi attraverso una raccolta di dati anamnestici e sintomi soggettivi. Al tempo "t3" tale raccolta è avvenuta per intervista telefonica.

Abbiamo considerato insorgenza, durata, caratteristiche, ricorrenza, stagionalità delle patologie in esame; è stata inoltre raccolta una breve anamnesi patologica remota e farmacologica. Ad ogni paziente è stato somministrato un rapido questionario nel quale venivano valutati i seguenti sintomi:

congestione nasale, rinorrea, starnutazione, roncopia, otalgia, ovattamento auricolare, acufeni, ipoacusia monolaterale e/o bilaterale.

Ad ogni parametro studiato il paziente doveva assegnare uno score soggettivo in base all'intensità o alla gravità del sintomo secondo una scala numerica da 0 a 3 in cui:

0= assenza di sintomi, 1= sintomo di modesta intensità, 2= sintomo di moderata intensità, 3= intensa sintomatologia.

Per ogni soggetto abbiamo calcolato la somma degli scores di ogni parametro e tale somma la abbiamo chiamata "score soggettivo" (variabile semiquantitativa).

Parametri oggettivi

Essi sono stati valutati esclusivamente nei tempi "t1" e "t2".

Esame obiettivo

Mediante rinoscopia anteriore e posteriore, faringoscopia, otoscopia, e laringoscopia indiretta sono stati valutati i seguenti quadri ai quali è stato assegnato dall'esaminatore un punteggio da 0 a 3:

ipertrofia turbinati inferiori e/o medi, deviazione settale, presenza di essudato nasale e/o rinofaringeo, presenza di ipertrofia adeno-tonsillare, segni di faringite cronica, obiettività.

Per ogni soggetto abbiamo valutato la somma degli scores di ogni parametro e tale somma la abbiamo chiamata "score oggettivo" (variabile semiquantitativa).

Esami strumentali

Resistenze Totali (RT) valutate attraverso la Rinomanometria Anteriore Attiva (variabile quantitativa).

L'esame rinomanometrico anteriore permette di obiettivare lo stato di pervietà delle cavità nasali mediante la valutazione diretta quali e quantitativa dei parametri flusso (espresso in cc al secondo) e pressione (misurata in Pascal).

Il rinomanometro è costituito da un manometro differenziale capace di rilevare il gradiente pressorio e da

uno pneumotacografo per la quantificazione del flusso aereo. Tali rilevatori, un tempo applicati al paziente per mezzo di adattatori narinali, sono oggi sostituiti da una maschera gran facciale per l'adulto e di tipo anestesiológico trasparente nel bambino, al fine di rispettare la struttura anatomica dell'area valvolare e rendere l'esame più affidabile (van Cauwenberge, 1988).

Il collegamento del rinomanometro ad un computer, previo inserimento di una scheda analogico-digitale, fornisce l'elaborazione completa e rapida dei dati relativi all'attività respiratoria totale, ovvero di ciascuna fossa nasale, sia in forma numerica che grafica. In termini quantitativi ed in base alla nostra esperienza, valori di resistenza unilaterale inferiori a 0,50 Pa/cc/sec ed inferiori a 0,25 Pa/cc/sec per quella totale sono da considerare nella norma per l'adulto, mentre nel bambino i valori di resistenza risultano essere più elevati.

Tempo di Trasporto Mucociliare (TMC) (variabile quantitativa).

Il tempo di trasporto mucociliare studia la funzione di difesa aspecifica nasale, cioè la capacità della mucosa delle vie aeree superiori di depurare l'aria inspirata in relazione al suo eutrofismo. La misurazione del tempo di TMC nasale si è servita nel tempo dell'utilizzo di sostanze diverse, radioattive, radiopache o semplicemente coloranti inerti. Microsfere di ioduro di sodio, microaggregati di albumina sierica marcati con I131, soluzioni colloidali marcate con Tc 99, venivano depositi sulla testa del turbinato inferiore o sulla corrispondente porzione del setto e seguiti lungo il percorso mediante gamma camera a scansioni seriate o con un intensificatore di immagine fluoroscopica connesso ad un video. Tali metodiche introdotte negli anni sessanta, negli ultimi decenni sono state sostituite da tecniche meno costose e non gravate dai pericoli legati all'uso di sostanze radioattive. Attualmente nella pratica clinica ci si avvale di traccianti inerti che si sono dimostrati capaci di fornire risultati pressochè sovrapponibili a quelli ottenuti con sostanze radioattive. A tale proposito noi utilizziamo polvere di carbone vegetale, insolubile e facilmente rilevabile e non tossica, con aggiunta di saccarina al 3%. La miscela, di basso costo e di facile uso routinario, permette di valutare oltre il tempo di trasporto mucociliare indicato dal carbone vegetale che, insolubile, viene trasportato passivamente dal movimento ciliare, anche il tempo di clearance in base alla sensazione dolce riferita dal paziente e data dalla diffusione della saccarina (Passali, 1988). La nostra metodica prevede la deposizione della miscela a livello della testa del turbinato inferiore, in rinoscopia anteriore, nella fossa nasale risultata più pervia all'esame rinomanometrico. Il tempo che intercorre tra la deposizione del tracciante a livello nasale, mediante bastoncino montato con cotone idrofilo, e la sua comparsa

in faringe, rilevabile in faringoscopia diretta, ci dà il tempo di trasporto mucociliare. In condizioni fisiologiche i tempi relativi alla polvere di carbone sono pari a 12 ± 2 minuti nell'adulto e 8 ± 3 minuti nel bambino; per la saccarina sono rispettivamente 17 ± 5 minuti e 11 ± 6 minuti. Al di sopra di tali valori noi parliamo di rTMC allungato e, se supera i 30 minuti, definiamo il test negativo cioè il rTMC bloccato. È importante eseguire il test in condizioni ambientali ottimali di temperatura ed umidità in quanto tali parametri influenzano l'attività ciliare, così come stati infettivi o allergici sono in grado di alterare il movimento ciliare o provocare modificazioni quali-quantitative del muco nasale a volte anche irreversibili.

Soglia uditiva tonale liminare valutata con Audiometria Tonale (variabile qualitativa). L'esame audiometrico tonale consiste nella ricerca della soglia uditiva tonale liminare per via aerea e per via ossea con audiometro standard in cabina silente.

Ai tracciati ottenuti è stato assegnato uno score numerico ed inoltre è stata calcolata la percentuale di perdita uditiva (scala Motta: somma perdite dB a 500, 1000, 2000 Hz) che è stata confrontata prima e dopo la cura.

Ogni caso è stato classificato in una delle seguenti categorie: "normoacusia", "ipoacusia di tipo trasmissivo", "ipoacusia di tipo neurosensoriale" o "ipoacusia di tipo misto".

Per poter effettuare un test di significatività statistica, dato il basso numero di eventi entro ciascuna categoria, abbiamo cumulato i casi di "ipoacusia" e pertanto è stato confrontato il numero di soggetti con "normoacusia" verso "ipoacusia" nei due gruppi ai tempi "t1" e "t2".

Impedenza acustica valutata con Timpanogramma (variabile qualitativa). La timpanometria permette di identificare e valutare le ipoacusie di trasmissione e di studiare la funzionalità della tuba di Eustachio. Lo scopo dell'esame è quello di misurare l'impedenza acustica ovvero la cedevolezza (compliance) del sistema timpano-ossiculare in rapporto ad una pressione esercitata sulla membrana del timpano. Più precisamente, consiste nella valutazione delle variazioni dell'impedenza acustica misurata a livello della membrana timpanica, in funzione delle variazioni pressorie create artificialmente nel condotto uditivo esterno; rappresenta pertanto un'indagine dinamica della motilità del timpano e della catena degli ossicini e una valutazione obiettiva del valore della pressione aerea dell'orecchio medio.

Grazie all'azione della tuba di Eustachio in condizioni normali la pressione dell'aria contenuta nella cassa del timpano corrisponde alla pressione atmosferica; tra le molteplici funzioni la tuba ha infatti quella di

eguagliare la pressione esistente nella cassa del timpano alla pressione atmosferica per una migliore propagazione dell'onda sonora attraverso l'orecchio medio.

Scelta una sonda di calibro adeguato a consentire una perfetta tenuta nel condotto uditivo esterno si aumenta la pressione con il manometro fino ad un valore di $+200$ mmHg; in tale condizione la membrana timpanica si introflette verso l'orecchio medio fino ad un livello in cui la compliance (cedevolezza) del sistema timpano-ossiculare è minima ed è massima l'impedenza (resistenza). Eseguendo la manovra inversa, ossia diminuendo progressivamente la pressione nel meato acustico esterno, si assiste ad un parallelo aumento della compliance fino ad un valore massimo corrispondente all'eguagliarsi della pressione vigente nel meato acustico esterno e nell'orecchio medio. Diminuendo ulteriormente la pressione fino a valori di -200 mmHg la membrana timpanica si estroflette e l'impedenza aumenta nuovamente.

Il valore massimo di compliance o minimo di impedenza, si ottiene quando la pressione ai due lati della membrana del timpano è in equilibrio: il valore rilevato sul manometro in queste condizioni darà l'esatto valore della pressione esistente nell'orecchio medio. La registrazione tramite un sistema scrivente su un diagramma ad assi cartesiani (valori di compliance sulle ordinate e di pressione sulle ascisse) degli "spostamenti" della membrana timpanica, permette di ottenere un grafico caratterizzato da una curva che, nel soggetto normale, descrive una V rovesciata con picco centrato sul valore di pressione che eguaglia quello endotimpanico (0 mmHg).

Jerger ha descritto 3 tipi fondamentali di curve timpanometriche (Jerger, 1960).

- tipo A: curva normale, con due sottogruppi: AS e AD
- tipo B: curva da aumentata rigidità
- tipo C: curva in depressione a partire da -100 mmHg

Ogni caso è stato classificato in tipo A, B, C.

Per poter effettuare un test di significatività statistica, dato il basso numero di eventi entro ciascuna categoria, abbiamo cumulato i casi B e C e pertanto è stato confrontato il numero di soggetti con timpanogramma "normale" verso "non normale" nei due gruppi ai tempi "t1" e "t2".

Statistica

Per la comparazione tra valori pre e post trattamento è stato usato il test di Kruskal - Wallis nel caso di variabili semiquantitative e il test "t" di Student per dati appaiati nel caso di variabili quantitative.

Per la comparazione tra variabili qualitative in tabelle di contingenza è stato usato il test chi quadro.

Le rette di regressione sono state calcolate con il metodo dei minimi quadrati e la correlazione tra variabili quantitative attraverso il coefficiente di Pearson.

La soglia di probabilità significativa è stata scelta a $p = 0.05$.

Tutta l'analisi statistica è stata effettuata tramite il programma "Systat 7 for Windows".

Risultati

Score soggettivo

Nel Gruppo dei soggetti trattati (Gruppo A) lo Score soggettivo ha valori significativamente inferiori alla prima visita rispetto a quelli basali ($p = 0.038$). Non si dimostra differenza significativa tra i valori della prima visita rispetto a quelli ottenuti nel controllo telefonico ($p = 0.47$); tuttavia vi sono tre casi in cui il beneficio ottenuto viene perso. È probabilmente a causa di questi tre casi che anche la differenza tra valori basali e valori ottenuti telefonicamente non risulta essere significativa, anche se con valori di "p" relativamente bassi ($p = 0.14$).

Questi tre casi in cui lo Score Soggettivo ritorna dopo un mese ai valori basali non hanno nessun parametro clinico-demografico comune.

Nel Gruppo dei soggetti trattati con placebo (Gruppo B), lo Score soggettivo non ha valori significativamente diversi nei due tempi, anche se si nota una tendenza non significativa a valori più bassi dopo il trattamento placebo.

I dati sono presentati nella tabella 3 e nella Figura 1.

TABELLA 3 - SCORE SOGGETTIVO NEI DUE GRUPPI (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

Score soggettivo	Gruppo A			Gruppo B		
	t1	t2	t3	t1	t2	t3
range	1-12	1-7	1-11	1-11	1-11	1-11
mediana	5.5	5	5	5.5	5	5
p t1 vs t2	0.038			0.335		
p t1 vs t3	0.473			0.30		
p t2 vs t3	0.145			0.994		

Kruskal-Wallis test

Valori basali (t1), valori alla visita posttrattamento (t2) e valori ad un mese dal trattamento (t3).

Nel Gruppo A vi è una diminuzione significativa ($p=0.038$) tra valori basali ed quelli della visita post-trattamento. Nessuna altra comparazione è significativa.

Score oggettivo

Nel Gruppo dei soggetti trattati (Gruppo A) lo Score dell'esame obiettivo ha valori significativamente



Fig. 1 - Score soggettivo nei due gruppi di trattamento (gruppo A: trattamento; gruppo B: placebo). Valori basali (t1), valori alla visita posttrattamento (t2) e valori ad un mese dal trattamento (t3). Si ha un'unica differenza significativa ed è nel gruppo A tra valori basali e alla visita post trattamento ($p=0.038$).

inferiori alla prima visita rispetto a quelli basali ($p = 0.041$); infatti da un valore mediano di 5 si passa a 4.

Nel Gruppo dei soggetti trattati con placebo (Gruppo B), lo Score oggettivo non ha valori significativamente diversi nei due tempi; il valore mediano si mantiene a 5.5.

I dati sono presentati in tabella 4 e nella figura 2

TABELLA 4 - SCORE OGGETTIVO NEI DUE GRUPPI (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

Score oggettivo	Gruppo A		Gruppo B	
	t1	t2	t1	t2
range	1-9	1-8	1-9	1-9
mediana	5.0	4.0	5.5	5.5
p t1 vs t2	0.041		0.917	

Kruskal-Wallis test

Valori basali (t1) e valori alla visita posttrattamento (t2).

Nel Gruppo A vi è una diminuzione significativa ($p=0.041$)

tra valori basali e quelli della visita post-trattamento.

Nessuna altra comparazione è significativa.



Fig. 2 - Score oggettivo nei due gruppi di trattamento (gruppo A: trattamento; gruppo B: placebo). Valori basali (t1), valori alla visita post trattamento (t2) e valori ad un mese dal trattamento (t3). Si ha un'unica differenza significativa ed è nel gruppo A tra valori basali e alla visita posttrattamento ($p=0.041$).

Resistenze respiratorie totali (RT)

Nel gruppo A le Resistenze Respiratorie Totali sono significativamente inferiori nel post trattamento

rispetto ai valori basali ($p < 0.001$). Mentre il range rimane sostanzialmente il medesimo, i valori di media aritmetica passano da 0.433 a 0.382 da t1 a t2. Nel Gruppo B la differenza non è significativa; le medie aritmetiche non subiscono modificazioni significative: da 0.441 si passa a 0.438.

Le Resistenze Respiratorie tendono ad abbassarsi soprattutto nei soggetti che hanno alti valori basali.

Nei casi in cui le anomalie basali sono minime il beneficio è scarso.

I dati sono riportati nella tabella 5 e nella fig. 3

TABELLA 5 - RESISTENZE RESPIRATORIE TOTALI (RT) NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

RT (Pa/cc/sec)	Gruppo A		Gruppo B	
	t1	t2	t1	t2
range	0.11-1.00	0.12-0.95	0.10-1.00	0.13-1.00
media aritmetica	0.433	0.382	0.441	0.438
deviazione standard	0.272	0.217	0.257	0.229
p t1 vs t2	< 0.001		0.796	

Valori basali (t1) e valori post trattamento (t2). Nel Gruppo A esiste una diminuzione significativa ($p < 0.001$) alla visita post-trattamento rispetto ai valori basali. Nel Gruppo B la differenza non è significativa. t-test per dati appaiati

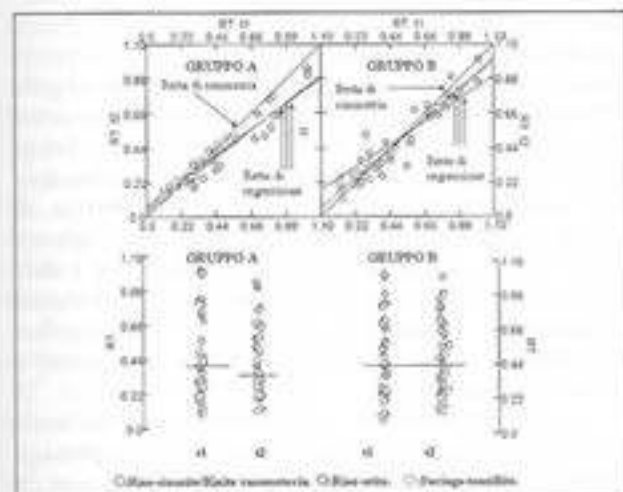


Fig. 3 - Resistenze Respiratorie Totali (RT) nei due gruppi di trattamento (Gruppo A: trattamento; Gruppo B: placebo). Valori basali (t1) e valori alla visita posttrattamento (t2). Nel Gruppo A esiste una diminuzione significativa ($p < 0.001$) alla visita posttrattamento; nessuna altra comparazione è significativa.

Tempo di trasporto mucociliare (TMC)

Nel Gruppo A il tempo di trasporto mucociliare è significativamente inferiore nel post trattamento rispetto ai valori basali ($p < 0.001$). I valori di media aritmetica passano da 17' in t1 a 14' in t2. Nel Gruppo B la differenza non è significativa e i valori medi rimangono stabili a 17'.

Analogamente a quanto descritto per le Resistenze Respiratorie, anche per il tMC la tendenza alla diminuzione dei valori si ha soprattutto nei soggetti che hanno alti valori basali. Nei soggetti che non hanno anomalie del tMC, esso non varia in modo significativo con il trattamento.

I dati sono riportati in tabella 6 e in figura 4

TABELLA 6 - TEMPO DI TRASPORTO MUCOCILIARE (TMC) NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

TMC (minuti)	Gruppo A		Gruppo B	
	t1	t2	t1	t2
range	11-30	9-22	11-30	11-30
media	17	14	17	17
deviazione standard	5	3	5	5
p t1 vs t2	< 0.001		0.170	

Valori basali (t1) e valori post trattamento (t2). Nel Gruppo A esiste una diminuzione significativa ($p < 0.001$) alla visita post-trattamento rispetto ai valori basali. Nel Gruppo B la differenza non è significativa. t-test per dati appaiati

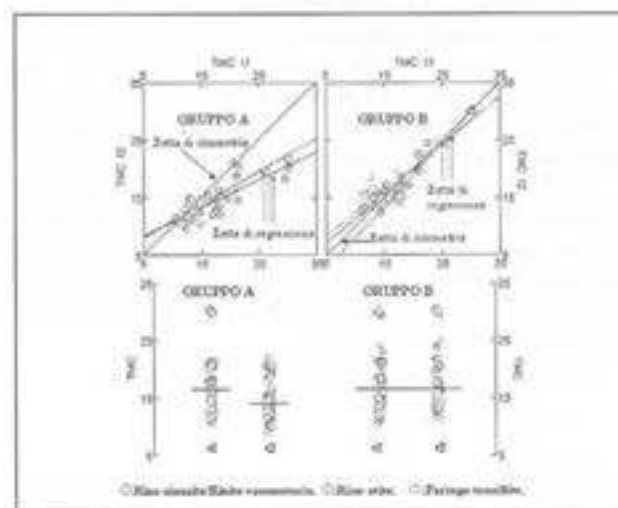


Fig. 4 - Tempo di trasporto mucociliare (TMC) nei due gruppi di trattamento (Gruppo A: trattamento; Gruppo B: placebo). Nel Gruppo A esiste una diminuzione significativa ($p < 0.001$) alla visita posttrattamento. Nessuna altra comparazione è significativa.

Dati timpanometrici

Nel Gruppo A, prima del trattamento 75 orecchie erano classificate nel gruppo di normalità (TN) e 25 di non normalità (TNN). Dopo il trattamento 9 delle 25 orecchie non normali passano nel gruppo delle normali. La differenza non raggiunge tuttavia il livello minimo di significatività ($p = 0.10$).

Nel Gruppo B, non vi sono variazioni tra prima e dopo il trattamento placebo: 74 orecchie erano e resta-

no classificate come normali e 26 come non normali.
I dati sono riportati in tabella 7.

TABELLA 7 - TIMPANOGRAMMA NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

Timpanogramma	Gruppo A			Gruppo B		
	TN	TNN	Totale	TN	TNN	Totale
t1	75	25	100	73	27	100
t2	84	16	100	73	27	100
Totale	159	41	200	146	54	200
Gruppo A: chi quadro = 2.48		p > 0.10				
Gruppo B: chi quadro = 0		p > 0.99				

Risultati basali (t1) e risultati posttrattamento (t2) per ciascun orecchio. Numero dei casi nella categoria normale (TN) e non normale (TNN).

Dati audiometrici

Nel Gruppo A, prima del trattamento 25 persone erano classificate nel gruppo di normalità e 25 nel gruppo delle ipoacusie (12 ipoacusie neurosensoriali, 10 trasmissive e 3 di tipo misto). Dopo il trattamento 3 persone precedentemente ipoacusiche vengono classificate nel gruppo della normoacusia. Al fine di raggiungere la numerosità necessaria per eseguire un test statistico, i casi di ipoacusia sono stati cumulati. La differenza tra t1 e t2 non è significativa ($p = 0.60$).

Nel Gruppo B, prima del trattamento placebo, 34 persone risultavano normoacusiche e 16 ipoacusiche (7 con ipoacusia neurosensoriale, 8 con ipoacusia trasmissiva e 3 mista). Dopo il placebo, una persona precedentemente ipoacusica risultava normoacusica. La differenza non è significativa.

I dati sono riportati in tabella 8.

TABELLA 8 - AUDIOMETRIA NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO (GRUPPO A: TRATTAMENTO; GRUPPO B: PLACEBO).

Audiometria	Gruppo A			Gruppo B		
	Normo	Ipo	Totale	Normo	Ipo	Totale
t1	25	25	50	34	16	50
t2	28	22	50	35	15	50
Totale	53	47	100	69	31	100
Gruppo A: chi quadro = 0.36		p > 0.60				
Gruppo B: chi quadro = 0.05		p > 0.98				

Risultati basali (t1) e risultati post-trattamento (t2). Numero dei casi nella categoria di normoacusia (Normo) e di ipoacusia (Ipo).

Valutazione del rapporto tra tipo di patologia e variabili misurate

I soggetti appartenenti alla categoria "Rinosinusite e Rinite vasomotoria" hanno, rispetto a quelli appartenenti alle categorie "Rino-otite" e "Faringotonsillite", una tendenza a valori basali più elevati per tutti i parametri considerati e sono essi ad usufruire dei benefici maggiori. Queste osservazioni si basano esclusivamente sulla distribuzione "visiva" dei punti nei grafici, risultando cioè solo l'espressione di una tendenza. I calcoli per valutare la significatività statistica di questa "apparenza" non raggiungono per nessun parametro la soglia minima di significatività.

Discussione

Una ricerca che abbia come obiettivo quello di valutare gli effetti di una determinata acqua termale in campo otorinolaringoiatrico deve prendere in considerazione i parametri rappresentativi delle varie funzioni di tale distretto. Lo studio delle modificazioni di questi parametri, suddivisi in pre- e post-trattamento attivo con l'acqua di Chianciano (Gruppo A) e confrontati con i valori pre- e post-trattamento con placebo (soluzione isotonica applicata mediante docce nasali micronizzate) (Gruppo B), ha seguito un particolare criterio che, pur tenendo conto delle singole affezioni subacute e croniche delle prime vie aeree (rino-sinusiti, rinopatie vasomotorie, rino-otiti, faringo-tonsilliti) fonda le basi razionali della crenoterapia nell'unitarietà del sistema rino-faringo-tubarico. È infatti ormai scomparsa da tempo la visione separata della fisiologia nasale, sinusale, rinofaringea e dell'orecchio medio, che non possono essere considerati come singoli "organi", ma strutture che sono regolate dai medesimi meccanismi fisiologici, neuroumorali e immunologici.

Morfologicamente e funzionalmente le fosse nasali, i seni paranasali, la tuba di Eustachio, il rinofaringe condividono lo stesso epitelio di rivestimento fatto da cellule ciliate e cellule caliciformi mucipare; questa analogia rende infatti tali strutture in grado di assolvere alle medesime funzioni, in particolare quella di ventilazione di difesa locale resa possibile grazie alla clearance mucociliare ed alla immunità specifica delle mucose. Per questa unitarietà, il ripristino di una buona pervietà nasale, di una efficiente clearance mucociliare e delle normali condizioni reologiche delle secrezioni nasali impedisce lo sviluppo di eventi flogistici subacuti o cronici su tutto il distretto delle vie aeree superiori, nonché l'instaurarsi di eventi che possono innescare altri e che sfociano in infezioni di tutto il distretto otorinolaringoiatrico.

I risultati di tale studio sono molto interessanti; infatti, all'esame comparativo dei dati anamnestici (Score soggettivo) nei Gruppi A e B si vede come i valori di mediana dalla visita basale (t1) rispetto alla visita post trattamento (t2) si abbassino significativamente ($p=0.038$) portandosi da valori di 5.5 a valori di 5. Anche le mediane del Gruppo B risultano abbassate dopo il trattamento con soluzione salina isotonica, ma non in maniera significativa e, se si nota un certo miglioramento, esso è probabilmente dovuto al classico "effetto placebo".

Anche i lavori di Mora e coll. (1996), pur partendo da protocolli diversi e cioè usando solo acque con componente sulfurea, giungono a conclusioni analoghe per quanto riguarda gli scores soggettivi, evidenziando cioè un sensibile miglioramento riferito dal paziente alla visita post trattamento.

Sempre per ciò che riguarda il parametro "score soggettivo", alla valutazione ad un mese dal trattamento, eseguita mediante intervista telefonica (t3), nel Gruppo A le comparazioni perdono la significatività statistica, come dimostra il test non parametrico di Kruskal-Wallis. Ciò dipende dal fatto che alcune situazioni, come importanti deviazioni settali o ipoacusie neurosensoriali, non beneficiano della terapia termale se non momentaneamente.

In seconda istanza, un follow-up che, per esigenze di protocollo è stato effettuato solo con intervista telefonica, presenta dei limiti intrinseci, quali la non confrontabilità con dati clinici di valori che sono pertanto suscettibili di interpretazioni aleatorie da parte dei pazienti stessi.

A proposito dell'obiettività clinica (score oggettivo), si vede dai dati statistici che nel Gruppo A esiste una diminuzione significativa alla visita post-trattamento (t2) rispetto ai valori basali (t1) ($p=0.041$), mentre nel gruppo B la differenza non è significativa.

Dai nostri dati è evidente come da valori mediani intorno a 5 al tempo "t1" si passi a valori di 4 al tempo "t2" solo nei soggetti con trattamento attivo, mentre tali valori rimangono invariati nel controllo.

I risultati più brillanti della crenoterapia si ottengono sul tempo di trasporto muco-ciliare (rTMC). Gli effetti, come si nota dai grafici, sono tanto più evidenti quanto più il tempo di trasporto mucociliare è aumentato. L'azione è probabilmente da attribuire sia alle modificazioni delle caratteristiche del muco che ad un potenziamento dell'attività ciliare, dovuto all'azione eutrofica delle acque stesse. Precedenti studi condotti su topi albinici hanno dimostrato che l'inalazione di acque bicarbonato-solfato-alcantino-terroso-carboniche non danneggia il surfactante come invece si era pensato in passato. Oltre a ciò si è rivelata incoraggiante l'assenza di peggioramenti clinici, che testimonia come queste acque siano ben tollerate e non inducano effetti lesivi a livello delle mucose del primo tratto aereo.

Analizzando il tempo di trasporto dei soggetti con tempi pre-crenoterapici maggiori di 16 minuti, è emerso che i valori medi sono scesi per molti pazienti in studio alla soglia di accettabilità.

L'analisi statistica effettuata con con t-test per dati appaiati ha evidenziato, a suffragio di quanto detto, un'alta significatività ($p<0.001$). Nel gruppo A, le rette di regressione, calcolate sulle coppie di valori per il parametro "rTMC" ai tempi t1 e t2, si scostano in modo significativo dalla "retta di simmetria" che indica il luogo dei punti verso il quale tenderebbero i valori nel caso di non differenza significativa tra "t1" e t2. Lo stesso non può dirsi per il gruppo di controllo, dove le rette di regressione tendono a coincidere con la retta di simmetria testimoniando una sostanziale inalterazione dei tempi di trasporto muco-ciliare.

Per ciò che concerne lo studio della pervietà nasale, troviamo anche in questo ambito, soprattutto in alcuni casi, dei dati favorevoli. I test statistici (t di Student per dati appaiati) dimostrano come le Resistenze Respiratorie totali (RT) risultino significativamente inferiori nel post-trattamento rispetto ai valori basali ($p<0.001$). Nel Gruppo B la differenza non è significativa. Prima dell'inizio del trattamento, quasi tutti i pazienti in studio riferivano un'ostruzione nasale di grado medio o elevato evidenziata dall'esame rinomanometrico anteriore. I valori della media aritmetica, infatti, si muovono da uno 0.433 Pa/cc/sec al tempo t1 verso valori di 0.382 al tempo t2. Anche per le RT, possiamo fare la stessa osservazione fatta per rTMC, ovvero, le rette di regressione costruite sulle coppie di valori di RT al tempo t1 e t2 si scostano in modo significativo dalla "retta di simmetria". Mentre in altri lavori (Marullo, 1994) si è osservato un aumento delle resistenze respiratorie immediatamente dopo il ciclo termale (che può essere spiegato con l'azione di interferenza esercitata dalla crisi termale a cui consegue aumento della congestione della mucosa), noi non abbiamo trovato nessun caso analogo né tantomeno presenza di effetti da crisi termale. Tutto ciò trova spiegazione nel fatto che le acque solfate, a differenza delle sulfuree, pur condividendo le indicazioni terapeutiche, hanno una azione "farmacologica" più mite e per questo sono più tollerate dai pazienti (specialmente anziani e bambini). Sarebbe semmai utile valutare, con un adeguato follow-up, se questa azione più "lieve" abbia effetti duraturi come quelli della terapia a componente prevalentemente sulfurea.

Passando poi ai dati timpanometrici, è necessario, prima di addentrarci nella spiegazione dei risultati, chiarire alcuni punti.

Prima di tutto, va puntualizzato che le disfunzioni della tuba uditiva, considerata l'importanza delle sue funzioni aerodinamiche e di depurazione mucociliare nel mantenimento di una ottimale funzione uditiva, costituiscono il *primum movens* di una serie di altera-

zioni patologiche dell'orecchio medio ad andamento subacuto o cronico, comunemente indicate col termine di sordità rinogena. Il quadro clinico delle sordità rinogene è dominato dalla ipoacusia trasmissiva più o meno associata a componente neurosensoriale come negli individui anziani o nelle sequele tardive. L'elemento diagnostico fondamentale è costituito appunto dall'impedenzometria che studia le variazioni di impedenza acustica. Quest'ultima rappresenta la resistenza offerta dal sistema al passaggio del suono, mentre la compliance ne presenta la cedevolezza, ossia la disponibilità al transito delle vibrazioni.

In secondo luogo, per quanto riguarda la statistica, per poter eseguire il test del chi quadro, visto che disponevamo di un campione piuttosto ridotto, i soggetti sono stati divisi in normali (TN, curva timpanometrica di tipo A ovvero compliance timpano - ossiculare normale) e non normali (TNN, curva timpanometrica di tipo B ovvero da aumentata rigidità oppure di tipo C ovvero curva in depressione a partire da -100 mm/H₂O).

I dati su 50 pazienti e quindi su 100 orecchi risultano solo in parte a favore della terapia termale. Infatti, i 75 orecchi normali (TN) presenti al tempo t1 diventano 84 alla visita post-trattamento attivo, facendo quindi migliorare "9 orecchi" tra i pazienti con curva timpanometrica anormale (TNN). Tale risultato, anche se risulta ai limiti della significatività, come sintetizzato nei valori di p ($p=0.10$), rimane comunque indicativo delle possibilità di utilizzare un protocollo terapeutico come quello da noi applicato. Va detto tuttavia che, rispetto ad altri lavori, il nostro ha ottenuto risultati meno "espliciti" per quel che riguarda questo parametro; è opportuno chiedersi quali possano esserne le cause. La prima potrebbe essere individuata nel tipo di acqua, la seconda nel campione dei pazienti, la cui età media era piuttosto alta, e infine la terza nel limite di una casistica esigua e quindi poco eloquente.

I dati dopo somministrazione di soluzione salina isotonica invece, come era intuibile, non presentano alcuna modificazione rispetto ai dati della visita basale.

Ultime ad essere considerate, ma non meno importanti, sono le risposte audiometriche. Lo studio audiometrico ha permesso di classificare i soggetti in normoacusici e in ipoacusici con ipoacusia di tipo neurosensoriale o trasmissiva o mista. I soggetti di Gruppo A risultavano classificati al tempo t1 come 25 normoacusici, 12 con ipoacusia di tipo neurosensoriale, 10 con ipoacusia di tipo trasmissivo e 3 con ipoacusia di tipo misto. Al tempo t2 si avevano 28 normoacusici, 13 con ipoacusia di tipo neurosensoriale, 7 con ipoacusia di tipo trasmissivo e 2 con ipoacusia di tipo misto. Anche per questi dati, per poter eseguire il test del Chi quadro abbiamo proceduto ad unificare nello stesso gruppo i soggetti con ipoacusia prescindendo dal tipo, questo sia nel Gruppo A (trattamento attivo) che nel B

(placebo). Così, nel Gruppo A, che prima del trattamento era composto da 25 normoacusici contro 25 ipoacusici, dopo il trattamento 3 persone ipoacusiche rientravano nel gruppo dei normoacusici. La differenza non è significativa ($p = 0.60$).

Nel Gruppo B, prima del trattamento placebo 34 persone risultavano normoacusiche e 16 ipoacusiche. Dopo il placebo, una persona precedentemente ipoacusica risultava normoacusica. La differenza non è significativa.

L'esame dei risultati conseguiti permette di affermare che la crenoterapia esercita sulla ipoacusia rinogena effetti terapeutici favorevoli in una discreta percentuale di casi.

Infine, valutando la distribuzione dei singoli parametri misurati in relazione al gruppo di patologia di appartenenza dei pazienti (rino-sinusite/rinite vasomotoria vs rino-otite vs faringo-tonsillite), si notano alcune tendenze che, anche se non significative dal punto di vista statistico, debbono essere lette ed interpretate. In primo luogo i soggetti con rino-sinusite / rinite vasomotoria tendono ad avere i valori basali più elevati per tutti i parametri misurati. In secondo luogo, si può dire che sembrano beneficiare maggiormente del trattamento crenoterapico i pazienti con patologie di partenza come rino-sinusite, e rinopatie vasomotorie piuttosto che quelli con faringo-tonsillite ma soprattutto con rino-otite. Visto che questa tendenza al miglioramento è riscontrabile per tutti i parametri presi in esame, è opportuno puntualizzare che ciò può essere dovuto sia al tipo di acque in questione, sia alla modalità di somministrazione, sia al campione di soggetti in esame.

Per quanto concerne le acque, come si evince da altri studi, è innegabile che le acque sulfuree e le salso-bromo-iodiche siano più idonee delle acque bicarbonato-solfate a correggere affezioni quali rino-otiti e faringo-tonsilliti; per quanto riguarda la via di somministrazione, per meglio trattare le patologie dell'orecchio sarebbe stata più adeguata una terapia locale, come le insufflazioni endotubariche con catetere di Itard o Politzer crenoterapico.

Quanto al campione in esame, molti dei soggetti con patologia a carico dell'orecchio avevano, oltre alla componente trasmissiva, una componente di base neurosensoriale verosimilmente da correlare all'età, di per sé non risolvibile con la crenoterapia, che ha pertanto inficiato il miglioramento globale.

Conclusioni

Il nostro studio sulle acque termali della sorgente "Santissima" di Chianciano Terme, dimostra a conferma di altri dati di letteratura, che la crenoterapia non è un residuo della medicina empirica, ma un sistema terapeutico con una sua dignità ed innegabile utilità nel trattamento delle infezioni subacute e croniche delle patologie infiammatorie del tratto respiratorio superiore.

Bibliografia

1. VAN CAUWENBERGE: *Application and importance of Rhinomanometry*. In: Passali D., ed. *Around the nose I*, ed. Conti Tipocolor, Firenze, 1988.
2. PASSALI D., LAURIELLO M.: *Le funzioni del naso*. In: *Around the nose I*, ed. Conti Tipocolor, Firenze, 15-34, 1988.
3. JERGER J.: *Bekey audiometry in analysis of auditory disorders*. *J. Speech Hear Res.*, 3: 275, 1960.
4. MORA R., CHIARLONE M., CRIPPA B., MORA F., BARBIERI M.: *Irrigazioni nasali con acqua sulfurea nel trattamento della sindrome allergica orale*. <http://users.unimi.it/nappi/irrigazioni.html>
5. MARULLO T.: *Effetti delle acque sulfuree-salvo-bromoiodiche nelle flogosi catarrali delle vie aeree superiori*. X Congresso Nazionale. *Acta Otorinolaryngologica Italica*, vol. 15 (Suppl. 44), 1994.

Autore per la corrispondenza:

Prof. D. Passali
Clinica ORI
Policlinico "Le Scotte"
Viale Bracci
53100 Siena

SCHEDE TECNICHE ACQUE DI CHIANCIANO

ACQUA SANTA ad integrazione attiva

(Dispepsia di natura gastro-enterica e biliare)

I prodotti saranno presentati in fiale di vetro da 2 ml.

La composizione del prodotto prevede:

Acqua Santa di Chianciano, prelevata direttamente alla fonte e preparata attraverso un processo esclusivo, con l'aggiunta dell'oligoelemento Manganese, in soluzione idroalcolica al 30%. Tale processo ne esalta le proprietà epatoprotettrici, disintossicanti epatiche e stimolanti le funzioni epatobiliari.

La confezione in vendita è di 20 fiale.

L'assunzione verrà effettuata in ragione di 1 fiala al giorno, da diluire in un bicchiere d'acqua Santa tiepida e da bere a digiuno.

A giudizio del medico potrà essere consigliato ciclo di cura a domicilio:

- 1) prima della cura alla sorgente
- 2) dopo la cura alla sorgente
- 3) a sei mesi dalla cura alla sorgente.

Per tutti i trattamenti, la dose giornaliera consigliata è di 100 g di Acqua Santa addizionata con 1 fiala di Acqua Santa ad integrazione attiva.

Ogni quattro-cinque giorni assumere a digiuno con 100 g. di Acqua Santa 1-2 cp di Nuovi Sali di Chianciano.

N.B. La cannuccia presente nella confezione, inserita nella fiala, permette una discesa ottimale del liquido nel bicchiere.

ACQUA FUCOLI ad integrazione attiva (Colon irritabile, stipsi, osteoporosi)

I prodotti saranno presentati in fialei in vetro da 2 ml.

La composizione del prodotto prevede:

Acqua di Fucoli, prelevata direttamente alla fonte e preparata attraverso un processo dinamico esclusivo in soluzione idroalcolica al 30%, che ne esalta le proprietà epatoprotettrici, disintossicanti epatiche e stimolanti le funzioni epatobiliari limitando, inoltre, gli effetti colici spesso presenti nei soggetti sottoposti a stress lavorativi e/o alimentari. La presenza di una rilevante quantità di **CALCIO** può integrare la terapia preventiva dell'osteoporosi.

La confezione in vendita è di 20 fiale

L'assunzione verrà effettuata in ragione di 1 fiala al giorno, da diluire in un bicchiere d'acqua Fucoli tiepida e da bere a digiuno o a digestione ultimata

A giudizio del medico potrà essere consigliato ciclo di cura a domicilio

- 1) prima della cura alla sorgente
- 2) dopo la cura alla sorgente
- 3) a sei mesi dalla cura alla sorgente
- 4) per periodi prolungati (come apporto nutrizionale di calcio)

Per tutti i trattamenti, la dose giornaliera consigliata è di 100g. (un bicchiere) di acqua Fucoli addizionata con 1 fiala di acqua Fucoli ad integrazione attiva.

N.B. La cannuccia presente nella confezione, inserita nella fiala, permette una discesa ottimale del liquido nel bicchiere

ACQUA SILLENE ad integrazione attiva (manifestazioni catarrali delle prime vie respiratorie)

I prodotti saranno presentati in fiale in vetro da 2 ml.

La composizione del prodotto prevede:

Acqua Silene, prelevata direttamente alla fonte e preparata attraverso un processo esclusivo con l'aggiunta degli oligoelementi **Manganese** e **Rame**, in soluzione fisiologica.

Tale rimedio permette un'efficace azione antinfiammatoria e antidegenerativa sui tessuti mucosi. Stimola, inoltre, le difese organiche in tutte le affezioni a carico delle vie aero-digestive risolvendo le produzioni catarrali di varia natura e localizzazione (apparato respiratorio, digerente, urinario, congiuntivale).

La confezione in vendita è di 20 fiale.

L'uso di **Acqua Silene a dinamizzazione attiva** prevede l'utilizzo per via aerosolica immettendo il contenuto di 1 o 2 fiale, prelevando il liquido con una siringa sterile, nell'ampolla dell'apparecchi per aerosol e, utilizzando l'apposita mascherina, facendo l'applicazione almeno una volta al giorno, per tutto il tempo necessario stabilito dal Medico prescrittore e ripetuto a cicli, più volte l'anno.

NUOVI SALI DI CHIANCIANO

COMPOSIZIONE:

1 capsula da 1 gr contiene:

Tarassaco E.S. 250 mg
Magnesio solfato 500 mg
Sodio solfato 250 mg

USO e DOSI:

I **Nuovi Sali di Chianciano** esplicano una azione blandamente lassativa, drenante epatica, coleretica e colagoga.

USO:

Si consiglia di deglutire le capsule con 100 g. (un bicchiere) di Acqua Santa di Chianciano, a digiuno.

DOSI:

Per disturbi digestivi 1-2 capsule a digiuno con 100 g di Acqua Santa tiepida.

Per un'azione blandamente lassativa 2-3 capsule a digiuno con 100 g di Acqua Santa tiepida.

Per un effetto purgativo 3-4 capsule a digiuno con 100 g di Acqua Santa tiepida, una volta ogni 4-5 giorni secondo valutazione medica.



Sara Tenti, Chiara Giannitti, Nicola Antonio Pascarelli, Sara Chelleschi, Annamaria Paglionico, Giacomo Maria Guidelli, Mauro Galeazzi, Antonella Fioravanti (Rheumatology Unit - Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena - Italy), Giovanni Bacaro (CNR-IRPI, Perugia - Italy)

Keyword: Knee osteoarthritis, Mud-bath therapy, Bicarbonate-sulphate-calcic mineral water

Objective: To assess both the short-term and the long-term effectiveness of spa therapy in patients with primary knee osteoarthritis (OA) in a prospective, randomized, single blind, controlled trial.

Materials and Methods: 100 outpatients with OA of the knee according to the ACR criteria 1) were enrolled: 50 patients (Group A) received a combination of daily local mud-packs applied on both knees for 20 min at 51°C and bicarbonate-sulphate-calcic mineral bath water at 38°C for 15 min, from the spa centre of Chianciano Terme (Siena, Italy) for 12 applications; 50 patients (Group B, controls) continued routine ambulatory care. Patients were assessed at baseline time (T0), after 2 weeks (T1), after 3 (T2), 6 (T3), 9 (T4) and 12 (T5) months following the beginning of the study by VAS for spontaneous pain, WOMAC index for gonarthrosis, EuroQoL, SF 12 and symptomatic drugs consumption.

Results: Group A showed significant improvements of all the evaluated parameters at the end of the spa therapy which persisted throughout the whole follow-up period; conversely no significant differences were noted in the control group (Fig 1). This symptomatic effect was also confirmed by the observed reduction of symptomatic drugs consumption. Tolerability of spa therapy seemed to be good, with light and transitory side effects.

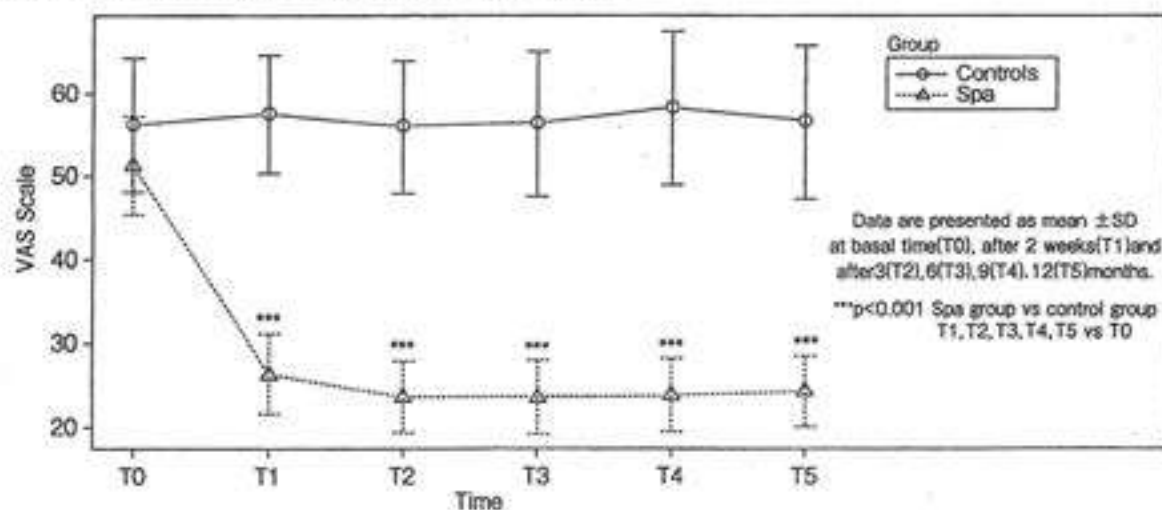


Fig.1 Spontaneous pain on a 1-100 mm Visual Analogue Scale (VAS)

Conclusions: In conclusion our results, in keeping with other studies 2) e 3) confirm that the beneficial effects of spa therapy in patients with knee OA last over time, with significant reduction on the painful symptomatology and a significant improvement on functional capacities and on quality of life. Spa Therapy can represent a useful backup to pharmacological treatment of knee OA or a valid alternative for patients who do not tolerate pharmacological treatments.

References:

- 1) Altman R, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039
- 2) Forestier R, et al. Spa Therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomized multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:660
- 3) Fioravanti A, et al. Short - and long term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:125





Terre di Siena



Provincia di Siena



Ricercatori:

Sara Tenti, Chiara Giannitti, Nicola Antonio Pascarelli, Sara Chelleschi, Annamaria Paglionico, Giacomo Maria Guidelli, Mauro Galeazzi, Antonella Fioravanti (Unità di Reumatologia - Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze dell'Università degli Studi di Siena, Siena), Giovanni Bacaro (CNR-IRPI, Perugia)

Parole chiave: Osteoartrite del ginocchio, Fango-terapia, Acqua minerale bicarbonato-solfato-calcica

Obiettivo: Valutare l'efficacia a breve e lungo termine della terapia termale in pazienti affetti da osteoartrite (OA) primaria del ginocchio in uno studio prospettico, randomizzato, controllato, in singolo cieco.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati 100 pazienti ambulatoriali affetti da OA del ginocchio secondo i criteri ACR1: 50 pazienti (Gruppo A) sono stati sottoposti a una combinazione di impacchi locali quotidiani di fango sulle due ginocchia applicati per 20 min a 51°C e bagni di acqua bicarbonato-solfato-calcica a 38°C per 15 min, presso il centro termale di Chianciano Terme (SI) per 12 applicazioni; 50 pazienti (Gruppo B, controlli) hanno proseguito le terapie ambulatoriali routinarie. I pazienti sono stati valutati al tempo basale (T0), dopo due settimane (T1) e dopo 3 (T2), 6 (T3), 9 (T4) e 12 (T5) mesi dall'inizio dello studio mediante VAS per il dolore spontaneo, indice WOMAC per la gonartrosi, EuroQol, SF12 e assunzione di farmaci sintomatici.

Risultati: Il Gruppo A ha mostrato miglioramenti significativi di tutti i parametri di valutazione alla fine della terapia termale, che perduravano per l'intero periodo di follow-up; al contrario, nessuna differenza significativa è stata rilevata nel gruppo di controllo (Fig. 1). Questo effetto sintomatico è stato anche confermato dall'osservata riduzione nell'assunzione di farmaci sintomatici. La tollerabilità della terapia termale è apparsa buona, con effetti collaterali lievi e transitori.

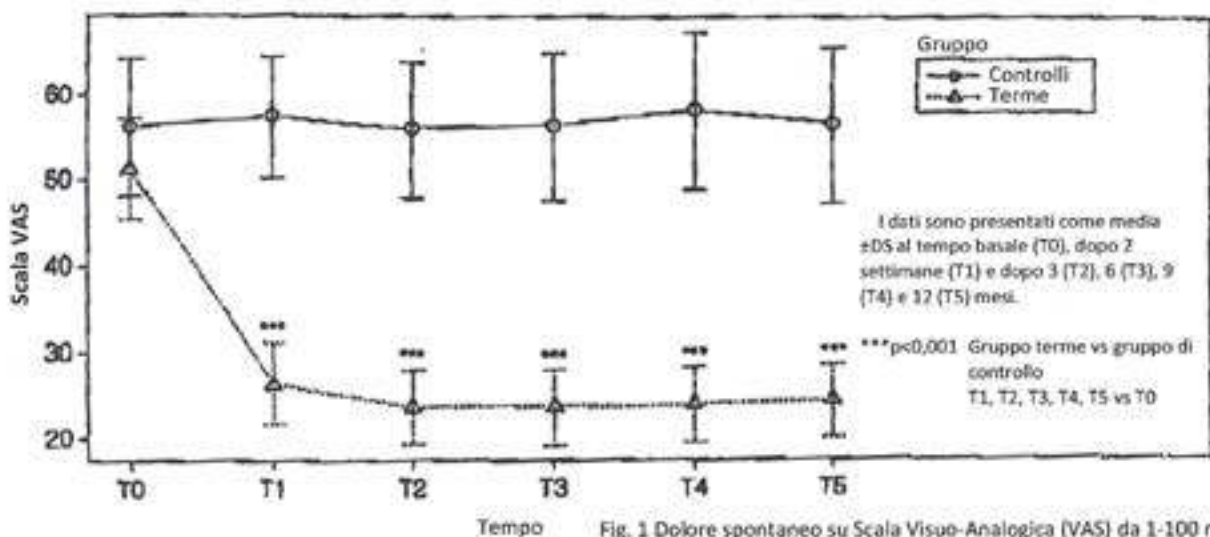


Fig. 1 Dolore spontaneo su Scala Visuo-Analogica (VAS) da 1-100 mm

Conclusioni: I nostri risultati, in linea con altri studi confermano che gli effetti benefici della terapia termale in pazienti affetti da OA del ginocchio durano nel tempo, con una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa e un miglioramento significativo delle capacità funzionali e della qualità della vita. La terapia termale può rappresentare un utile coadiuvante del trattamento farmacologico dell'OA del ginocchio oppure una valida alternativa per quei pazienti che non tollerano le cure farmacologiche.

Bibliografia:

1. Altman R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039
2. Forestier R. et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomized multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 660
3. Fioravanti A. et al. Short- and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 125



TERME DI CHIANCIANO

aperte tutto l'anno

call center 848 800243 - info@termechianciano.it

www.termechianciano.it - www.piscinetermalitheia.it - www.termebenessere.terresiena.it

Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases

A. Fraioli¹, G. Mennuni¹, L. Petracchia¹, M. Fontana², M. Grassi¹

¹Department Medical Clinics and Therapy - Unit of Internal Medicine E, Medical Therapy and Thermal Medicine - School of specialisation Thermal Medicine, Director Prof. A. Fraioli; ²Department of Biochemical Sciences, Sapienza University of Rome, Italy

Running title: Therapeutic use of sulphate-bicarbonate waters

Corresponding author: Prof. Antonio Fraioli, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica-UOC Medicina Interna E, Terapia Medica e Medicina Termale. Sapienza University of Rome, Azienda Policlinico Umberto I. V.le del Policlinico 155, 00161 Rome, Italy.

Tel. +39 0649974649-4650; Fax. +39 0649974651; E-mail: antonio.fraioli@uniroma1.it

Lavoro accettato per la pubblicazione sulla rivista "La Clinica Terapeutica"

Abstract

The authors point out the therapeutic properties of sulphate-bicarbonate mineral waters. After summarizing the general mechanism of action of mineral waters, the main indications of such waters in thermal treatment are examined including: *biliary sand, biliary dyskinesia, functional dyspepsia, irritable colon, chronic primitive constipation.*

The dysfunctions of biliary and digestive tracts are growing, mainly in the affluent world, because of the increase for stress, dietary habits, modern life style. Mineral waters can improve symptoms and care some physiopathological underlying mechanisms. Authors stress the efficacy of sulphate-bicarbonate mineral waters in the therapy of biliary dyskinesias, namely gallbladder hypokinesia and Oddi sphincter's spasm, caused by their content in SO_4^{2-} anion and Mg^{2+} cation and related effects on paracrine-endocrine gastrointestinal system. In addition, they report the effects of sulphate-bicarbonate mineral waters in the lithogenic bile (sand bile), because of their diluting and washing activity.

Among the sulphate-bicarbonate mineral waters, the Authors outline the well-documented therapeutic activity of Acqua Santa and Fucoli of Chianciano Terme. Finally, the therapeutic use of sulphate-bicarbonate mineral water is discussed in functional dyspepsia, chronic primitive constipation and irritable bowel syndrome.

Key-words: mineral waters, sulphate-bicarbonate water, biliary and gastrointestinal functional disorders.

Mineral waters of Chianciano Terme (Santa, Fucoli) are *sulphate-bicarbonate-calcium magnesium* waters, very rich in mineral content (Table 1,2).

The therapeutic effects of mineral waters are firstly determined by their anion and cation content, the presence of undissociated salts and their speciation and also by the presence of trace elements in micrograms (Fe, Cu, Co, V and others). Additionally, the effects of a mineral water are connected with some physical constants: consumed water volume, solute concentration, temperature, electric conductivity.

The pharmacological properties deriving from the above-mentioned chemico-physical characteristics perform the therapeutic activities of these waters.

The role of thermal therapy in digestive diseases and dysfunctions is particularly significant. Anion and cation influence on neurohormonal regulators of the basic digestive activities can partly explain their mechanism of action and their efficacy.

The therapeutic effect of mineral waters in some diseases and dysfunctions of the digestive tract is due to:

- a) *Quantitative and/or qualitative changes in some basic digestive functions (motility, secretion, etc.).*
- b) *Contrast and reduction of pathological phenomena (phlogosis, degenerative processes, etc.).*
- c) *Aspecific general effects (restoration of hydroelectrolytic balance, compensation of possible imbalance of acid-basic homeostasis).*

In *sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium* waters of Chianciano, the following elements are particularly significant: Ca^{++} acts on gastrin release by antral G cells (1), on pancreatic exocrine secretion (2, 3), gastroduodenal bicarbonate secretion, and cyclic intracellular nucleotides (cAMP, cGMP) influencing the response of the functional effectors to exogenous or endogenous stimuli. Mg^{++} acts as an antagonist of Ca^{++} , relaxes Oddi sphincter and stimulates intestinal peristalsis. Anion SO_4^{--} stimulates release of CCK by endocrine cells GEP

(4) and secretion of H₂O and bicarbonates from enterocytes; anion HCO₃⁻ neutralizes gastric secretion.

Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, based on their respective concentrations, act on membrane potential of enteric wall myocytes, possibly affecting postprandial and interdigestive motility.

SO₄⁻ also affects endocrine-paracrine gastrointestinal cells, which constitute, together with cells and fibres of intramural nervous plexus of the enteric wall, an integrated regulative system of basic digestive activities (motility, secretion, digestion of nutritive elements and absorption).

Stimulation of CCK release is particularly important: CCK, discovered in 1928 by Ivy and Oldberg, is characterised by its cholecystokinetic activity, relaxing activity on Oddi sphincter, and promotion of the cholagogue act; moreover, it stimulates pancreatic ecobolic secretion, proximal choleresis, colon motility; CCK in the central nervous system regulates appetite, satiety etc. Mg⁺⁺ has got a significant relaxing effect on Oddi sphincter.

Even the role of bicarbonate is of primary importance. Investigations by Labò and coll. showed a significant increase of plasmatic gastrin in man after consumption of sulphate-bicarbonate water. (5)

Russian authors (6) pointed out a biphasic trend of gastrinemia (increase, then decrease) and increase of paracrine activity of somatostatin during treatment with bicarbonate-sulphate waters. The increase of gastrinemia was pointed out by Maltinti et al. (7) during the treatment with bicarbonate-alkaline waters.

Investigations in healthy volunteers showed increase of gastrinemia and plasmatic endorphin respectively 15 and 30 min. after consumption of bicarbonate-alkaline-earthly water; but there were not significant modifications in insulin, glucagons and plasmatic somatostatin. (8, 9)

In the 70s the alkalizing action of bicarbonate-alkaline-earthly waters was demonstrated by 2 hour extemporary measurement of gastric pH. (10) More recently, Franzoni et al., through 24 hour computerized pH measurement, demonstrated the alkalising action of bicarbonate-

sodium water on gastric content in sound volunteers (11); Grassi et al. with the same technique showed alkalisating effect of a bicarbonate-alkaline-earthy water, in reference to its degree and duration in oesophagus and in stomach. (12)

These experiences explain the activities of bicarbonate waters: antacid action in the stomach; stimulation of gastrin release, a probable feed-back effect due to the increase of gastric pH; stimulation of opioid release, that in turn promote gastro-duodenal bicarbonate mucous secretion.

Controlled clinical researches showed useful effects of bicarbonate waters in the treatment of: pathological gastro-oesophageal reflux, gastritis and gastroduodenitis, primitive and secondary dyspepsia. The main contributions are: Grossi et al. (sulphate-bicarbonate waters) (13), Fontana et al., Cuomo et al., Bertoni et al. (bicarbonate-alkaline waters) (14, 15, 16), Grassi et al., Bortolotti et al. (bicarbonate-alkaline-earthy waters) (17, 18), Kuznetsov et al. (sulphate-bicarbonate waters) (6).

Chianciano mineral waters play a significant role in the treatment of diseases and syndromes of the digestive tract, mainly of dysfunctional origin, now representing a high and constantly increasing percentage of digestive diseases. Their increase is due to mistakes, intolerances and dietary excesses, stress, sedentary lifestyle, work rhythms inconsistent with a regular consumption of meals, use (and abuse) of drugs modifying motility and digestive secretions, excessive alcohol consumption, drug addition.

The prevalence of gastro-intestinal functional disorders is also increasing in relation to life expectancy: digestive insufficiency, primitive chronic constipation, consequences of cholecystectomy, biliary dyskinesia are more frequent in the elderly.

Functional disorders of the biliary tract

Functional disorders of the biliary tract involve gallbladder and Oddi sphincter: they can cause pain and/or digestive troubles even without organic alterations, and may play a role in

the pathogenesis of cholelithiasis. (19)

Gallbladder dysfunction affects motility and is characterized by delayed or incomplete emptying; other motor disorders or cholecystic hypersensitivity cannot be excluded, but they are not detectable through currently available techniques.

The frequency of hypotonic-hypokinetic gallbladder and related disorders (biliary pain) is 2.4% in general population (Barbara et al.) (20); according to other authors the frequency is 7.6% in men (21) and 20.7% in women. (22)

The Oddi sphincter dysfunction is characterized by intermittent biliary pain, sometimes accompanied by increased alkaline phosphatase, γ GT, AST, ALT, conjugated bilirubin.

Mostly, these dysfunctions are observed in cholecystectomized patients, and can be divided into 3 subgroups:

- pain, hematochemical alterations in 2 or more tests, delayed transit of the contrast medium, dilated common biliary duct showed by ERCP.
- pain and only one or two of the upper conditions.
- pain and without any of the upper conditions.

Thermal treatment

In the biliary diseases, *sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium waters* mainly act on choleresis and the cholagogue act: they stimulate proximal choleresis, mainly in the cholalo-independent phase, partly due to hormonal mediation (gastrin, CCK), partly due to increased sinusoidal flux (23), and distal choleresis due to possible secretin mediation.

The result is increased bile production, above all its watery component, with higher solute dispersion and subsequent biliary washing (with positive effects on wall inflammation, which contributes to the pathogenesis of gallstone disease).

Many experimental investigations demonstrated the cholagogue effect of waters rich in sulphate, bicarbonate, calcium and magnesium, due to the release of CCK thanks to SO_4^{2-} and

Mg⁺⁺, with subsequent gallbladder contraction and Oddi sphincter relaxation.

In a controlled study, Coiro et al. (24) demonstrated the cholecystokinetic effect of a sulphate mineral water; in another controlled study Grossi et al. (25) showed the cholecystokinetic effect of Acqua Santa of Chianciano.

These mineral waters also have choleric effects: thermal choleresis is characterized by increased production of bile, above all its watery part, probably due to enhanced distal choleresis through the action of secretin.

Many investigations showed in rabbits with biliary extemporary fistula a production of diluted bile rich in water and bicarbonate, with an increase of slow, gradual, lasting biliary flux (26, 27, 28).

Fraioli et al. showed in man, after consumption of sulphate-bicarbonate mineral waters, a decrease in biliary lithogenic index. (29)

In conclusion, hydro-choleric effect of thermal treatments consists of: biliary washing, removal of lithogenic nuclei, decrease in solutes, decrease in potential lithogenes. Choleric and cholagogue effects can prevent gallstone disease.

In bile disorders (gallbladder hypokinesia, Oddi sphincter hypertonia, biliary sand, biliary dyspepsia, postcholecystectomy syndrome without obstacles of the bile flux), Chianciano mineral waters represent a therapy of first choice, above all in pre-gallstone conditions, when therapeutic intervention (thermal or pharmacological) besides treating associated disorders (biliary dyspepsia) is useful in preventing the progression of gallstone disease.

The consumption of these waters is also important in postcholecystectomy functional syndromes without organic obstacles in the bile flux, characterized by a dyspeptic condition associated with slight and occasional pain.

In clear gallstone disease, the use of these waters is not generally recommended, because the cholecystokinetic effect could provoke the migration of little stones in the choledochus.

The use of these waters, if gallbladder is excluded, could be considered in dyspeptic

consensual disorders.

Acqua Santa should be drunk in the morning, warm, 100 mL the first day, 200 mL the second day, increasing the dose until 400 mL every day, then progressively decreasing.

Fucoli water is cold, and should be drunk in the afternoon after digestion: 100 mL per day, until a maximum of 400 mL.

At least 2 treatment cycles of 12 days each should be done every year.

A diary consumption for a long time, at home, can be considered in patients without organic damage of the digestive tract.

Functional dyspepsia

Dyspepsia is defined as "*persistent or recurring pain or trouble localized in the upper quarters of the abdomen*". (30) Primitive or functional forms are characterized by "*chronic pains or troubles in upper abdomen for at last three months in the last year, without clinical, biochemical, ultrasound or endoscopic proofs of organic disease*" (31, 32). Early satiation, bothersome postprandial fullness, eructation, nausea, vomiting, sensation of swelling, epigastric tension, pyrosis are frequently associated with pain and trouble (33).

Secondary dyspepsia on the contrary represents the epiphenomenon of well defined clinical conditions such as: peptic ulcer, gastritis, gastroduodenitis, cholelithiasis, GERD, pancreatitis, with a higher prevalence of forms accompanying peptic disease and cholelithiasis.

Thermal therapy

Thermal treatment with mineral waters represents an useful adjuvant in association with or in alternation to pharmacological treatment, in a polyvalent approach to a morbid condition with a likely multifactorial genesis.

In Postprandial Distress Syndrome and reflux-like dyspepsia waters rich in *sulphate, bicarbonate, calcium and magnesium* are indicated.

They have a buffer effect on acid hypersecretion (34), enhancing gastric and oesophageal pH, and promoting gastrin release possibly through a feedback mechanism, (7, 8, 9); moreover they enhance LES closure.

Some waters have proved to promote fractioned gastric emptying (35, 36); this effect is very significant in Epigastric Pain Syndrome, where they also have a stimulating effect on hydrochloric-peptic secretion. They are useful in the presence of: swelling, meteorism, eructation, due to bile release enhancing and cholagogue effects (25), with increased bile introduction in duodenum and improved endoluminal digestion.

There are also aspecific effects such as: endorphin release, with subsequent stimulation of gastric and duodenal HCO_3^- secretion and reinforcement of the mucous-bicarbonate barrier.

Case-control clinical investigations showed useful effects of bicarbonate waters on typical symptoms such as pain and pyrosis. (17)

Bonino et al. (37) in a sequential clinical experimentation in patients with functional dyspepsia, observed a statistically significant improvement of major symptoms (epigastric pain, epigastric pyrosis, early satiety, gastric distension, nausea, vomiting) after consumption of Acqua Santa of Chianciano. Favourable effects could be observed both in Epigastric Pain form and in Postprandial Distress form.

Functional bowel disorders

Irritable bowel syndrome

Functional bowel disorders refer to medium and low intestine: they include irritable bowel syndrome (IBS), functional bloating, functional constipation, functional diarrhea, and unspecified functional bowel disorders. (38)

In irritable bowel syndrome abdominal pain or discomfort are associated with improvement with defecation, change in frequency of stool and/or change in form (appearance) of stool.

The prevalence is about 10-20% (39-42), it is more frequent in women than in men, occurs in

adulthood and represents 20-50% of requests for gastroenterological consultations. (43, 44, 45)

Specialized medical examinations involving irritable bowel syndrome are estimated about 3.000.000, with more than 2.000.000 prescriptions; expenses for suitable treatments, but also for useless or unsuitable treatments, investigations and even surgical interventions, are very high. (46, 47, 48)

Organic pathologies can be excluded through ultrasound scan of rectum and sigmoid colon, and complete faeces test.

Functional constipation

Functional constipation mainly consists of constantly difficult, irregular, incomplete evacuation. It affects 20% of population, increases with age and is more frequent in women; in the USA it involves 1.2% of general physician visits. (49, 50, 51)

A careful anamnesis and objective examination can exclude medical (diabetes, hypothyroidism, amyloidosis, etc.), surgical (neoplasia), or pharmacotoxic causes. Rectal exploration, faeces test, ultrasound scan of rectum and sigmoid colon are very useful.

Thermal therapy

Chianciano waters, rich in sulphate, bicarbonate, calcium and magnesium, play a very significant role in this field, being employed in irritable colon and chronic primitive constipation, based on the following:

- High solute concentration with osmotic effect and attraction of water to the digestive lumen. (52)
- Mechanical stimulation of pressure and tension receptors in the intestinal wall.
- Stimulation of CCK release, acting on colic motility due to SO_4^{2-} and Mg^{2+} . (24, 25)
- Possible influences of mineral water electrolytes on membrane potentials of intestinal

fibromyocells. (53)

- Stimulation of water and bicarbonate secretion by enterocytes.
- Introduction of biliary salts in the intestinal lumen with a laxative effect, due to the choleric and cholagogue action. (54)

These waters are indicated in forms characterized by delayed intestinal transit with hard, scarce faeces.

Grassi and Fraioli (54) in a controlled study showed significant differences in the dosage of spheric total biliary acids in subjects drinking Acqua Santa of Chianciano compared to subjects drinking aqueduct water: the action of this water in enhancing the intestinal transit.

Investigations on patients with irritable colon and constipation showed useful effects of thermal therapy lasting 1, 3, 6 months. (55)

References

- 1 Hearty RF, Maico DG, McGuigan JE. Role of calcium in antral gastrin release. *Gastroenterology* 1981; 80:491-7
- 2 Layer P, Holtz J, Schmitz-Moormann HP, et al. Effects of experimental chronic hypercalcemia on feline exocrine pancreatic secretion. *Gastroenterology* 1982; 82:309-16
- 3 Flemstrom G, Garner A. Stimulation of gastric acid and bicarbonate secretion by calcium in guinea pig stomach and amphibian isolated mucosa. *Acta Physiol Scand* 1980; 110:419-26
- 4 Inoue K, Wiener I, Fagan CJ, et al. Correlation between gallbladder size and release of CCK after oral magnesium sulphate in man. *Ann Surg* 1982; 197:412-5
- 5 Labò G, Vezzadini P, Tomassetti P, et al. Effetti delle acque bicarbonato-solfato-alcalino-terrose di Recoaro sulla secrezione di gastrina nella gastrite cronica e nella colecistopatia cronica alitiasica. *Terme di Recoaro Eds* 1975
- 6 Kuznetsov BG, Saakian AG, Osipov IuS, et al. Hormonal mechanism of action of drinking mineral waters in peptic ulcer. *Vopr Kurort Fiz* 1984;6:1-7
- 7 Maltinti G, Polloni A. Effetto delle acque bicarbonate sui livelli gastrinemicici nell'uomo. *Clin Term* 1988;41:131-3
- 8 Grassi M, Fraioli A, Messina B, et al. II-Acque minerali e sistema endocrino-paracrino gastro-entero-pancreatico. Modificazioni della beta-endorfina plasmatica in volontari sani dopo assunzione di acqua minerale bicarbonato-calcica. *Clin Term* 1987;40:175-8.
- 9 Grassi M, Fraioli A, Messina B, et al. I-Acque minerali e sistema endocrino-paracrino gastro-entero-pancreatico. Modificazioni plasmatiche di gastrina, glucagone, insulina in volontari sani dopo assunzione di acqua bicarbonato-calcica. *Clin Term* 1987;40:169-73
- 10 Gioffrè L. Influenza della somministrazione di un'acqua bicarbonato-alcalino-terrosa sull'acidità gastrica nelle dispepsie ipercloridriche e nelle ulcere duodenali. *Rass. It. Gastroenterol* 1967;7:1-11
- 11 Franzoni M, Mazzotti G, Fertitta MM, et al. Effetto della somministrazione di acqua Uliveto

- sull'acidità gastrica. *Med. Clin. e Term.* 1989;8/9:39-42
- 12 Grassi M, Fraioli A, Messina B. Valutazione dell'effetto di un'acqua minerale bicarbonato-calcica sul pH esofageo e gastrico. *Clin. Dietol.* 1992;19:213-8
 - 13 Grossi F, et al. Risultati di un trattamento termale idropinico presso le Terme di Recoaro in alcune infermità digestive. *Clin Term* 1977;30:65-74
 - 14 Fontana G, Bocchini R, Balestra M, et al. Studio degli effetti terapeutici dell'acqua bicarbonato-alkalina Terme di S. Agnese in alcune affezioni gastroenterologiche. *Clin Term* 1985;38:11-22
 - 15 Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G, et al. Effects of carbonated water on functional dyspepsia and constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(9):991-9
 - 16 Bertoni M, Olivieri F, Manghetti et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. *Pharmacol Res.* 2002;46(6):525-31
 - 17 Grassi M, Fraioli A, Messina B, et al. Possibilità crenoterapiche nella patologia flogistica e disfunzionale dello stomaco e del duodeno. *Clin Term* 1988;41:65-78
 - 18 Bortolotti M., Vezzadini P. Turba E., et al. Modificazioni indotte dall'assunzione di un'acqua bicarbonato-calcica alcalino-terrosa su alcuni parametri secretivo-motori gastrici (gastrinemia, secrezione acida, attività motoria antrale e svuotamento) in pazienti con gastropatie ipersteniche ed iposteniche. *Clin Term* 1980;33(5):165-77
 - 19 Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1498-509
 - 20 Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM. A population study on the prevalence of gallstones disease: the Sirmione study. *Hepatology* 1978;7:913-7
 - 21 Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. *Hepatology* 1988;8:904-6

- 22 Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. *Am J Epidemiol* 1984;119:796-805
- 23 Grossi F, Baldaro P, Sallusti G. Riflessioni in tema di coleresi termale. In: Proceedings of the 48th Congress AMIITTE; 1983 Jun 9-12; Chianciano Terme (SI), Italy, pp. 27-36
- 24 Coiro V, Volpi R, Vescovi PP. Choleretic and cholagogic effect of sulphuric sulfate water from the springs of Tabiano in cholestasis in alcohol related liver diseases. *Clin Ter* 1997;148(1-2):15-22
- 25 Grossi F, Fontana M, Conti R. Motility of the gastric antrum and the gallbladder following oral administration of sulfate-bicarbonate. *Clin Ter* 1996;147:321-6
- 26 Grassi M, Spada S, Messini F, et al. Variazioni della concentrazione e debit dei sali biliari nella bile di conigli trattati con un'acqua salso-solfato-alkalina. *Epatologia* 1978;24(1):33-44
- 27 Grassi M, Spada S, A. Fraioli et al. Variazioni della concentrazione e debit dei sali biliari nella bile di conigli trattati con un'acqua-medio minerale bicarbonato-alkalino-terrosa. *Epatologia* 1977;23:303-11
- 28 Grossi F, Giuliani A, Sammartino V, et al. Idrocoleresi ed acque minerali salso-solfato-alkaline. Nota I-Effetti da infusioni endoduodenali in conigli con fistola biliare estemporanea. *Clin Term* 1963;16(6):374-8
- 29 Fraioli A, Messina B, Curini R, et al. Studio delle modificazioni indotte sulle concentrazioni dei principali componenti biliari e sull'indice litogenetico da una terapia idropinica con un'acqua solfato-bicarbonato-calcica. *Clin Term* 1987;1:3-15
- 30 Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, et al. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int.* 1991;4:145-60
- 31 Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-72
- 32 Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68

- 44 Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987;92:1282-4
- 45 Ferguson A, Sircus W, Eastwood MA. Frequency of "functional" gastrointestinal disorders. *Lancet* 1977;2:613-4
- 46 Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990;99:409-15
- 47 Longstreth GF. Irritable bowel syndrome: a multibillion-dollar problem. *Gastroenterology* 1995;109:2029-31
- 48 Longstreth GF. Irritable bowel syndrome. Diagnosis in the managed care era. *Dig Dis Sci* 1997;42:1105-11
- 49 Everhart JE, Go VL, Johannes RS, et al. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989;34:8:1153-62
- 50 Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11
- 51 Wittehead WE, Drinkwater D, Cheskin LJ, et al. Constipation in the elderly living at home. Definition, prevalence, and relationship to lifestyle and health status. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:423-9
- 52 Paolucci M, Lamazza A, Quondamcarlo C, et al. Effetti di una supplementazione idrica con acqua ad alto contenuto minerale, comparata a una supplementazione con acqua oligominerale in pazienti affetti da stipsi cronica idiopatica. *Il Gastroenterologo* 2001;XXIII,3
- 53 Drobnik M, Latour T. The effect of curative waters applied in crenotherapy on the level of electrolytes in the blood serum and the activity of the smooth muscles of the small intestine in the in vitro assay. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2002;53(4):359-69
- 54 Grassi M, Fraioli A, Ranaldo A. Somministrazione idropinica di acqua minerale solfato-bicarbonato-alcalino-terrosa e comportamento della colalemia totale in soggetti in apparente buona salute. *Clin Term* 1985;38:159-61

- 33 Grassi M, Fraioli A, Pappalardo G, et al. Alkalinizing activity of a calcium-bicarbonate-containing water, evaluated for pH, in patients with gastroesophageal reflux. *Clin Ter* 1993; 143:131-6
- 34 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1466-79
- 35 Gasbarrini G, Arienti V, Magri S, et al. Effects of bicarbonated-alkaline water (Uliveto) on gastric and gallbladder emptying in normal subjects. Ultrasonic evaluation. *Min Med* 1991; 82 (1-2):59-62
- 36 Guliaeva SF, Pomaskina TV, Guliaev PV, et al. Efficacy of sulfate calcium mineral water in disorders of motor evacuatory function of the stomach and gallbladder. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2004;(6):20-2
- 37 Rocca G, Dioni F, Rocca N, et al. Thermal care of functional dyspepsia based on bicarbonate-sulphate-calcium water: a sequential clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(3):381-91
- 38 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1480-91
- 39 Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterol* 1980;79:283-8.
- 40 Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-34
- 41 Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:895-901
- 42 Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut* 1997;41:394-8
- 43 Harvey RF, Salih SY, Read AE. Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet* 1983;1:632-4

- 55 Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG, et al. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol* 2006;12(16):2556-62

Table 1 ACQUA SANTA CHEMICAL COMPOSITION

Ion	g/L
Sulphuric	1,8400
Hydrocarbonic	0,7300
Calcium	0,8400
Magnesium	0,1800
Sodium	0,0410
Chlorine	0,0294
Potassium	0,0070
Fluorine	0,0020
Strontium	0,0001
Iron	0,0008
Bromine	0,0002
Free carbon dioxide	537 mL

Table 2 ACQUA FUCOLI CHEMICAL COMPOSITION

Ion	g/L
Sulphuric	1,4300
Calcium	0,6300
Hydrocarbonic	0,4940
Magnesium	0,0798
Chlorine	0,0300
Sodium	0,0244
Potassium	0,0026
Fluorine	0,0019
Lithium	0,0002
Free carbon dioxide	98 mL

PAGINA 1

logo terme

TERAPIE MEDICHE E SERVIZI DISPONIBILI

Centralino 057868111
Call center 848800243
info@termechianciano.it
www.termechianciano.it

PAGINA 2

LE ACQUE

Acqua Santa

Acqua minerale termale (sgorga a 33°) bicarbonato-solfato-calcica. Utilizzata per la terapia idroponica, depurativa, detossinante e stimolante del metabolismo. È efficace per le patologie del fegato e delle vie biliari, quali la dispepsia di origine gastroenterica e biliare, la calcolosi biliare, nei postumi di interventi chirurgici sulle vie biliari. Si trova anche in bottiglia in farmacia, nella grande distribuzione e si può ordinare a domicilio.

Acqua Fucoli

Acqua minerale fredda, (sgorga a 16,5°), bicarbonato-solfato-calcica. Si assume nel pomeriggio, a processo digestivo completato, e determina un aumento della quantità della bile e ne favorisce il deflusso; esercita azione antinfiammatoria sulla mucosa gastroduodenale. Ricca di calcio combatte l'osteoporosi e regolarizza la motilità intestinale.

Acqua Santissima

Acqua minerale ipotermale (sgorga a 24°), bicarbonato-solfato-calcica-alcidina, è indicata per le cure inalatorie per l'azione antinfiammatoria, mucolitica, fluidificante, immunostimolante e sedativa sulla mucosa delle prime vie respiratorie e bronchiale. Efficace per riniti, sinusiti, tracheiti, laringiti e nelle bronchiti croniche asmatiche, nelle quali sono controindicate le inalazioni con acque sulfuree.

Acqua Sillene

Acqua minerale termale (sgorga a 38,5°), bicarbonato-solfato-calcica, utilizzata nella balneoterapia a completamento della cura idroponica e come base per le fangature della regione epatica, nei bagni e fanghi per la cura delle patologie artroreumatiche e nei bagni terapeutici per le patologie vascolari.

PAGINA 3

LE TERAPIE IN CONVENZIONE CON IL SSN

Fangoterapia

Crenoterapia esterna, per il trattamento di reumatoartropatie, lesioni post traumatiche e osteoporosi. Riduce la sintomatologia dolorosa, migliora la funzionalità articolare, rallenta la progressione del danno. Il fango termale ad alta temperatura riattiva la circolazione, combatte il gonfiore, decontrae i muscoli, ha

effetti positivi sul metabolismo delle cartilagini, stimola la produzione di endorfine.

Terapia: ciclo di 12 prestazioni quotidiane, preceduto da visita medica di ammissione. La fangatura, totale o specifica a seconda delle sedi, consiste nell'applicazione di circa 5 cm di spessore di melma ipertermalizzata per 15/20 minuti, seguita da doccia ed bagno termale in acqua Sillene di durata variabile personalizzata.

Cura idroponica e fangobalneoterapia

Assunzione a digiuno di Acqua Santa, per stimolare la produzione della bile, la contrazione e lo svuotamento della cistifellea e il passaggio della bile nell'intestino. Indicata contro dispepsie gastroenteriche o biliari, sindrome dell'intestino irritabile con stipsi, discinesia delle vie biliari con dispepsia, gastroduodenite cronica e colecistite cronica alitiasica con dispepsia. La cura è completata da fangobalneoterapia sulla zona epatica: i fanghi hanno azione antispastica e decongestionante, mentre i bagni, carbogassosi, in acqua Sillene, attivano la vasocostrizione dei visceri e la vasodilatazione nella zona epatica.

Terapia: ciclo di cura di 12 giorni, preceduto da visita medica di ammissione: 12 giorni di assunzione dell'acqua come bibita, a dosaggio personalizzato, al mattino a digiuno e, a integrazione, 6 fanghi sulla zona epatica, tramite impacco in teli di cotone, e 6 bagni.

Balneoterapia

Bagni con idromassaggio contro patologie vascolari, in particolare postumi di flebopatie croniche da insufficienza valvolare venosa degli arti inferiori.

Terapia: ciclo di 12 bagni terapeutici in acqua termale

Sillene, in vasca singola con idromassaggio, preceduto da visita medica ed esami di ammissione specialistici.

PAGINA 4

Inalazioni

Inalazioni caldo umide di acqua Santissima, indicate in tutte le patologie croniche delle alte e basse vie respiratorie, atrofiche (riniti, faringiti e laringiti) e nelle forme catarrali mucopurulente.

Terapia: 24 cure inalatore (ogni seduta dura 10 minuti). L'acqua viene portata a ebollizione e trasformata in un vapore costituito da piccole particelle di gas (10-60

micron) che, erogate da un beccuccio posto a circa 20 cm dal paziente, vengono aspirate con bocca e naso.

Aerosol

Aerosol caldo umidi di acqua Santissima, indicati in tutte le patologie croniche dove prevale la componente catarrale, controindicato nelle patologie atrofiche.

Terapia: 24 cure inalatore (ogni seduta dura 10 minuti). L'acqua, a 28-30°, frazionata in particelle di gas di 1-10 micron, per raggiungere anche gli alveoli polmonari, si inspira attraverso forcilla, boccaglio o mascherina (a

seconda del distretto anatomico da trattare).

Patologia	Trattamenti	Colla colla
Patologie epatiche e dell'apparato gastroenterico	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico 	<p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p> <p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p>
Patologie oftalmiche	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico 	<p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p> <p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p>
Patologie delle vie respiratorie	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico 	<p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p> <p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p>
Patologie vascolari	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico • Dieta a regime ipercalorico e iperproteico 	<p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p> <p>Cloruro di Calcio (per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione)</p>

* Non sono da considerarsi farmaci e il loro uso deve essere sotto la supervisione medica. Il loro uso deve essere limitato a 10 giorni per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione. Il loro uso deve essere limitato a 10 giorni per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione. Il loro uso deve essere limitato a 10 giorni per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione. Il loro uso deve essere limitato a 10 giorni per il trattamento delle aritmie e per il trattamento dell'ipertensione.

Pagina 5

CURE NON CONVENZIONATE

Docce nasali micronizzate

Doccia nasale con acqua Santissima, con effetto fluidificante e drenante le secrezioni catarrali, indicata soprattutto in riniti, rinosinusiti croniche e rinofaringiti croniche.

Terapia: ogni seduta dura 10 minuti. L'acqua termale viene sospinta sotto pressione direttamente nelle narici, fino al labirinto etmoidale e nei meati, tramite apposito adattatore.

Politzer crenoterapico

Insufflazione di gas solforato nell'orecchio medio, per il trattamento di otiti croniche e disfunzioni della tuba di Eustachio.

Terapia: una seduta dura tre minuti per lato. Si introduce un'oliva terminale in una narice collegata attraverso un tubicino all'apparecchio insufflatore e si convoglia il gas nella fossa nasale. chiudendo con le dita l'altra narice, per ogni atto di deglutizione, verrà aperto l'ostio tubarico consentendo la penetrazione del gas fino all'orecchio medio.

Humage

Nebulizzazione collettiva di acqua Santissima, per il trattamento delle affezioni croniche delle alte e basse vie respiratorie.

Terapia: i pazienti inalano gas termale diffuso in una apposita camera di nebulizzazione per un periodo progressivo da 15 a 30 minuti.

Pagina 6

SERVIZI MEDICI

Il Centro di Fisiokinesiterapia

Presso lo Stabilimento Sillene è in funzione un centro di Fisiokinesiterapia. Si possono effettuare tradizionali

metodiche fisioterapiche, sia strumentali (laser, Ultrasuoni, Elettroterapie, magnetoterapia, eccetera), sia manuali (Massoterapia, Kinesi, Stretching, Rieducazione Posturale e neuromotoria, Linfodrenaggio, Ginnastica Vascolare, Idrokinesi). E' in funzione anche una attrezzata palestra per la terapia riabilitativa, ma anche per terapie di gruppo specifiche (quali ginnastica dolce, ginnastica per la terza età, recupero sportivi infortunati).

Il Centro di medicina dello sport

Attivo all'interno della Direzione sanitaria vi è un Centro di medicina dello sport dove si effettuano, in una sola seduta, visite finalizzate al rilascio di idoneità sportivo-agonistica e non, per professionisti e semi-professionisti di tutte le discipline sportive: procedure di certificazione, analisi, prove da sforzo per over 40, visite specialistiche di secondo livello effettuate da un medico cardiologo comprendenti ecocardiografie, color doppler, holter pressorio e cardiaco.

Poliambulatorio

Sempre presso la Direzione Sanitaria è attivo un poliambulatorio dotato di:

- reparto di cardioangiologia ed eco-color doppler
- centro per la diagnosi dell'osteoporosi, con MOC
- ambulatorio di Dermatologia ambulatorio di Urologia ambulatorio di Oculistica (campo visivo, tomografia) ambulatorio per Intolleranze alimentari
- ambulatorio di Neurologia e Psichiatria
- ambulatorio di Psicologia
- ambulatorio ecografico
- ambulatorio di Elettromiografia
- reparto diagnostico con laboratorio analisi biochimico-cliniche e microbiologiche

eCAM

Volume 4 Number 3 September 2007

Evidence-based
Complementary and
Alternative Medicine



SPONSORED BY
HOKURIKU UNIVERSITY
KANAZAWA



<http://www.ecam.oxfordjournals.org>

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

Original Article

Thermal Care of Functional Dyspepsia Based on Bicarbonate-Sulphate-Calcium Water: A Sequential Clinical TrialGiuseppe Rocca¹, Federico Dioni¹, Nadia Rocca¹, Filippo Oliveri²,
Maurizia R Brunetto² and Ferruccio Bonino^{1,3}¹Direzione Scientifica of Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milan,²Gastroenterology and Hepatology Unit, Dipartimento di Gastroenterologia e Malattie Infettive, University Hospital of Pisa and ³Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy

Drug treatment of functional dyspepsia is often unsatisfactory. We assessed the efficacy of a bicarbonate-sulphate-calcium thermal water cycle of 12 days, in patients with functional dyspepsia. Patients with functional dyspepsia were sent by their general practitioners to 12 days of treatment with thermal water, 200–400 ml in the morning, at temperature of 33°C (91.4 F) and were evaluated on a strict intention to treat basis. Four efficacy endpoints were analyzed as follows: (i) reduction of the global symptoms score, (ii) reduction of intensity to a level not interfering with everyday activities, (iii) specific efficacy on ulcer-like or dysmotility-like dyspepsia and (iv) esophageal or abdominal-associated symptoms. Statistical significance was reached for all three primary outcomes after the first 29 consecutive patients. Thermal water reduced the global symptom score, reduced intensity of symptoms to a level not interfering with everyday activity, but was unable to completely suppress all symptoms. A parallel effect emerged for ulcer-like and dyspepsia-like subgroups. The effect on heartburn and abdominal symptoms was not significant, suggesting a specific effect of the water on the gastric and duodenal wall. The Roma II criteria identify a natural kind of dyspepsia that improves with thermal water. Ulcer-like and dysmotility-like are not therapeutically distinguishable subgroups. Patients with dominant esophageal or abdominal symptoms should receive a different therapy. Sequential methods are very effective for the evaluation of traditional care practices and should be considered preliminary and integrative to randomized controlled trials in this context.

Keywords: balneotherapy – functional dyspepsia – functional gastrointestinal disorders – hydrotherapy – sequential methods – spa – thermal care

Introduction

Science, broadly defined, is also the knowledge obtained by study of traditional practices after a careful trial showing the predictability of their effects in identifiable groups of patients.

Today, when functional dyspepsia is diagnosed, the drug treatment is often unsatisfactory (1), many patients are advised to drink different waters and types of wine, to change their diet (2) and introduce vitamins or are referred to a spa without

much effort to individualized care (3–5). Without clear descriptions of patient symptoms and syndromes, it is difficult for the primary physicians to lump together typical groups of patients in order to test their response to specific treatments and transform a traditional art in explicit and public scientific knowledge (6–8).

In the past three decades, following the example of psychiatrists and rheumatologists, symptom-based diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders have been suggested (9–11). When they allow the identification of natural groups of patients responsive to a specific kind of treatment (12), they are extremely useful in the daily medical practice, considering that functional gastrointestinal disorders

or reprints and all correspondence: Giuseppe Rocca, Direzione Scientifica, Fondazione Policlinico Milano, Italy. Tel: +39-333-2693227; Fax: +39-2-503-8331; E-mail: bepperocca@policlinico.mi.it

© 2006 The Author(s).

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/uk/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

represent a large proportion—more than 50%—of gastroenterologists' referral, at least in the rich countries (13,14).

Since one in every four persons in these societies has symptoms compatible with one of the component functional diagnoses, these syndromes have been known for centuries, albeit with variable expressions of the primary symptoms. Rich Etruscans and Romans spent all day at the Terme and the Chianciano water is known for its gastroduodenal healing effects since then.

Why have we accrued so little knowledge of the specific type of patients that can take advantage and relief from this traditional style of treatment? There are both historical and scientific explanations: for centuries to spend days or months at the Terme was a luxury for few privileged riches, a sign of social distinction and a status symbol. After the Second World War, in both West and East Europe, thermal care was reimbursed by the Welfare State, but was considered a kind of non-specific panacea against any kind of undefined stress, or as a benefit for tired workers and exhausted housewives. No clear definition of functional bowel diseases existed, nor was there any recognition that patients should be selected in order to benefit from this traditional kind of therapy (15–18).

As a result, thermal care turned out to be considered non-scientific and its popularity declined with the economical restrictions of the eighties. Today spas are coming back with a revenge—they *sono di moda*—partly because a growing number of patients affected by functional disorders is dissatisfied with the few available drugs (19,20).

Methods

Study Design and Patient Population

A group of general practitioners of the Tuscany Region was trained in the use of the Rome II—and a preliminary draft of the Roma III criteria (21)—for dyspepsia and other functional gastrointestinal disorders, in Continuing Medical Education courses (*Educazione Continua in Medicina*, ECM) focused on the classification of clinical cases (22).

Patients considered to have functional dyspepsia on the basis of the Rome II criteria were eligible for the trial. Functional dyspepsia was diagnosed if persistent or recurrent upper abdominal pain or discomfort was the dominant complaint (23). Pain consisted of epigastric pain or burning; discomfort was characterized by the presence of one or more symptoms that included postprandial fullness, early satiety, gastric distension, belching, nausea or vomiting. Symptoms had to be present for at least 12 weeks within the previous 12 months.

Since it is well known that many patients have clinical pictures characterized by the overlap of different functional disorders, to increase the specificity and precision of the trial, only patients with predominant functional dyspepsia were included in the study.

Esophageal reflux disorder, other functional esophageal disorders, irritable bowel syndrome and functional abdominal

pain identified by the application of the Rome II criteria were excluded when presenting as the predominant problem.

Biliary disorders, *Helicobacter pylori* infection (24), structural lesions or clinically significant biochemical abnormalities were excluded by recent available documentation or *ad hoc* ecotomography, blood tests including fasting blood sugar and liver function tests and gastrointestinal endoscopy (25,26).

Patients were excluded if they were already taking other medications that may alter gastric function on a regular basis and if they were known by the general practitioners as heavy drinkers, heavy smokers or habitual drinkers of more than 2–3 cups of coffee every day (27).

From a methodological perspective, traditional clinical trials are too expensive and difficult to apply to thermal care. In controlled clinical trials for the comparison of two drugs and for registration, the number of observation is decided in advance and is not affected by the observed results of treatment after each patient has completed therapy. Very often, when assessing a traditional practice of care, the efficacy is unpredictable before its start but depends on the observed results in a series of individual patients. The decision to stop the investigation depends on the results. A study of this type is called sequential (28), following Wald (29), Armitage (30) and Whitehead (31). The main reason for using sequential methods are as follows: (i) economy emerging from the possibility to reduce the total amount of experimentation depending on the efficacy of the treatment under study and the results obtained in the patients already completed, (ii) the possibility to achieve a specified 0.05 sensitivity and 80% power of the study without being forced to anticipate a numerical estimate of treatment effect, (iii) ethical considerations preclude random allocation or the use of placebo when there is strong historical and anecdotal prior evidence—or common belief—in the efficacy of a traditional form of treatment and (iv) for the same reason it would be undesirable to continue following the tradition when the treatment is shown by sequential medical trials to be no better than the tossing of a balanced coin.

The ethical committee approved the research and each patient knew of his involvement in a study protocol and signed a written informed consent of agreement to using resulting information for medical publications; no candidate patient refused the prescription of 12 days in Chianciano or to participate in the study.

Characteristics of the Thermal Water

The protocol consisted of 200–400 ml of thermal water every morning, before breakfast, for 12 days. The thermal source has a constant temperature of 33°C (91.4 F) and in this form is assumed by the patients going to Chianciano.

It is also available in glass bottles but in this case it is not classified as thermal water, but as a bicarbonate-sulphate-calcium mineral water, is usually drunk at ambient temperature, and in our experience does not have the same therapeutic

efficacy as the thermal mother source for the patient population involved in this research. The chemical composition of the water is reported in Table 1.

Assessments

A standardized questionnaire based on the Leeds Dyspepsia Questionnaire (32) and already tested for validity by our group in a previous study of mineral water (33) was filled by each patient before going to Chianciano and in the first week after the end of treatment.

For clarity symptoms were divided into (i) specific of functional dyspepsia and (ii) associated. The specific were epigastric pain, epigastric burning, postprandial fullness, early satiety, gastric distension, nausea and vomiting. Heartburn, regurgitation, functional dysphagia, chest pain, abdominal pain and abdominal distension, were considered as associated and in no case they dominated the clinical picture of the individual patient.

For each symptom frequency was rated on a 4 levels ordinal scale as follows: (i) occasional or regular but no more than 1 day for week, (ii) presenting 2-3 days every week, (iii) 4-6 days a week and (iv) almost continuous. The intensity was rated as follows: (i) no modification of everyday activity, (ii) interfering with everyday activities, (iii) induced modification of everyday activities and (iv) forced in bed when symptoms were present.

Statistical Analysis

Sequential Trial with Closed Plan

A sequential trial was the statistical model applied in the design and analysis of the study. The sensitivity chosen for the boundary conditions was $\alpha = 0.05$ and the power $\theta = 0.80$. To avoid the possibility of exceptionally large sample sizes while preserving the required statistical characteristics of the study, the plan was truncated at 38 patients by applying the upper, lower and middle boundaries of a Restricted Sequential Plan (RSP) by Armitage (30).

Table 1. Chemical characteristic of the Chianciano thermal water

Ion	g l ⁻¹
SO ₄ ²⁻	1.8400
HCO ₃ ²⁻	0.7300
Ca ²⁺	0.8400
Mg ²⁺	0.1800
Na ⁺	0.0410
Cl ⁻	0.0294
Si ²⁺	0.0001
K ⁺	0.0070
F ⁻	0.0020
Fe ²⁺	0.0008
Br ²⁺	0.0002
Free CO ₂	537 ml l ⁻¹

As we know that 40-45% of patients may improve simply because of a placebo effect or as a regression to the mean phenomenon, in order to avoid the need for a control group, the comparison was done assuming a fixed standard (30) much higher than the conventional null hypothesis. In fact we required the efficacy to be predictable in 80% of patients in fixing the boundaries of the sequential trial instead of 50%.

To test the inefficacy of water on heartburn and abdominal syndrome, an open sequential trial with the same power and requirements was applied, as Armitage showed this design to be more efficient to prove that the null hypothesis is in fact true (30). Following the sequential trial terminology, each patient at the end of the trial can be classified as follows: (i) a success, (ii) a failure and (iii) unchanged or not responsive to this treatment. Only successes and failures are considered preferences and are included in the statistical analysis, but for the clinician the number unchanged is also of great relevance.

Many different successful criteria of the trial were tested as follows: (i) a reduction of the global score for both specific and accessory symptoms of at least 3 points (clinically significant), (ii) a reduction of the global score for symptoms specific of functional dyspepsia of at least 3 points and (iii) the presence of no symptoms with an intensity greater than 2 (no compromise in everyday activity) or greater than 1 (complete resolution). All other outcomes were counted as no change or insufficient change and cumulated as failures for the statistical analysis.

Epigastric pain and epigastric burning were grouped together as ulcer-like syndrome. Postprandial fullness, early satiety, gastric distension, nausea and vomiting were considered part of the dysmotility-like syndrome. The reduction in both the ulcer-like and the dysmotility-like syndrome was tested with the criteria of at least 3 points reduction of intensity. Although accessory in the clinical picture of patients, both heartburn and abdominal distension and pain were analyzed separately for the reduction of intensity of at least 3 points.

Results

Study Population

The characteristics of each individual patient and the frequency and intensity of each symptom before (B) and after (A) treatment are reported for specific symptoms in Table 2 and for accessory symptoms in Table 3. Since the trial focused on individual patients, no use has been done of averages or other summary statistics calculated on the whole group (the availability of complete raw data make it easy to do it if the reader consider it more informative).

Response to Treatment

Figure 1 shows the results of the sequential trial when a reduction of the global score for all symptoms (specific plus accessory) of at least 3 points (clinically relevant) as the effect of treatment is considered. The horizontal axis shows the

Table 2. Specific symptoms

Patient	Gender	Age	Epigastric Pain		Epigastric Burn		Fullness		Early Satiety		Distension		Nausea		Vomiting	
			Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	F	38														
2	F	54														
3	M	63														
4	F	75														
5	F	37														
6	M	64														
7	F	60														
8	F	66														
9	F	75														
10	M	61														
11	F	61														
12	F	65														
13	F	59														
14	M	64														
15	M	73														
16	F	64														
17	M	41														
18	F	58														
19	M	63														
20	F	56														
21	F	60														
22	F	58														
23	F	61														
24	F	42														
25	M	71														
26	F	35														
27	F	62														
28	F	61														
29	M	57														

B: before treatment; A: after treatment; Freq: frequency score; Int: intensity score

Table 3. Accessory symptoms

Patient	Heartburn		Belching		Dysphagia		Chest Pain		Abdom. Pain		Abdom. Dist.	
	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.	Freq.	Int.
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1												
2	■	■	■	■							■	■
3	■	■									■	■
4		■									■	■
5	■	■	■	■							■	■
6	■	■	■	■							■	■
7	■	■	■	■								
8												
9												
10	■	■									■	■
11											■	■
12											■	■
13												
14	■	■	■	■								
15			■	■								
16	■	■										
17							■	■				
18	■	■					■	■	■	■		
19	■	■	■	■								
20	■	■	■	■								
21	■	■	■	■					■	■		
22											■	■
23			■	■								
24							■	■				
25	■	■	■	■								
26	■	■	■	■					■	■	■	■
27	■	■							■	■	■	■
28					■	■						
29			■	■								

Legend B: before treatment; A: after treatment; Freq: frequency score; Int: intensity score

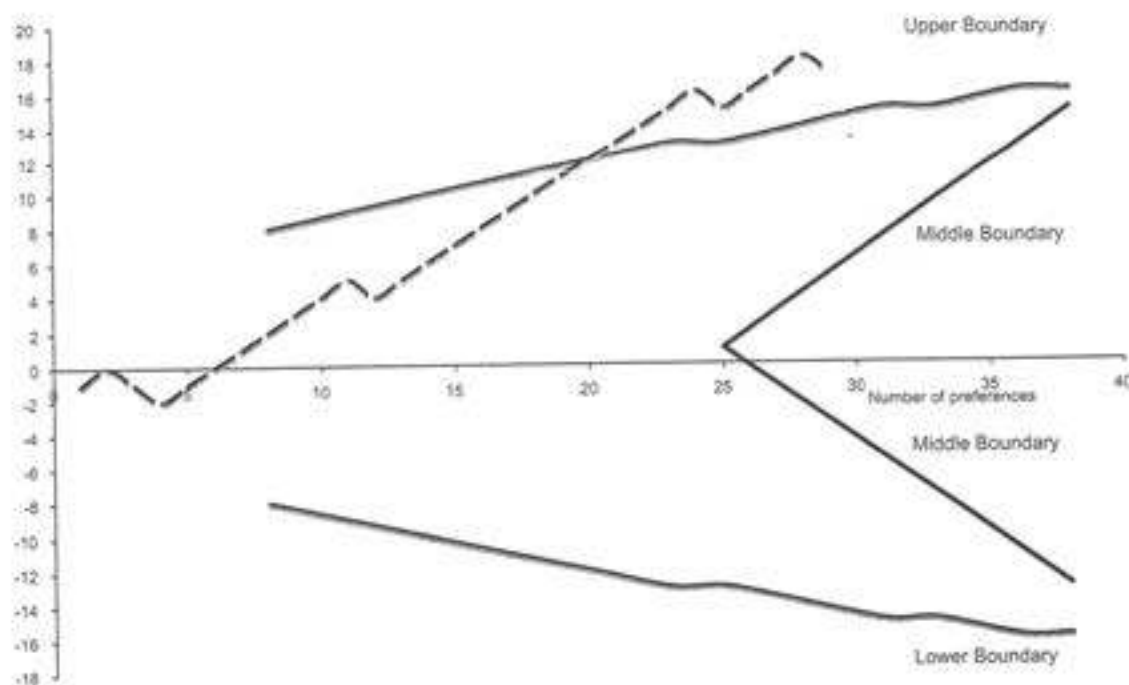


Figure 1. Global score for all symptoms including specific and accessory symptoms.

number of patients; the vertical axis the excess preferences or successes. The continuous thick lines are the upper, lower and middle boundaries typical of a sequential plan for the required sensitivity and power of the trial. The efficacy of treatment on each patient of the series is analyzed sequentially. As soon as the effect on a new patient is known, the line move up one unit if the case is a success, move down one unit if it is a failure.

When the series of data crosses the upper boundary the treatment is a statistically significant success, when it crosses the lower boundary is a statistically significant failure. If the series crosses the median boundaries the treatment is not effective in more than 80% of patients (null hypothesis). In our case, after the first 20 preferences the upper boundary was crossed and the efficacy of water in more than 80% of patients was confirmed.

Figure 2 shows results for score based on symptoms specific for functional dyspepsia. A definitive significance was reached after 23 preferences.

Figure 3 shows the number of patients with no impairment of everyday activities as a result of treatment (symptoms with an intensity lower or equal 2), or asymptomatic—intensity ≤ 1 —after treatment. A vast majority of patients benefited from an improvement of symptoms to the range of intensity not interfering with activities of daily living and statistical significance was obtained after nine preferences. On the contrary complete suppression of symptoms is not a realistic outcome of treatment and the series shows no statistical significance after 27 preferences.

Figure 4 shows the effect of water on the ulcer-like syndrome with a clinical success defined as a reduction of intensity of at least 3 points of symptoms as before. After 15 preferences the significance was reached. Figure 5 shows the

effect on the dysmotility-like syndrome using the same criteria. The significance was reached after 17 preferences. For the associated symptoms, Fig. 6 shows the non-significant effect of the water on heartburn and the abdominal syndrome. The sequential analysis is somewhat different from the previous ones because we wanted the middle boundaries to be very sensitive to the negative results suggested by previous experience (30).

Discussion

The Chianciano thermal water care is an effective short-term therapy for the specific and associated symptoms of functional dyspepsia in a carefully selected group of patients. Parallel results are obtained when only the specific symptoms are analyzed (Figs 1 and 2). For practicing physicians the most relevant result is the very small number of individual patients showing no improvement and the significant number benefiting from a marked clinical improvement. This is confirmed by the statistically significant number of patients in whom we saw a change with the disappearance of impairment in everyday activities because of symptoms intensity (Fig. 3). Vice versa, the complete disappearance of symptoms is not what physicians should promise to patients, as shown by the non-significant series in Fig. 3 where no symptoms with an intensity ≤ 1 was the required outcome.

If the pattern of response to a specific therapy is accepted as evidence of the underlying disease mechanism and classification validity, thermal care emerges from the trial as a specific treatment for functional dyspepsia and associated symptoms, but does not confirm the possibility to differentiate between ulcer-like and dysmotility-like subgroups. On the contrary, the

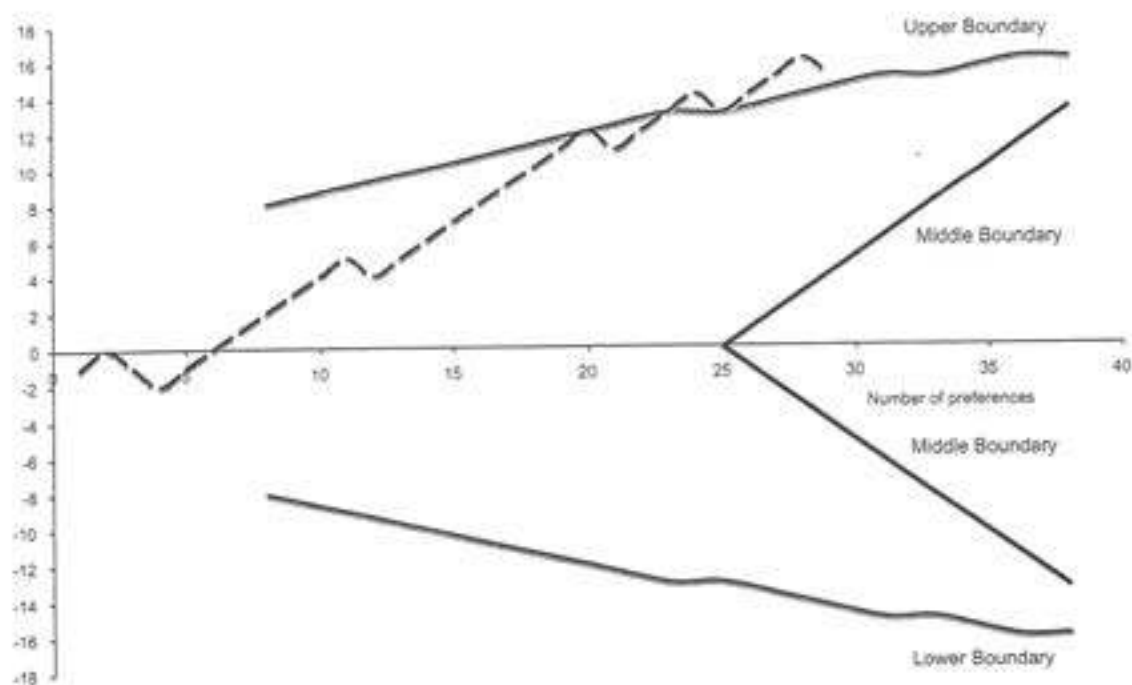


Figure 2. Specific score for functional dyspepsia.

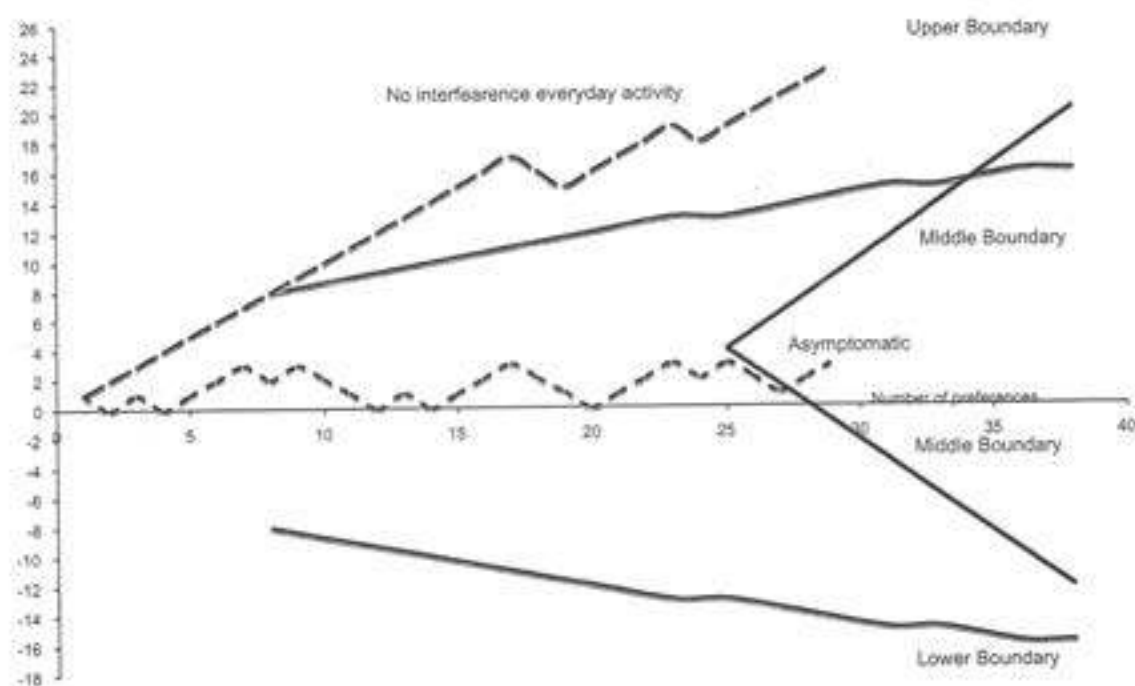


Figure 3. Intensity of symptoms interfering with everyday activity.

marked parallelism among the series of patients for the two syndromes suggests that as far as therapy is involved, they should be classified together (Figs 4 and 5) (34,35).

Thermal water and care has no significant effects on heartburn and the abdominal syndrome (Fig. 6), suggesting a specific effect of therapy at the gastroduodenal level and the

possibility of different mechanisms for therapies targeted at the esophageal and abdominal walls (36-39).

The trial confirms the validity and practical utility of the Roma II criteria for identification of patients affected by functional dyspepsia and its inclusion among the gastroduodenal disorders, but does not confirm the more specific

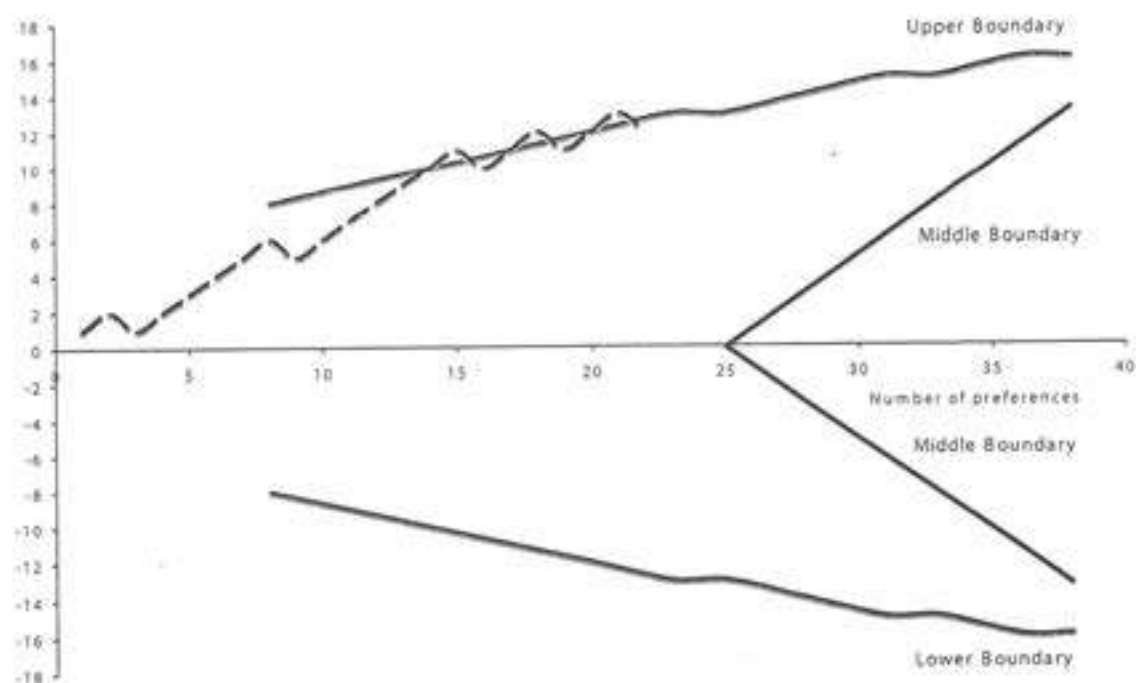


Figure 4. Ulcer-like syndrome.

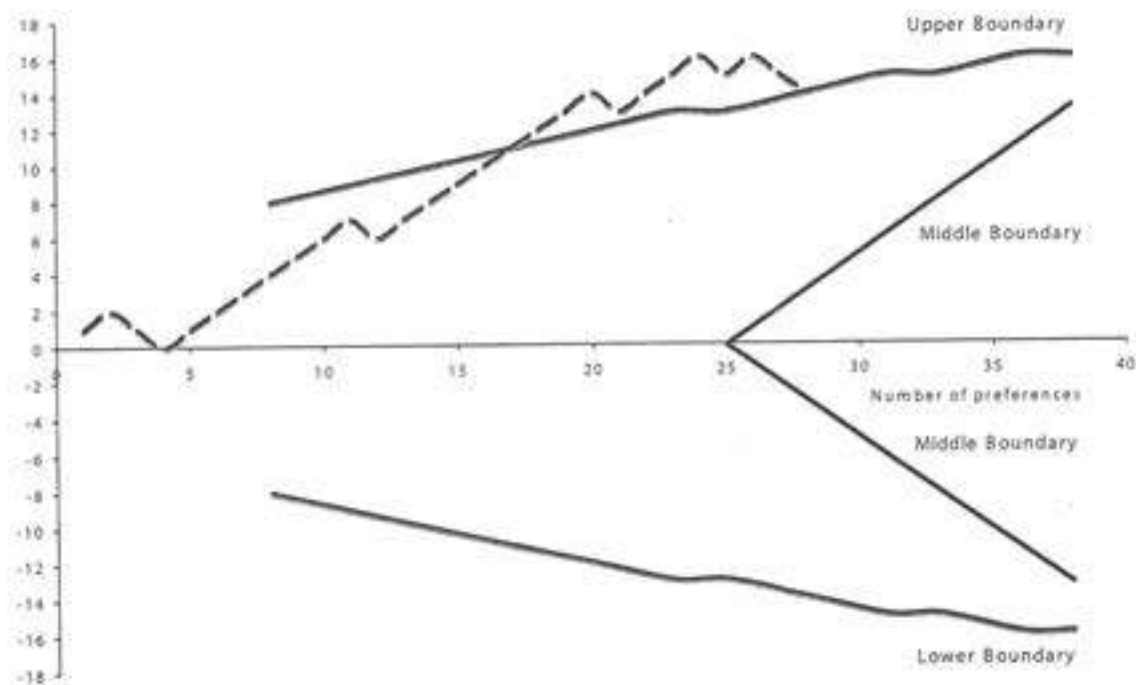


Figure 5. Dysmotility-like syndrome.

subgroups of ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia as a criterion that makes a difference for treatment (40-42). Both functional esophageal disorders and abdominal disorders need a different and more specific type of therapy (43-46).

The study confirms the great practicality of the sequential trial approach to test the efficacy of traditional kinds of care on individual patients. If treatment is very efficacious, as in this case, a small number of carefully selected patients are

sufficient to test the many hypotheses emerging from traditional wisdom or previous experience while avoiding the ethical, practical and economic difficulties of applying the more standard fixed-number trial approach.

The major weak point of the sequential approach is that the evidence for efficacy is often reached with very few patients: as expected, the confidence limits for the percentage of success obtained are wide. This is not critical when the efficacy of the

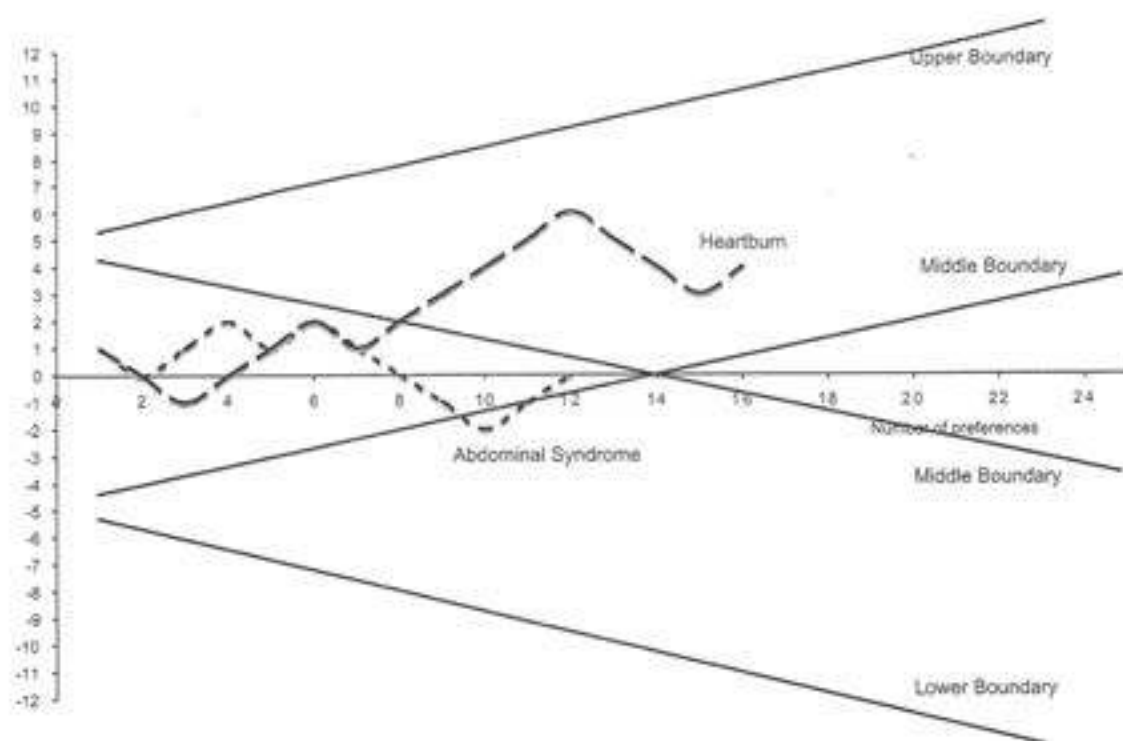


Figure 6. Heartburn and abdominal syndrome.

treatment is great, but limit their application to the comparison of drugs or remedies when a small difference is expected (for example in the comparison of two statins or proton pump inhibitors).

As far as the practical physician is concerned, the sequential approach gives information at the individual level, avoiding the abstract presentation of table of averages and percentages without any precise indication of the concrete type of person that can take advantage of the tested practice of care. For this reason, the complete database of individual data is provided as part of the results and no summary measure has been calculated. The concrete individualized approach should help the physician in the application of the results to the precisely described natural kind of patient they can encounter in everyday ambulatory practice (47).

Nobody can believe that 12 days of care, although very effective, can have positive effects lasting forever on functional gastrointestinal disorders that we know for their chronic course. The next studies should answer the many questions that the positive results reported make urgent: how long the positive effects of 12 days in Chianciano last? How often should the cycle be repeated in order to optimize the improvements? Is the practice best for prevention in mildly affected patients, or is it better to prescribe it when the clinical pattern is more severe, as in these patients? Does the availability of a regular and individualized schedule in each case improve the quality of life and reduce the direct and indirect costs of functional dyspepsia? Do these patients need the association of other kinds of treatment or is thermal care enough by itself for the long-term care of functional

dyspepsia? Why thermal care is more effective than the equivalent mineral water based care? Is any extramolecular mechanism involved? (48)

We believe that this study is only the first step toward a more scientific approach to the evaluation of many types of traditional care now *di moda* and reimbursed by both the welfare state and insurance companies in many countries.

The emerging specificity of thermal care for a easily identified group of patients, affected by a specific functional disorder confirm our assumption that many kinds of traditional care are not panacea or placebos, but show specific activity at precise levels or organs of the body and on specific and recognizable symptoms, patterns and syndromes.

The results of the study suggest that it is important to test the efficacy of different practices of thermal and other traditional care on different disorders, upon different levels of the gastrointestinal tract and on different organs and systems of the body. This can be done easily and scientifically by the application of the sequential trial approach. Stimulated by the results of this study, a randomized controlled trials (RCT) is under way to compare the efficacy, direct and indirect costs, and duration of the positive effect of thermal water compared to standard treatments.

Why in our experience does thermal water and mineral water, with the same chemical composition give different results in the same group of patients? The available literature and the regulation for reimbursement are focused mainly or exclusively on the molecular effect of the minerals—chemical analysis—while in our experience other three factors should be integrated in future research as follows: (i) the temperature

at the moment of ingestion, (ii) a possible homeopathic effect of thermal water but not mineral water due to the passage on diluted minerals and (iii) the relaxing effect of 12 days at a spa, that is missing when the patients drinks the mineral water at home. No data at the moment are available to estimate the integrated contribution of each of these three additional factors.

The traditional classification of therapeutic waters is based on the chemical characteristics, but experience with patients suggests that other factors should be taken into account in future research. The Rome II and Rome III definition of functional dyspepsia consider these symptoms as specific of the syndrome. Most patients affected by functional dyspepsia are affected also by other symptoms that do not dominate the clinical picture but are accessory and often present.

Thermal care is effective in reducing the global score for all symptoms in more than 80% of patients after only 20 trials. It targets the specific symptoms for functional dyspepsia and is effective in 80% of patients after only 23 trials. Thermal care is effective in reducing symptoms to a level not interfering with everyday activities—significant after nine patients—but is generally unable to completely suppress the symptoms—non-significance after 27 trials.

Rome II criteria defines ulcer-like syndrome as a subgroup of functional dyspepsia, but Figs 4 and 5 show that they are not therapeutically distinguishable. The results are similar to those obtained with patients affected by ulcer-like dyspepsia, suggesting they are not therapeutically distinguishable. The Chianciano thermal care is ineffective against esophageal and abdominal symptoms, showing a specific effect on the wall of the stomach and duodenum.

References

- Longstreth GF. Functional dyspepsia—managing the conundrum. *N Engl J Med* 2006;354:791–3.
- Saito YA, Locke GR 3rd, Weaver AL, Zinsmeister AR, Talley NJ. Diet and functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2743–8.
- Chrubasik S, Chrubasik C, Torda T, Madisch A. Efficacy and tolerability of potato juice in dyspeptic patients: a pilot study. *Phytomedicine* 2006;13:11–5.
- Pantaris V, Karamanolis DG. Different aspects in functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1782–91.
- Oikawa T, Ito G, Koyama H, Hanawa T. Prokinetic effect of a Kampo medicine, Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang), on patients with functional dyspepsia. *Phytomedicine* 2005;12:730–4.
- Drossman DA, RJ, Talley NJ, Thomson WG, Corazzini E, Whitehead WE. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. Boston: Little Brown and Company, 1994.
- Wicks D, Wright J, Rayment P, Spiller R. Impact of bitter taste on gastric motility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:961–5.
- Thijs JC, Kleibeuker JH. The management of uninvestigated dyspepsia in primary care. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:213–24.
- Schurman JV, Priesen CA, Danda CE, Andre L, Welcher E, Lavenberg T, et al. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:291–5.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45:II-37–42.
- Vakil N, van Zanten SV, Chang L, Toth G, Sherman J, Fraser M, et al. Comprehension and awareness of symptoms in women with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1147–55.
- Hansen AN, Bergheim R, Fagerun H, Lund H, Wiklund I, Moum B. Long-term management of patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease—a Norwegian randomised prospective study comparing the effects of esomeprazole and ranitidine treatment strategies on health-related quality of life in a general practitioners setting. *Int J Clin Pract* 2006;60:15–22.
- Van den Heuvel-Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Koes BW, Bouter LM, Knottnerus JA. Chronic non-specific abdominal complaints in general practice: a prospective study on management, patient health status and course of complaints. *BMC Fam Pract* 2006;7:12.
- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756–80.
- Zhao L, Gan AP. Clinical and psychological assessment on xirwei decoction for treating functional dyspepsia accompanied with depression and anxiety. *Am J Chin Med* 2005;33:249–57.
- Zhang WD, Wei BH, Chen ZS. [Schedule for diagnosis and treatment of functional indigestion syndrome with integrative Chinese and Western medicine]. *Zhongguo Zhong Xi Yi He He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi/Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine/Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Xue Hui, Zhongguo Zhong Yi Yan Jiu Yuan Zhu Ban.* 2005;25:559–61.
- Vasil'ev Iu V, Mafharova AA, Ivanova OB. [New alternative drug therapy for reducing symptoms associated with the functional gastric disorders]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2005;4:39–41.
- Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–37.
- Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of isopride in functional dyspepsia. *New Engl J Med* 2006;354:832–40.
- Otaka M, Jin M, Odashima M, Matsubashi T, Wada I, Horikawa Y, et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl 2):42–6.
- See www.romecriteria.org for a comparison between Rome II and Rome III criteria.
- In: Drossman D., Ed. *The Functional Gastrointestinal Disorders. Rome II and the Multinational Working Teams*. McLean: Degnon Associates, 2000.
- Tack J, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 2005;54:1370–6.
- Suzuki H, Mataka T, Sakai G, Ishii H, Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1652–60.
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566–76.
- Talley NJ. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1753–5.
- Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol* 2005;19:285–303.
- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell, 1994.
- Wald A. *Sequential Analysis*. New York: Wiley, 1947.
- Armitage P. *Sequential Medical Trials*. New York: Wiley, 1975. 42–8, 66, 157–8.
- Whitehead J. *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*. Horwood: Chichester, 1992.
- Moayyedi P, Duffer S, Braunholtz D, Mason S, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. The Leeds Dyspepsia Questionnaire—a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1257–62.
- Bertoni M, Olivieri F, manghetti M, Bocolini E, Bellomini MG, Blandizzi C, et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. *Pharmacol Res* 2002;46:525–31.
- Delgado-Aros S. [Gastric emptying and functional dyspepsia]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:34–9.

35. Camilleri M, Bharucha AE. Drawing a blank in functional dyspepsia? *Gastroenterology* 2006;130:593-6.
36. Camilleri M. Dyspepsia is distinguishable from heartburn. *Gut* 2006;55:746-7.
37. Vandenberghe J, Vos R, Perseens P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut* 2005;54:914-9.
38. Vakil N. Dyspepsia and GERD: breaking the rules. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1489-90.
39. Samelli G, Grasso R, Ierardi E, De Giorgi F, Savarese MF, Russo L, et al. Symptoms and pathophysiological correlations in patients with constipation and functional dyspepsia. *Digestion* 2005;71:225-30.
40. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006;130:296-303.
41. Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S211-6.
42. Tack J, Kindt S. Pathogenesis and therapy for idiopathic dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:437-44.
43. Waldum HL, Marussen TC, Brenna E. Nonulcer dyspepsia and proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2005;128:805.
44. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88.
45. Vakil N. Toward a simplified strategy for managing dyspepsia. *Postgrad Med* 2005;117:13-6.
46. Smith ML. Functional dyspepsia pathogenesis and therapeutic options-implications for management. *Dig Liver Dis* 2005;37:547-58.
47. Sanft T, Jones MP. Functional dyspepsia: subgroups, history and outcomes. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:225-34.
48. Ventura C. CAM and cell fate targeting: molecular and energetic insights into cell growth and differentiation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:277-83.

Received June 26, 2006; accepted October 30, 2006

Beneficial effect of sulphate-bicarbonate-calcium water on gallstone risk and weight control

Stefano Ginanni Corradini, Flaminia Ferri, Michela Mordenti, Luigi Iuliano, Maria Siciliano, Maria Antonella Burza, Bruno Sordi, Barbara Caciotti, Maria Pacini, Edoardo Poli, Adriano De Santis, Aldo Roda, Carolina Colliva, Patrizia Simoni, Adolfo Francesco Attili

Stefano Ginanni Corradini, Flaminia Ferri, Michela Mordenti, Maria Siciliano, Maria Antonella Burza, Edoardo Poli, Adriano De Santis, Adolfo Francesco Attili, Gastroenterology Division, Department of Clinical Medicine, Sapienza University of Rome, Viale dell' Università' 37, Rome 00185, Italy

Luigi Iuliano, Department of Medical Sciences and Biotechnology, Vascular Medicine and Atherothrombosis Laboratory, Sapienza University of Rome, Latina 04100, Italy

Bruno Sordi, Barbara Caciotti, Maria Pacini, Direzione Sanitaria Terme di Chianciano, Chianciano Terme Siena 53042, Italy

Aldo Roda, Carolina Colliva, Department of Pharmaceutical Science, Alma Mater-University of Bologna, Bologna 40126, Italy

Patrizia Simoni, Department of Clinical Medicine, Alma Mater-University of Bologna, Bologna 40138, Italy

Author contributions: Ginanni Corradini S, Attili AF and De Santis A designed research; Ginanni Corradini S, Ferri F, Mordenti M, Siciliano M, Burza MA, Sordi B, Caciotti B, Pacini M, Poli E and Iuliano L performed research; Roda A, Colliva C, Simoni P contributed analytic tools; Ginanni Corradini S, Ferri F, Mordenti M analyzed data and wrote the paper.

Supported by The Italian Thermal Scientific Research Foundation and the Italian Ministry of Instruction University and Research

Correspondence to: Stefano Ginanni Corradini, MD, PhD, Gastroenterology Division, Department of Clinical Medicine, Sapienza University of Rome, Viale dell' Università' 37, Rome 00185, Italy. stefano.corradini@uniroma1.it

Telephone: +39-6-49972086 Fax: +39-6-4453319

Received: June 24, 2011 Revised: September 9, 2011

Accepted: December 31, 2011

Published online: March 7, 2012

Abstract

AIM: To investigate the effect of drinking sulphate-bicarbonate-calcium thermal water (TW) on risk factors for atherosclerosis and cholesterol gallstone disease.

METHODS: Postmenopausal women with functional dyspepsia and/or constipation underwent a 12 d cycle of thermal ($n = 20$) or tap ($n = 20$) water controlled drinking. Gallbladder fasting volume at ultrasound, blood vitamin E, oxysterols (7- β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol), bile acid (BA), triglycerides, total/low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol were measured at baseline and at the end of the study. Food consumption, stool frequency and body weight were recorded daily.

RESULTS: Blood lipids, oxysterols and vitamin E were not affected by either thermal or tap water consumption. Fasting gallbladder volume was significantly ($P < 0.005$) smaller at the end of the study than at baseline in the TW (15.7 ± 1.1 mL *vs* 20.1 ± 1.7 mL) but not in the tap water group (19.0 ± 1.4 mL *vs* 19.4 ± 1.5 mL). Total serum BA concentration was significantly ($P < 0.05$) higher at the end of the study than at baseline in the TW (5.83 ± 1.24 μ mol *vs* 4.25 ± 1.00 μ mol) but not in the tap water group (3.41 ± 0.46 μ mol *vs* 2.91 ± 0.56 μ mol). The increased BA concentration after TW consumption was mainly accounted for by glycochenodeoxycholic acid. The number of pasta ($P < 0.001$), meat ($P < 0.001$) and vegetable ($P < 0.005$) portions consumed during the study and of bowel movements per day ($P < 0.05$) were significantly higher in the TW than in the tap water group. Body weight did not change at the end of the study as compared to baseline in both groups.

CONCLUSION: Sulphate-bicarbonate-calcium water consumption has a positive effect on lithogenic risk and intestinal transit and allows maintenance of a stable body weight despite a high food intake.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Thermal water; Gallstones; Oxidative stress; Body weight; Bile acid

Key words: Thermal water; Gallstones; Oxidative stress; Body weight; Bile acid

Peer reviewer: Vasilij I Reshetnyak, MD, PhD, Professor, Scientist Secretary of the Scientific Research Institute of General Reanimatology, 25-2, Petrovka str., 107031 Moscow, Russia

Ginanni Corradini S, Ferri F, Mordenti M, Iuliano L, Siciliano M, Burza MA, Sordi B, Caciotti B, Pacini M, Poli E, De Santis A, Roda A, Colliva C, Simoni P, Attili AF. **Beneficial effect of sulphate-bicarbonate-calcium water on gallstone risk and weight control.** *World J Gastroenterol* 2012; 18(9): 930-937 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i9/930.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.930>

INTRODUCTION

Atherosclerosis, coledithiasis and obesity are very frequent and interrelated diseases among postmenopausal women^[1-4].

High serum triglycerides and total/low-density lipoprotein (LDL) cholesterol are important risk factors for atherosclerosis, heart attack and stroke^[5]. Also oxidative stress, particularly the oxidation of LDL, plays a key role in atherogenesis due to the production of reactive oxygen species. New markers based on the detection of lipid peroxidation products by mass spectroscopy, such as oxysterols including 7- β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol, are specific, sensitive and reliable markers of systemic oxidative stress *in vivo*^[6-8]. In addition, oxysterol coupled to vitamin E measurement in plasma can be used for estimating systemic oxidant stress/antioxidant balance^[8].

Cholesterol gallstone disease is very common in postmenopausal women, with incidence ranging from 22% to 30% in Western countries, and this disorder is one of the most common and costly of all digestive diseases^[3]. Cholesterol gallstone pathogenesis is complex and multifactorial, involving genetic defects and environmental factors^[9-11]. Changes in bile acid (BA), cholesterol and triglyceride metabolism, gallbladder reduced function and prolonged colonic transit time are critical factors in the pathogenesis of gallstones^[12-15].

Obesity and overweight are risk factors for both atherosclerosis and gallstone disease^[16]. Some data suggest that body weight reduction can be achieved by acceleration of intestinal transit in humans and by BA feeding in animals^[17-21].

Thermal water (TW) consumption has been shown to ameliorate blood cholesterol patterns and systemic oxidative stress, and reduce oro-fecal transit time and gallbladder fasting volume^[22-26]. No data are available on the effect of TW on BA pool composition and plasma oxysterols.

In the present study, we investigated in postmenopausal women the effect of drinking sulphate-bicarbonate-calcium TW on blood cholesterol, triglycerides, oxysterols, vitamin E and BA, and on gallbladder fasting volume, intestinal transit rate and body weight.

MATERIALS AND METHODS

Patients

The study protocol was approved by the Ethics Commit-

tee of the University of Rome Sapienza and informed written consent was obtained from all patients.

Forty postmenopausal (at least 1 year) women with functional dyspepsia and/or constipation participated in this study. Patients were divided into 2 groups: (1) TW group were 20 patients enrolled by the medical staff of Chianciano thermal centre (Tuscany, Italy); (2) control (CTRL) group were 20 patients enrolled by the medical staff of the Gastroenterology Division of Department of Clinical Medicine at the Sapienza University (Rome, Italy). Diagnosis of functional dyspepsia and/or constipation was made based on the Roma III criteria^[27,28].

Exclusion criteria were a history of liver, pancreatic, gallbladder (including sonographic evidence of gallstones) or other gastrointestinal diseases, lipid disorders, diabetes, severe high blood pressure (diastolic > 110 mmHg, systolic > 180 mmHg), cancer, surgical resection, and thyroid, neurological, muscular, rheumatological and immunological diseases. Patients were also excluded if they were heavy drinkers, heavy smokers or habitual drinkers of more than 3 cups of espresso coffee every day. Individuals enrolled were not receiving estrogen replacement therapy or any medication known to affect lipid metabolism, and were not taking vitamin, mineral, or phytoestrogen supplements. Participants had not consumed diets intended to cause weight loss within 1 year of selection.

Between 8 and 9 a.m. on days 1 and 13 after an overnight fast and before drinking water, all enrolled patients underwent blood sampling and abdominal ultrasonography, and they had daily body weight measurements, according to international standards, using a digital scale that was calibrated, having a capacity of up to 150 kg^[29].

Patients in the TW group underwent a 12 d cycle of TW treatment by drinking 500 mL of "Acqua Santa of Chianciano Terme" sulphate-bicarbonate-calcium water, at a temperature of 33 °C, every day in the morning in the fasted state, over a 30 min period. The control group drank Rome tap water at a temperature of 10-12 °C using the same schedule. The chemical composition of the "Acqua Santa of Chianciano Terme" sulphate-bicarbonate-calcium water and of the Rome tap water is reported in Table 1. Each day of the study all patients filled a stool diary^[30] and a food and beverage frequency daily diary which asked for the number of portions consumed for the following items: Pasta, pizza, meat, fish, vegetables, bread, desserts, soft drinks, fruits, milk, dairy products, legumes and espresso coffee.

Gallbladder volume and blood analyses

Fasting gallbladder volume was calculated by using the ellipsoid formula on the average of 2 sonographical gallbladder measurements^[31].

Plasma and serum were stored at -80 °C. Plasma levels of α -tocopherol were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC), and 7- β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol were measured from the same sample by mass spectrometry using an isotope dilution method^[8]. Serum triglycerides, total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were measured by a colorimetric

Table 1 Chemical composition of the sulphate-bicarbonate-calcium thermal water and of the Rome tap water, as consumed by the thermal water and by the control group, respectively

	Thermal water (TW)	Tap water (CTRL)
pH	6.8	7.5
Fixed residue at 180 °C (mg/L)	3280	390
Sulphate (mg/L)	1840	15
Bicarbonate (mg/L)	730	-
Calcium (mg/L)	840	98
Magnesium (mg/L)	180	19
Sodium (mg/L)	41	5.5
Chloride (mg/L)	29.4	6.5
Potassium (mg/L)	7	3
Fluoride (mg/L)	2	0.2
Bromide (mg/L)	0.2	-
Carbon dioxide (cc/L)	537	-
Strontium (mg/L)	0.1	-
Iron (µg/L)	0.8	5
Manganese (µg/L)	-	0.3
Nitrate (mg/L)	-	3.8

TW: Thermal water; CTRL: Control.

Table 2 Demographics and symptoms of the thermal water and the control group (*n* = 20)

	TW	CTRL	<i>P</i> value
Age (yr)	64.0 ± 1.4	61.2 ± 1.8	NS
Weight (kg)	64.4 ± 2.3	61.1 ± 1.5	NS
Height (cm)	161 ± 0.01	160 ± 0.01	NS
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 0.9	24.0 ± 0.6	NS
Diagnosis <i>n</i> (%)			
Dyspepsia only	12 (60)	12 (60)	NS
Constipation only	6 (30)	5 (25)	NS
Constipation + dyspepsia	2 (10)	3 (15)	NS

BMI: Body mass index; TW: Thermal water; CTRL: Control; NS: Not significant.

method. LDL cholesterol was calculated according to the Friedewald Formula^[32].

BA standards were obtained from Sigma Aldrich (St. Louis, United States). Total serum BA concentration was determined enzymatically by the 3 α -hydroxysteroid-dehydrogenase assay (Stereognost 3a, Pho, Nycomed, AS, Torsoy, Norway). The qualitative and quantitative BA composition was assessed by an HPLC-electrospray-mass spectrometry method, as previously reported with a slight modification^[33]. Isolute C18 cartridges were obtained from International Sorbent Technology LTD (Hengoed, United Kingdom). The solid phase extraction cartridge was conditioned with 5 mL of methyl alcohol and 5 mL of water prior to the sample loading. Serum samples were diluted 1:6 (v/v) with 0.1 N solution of NaOH and heated to 64 °C for 30 min. Afterwards, the serum sample was loaded on the conditioned cartridge and then washed with 10 mL of water. The cartridge was then eluted with 5 mL of methyl alcohol. The eluate was dried under vacuum and then reconstituted with the mobile phase (70:30 v/v ammonium acetate buffer/acetonitrile) and injected into the HPLC-electrospray-mass spectrometry instru-

ment. The recovery of all BAs ranged from 80% to 96%. The chromatographic system consisted of a Waters Alliance 2695 HPLC system. The separation was obtained using a 150 mm × 2.00 mm, 4 µm Phenomenex Sinergy Hydro-RP C18 column with a mobile phase consisting of 15 mmol ammonium acetate buffer (pH 5)/acetonitrile. The mobile phase was delivered at a flow rate of 0.150 mL/min, with a total HPLC-electrospray-mass spectrometry run time of 30 min. Mass spectra were obtained with a Quattro LC mass spectrometer (Micromass, United Kingdom) equipped with electrospray source. All BA ions were monitored in a negative mode by the Multiple Reaction Monitoring mode. A seven point calibration curve, ranging from blank to 10 µmol was prepared by spiking BA-free serum with the analytes for serum analysis. Quantification of the analytes in the sample was performed on the peak area, by external calibration. The inter-assay precision and accuracy were determined by analyzing three calibration curves with quality control samples at one-concentration level (1 µmol) on 2 d. The value for the coefficient of variation (%) near the limit of detection was 1%-2%.

Statistical analysis

Analysis of data was carried out using the “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS version 17.0, Chicago, IL, United States). Data are reported as mean ± SE. Intergroup differences between categorical variables were estimated by the χ^2 test. The non-parametric Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normal distribution of the continuous variables data set. When the data set was normally distributed, the Student *t* test for coupled or uncoupled data was used as appropriate. When the data set was not normally distributed, the variables were analyzed by the Mann-Whitney *U*-test and by the Wilcoxon test as appropriate. A significant level of 0.05 (*P* < 0.05) was chosen to assess the statistical significance.

RESULTS

Patient characteristics at enrollment

No intergroup difference was found in terms of age, weight, height, body mass index (BMI) and diagnosis (Table 2). Eight patients in each group had constipation either alone or associated with dyspepsia.

Blood cholesterol, triglycerides, oxysterols and vitamin E

As shown in Table 3, we did not find any intergroup (TW vs CTRL) difference in serum levels of total, HDL and LDL cholesterol and triglycerides. Plasma 7- β -hydroxycholesterol, 7-ketocholesterol, α -tocopherol, γ -tocopherol and oxysterol to tocopherol ratio, both at baseline and at the end of the study, did not differ between the TW and the CTRL group. In addition, no change in blood lipids or oxidative stress was found at the end of treatment with respect to baseline when each group was considered separately.

Table 3 Serum lipids and plasma markers of oxidative stress in the thermal water and in the control groups

	TW		CTRL	
	Baseline	End	Baseline	End
Total cholesterol (mg/dL)	178.7 ± 5.8	182.4 ± 6.3	181.5 ± 7.6	177.4 ± 6.5
HDL cholesterol (mg/dL)	62.3 ± 4.7	63.7 ± 4.7	56.7 ± 5.0	59.4 ± 6.1
LDL cholesterol (mg/dL)	100.4 ± 8.0	101.9 ± 8.7	103.6 ± 8.5	93.9 ± 7.7
Triglycerides (mg/dL)	79.9 ± 7.5	84.0 ± 10.2	106.1 ± 11.4	120.7 ± 17.9
7β-HC (ng/mL)	51.4 ± 12.3	70.5 ± 15.1	57.0 ± 8.2	45.5 ± 8.9
7-KC (ng/mL)	93.7 ± 32.5	103.8 ± 29.1	38.6 ± 8.4	53.1 ± 25.9
7β-HC + 7-KC (ng/mL)	145.1 ± 44.7	174.3 ± 43.6	95.7 ± 16.2	98.6 ± 34.5
α-TCP (mg/dL)	1.46 ± 0.1	1.43 ± 0.1	1.40 ± 0.1	1.43 ± 0.1
γ-TCP (mg/dL)	0.74 ± 0.1	0.75 ± 0.1	0.67 ± 0.05	0.79 ± 0.1
α-TCP + γ-TCP (mg/dL)	2.20 ± 0.1	2.18 ± 0.1	2.07 ± 0.1	2.22 ± 0.1
7β-HC + 7-KC/α-TCP + γ-TCP	71.1 ± 22.6	65.7 ± 14.3	52.5 ± 9.2	54.1 ± 21.9

HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; 7β-HC: 7-beta-hydroxycholesterol; 7-KC: 7-ketocholesterol; α-TCP: Alpha-tocopherol; γ-TCP: Gamma-tocopherol; TW: Thermal water; CTRL: Control.

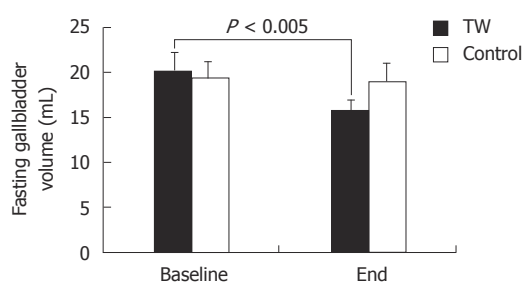


Figure 1 Fasting gallbladder volume at baseline and at the end of the study in the thermal water and in the control group. TW: Thermal water.

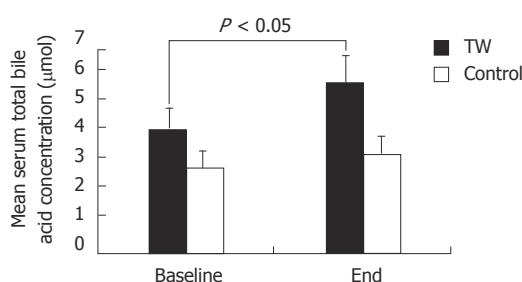


Figure 2 Mean serum total bile acid concentration at baseline and at the end of the study in the thermal water and in the control group. TW: Thermal water.

Gallbladder volume and serum bile acids

As shown in Figure 1, the mean fasting gallbladder volume did not differ between the TW and the CTRL group both at baseline and at the end of the study. Fasting gallbladder volume was significantly ($P < 0.005$) smaller at the end of the study than at baseline in the TW (15.7 ± 1.1 mL *vs* 20.1 ± 1.7 mL) but not in the CTRL group (19.0 ± 1.4 mL *vs* 19.4 ± 1.5 mL).

As shown in Figure 2, although there was a trend for higher baseline values in the TW than in the CTRL group, the mean serum total BA concentration did not significantly differ between the TW and the CTRL group both at baseline and at the end of the study. Serum total BA concentration was significantly ($P < 0.05$) higher at the end of the study than at baseline in the TW (5.83

± 1.24 μmol *vs* 4.25 ± 1.00 μmol) but not in the CTRL group (3.41 ± 0.46 μmol *vs* 2.91 ± 0.56 μmol).

With regard to the serum BA molecular species, as shown in Figure 3, no intergroup difference was found at baseline. At the end of the study however, the TW as compared to the CTRL group had significantly ($P < 0.05$) higher glycochenodeoxycholic acid (GCDCA) (1.41 ± 0.35 μmol *vs* 0.59 ± 0.07 μmol, respectively), taurocholic acid (TCA) (0.15 ± 0.04 μmol *vs* 0.05 ± 0.02 μmol, respectively) and glycocholic acid (GCA) (0.39 ± 0.10 μmol *vs* 0.14 ± 0.02 μmol, respectively). No other intergroup difference was found at the end of the study.

When the BA molecular species serum concentrations were compared separately in each study group at the end of the study with regard to baseline, in the TW group the mean GCDCA concentration at the end of the study was significantly higher ($P < 0.005$) than at baseline (1.41 ± 0.85 μmol *vs* 1.15 ± 0.35 μmol). On the contrary, in the CTRL group there was a trend ($P = 0.062$) for a lower GCDCA concentration at the end with respect to baseline (0.59 ± 0.07 μmol *vs* 0.75 ± 0.21 μmol). The mean free cholic acid (CA) concentration was significantly ($P < 0.01$) higher at the end of the study than at baseline in the CTRL (0.60 ± 0.14 μmol *vs* 0.27 ± 0.09 μmol) but not in the TW group (0.50 ± 0.12 μmol *vs* 0.42 ± 0.18 μmol). The mean free deoxycholic acid (DCA) concentration was significantly ($P < 0.05$) higher at the end of the study than at baseline in the CTRL (0.60 ± 0.16 μmol *vs* 0.45 ± 0.13 μmol) but not in the TW group (1.03 ± 0.44 μmol *vs* 0.67 ± 0.16 μmol). The other BA molecular species did not change at the end as compared to baseline when each group was considered separately. The sum of free chenodeoxycholic acid (CDCA), GCDCA and taurochenodeoxycholic acid was significantly ($P < 0.02$) higher at the end of the study than at baseline in the TW (2.75 ± 0.70 μmol *vs* 1.95 ± 0.58 μmol) but not in the CTRL group (1.46 ± 0.20 μmol *vs* 1.40 ± 0.35 μmol). The sum of CA, GCA and TCA was significantly ($P < 0.05$) higher at the end of the study than at baseline in the CTRL (0.80 ± 0.14 μmol *vs* 0.52 ± 0.11 μmol) but not in the TW group (1.04 ± 0.20 μmol *vs* 0.81 ± 0.27 μmol).

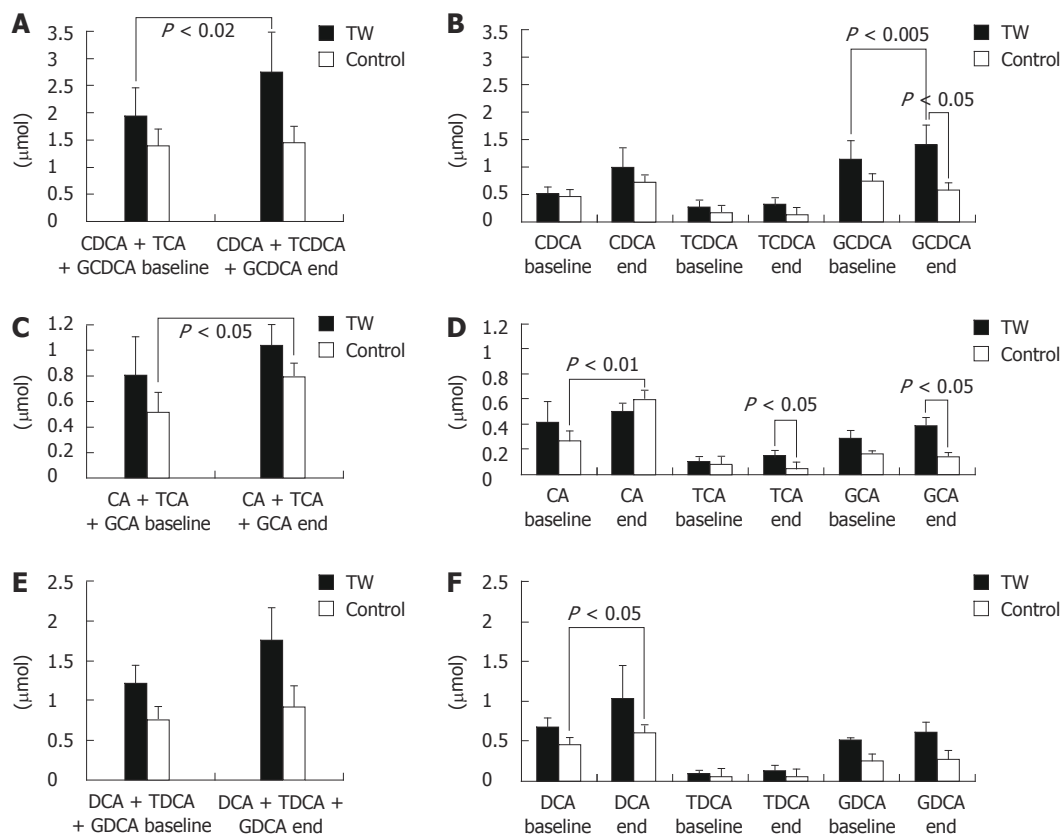


Figure 3 Mean serum bile acid molecular species concentration at baseline and at the end of the study in the thermal water and in the control group. A: Total chenodeoxycholic acid (CDCA); B: Free CDCA, glycochenodeoxycholic acid (GCDCA) and taurochenodeoxycholic acid (TCDCA); C: Total cholic acid (CA); D: Free CA, glycocholic acid (GCA) and taurocholic acid (TCA); E: Total deoxycholic acid (DCA); F: Free DCA, glycodeoxycholic acid (GDCA) and taurodeoxycholic acid (TDCA). TW: Thermal water.

Table 4 Number of food portions consumed by the thermal water and by the control group subjects during the study period			
	TW	Control	P value
Pasta	16.40 ± 1.22	8.80 ± 1.05	< 0.001
Bread	4.32 ± 1.40	8.90 ± 1.57	0.01
Pizza	0.58 ± 0.23	1.01 ± 0.31	NS
Sweets	9.57 ± 1.87	7.08 ± 1.02	NS
Soft drinks	4.82 ± 1.40	4.30 ± 1.59	NS
Fruits	17.60 ± 1.69	14.59 ± 2.24	NS
Meat	11.52 ± 1.00	5.90 ± 0.51	< 0.001
Fish	4.05 ± 0.75	3.20 ± 0.38	NS
Milk	6.00 ± 1.21	6.89 ± 0.87	NS
Dairy products	6.32 ± 1.23	4.04 ± 0.50	NS
Legumes	0.98 ± 0.36	0.84 ± 0.23	NS
Vegetables	22.80 ± 2.40	13.51 ± 1.08	0.002
Coffee	14.08 ± 2.31	13.32 ± 2.41	NS

TW: Thermal water.

Meal consumption, bowel movements and body weight

As shown in Table 4, the number of pasta ($P < 0.001$), meat ($P < 0.001$) and vegetable ($P < 0.005$) portions consumed during the study period was significantly higher by approximately two-fold in the TW than in the CTRL group, while bread consumption was significantly ($P < 0.05$) less frequent, being half the amount in the TW than in the CTRL group. No intergroup difference was found with regard to pizza, dessert, soft drink, fruit, fish, milk,

dairy product, legume and coffee espresso consumption.

During the study period, the TW group had a significantly ($P < 0.05$) higher number of bowel movements per day than the CTRL group (1.077 ± 0.057 vs 0.893 ± 0.055 , respectively). Body weight did not differ between the TW and the CTRL group both at baseline (64.4 ± 2.4 kg vs 61.1 ± 1.5 kg, respectively) and at the end of the study (64.3 ± 2.4 kg vs 61.3 ± 1.4 kg, respectively). In addition, no change in body weight was found at the end of the study with respect to baseline when each group was considered separately.

DISCUSSION

The main finding of the present study is that 12 d of sulphate-bicarbonate-calcium TW, but not tap water, administration to gallstone-free postmenopausal women with functional dyspepsia and/or constipation is associated with a reduction of fasting gallbladder volume and an increase in fasting serum BA concentration, especially GCDCA. The effects of sulphate-bicarbonate-calcium TW administration on fasting gallbladder volume and serum BA that we found can be considered protective from gallstone development. In fact, a relatively high fasting gallbladder volume, indicative of a gallbladder motility defect, has been shown to be associated with gallstones. Conversely, a beneficial effect of preserved gallbladder

motility on gallstone recurrence has been demonstrated after extracorporeal shock-wave lithotripsy^[14,34-36].

Since CDCA molar percent in serum has been shown to correlate with that in gallbladder bile, the increased concentration of serum GCDCA (the major form of CDCA in humans) that we found after sulphate-bicarbonate-calcium TW administration is likely to reflect bile enrichment with this BA^[37,38]. Although a direct measurement of the qualitative and quantitative BA composition in bile is the best predictor of gallstone risk, our findings in serum suggest that sulphate-bicarbonate-calcium TW administration can be considered protective from gallstone development. In fact, it has been shown that cholesterol gallstone patients have a lower CDCA and a higher DCA content in gallbladder bile than gallstone-free controls^[39]. In addition, pharmacological CDCA administration has been used as a litholytic/preventive treatment against gallstones and ameliorates cholesterol solubility in BA^[40].

The beneficial effect of sulphate-bicarbonate-calcium TW administration on gallbladder motility has been already demonstrated, but the underlying mechanisms are not clear^[41]. The effect of sulphate-bicarbonate-calcium TW consumption on the BA pool has never been shown previously and our present data do not allow the clarification of the mechanisms. In fact, limitations of the present study are the lack of measurements of intestinal transit time and of BA hepatic synthesis and fecal losses. However, as indirectly suggested by the higher frequency of bowel movements that we found in the TW than in the CTRL group, it can be hypothesized that TW consumption accelerates intestinal transit. This change in intestinal transit is in agreement with the increased fecal scour score described in pigs ingesting a high mineral sulphated water^[42] and should be secondary to an osmotic mechanism, although the warm temperature of the TW could also play a role^[41]. The acceleration of intestinal transit, as well as the improved gallbladder motility, are likely to increase the frequency of BA enterohepatic circulation and fecal losses with a secondary stimulation of primary BA (especially CDCA) hepatic synthesis. The increased frequency of BA enterohepatic circulation and the enrichment of the BA pool with CDCA could then further accelerate colonic transit. The latter hypothesis is in agreement with previously published data showing: (1) a positive correlation between the rate of BA synthesis and colonic transit (the higher the synthesis the faster colonic transit)^[43]; (2) a positive correlation between serum CDCA and intestinal transit (the higher the concentration the faster intestinal transit)^[14]; and (3) that CDCA administration accelerates colonic transit in healthy volunteers and in female patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome^[43,44]. The second finding of the present study is that body weight and blood total, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, oxysterols and vitamin E were not affected by 12 d of either sulphate-bicarbonate-calcium or tap water consumption. Interestingly, we found that the TW, as compared to the CTRL

group, showed a doubling of frequency of pasta, meat and vegetable consumption during the study period suggesting that drinking sulphate-bicarbonate-calcium TW allows maintenance of stable body weight and blood cardiovascular risk factors under conditions of overfeeding. Again, our present study does not allow clarification of the mechanisms for this unexpected finding. In fact, other than the lack of characterization of BA enterohepatic circulation, we did not assess gastric emptying and energy expenditure. However, the increased food intake in our TW group could be explained by an increased gastrointestinal emptying and more frequent BA enterohepatic circulation, with GCDCA enrichment. In agreement with this hypothesis, both the ingestion of a high mineral sulphated water in pigs^[42] and the administration of CDCA in humans have been shown to increase food consumption. Furthermore, the increased serum BA concentration that we found during sulphate-bicarbonate-calcium TW consumption could directly avert weight gain, despite increased food consumption. In fact, serum BAs have been recognized as important modulators of whole-body metabolism, by increasing energy expenditure in brown adipose tissue and in muscles, through promotion of intracellular thyroid hormone activation secondary to the activation of the TGR5-signaling pathway^[21].

In conclusion, sulphate-bicarbonate-calcium TW consumption in postmenopausal women with functional dyspepsia and/or constipation has a positive effect on the lithogenic risk and intestinal transit and allows maintenance of a stable body weight despite a high food intake. Further studies are needed to confirm these effects of TW in asymptomatic subjects and to prove its potential benefit in weight loss treatments.

COMMENTS

Background

Atherosclerosis, gallstones and obesity are very frequent and interrelated diseases, with a very high socioeconomic impact worldwide. High triglycerides, total/low-density lipoprotein cholesterol and increased oxidative stress in blood are important risk factors for atherosclerosis and cardiovascular diseases. In addition to cholesterol and triglyceride metabolism, bile acid (BA) metabolism, gallbladder motility and intestinal motility are critical factors in the pathogenesis of gallstones. Obesity and overweight are risk factors for both atherosclerosis and gallstone disease.

Research frontiers

Thermal water (TW), and especially sulphate-bicarbonate mineral waters, are used to treat several biliary and digestive tract diseases. In the present study, The authors investigated the effect of drinking sulphate-bicarbonate-calcium TW on risk factors for: (1) atherosclerosis (i.e., cholesterol, triglycerides and markers of oxidative stress in blood); (2) gallstones (i.e., BAs in blood, gallbladder and intestinal motility); and (3) diet and body weight.

Innovations and breakthroughs

TW drinking has been shown to ameliorate intestinal and gallbladder motility and blood cholesterol and oxidative stress markers. However, in previous studies oxidative stress was evaluated by using methods with poor physiological significance *in vivo*. No data are available on the effect of TW on BA metabolism and body weight. In the present study, for the first time we investigated the effect of drinking sulphate-bicarbonate-calcium TW on BA metabolism and body weight. In addition, the authors evaluated the effect of drinking sulphate-bicarbonate-calcium TW on oxidative stress by measuring sensitive and specific markers of enhanced oxidant stress *in vivo*, such as oxysterols, or antioxidant defense by measuring α -tocopherol.

Applications

The results suggest that sulphate-bicarbonate-calcium water consumption has a positive effect on the risk of gallstone development and allows maintenance of a stable atherosclerosis risk and body weight despite a high food intake. This study might be useful in preparation of preventive strategies for atherosclerosis and gallstones in overweight and obese subjects.

Terminology

Oxysterols are oxidation products of cholesterol, and among them 7- β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol are produced nonenzymatically via a free radical-mediated mechanism and, thus, are very good markers of oxidant stress *in vivo*. BAs are steroid acids found predominantly in the bile and, in lower concentrations, in serum of mammals. Besides their well-established roles in lipid absorption and homeostasis and cholesterol biliary solubilization, BAs also act as metabolically active signaling molecules.

Peer review

The study is of particular interest to those involved in practical medicine. The authors' data might be used for the prevention of atherosclerosis development and gallstone disease in postmenopausal women and probably for the treatment of these diseases.

REFERENCES

- Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998; **29**: 1116-1121
- Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, Capocaccia L, Menotti A, Okolicsanyi L, Ricci G, Lalloni L, Mariotti S, Sama C, Scafato E. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; **26**: 809-818
- Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr* 2006; **156**: 527-533
- Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; **10** Suppl 2: 97S-104S
- Schultheis AH. Hypercholesterolemia: prevention, detection and management. *Nurse Pract* 1990; **15**: 40-46, 51-55-56
- Brown AJ, Jessup W. Oxysterols and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; **142**: 1-28
- Björkhem I, Diczfalusy U. Oxysterols: friends, foes, or just fellow passengers? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 734-742
- Iuliano L, Micheletta F, Natoli S, Ginanni Corradini S, Iappelli M, Elisei W, Giovannelli L, Violi F, Diczfalusy U. Measurement of oxysterols and alpha-tocopherol in plasma and tissue samples as indices of oxidant stress status. *Anal Biochem* 2003; **312**: 217-223
- Khanuja B, Cheah YC, Hunt M, Nishina PM, Wang DQ, Chen HW, Billheimer JT, Carey MC, Paigen B. Lith1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 7729-7733
- Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1996; **26**: 343-352
- Marschall HU, Katsika D, Rudling M, Einarsson C. The genetic background of gallstone formation: an update. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **396**: 58-62
- Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010; **411**: 1625-1631
- Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. *Hepatology* 2011; **53**: 640-648
- Colecchia A, Mazzella G, Sandri L, Azzaroli F, Magliuolo M, Simoni P, Bacchi-Reggiani ML, Roda E, Festi D. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 5336-5343
- Fan Y, Wu SD, Fu BB. Effect of intestinal transit on the formation of cholesterol gallstones in hamsters. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; **6**: 513-515
- Bortnichak EA, Freeman DH, Ostfeld AM, Castelli WP, Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 19-30
- Miller LJ, Gorman CA, Go VL. Gut-thyroid interrelationships. *Gastroenterology* 1978; **75**: 901-91
- Holgate AM, Read NW. Relationship between small bowel transit time and absorption of a solid meal. Influence of metoclopramide, magnesium sulfate, and lactulose. *Dig Dis Sci* 1983; **28**: 812-819
- Read NW. Diarrhée motrice. *Clin Gastroenterol* 1986; **15**: 657-686
- Bortolotti M, Levorato M, Lugli A, Mazzer G. Effect of a balanced mixture of dietary fibers on gastric emptying, intestinal transit and body weight. *Ann Nutr Metab* 2008; **52**: 221-226
- Watanabe M, Houten SM, Mataka C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; **439**: 484-489
- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Oubiña P, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr* 2004; **134**: 1058-1063
- Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Mastroianni F, Torres F, Del Parigi A, Colacicco AM, Capurso C, Nicoletti G, Veneziani B, Cellamare S, Scalabrino A. Increased bile acid excretion and reduction of serum cholesterol after crenotherapy with salt-rich mineral water. *Aging (Milano)* 1999; **11**: 273-276
- Benedetti S, Benvenuti F, Nappi G, Fortunati NA, Marino L, Aureli T, De Luca S, Pagliarani S, Canestrari F. Antioxidative effects of sulfurous mineral water: protection against lipid and protein oxidation. *Eur J Clin Nutr* 2009; **63**: 106-112
- Costantino M, Giuberti G, Caraglia M, Lombardi A, Misso G, Abbruzzese A, Ciani F, Lampa E. Possible antioxidant role of SPA therapy with chlorine-sulphur-bicarbonate mineral water. *Amino Acids* 2009; **36**: 161-165
- Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG, Coccheri S, Di Iorio F, Nappi G. Evaluation of TW in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 2556-2562
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1466-1479
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1480-1491
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Stature, recumbent length, weight. In: Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1991: 3-8
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 920-924
- Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, Lawson TL, Kishk SM, Kern MK. Sonographic measurement of gallbladder volume. *AJR Am J Roentgenol* 1985; **145**: 1009-1011
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-502
- Roda A, Gioacchini AM, Cerrè C, Baraldini M. High-performance liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric analysis of bile acids in biological fluids. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; **665**: 281-294
- Pauletzki J, Althaus R, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence. *Gastroenterology* 1996; **111**: 765-771
- Portincasa P, van Erpecum KJ, van De Meeberg PC, Dallinga

- Thie GM, de Bruin TW, van Berge-Henegouwen GP. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology* 1996; **24**: 580-587
- 36 **Venneman NG**, vanBerge-Henegouwen GP, Portincasa P, Stolk MF, Vos A, Plaisier PW, van Erpecum KJ. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001; **35**: 10-16
- 37 **Whiting MJ**, Watts JM. Prediction of the bile acid composition of bile from serum bile acid analysis during gallstone dissolution therapy. *Gastroenterology* 1980; **78**: 220-225
- 38 **Han TQ**, Zhang SD, Tang WH, Jiang ZY. Bile acids in serum and bile of patients with cholesterol gallstone. *World J Gastroenterol* 1998; **4**: 82-84
- 39 **Hirota I**, Chijiwa K, Noshiro H, Nakayama F. Effect of chenodeoxycholate and ursodeoxycholate on nucleation time in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 1992; **102**: 1668-1674
- 40 **Tudyka J**, Kratzer W, Janowitz P, Mason R, Wechsler JG. Combined bile acid therapy is more effective on biliary lipids and dissolution rates than monotherapy after gallstone lithotripsy. *Am J Gastroenterol* 1995; **90**: 1942-1948
- 41 **Fraioli A**, Menunni G, Petracca L, Fontana M, Nocchi S, Grassi M. Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases. *Clin Ter* 2010; **161**: 163-168
- 42 **Maenz DD**, Patience JF, Wolynetz MS. The influence of the mineral level in drinking water and the thermal environment on the performance and intestinal fluid flux of newly-weaned pigs. *J Anim Sci* 1994; **72**: 300-308
- 43 **Rao AS**, Wong BS, Camilleri M, Odunsi-Shiyanbade ST, McKinzie S, Ryks M, Burton D, Carlson P, Lamsam J, Singh R, Zinsmeister AR. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1549-1558, 1558.e1
- 44 **Odunsi-Shiyanbade ST**, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, Lamsam J, Singh R, Zinsmeister AR. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**: 159-165

S- Editor Gou SX L- Editor Logan S E- Editor Xiong L