

# IBS e microbiota

## Cosa dice la letteratura scientifica

I PARTE



# Indice


Introduzione pag. 2

CAP 1 IBS: definizione e diagnosi pag. 4

CAP 2 Eubiosi e disbiosi pag. 9

CAP 3 Ruolo del microbiota intestinale nell'IBS pag. 12

CAP 4 IBS-C: dieta, prebiotici e probiotici pag. 15

Bibliografia pag. 21



*In collaborazione con* microbioma.it

*Editore* **Clorofilla srl - editoria scientifica**

*Direttore responsabile*
Massimo Barberi

*Art Director*
Stefania Maffoni

*Con la collaborazione di*
Rosanna Feroldi

*Redazione*
Lisa Trisciuoglio

*Direzione e redazione*
Clorofilla srl - editoria scientifica
Via Podgora 12A, 20122 Milano
Tel 02 39523784 - www.clorofillaweb.it
Iscrizione al ROC n. 25358



Copyright © 2020 - Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati.
Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.



*Immagini di copertina* di Adobe Stock:
Double Brain, Crystal light.



*Nota dell'Editore*
La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.
Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

**Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.**



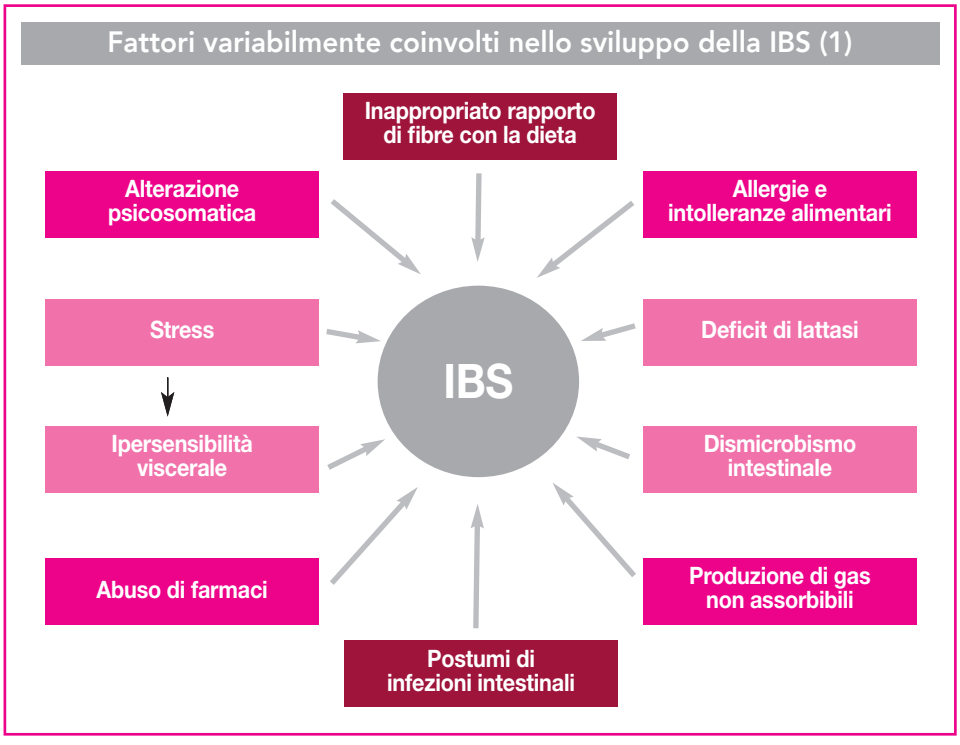
Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di

BIOCURE PiLeJe

# Introduzione

La sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome, IBS*) è una condizione gastrointestinale cronica complessa molto diffusa nella popolazione di ogni parte del mondo, che rende conto da sola di circa un terzo di tutte le richieste di consulto medico gastroenterologico (1,2).

La sua prevalenza globale calcolata sulla base dei dati epidemiologici pubblicati è dell'11,2%, ma con notevole variabilità tra i diversi Paesi (dal 2 al 32%; circa 7% in Italia), anche in funzione dei criteri diagnostici utilizzati (Criteri di Roma I, II o III) e delle caratteristiche demografiche della popolazione considerata. L'età d'esordio prevalente si colloca tra i 20 e i 30 anni, ma il disturbo può interessare sia gli adulti sia i bambini, presentandosi con una maggior frequenza tra le donne rispetto agli uomini (rapporto circa 2:1; 14% vs 8,9%), soprattutto in età fertile (2,3).







Benché di natura benigna, la IBS ha un impatto considerevole sia sulla spesa e sull'organizzazione sanitaria sia sulla qualità di vita di chi ne soffre, prima e dopo la diagnosi. Inoltre, ha significative ripercussioni sul piano socioeconomico generale, in considerazione della riduzione di produttività legata alle assenze dal lavoro a causa dei sintomi gastrointestinali sperimentati, periodicamente o in modo più persistente, dai molti pazienti giovani e professionalmente attivi con forme di IBS moderate-severe (2,3,4).

L'estrema variabilità dei quadri clinici con cui può manifestarsi e l'assenza di biomarcatori di malattia affidabili costringono spesso i pazienti con IBS a intraprendere un percorso diagnostico abbastanza frustrante e costoso (per il singolo e il sistema sanitario), costellato di innumerevoli visite mediche, indagini di laboratorio e strumentali, prima di riuscire a dare un nome ai fastidi di cui soffrono (4).

Anche dopo la diagnosi di IBS, l'assenza di trattamenti sicuramente risolutivi, ben codificati e appropriati in tutti i casi, impedisce di affrontare il disturbo in modo semplice e univoco, richiedendo una gestione personalizzata, integrata e periodicamente rimodulata, finalizzata a prevenire e a ridurre l'entità dei sintomi soggettivamente sperimentati dai pazienti in diversi periodi e circostanze di vita.

Alla luce delle evidenze emerse negli ultimi anni e di una più precisa definizione dei meccanismi alla base della IBS si è compreso che, per essere efficace, l'approccio al disturbo deve tener conto di tutti gli innumerevoli fattori patogenetici che contribuiscono a determinarlo. In questo contesto, è stata riconosciuta una particolare rilevanza agli aspetti legati alla dieta, all'equilibrio del microbiota intestinale e alle sue interazioni con l'ospite, nonché all'impiego di prodotti probiotici e prebiotici in grado di influenzare favorevolmente composizione e metabolismo della microflora endogena (1,3,5).

*Numerose ricerche hanno iniziato a dimostrare il ruolo importante del microbiota intestinale nell'IBS*

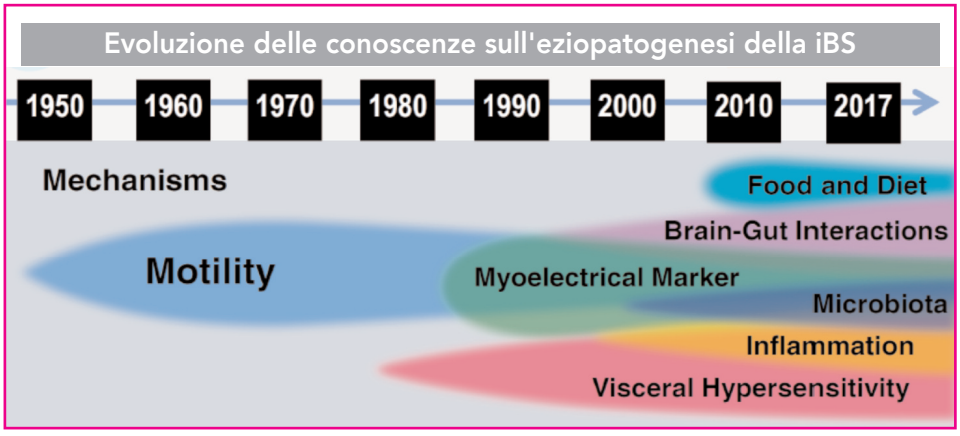
CAP 1

# IBS: definizione e diagnosi

La IBS rientra, insieme alla dispepsia, tra i quadri sintomatologici che per oltre due decenni sono stati indicati dai Criteri di Roma come "disturbi funzionali gastrointestinali" (*Functional Gastro-Intestinal disorders*, FGID), vale a dire condizioni caratterizzate da una molteplicità di manifestazioni non riconducibili ad alterazioni strutturali, sistemiche o metaboliche evidenziabili con le indagini diagnostiche disponibili (6).

In assenza di informazioni eziopatogenetiche precise e univoche, l'origine della IBS è stata a lungo attribuita prevalentemente a fattori di ordine psicosomatico (somatizzazione viscerale di stati emozionali ed eventi stressanti) e a un'alterazione della motilità gastrointestinale. Ciò ha indotto a trattare il disturbo con rimedi puramente sintomatici, in combinazione con terapie orientate a una migliore gestione dell'ansia e dello stress (1).

Negli ultimi anni, la situazione è radicalmente cambiata, a fronte dell'acquisita consapevolezza dell'origine organica complessa della IBS e degli altri FGID, basata sull'interazione di una molteplicità di fattori dietetici, gastrointestinali, neurormonali e immunitari. Nella più recente versione dei Criteri di Roma IV, questi quadri gastroenterici sono stati ridefiniti come "disordini dell'interazione intestino-cervello" (*Disorders of Gut-Brain Interaction*, DGBI) e, conseguentemente, anche l'approccio alla loro gestione è stato rivisto (6).







# I Criteri di Roma IV

Secondo i Criteri di Roma IV del 2016, i DGBI corrispondono a un gruppo di disturbi classificati sulla base di sintomi gastrointestinali caratteristici, correlati con qualsiasi combinazione di alterazioni della motilità, ipersensibilità viscerale, modificazioni della funzionalità della mucosa intestinale e dell'immunità locale gastroenterica, alterazioni del microbiota intestinale e/o del processamento e della risposta del sistema nervoso centrale agli stimoli viscerali (6).

Dal punto di vista clinico, la IBS consiste in una sindrome caratterizzata da dolore addominale ricorrente associato a modificazioni del transito intestinale e dell'aspetto delle feci, in eccesso (diarrea) o in difetto (stipsi) oppure a un'alternanza delle due forme. Il dolore addominale è correlato alla defecazione, potendo diminuire o aumentare a seconda dei casi e dei momenti, in modo variabile anche nello paziente (7,8).
Meteorismo, gonfiore e malessere addominali, benché spesso sperimentati dalle persone affette da IBS, non sono invece considerati come criteri diagnostici (7).

Secondo i Criteri di Roma IV, per poter emettere la diagnosi di IBS queste manifestazioni devono essere insorte da almeno sei mesi e devono essersi ripresentate, in media, almeno una volta alla settimana nei tre mesi precedenti la valutazione (7,8).
In nessun caso, i sintomi devono essere associati al riscontro di alterazioni organiche, sistemiche o metaboliche oggettivabili attraverso un set limitato di indagini e test diagnostici, né a segnali allarmanti, indicativi della possibile presenza di altre patologie (7,8).

Le valutazioni da effettuare per escludere altre condizioni organiche potenzialmente riferibili ai sintomi gastrointestinali rilevati (in particolare: malattie infiammatorie croniche intestinali - IBD, celiachia e altre intolleranze/allergie alimentari nel sottotipo con diarrea, IBS-D; disfunzioni del pavimento pelvico nel sottotipo con costipazione, IBS-C) devono essere contenute, soprattutto se le manifestazioni si mantengono stabili nel tempo, poiché una più estesa esecuzione di test non aumenta la sensibilità diagnostica, ma soltanto i costi e l'impegno per i pazienti e il sistema sanitario (8).

**Caratteristiche del dolore addominale nell'IBS (6)**

- Correlato alla defecazione (migliorato o peggiorato)
- Crampiforme, di intensità variabile e con esacerbazioni periodiche
- Variabile per localizzazione e severità
- Esacerbato da agenti stressanti e dai pasti

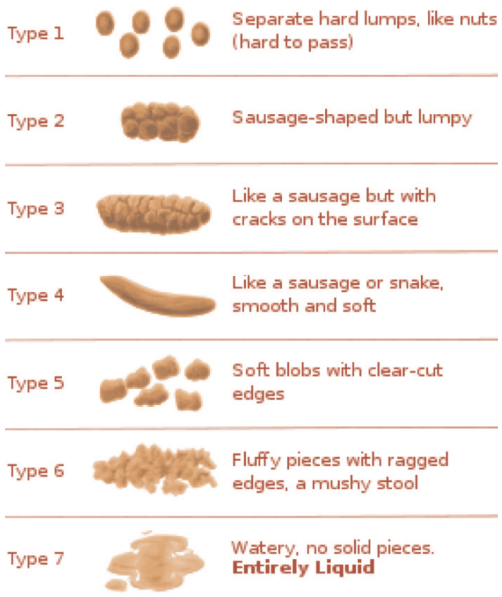
**Segnali d'allarme non attribuibili a IBS (8)**

- Paziente con più di 50 anni, mai sottoposto a screening del tumore del colon
- Cambiamento dell'alvo di recente insorgenza
- Evidenza di sanguinamento gastroenterico (melena, ematochezia)
- Dolore addominale o defecazione notturni
- Calo ponderale involontario
- Familiarità per tumore del colon o IBD
- Masse addominali palpabili o linfoadenopatia
- Anemia sideropenica
- Test positivo per sangue occulto fecale

# Sottotipi di IBS

Frequenza, severità e combinazione dei sintomi dell'IBS possono variare molto da persona a persona e anche nella stessa persona in periodi diversi, in funzione di innumerevoli variabili organiche, psichiche, dietetiche e ambientali, ma inducono quasi sempre i pazienti a modificare in una certa misura le loro abitudini quotidiane e determinano una significativa riduzione della qualità di vita (7). In funzione del tipo di alterazione del transito prevalentemente lamentata dal paziente, sono state individuate quattro tipologie di IBS:

**Classificazione del tipo di feci Bristol Stool Chart**




**1. IBS-C**, caratterizzata da stipsi prevalente (feci dure, Bristol tipo 1, in più del 25 % delle evacuazioni e feci non formate, Bristol tipo 6-7, in meno del 25% delle evacuazioni);

**2. IBS-D**, caratterizzata da diarrea prevalente (feci non formate, Bristol tipo 6-7, in più del 25% delle evacuazioni e feci dure, Bristol tipo 1, in meno del 25 % delle evacuazioni);

**3. IBS-M**, caratterizzata da un pattern di transito intestinale misto (feci dure, Bristol tipo 1, in più del 25 % delle evacuazioni e feci non formate, Bristol tipo 6-7, in più del 25% delle evacuazioni);

**4. IBS-U**, con pattern di transito intestinale non riconducibile a nessuno dei gruppi precedenti, in un paziente che comunque soddisfa i criteri diagnostici per l'IBS (6,7).





**Altri possibili sintomi dell'IBS (3)**

GASTROINTESTINALI
- Meteorismo, distensione addominale
- Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
- Disfagia
- Sazietà precoce
- Dispepsia intermittente
- Nausea

EXTRA-INTESTINALI
- Disfunzione sessuale
- Dismenorrea
- Dispareunia
- Incontinenza urinaria
- Fibromialgia
- Cefalea
- Disturbi del sonno (insonnia)

# Gli aspetti da considerare

L'analisi del profilo psicologico del paziente può aiutare a orientarsi verso la diagnosi di IBS, in quanto generalmente chi ne soffre presenta anche una qualche forma di disagio psichico (ansia, depressione, neuroticismo, disturbo somatoforme ecc.) o è predisposto a svilupparlo, oppure ha vissuto eventi traumatici in momenti precedenti della vita (in particolare, abusi fisici o psicologici nell'infanzia-adolescenza), o, comunque, fatica a gestire lo stress nel quotidiano (7).

Si ritiene che questa correlazione tra sistema nervoso centrale/psiche e intestino sia di tipo bidirezionale, offrendo una chiave non soltanto in senso diagnostico, ma anche in supporto al controllo delle manifestazioni gastrointestinali tipiche dei DGBI. D'altro canto, sarebbe riduttivo attribuire agli aspetti psicologici un'importanza prevalente, trascurando i meccanismi organici, ormai ben documentati, alla base della IBS (7,8).

*Il profilo psicologico del paziente con IBS è fondamentale nel percorso diagnostico e terapeutico*

Tra gli altri fattori eziopatogenetici coinvolti nell'insorgenza e nel peggioramento della IBS sono ritenuti particolarmente rilevanti e potenziali target di trattamento (7,8):

- l'aumento della permeabilità della barriera intestinale, con conseguente maggiore penetrazione di composti tossici o sensibilizzanti assunti con l'alimentazione o derivati dal metabolismo del microbiota intestinale;
- l'eccessiva sollecitazione del sistema immunitario locale a livello della sottomucosa intestinale e la successiva attivazione di vie neurali da cui dipende la regolazione della funzionalità gastroenterica (motoria e secretiva), nonché la sensibilità viscerale;
- la predisposizione genetica, basata su polimorfismi in geni coinvolti nell'attivazione immu-





nitaria, nella definizione delle caratteristiche della barriera intestinale e nell'interazione con il microbiota residente;

- fattori endocrini e neuroendocrini del tratto gastroenterico (in particolare, relativi all'alterato rilascio intestinale di serotonina, sia a digiuno sia in fase post-prandiale);
- l'abbondanza e la composizione del microbiota intestinale, che in chi soffre di IBS mostra caratteristiche distintive ritenute correlate alla sintomatologia lamentata dai pazienti (in particolare, l'aumento del rapporto tra Firmicutes/Bacteroides, la riduzione dei Bifidobacteria e una diminuita diversità di specie) (7,9).

Per definizione, il microbiota intestinale fisiologico è costituito dall'insieme dei batteri virus e funghi naturalmente residenti nel tratto enterico, in equilibrio tra loro e con l'organismo che li ospita, di cui contribuiscono a supportare la funzionalità e il benessere (stato di eubiosi). Ogni alterazione del microbiota (disbiosi) è ritenuta potenzialmente correlata a disfunzioni o stati patologici.



***Sebbene i concetti di eubiosi e disbiosi siano ancora complicati da definire, è molto probabile che un'alterazione del microbiota intestinale sia correlata alla patologia***

Il ruolo del microbiota, della risposta infiammatoria e immunitaria della mucosa intestinale nell'insorgenza e nella persistenza dei sintomi dell'IBS è avvalorato dal fatto che le gastroenteriti virali, batteriche o da protozoi, che destabilizzano fortemente la microflora endogena, costituiscono un importante fattore di rischio per lo sviluppo di una particolare forma di IBS, chiamata IBS post-infettiva (IBS-PI) (7,8).

In aggiunta, è stata osservata una correlazione tra disbiosi intestinali e livelli di espressione di diversi geni dell'ospite coinvolti nella risposta infiammatoria e nella permeabilità della barriera intestinale (integrità delle giunzioni strette che cementano le cellule della mucosa), nonché tra fattori dietetici in grado di determinare sensibilizzazioni (come glutine e lattosio) o di incidere su composizione e metabolismo del microbiota basale (carboidrati fermentabili FODMAPs) e sviluppo di IBS (7).



CAP 2

# Eubiosi e disbiosi

Man mano che si accumulano conoscenze sulle caratteristiche e le funzioni del microbiota intestinale e sulle ripercussioni, favorevoli o sfavorevoli, che può avere sulla salute e sul benessere dell'ospite, i concetti di "eubiosi" e "disbiosi" assumono una rilevanza sempre maggiore non soltanto in ambito nutrizionale e gastroenterologico, ma anche e in numerose altre aree cliniche.

Tuttavia, si tratta di concetti non definibili in senso assoluto, in quanto legati, oltre che alla qualità e all'abbondanza delle diverse specie microbiche ospitate nel tratto enterico, anche alla peculiare interazione mutualistica che si instaura tra il microbiota nel suo complesso e l'organismo che lo ospita (10).

In generale, si ritiene che sia presente una condizione di "eubiosi" quando questa interazione mutualistica è positiva e basata su uno stato di equilibrio sia tra i microrganismi che compongono la microflora intestinale sia tra questi stessi microrganismi e l'ospite. Anche nel medesimo individuo, inoltre, l'eubiosi non è una condizione statica e definita una volta per tutte, ma viene continuamente rimodulata in funzione di innumerevoli variabili interne ed esterne all'organismo (10).

Tra i fattori ambientali in grado di incidere maggiormente sulla composizione e l'equilibrio della microflora endogena, la dieta gioca un ruolo di primo piano, fin dalla formazione del microbiota basale subito dopo la nascita e, successivamente, durante tutto il corso della vita (10).

La dieta è anche il principale determinante della definizione dei cosiddetti "enterotipi", corrispondenti alle tre tipologie prevalenti di microbiota "basale" riscontrabili nella popolazione, caratterizzate da tratti condivisi, pur nel contesto di una composizione microbica unica per ciascun individuo. In particolare, è stato osservato che (10,11,12):

• un'alimentazione ricca di proteine, aminoacidi e grassi saturi si associa a un microbiota dominato dai *Bacteroides* (philum *Bacteroidetes*), corrispondente all'enterotipo 1;





• diete prevalentemente vegetariane o vegane, caratterizzate da un apporto basso (o nullo) di proteine/grassi animali e zuccheri semplici, ma ricche di alimenti origine vegetale, si associano alla prevalenza di batteri del genere *Prevotella* (philum *Bacteroidetes*), tipica dell'enterotipo 2;

• la dieta mediterranea e altri regimi meno definiti sono stati correlati all'abbondanza di *Ruminococcus* (*philum Firmicutes*), caratteristica dell'enterotipo 3.

Così come l'alimentazione sana può contribuire a mantenere lo stato di eubiosi, una dieta sbilanciata o cambiamenti drastici nelle abitudini alimentari possono favorire l'insorgenza di "disbiosi", condizioni corrispondenti ad alterazioni dell'abbondanza e della composizione del microbiota intestinale che vanno al di là della normale variabilità inter-giornaliera e che possono associarsi a sintomi gastroenterici conclamati (alterazioni dell'alvo, gonfiore e dolore addominale, meteorismo, flatulenza ecc.) oppure mantenersi a livello subclinico, determinando comunque modificazioni potenzialmente rilevanti dell'assorbimento dei nutrienti e della funzionalità intestinale generale, con possibili ripercussioni anche a livello sistemico e/o a carico di altri organi o apparati.



*La dieta è certamente il driver principale di modulazione del microbiota intestinale*

Oltre che dalla dieta, lo sviluppo di disbiosi è promosso da tutti quei fattori che possono in qualche modo influenzare il metabolismo e la proliferazione delle diverse specie microbiche residenti nell'intestino. I principali comprendono (10,13):

• presenza di patologie gastroenteriche (comprese la IBS, le IBD, la celiachia ecc.) o a carico di altri organi;
• numerose terapie farmacologiche assunte per bocca (antibiotici, antiacidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, antipsicotici, antidepressivi, terapie ormonali, metformina, statine ecc.);
• significativi cambiamenti dello stile di vita (attività fisica, alterazione del ritmo sonno-veglia ecc.);
• stress e disturbi neuropsichiatrici (ansia, depressione, psicosi, malattia di Parkinson e di Alzheimer ecc.);
• assunzione di sostanze lecite o d'abuso (fumo, alcol, oppiacei, stimolanti ecc.).

Con l'evoluzione delle tecniche di indagine e l'aumento delle conoscenze sulle funzioni del microbiota, il concetto di "disbiosi" si è modificato, passando dal semplice riscontro di cambiamenti di ricchezza, diversità e composizione delle popolazioni microbiche presenti nel lume intestinale (approccio tassonomico) a una più approfondita valutazione delle alterazioni della loro attività metabolica e della conseguente produzione di composti in grado di interagire con l'ospite e di modularne le funzioni fisiologiche, la risposta immunitaria/allergica, il metaboli-





smo, i meccanismi neuronali e l'equilibrio psicoemotivo (approccio metabolomico).
Sulla base delle informazioni disponibili, appare oggi evidente che prevenire le disbiosi e mantenere un microbiota "sano" e relativamente stabile è importante, non soltanto per assicurarsi il massimo benessere gastroenterico e contribuire a migliorare il trattamento di eventuali patologie e disturbi presenti a questo livello, ma anche per ottimizzare l'efficienza dell'organismo in senso più generale.

Le principali funzioni svolte dai microrganismi intestinali a favore dell'ospite e potenzialmente compromesse da stati di disbiosi, comprendono (11,12,14):

• ottimizzazione della funzionalità gastroenterica (digestione terminale di composti altrimenti indigeribili, promozione dell'assorbimento delle sostanze nutritive introdotte con la dieta ecc.);
• miglioramento dell'apporto nutrizionale, con produzione di vitamine (in particolare, la vitamina K e quelle del gruppo B) e di altri composti attivi di origine batterica;
• protezione da sostanze tossiche, grazie al miglioramento dell'integrità e delle funzioni della barriera intestinale e alla degradazione attiva di composti a rischio;
• modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria, attraverso la produzione di molecole che interagiscono con i meccanismi dell'immunità locale e la regolazione della permeabilità dell'epitelio/penetrazione di allergeni e composti esogeni;
• difesa dai patogeni intestinali introdotti con l'alimentazione, attraverso: rafforzamento della barriera intestinale; meccanismi di competizione per lo spazio, siti di adesione epiteliale e sostanze nutritive; modulazione del pH intestinale; produzione di composti battericidi (batteriocine) da parte del microbiota residente; attivazione dell'immunità locale dell'ospite ecc.;
• modulazione del metabolismo del glucosio e del colesterolo, attraverso: produzione di acidi grassi a catena corta (*Short Chain Fatty Acids*, SCFA), come acetato, propionato e butirrato, derivati dalla fermentazione dei carboidrati; coinvolgimento nel metabolismo degli acidi biliari;
• influenza sulla sensibilità e sulla motilità intestinali, attraverso: liberazione di sostanze batteriche o di prodotti terminali della fermentazione (in particolare, è stato osservato che SCFA e acidi biliari sono in grado di stimolare significative risposte motorie enteriche); produzione di fattori neuroendocrini intestinali (soprattutto, produzione di serotonina); (indirettamente) effetti di mediatori rilasciati dalla risposta immune intestinale, in seguito all'interazione con il microbiota.



CAP 3

# Ruolo del microbiota intestinale nell'IBS

Numerosi studi hanno ormai chiaramente evidenziato l'esistenza di peculiarità di composizione e abbondanza del microbiota intestinale dei pazienti affetti da IBS, nonché la frequente presenza di disbiosi, cui è stato attribuito un rilevante ruolo eziopatogenetico nel contesto di una sindrome che resta in tutti i casi di natura multifattoriale (3,15).

In particolare, è stato osservato che, rispetto ai controlli sani, i pazienti con IBS presentano una ridotta quota degli Archeobatteri produttori di metano, come per esempio *Methanobrevibacter smithii* (94% del totale dei metanobatteri di norma presenti nell'intestino), *M. stadtmanae* (23%), *Candidatus "Methanomethylophilus alvus"* e *Candidatus "Methanomassiliicoccus intestinalis"*. In aggiunta, è stato riportato che la produzione di metano è diminuita tra chi è interessato da IBS-D e aumentata in chi presenta IBS-C (3).

La capacità della microflora endogena di rimuovere l'eccesso di idrogeno e di produrre metano è stata associata a un ridotto tempo di transito intestinale e a effetti antinfiammatori a livello del colon. La diminuita abbondanza di batteri metanogeni nell'intestino di chi soffre di IBS comporterebbe, quindi, una minore capacità di eliminare l'idrogeno intestinale con conseguente maggiore propensione al gonfiore addominale e alla flatulenza (3,8).

Nei pazienti con IBS è stata riscontrata anche una diminuzione dell'abbondanza delle specie batteriche produttrici di butirrato, soprattutto nei soggetti interessati da IBS-D e IBS-M. Dal momento che questo SCFA esercita funzioni protettive sulla mucosa intestinale, supportandone l'integrità e la funzionalità e contrastandone l'infiammazione, la riduzione dei microrganismi che lo producono potrebbe giustificare una maggiore propensione alle alterazioni della permeabilità dell'epitelio intestinale, con conseguente aumento dell'infiammazione, della sollecitazione della risposta immu-

nitaria e della sensibilità viscerale (attivazione dei nocicettori e disregolazione del sistema nervoso enterico), a loro volta all'origine di difetti dell'assorbimento, dell'alterata motilità enterica e del dolore addominale tipici dell'IBS (3,9,15).

*In presenza di IBS è stata osservata una riduzione di batteri intestinali produttori di butirrato*

Altre alterazioni del microbiota frequentemente riscontrate nei pazienti con IBS rispetto ai controlli sani riguardano l'incremento dell'abbondanza dei *Proteobacteria* (compresi ceppi del phyla *Veillonella*) e dei *Firmicutes* (compresi alcuni ceppi di *Lactobacillus* e *Ruminococcus*), generalmente accompagnato dalla diminuzione della quantità di *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ed *Erysipelotrichaceae*.

Relativamente alle disbiosi, uno studio condotto su 236 pazienti con IBS e 135 con IBD di diversi Paesi (Svezia, Norvegia, Danimarca e Spagna), diagnosticati secondo i criteri di Roma II e III, ha segnalato che la frequenza di disequilibri della microflora tra i primi era del 73%, contro una media del 16% riscontrato tra la popolazione generale sana (16).

I batteri principalmente ritenuti responsabili delle disbiosi nei pazienti con IBS includono *Firmicutes* (come *Bacillus* e *Ruminococcus gnavus*), *Proteobacteria* (come *Shigella* ed *Escherichia spp.*) e *Actinobacteria*, mentre *Bacteroides stercoris* e *Bifidobacterium* possono contribuire alle disbiosi con differenze correlate alle abitudini dietetiche delle diverse aree (Nord Europa o area mediterranea). (3).

Da una metanalisi di 13 studi che hanno confrontato i microbioti intestinali di pazienti con IBS e controlli sani di Cina, Finlandia, Francia, India, Giappone, Paesi Bassi e Stati Uniti, sono, inoltre, emerse differenze di espressione per batteri dei generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e F*aecalibacterium prausnitzii*. Al contrario, non è stata rilevata una prevalenza di disbiosi sostenute da batteri del gruppo *Bacteroides-Prevotella*, *Escherichia coli*, *Clostridum coccoides* o da altri generi o specie (17).

Ulteriori analisi hanno evidenziato che i pazienti che presentavano IBS-D erano caratterizzati da una significativa diminuzione dei *Lactobacillus* e dei *Bifidobacterium* intestinali rispetto ai controlli sani. Altri studi hanno, invece, segnalato nei pazienti con IBS un incremento di *Pseudomonas aeruginos*a, *Entrobacteriaceae* (come *Ruminococcus spp.*, *Lactobacilli spp.*, and *Clostridium spp*) (3).

Il ruolo delle disbiosi nell'eziopatogenesi dell'IBS è avvalorato dal riscontro di IBS-post infettiva (IBS-PI) nel 10-20% dei soggetti che sperimentano gastroenteriti sostenute da batteri, virus e parassiti intestinali come il protozoo flagellato *Giardia duodenalis*. In caso di infezioni intestinali da *Clostridium difficile*, l'IBS-PI si può sviluppare anche nel 25% dei casi, alcuni mesi dopo la guarigione (3).





A riguardo, è stato osservato che i soggetti infettati da *G. duodenalis* presentano un biofilm batterico ridotto e destabilizzato sulla mucosa intestinale e che ciò promuove l'infiammazione enterica, non soltanto durante la fase acuta, ma anche in modo cronico. Dopo infezioni da *C. difficile* e altri batteri l'aumentato stato infiammatorio intestinale è stato oggettivato dall'incremento di proteina C reattiva (PCR) e citochine infiammatorie come IL-6 e IL-8, nonché dall'inibizione selettiva dei mastociti in presenza di lipopolissacaridi microbici (LPS) (3).

Dopo infezioni intestinali da *Streptococcus spp*., invece, sono stati evidenziati aumentati livelli di IL-6 e una maggiore abbondanza di batteri in grado di degradare la mucina, come *Ruminococcus spp*. In aggiunta, in alcuni pazienti con IBS-PI è stata osservata un'aumentata espressione nella mucosa intestinale di recettori TLR-4 (*Toll-like receptor*) che riconoscono gli LPS batterici e di recettori TLR-5 che riconoscono la flagellina batterica, nonché un aumento nel sangue degli anticorpi anti-flagellina (3,18).

Ulteriori prove a supporto del ruolo chiave del microbiota intestinale e delle sue alterazioni nell'insorgenza della IBS viene dal riscontro di un aumentato rischio di IBS dopo una terapia antibiotica per bocca (19) e dall'evidenza clinica di un generale miglioramento dei sintomi gastrointestinali e del transito nei pazienti con IBS che assumono probiotici (15).

Alterazioni del microbiota intestinale potrebbero partecipare all'insorgenza e al peggioramento della sintomatologia della IBS anche a causa del ruolo della flora endogena nel metabolismo degli acidi biliari, indispensabili per la digestione e l'assorbimento dei grassi alimentari e delle vitamine liposolubili e implicati in diversi meccanismi fisiologici rilevanti nei DGBI (motilità e secrezioni intestinali, permeabilità della mucosa, sensibilità viscerale ecc.), nonché in grado di influenzare diverse vie metaboliche (20).

Gli acidi biliari hanno anche effetti antibatterici e immunostimolanti e giocano un ruolo rilevante nella prevenzione della sovracrescita batterica nell'intestino tenue (SIBO, *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*): una particolare forma di disbiosi caratterizzata dall'eccessiva proliferazione nell'ileo e nel digiuno di batteri di norma residenti in altre parti del tratto enterico. La SIBO si associa a sintomi come gonfiore addominale, meteorismo, alterato assorbimento e diarrea ed è stata riscontrata nei pazienti con IBS-D, soprattutto in quelli con malassorbimento degli acidi biliari. In aggiunta, è stato osservato che l'eccesso di acidi biliari nel colon ne aumenta la motilità, con ripercussioni anche a livello rettale (20).

Di converso, un alterato metabolismo degli acidi biliari legato a particolari composizioni del microbiota del colon può essere implicato nell'eziopatogenesi e nella sintomatologia della IBS-C, dal momento che ridotti livelli di acidi biliari in questo tratto dell'intestino sono apparsi associati a stipsi e aumento del tempo di transito. Questo esito potrebbe dipendere dalla solfatazione degli acidi biliari da parte del microbiota (20).



CAP 4

# IBS-C: dieta, prebiotici e probiotici

In base ai criteri di Roma IV, la IBS-C è caratterizzata da una condizione di stipsi prevalente, valutata con scala Bristol (feci dure, tipo 1, in più del 25 % delle evacuazioni), che può durare per periodi di tempo variabili da giorni a mesi, intervallati da fasi in cui sono presenti diarrea e feci non formate (anch'essa definita con scala Bristol tipo 6-7, in meno del 25% delle evacuazioni) oppure alvo regolare. Spesso, dopo la defecazione è presente sensazione di evacuazione incompleta, probabilmente legata a una iperstimolazione della sensibilità viscerale. (6,7).

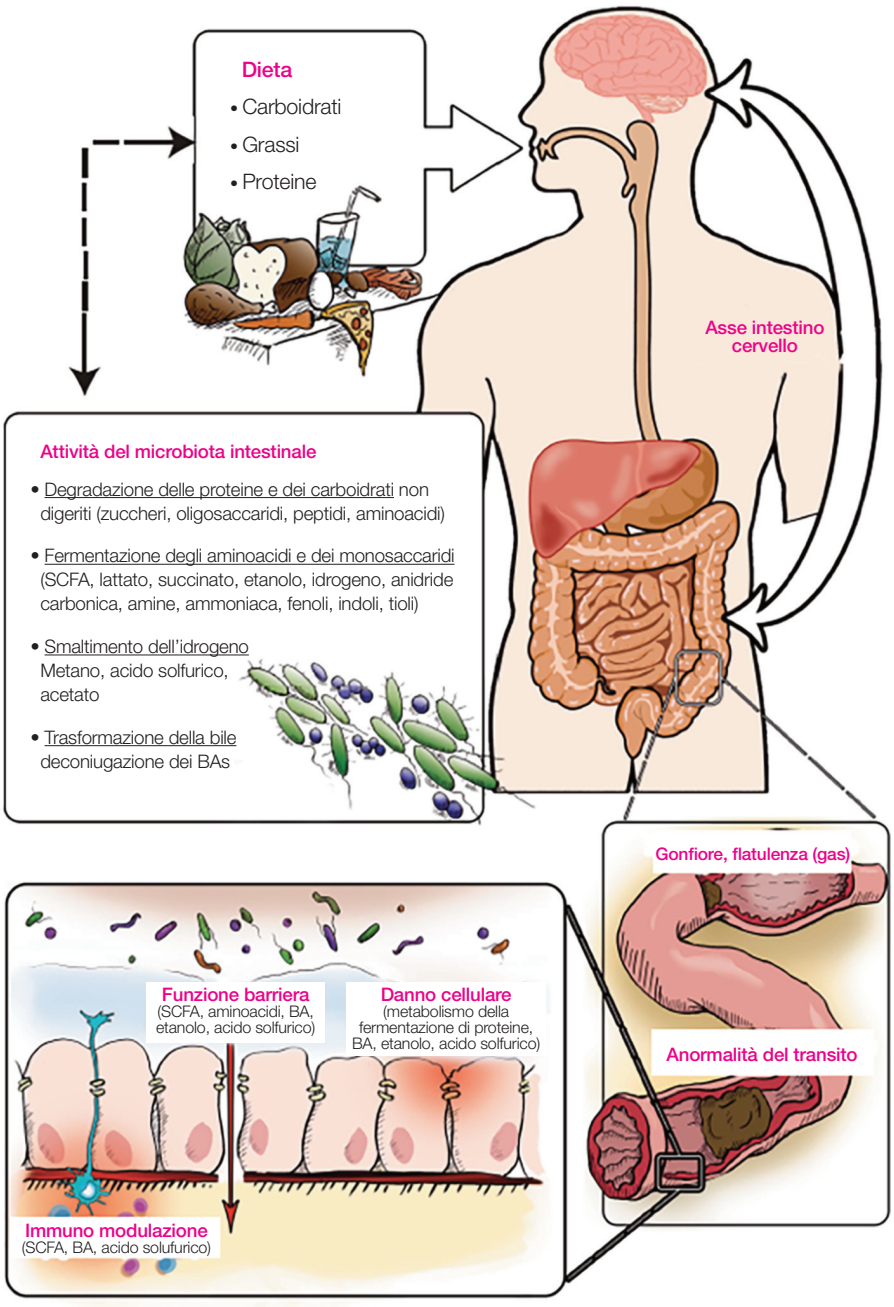
## La dieta come "cura"

La dieta è da tempo riconosciuta come un fattore precipitante primario nei pazienti affetti da IBS e altri disturbi gastroenterici funzionali, in considerazione del riscontro di risposte elettrofisiologiche, motorie e infiammatorie abnormi in seguito all'introduzione di cibo in generale e di specifici alimenti in particolare, riconducibili a seconda dei casi alla presenza di allergie o intolleranze alimentari, ipersensibilità/intolleranza al glutine, disbiosi o SIBO promosse da regimi dietetici sbilanciati (9,20).

Ciò ha portato a sperimentare diversi approcci di "terapia nutrizionale" potenzialmente utili per prevenire l'insorgenza e ridurre l'entità dei sintomi dell'IBS. Il razionale su cui si basano questi interventi dietetici è orientato a rimuovere i fattori sfavorevoli, ottimizzare la reattività immunitaria e infiammatoria della mucosa intestinale e migliorare la composizione e la funzionalità del microbiota (soprattutto, sul fronte della modulazione dell'assorbimento, del metabolismo degli acidi biliari della fermentazione e della produzione di gas intestinali) (5,9,20).

Nel corso degli anni, sono stati testati gli effetti di diete che prevedono (3,5,8,9,20):

## Microbiota intestinale e dieta nella IBS (9 modificata)







• **eliminazione di singoli alimenti** verso i quali il paziente con IBS mostra una particolare sensibilità, per ridurre il rischio di sollecitare eccessivamente il sistema immunitario enterico associato alla mucosa; in un trial randomizzato controllato, condotto su pazienti con valori di IgG specifiche nel sangue aumentati di 3 volte, l'approccio di eliminazione selettiva si è dimostrato efficace nel migliorare i sintomi di IBS nell'arco di 12 settimane;

• **dieta gluten-free**, basata sull'evidenza che molti pazienti con IBS sperimentano dolore addominale e altri sintomi gastroenterici dopo aver assunto glutine, pur in assenza di evidenze istologiche e sierologiche di celiachia; questa condizione, indicata come "sensibilità al glutine non-celiaca", potrebbe essere dovuta all'alterazione della permeabilità intestinale e alla stimolazione del sistema nervoso autonomo enterico da parte del glutine; diete gluten-free, tuttavia, non si sono chiaramente dimostrate in grado di migliorare i sintomi dell'IBS rispetto a diete con basso tenore di carboidrati fermentabili FODMAPs e ciò ha indotto a ritenere che i parziali benefici sui sintomi della IBS siano da attribuire più al contenimento dell'apporto di fruttani (carboidrati composti da fruttosio contenuti nel grano) che all'assenza di glutine;

• **aumento dell'apporto di fibre alimentari**, al fine di normalizzare il transito e contrastare la stipsi dell'IBS-C; gli studi hanno indicato che l'assunzione di una fibra solubile come lo Psyllium per 12 settimane ha una certa efficacia, probabilmente dovuta alla combinazione di effetto-massa e promozione della sintesi di SCFA con effetto antinfiammatorio sulla mucosa (in particolare, butirrato), da parte del microbiota intestinale; al contrario, fibre insolubili come la crusca non hanno determinato miglioramenti apprezzabili contro la costipazione associata alla IBS, diversamente da quanto riscontrato contro la stipsi di altra natura (nella quale i due tipi di fibre, solubili e insolubili, portavano a esiti sovrapponibili);

• **riduzione dei FODMAPs** (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono- saccharides And Polyols*), piccoli carboidrati fermentabili la cui assunzione è risultata associata a un aumento del gonfiore e delle turbolenze intestinali, del dolore addominale e di altri sintomi gastroenterici in circa il 70% dei pazienti con IBS; si ritiene che gli effetti intestinali sfavorevoli dei FODMAPs siano legati al fatto che la loro fermentazione enterica determina il rilascio di metano (CH4), idrogeno (H2) e acidi grassi a catena corta SCFA; inoltre, i FODMAPs trattengono acqua nell'intestino, causando un'eccessiva distensione addominale e l'iper-sollecitazione della sensibilità viscerale; in alcuni dei trials condotti finora, le diete a basso contenuto di FODMAPs sono risultate associate a un miglioramento dei sintomi dell'IBS (con maggiori benefici nei sottogruppi di pazienti con IBS-D) e a una riduzione dell'abbondanza del microbiota; tuttavia, non è chiaro se gli effetti a questo secondo livello si mantengano a lungo termine, né se i generali benefici siano effettivamente superiori a quelli di una dieta sana e bilanciata senza restrizione dei FODMAPs.





# Probiotici e prebiotici

Un intervento "nutrizionale" più mirato per la gestione della IBS è rappresentato dai prodotti probiotici, ossia formulazioni contenenti microrganismi sicuramente non patogeni per l'uomo che, se assunti in quantità adeguata (≥ 109 microrganismi per dose giornaliera, per almeno uno dei ceppi contenuti), sono in grado di arrivare vivi e vitali nell'intestino e di colonizzarlo almeno temporaneamente, influenzando positivamente sull'equilibrio del microbiota endogeno e il benessere dell'ospite (21,22).

L'esatto meccanismo con il quale i probiotici assunti per periodi di tempo variabili da qualche settimana a qualche mese possono determinare effetti intestinali favorevoli e un miglioramento della sintomatologia nei pazienti affetti da IBS non sono ancora stati chiariti con precisione (3).

Con ogni probabilità, la loro azione si esplica a molteplici livelli (ottimizzazione della permeabilità e protezione della barriera intestinale, riduzione dell'infiammazione della mucosa, controllo della proliferazione di specie batteriche dannose ecc.) e, almeno in parte, in modo ceppo-specifico, vale a dire strettamente legato alle caratteristiche metaboliche e funzionali del particolare microrganismo o mix di microrganismi contenuti nella formulazione (22).

Nel caso dell'IBS-C, caratterizzata da costipazione prevalente, e dell'IBS-M, caratterizzata dall'alternanza di stipsi e diarrea, numerosi studi hanno evidenziato l'utilità clinica di formulazioni probiotiche multi-ceppo contenenti lattobacilli e bifidobatteri nel migliorare il transito intestinale e, soprattutto, nell'attenuare il dolore addominale e il gonfiore (3,23).

In particolare, questi effetti sono stati verificati in trial randomizzato controllato condotto su 100 pazienti con IBS trattati per 4 settimane con una formulazione probiotica contenente 4 diversi ceppi di lattobacilli (1x109 per dose giornaliera) oppure un preparato placebo inerte. Al termine del ciclo di assunzione, il gruppo che aveva ricevuto il probiotico andava incontro a una significativa riduzione del dolore addominale rispetto ai soggetti del gruppo di controllo e questo beneficio era accompagnato anche da un aumento della frequenza delle evacuazioni nei periodi di costipazione sia in pazienti con stipsi prevalente (IBS-C) sia in quelli con alterazioni del transito miste (IBS-M) (24).

Risultati favorevoli contro la costipazione associata alla IBS sono stati ottenuti anche con preparati simbiotici, contenenti sia batteri probiotici sia substrati prebiotici, ossia fibre o carboidrati di origine vegetale che vengono fermentate da batteri del microbiota endogeno o dai probiotici contestualmente assunti, promuovendone il metabolismo e la proliferazione e supportando effetti favorevoli per l'ospite. I principali prebiotici in commercio comprendono i frutto-oligosaccaridi (FOS), i galatto-oligosaccaridi,.l'inulina, il lattulosio (3,22,25).





Molti ceppi di lattobacilli e bifidobatteri sono in grado di fermentare i FOS, producendo SCFA, dotati di effetti antinfiammatori e protettivi della mucosa intestinale, nonché in grado di determinare ulteriori azioni favorevoli grazie alla modulazione del metabolismo degli acidi biliari (3,20).

L'assunzione di probiotici e/o prebiotici è sicura e generalmente ben tollerata e può essere proposta in tutti i casi in cui siano presenti sintomi di IBS o correlabili a disbiosi intestinali di qualunque origine (anche post-infettiva). Il riscontro di benefici a livello enterico nei pazienti con IBS può, tuttavia, essere variabile in considerazione dell'unicità della composizione del microbiota basale individuale, delle sue interazioni dinamiche con l'ospite e del diverso contributo degli innumerevoli fattori patogenetici nello sviluppo e nella persistenza della IBS nel singolo paziente (3,25).

*Sebbene non esistano indicazioni terapeutiche, diversi probiotici hanno dimostrato in studi clinici di poter agire sui sintomi dell'IBS*

In caso di esito insoddisfacente dopo assunzione di un primo prodotto probiotico o simbiotico, quindi, è opportuno tentare con una formulazione alternativa, contenente microrganismi differenti, prima di abbandonare completamente questa strategia di controllo della IBS.

L'efficacia di prodotti simbiotici sui sintomi dell'IBS è stata verificata in uno studio condotto su 56 pazienti adulti randomizzati all'assunzione di una formulazione contenente Bacillus coagulans (15 x 107 spore, tre volte al giorno) come probiotico e FOS (3 x 100 mg/die) come prebiotici, oppure placebo per 12 settimane. Al termine del trattamento, chi aveva assunto il prodotto simbiotico beneficiava di una significativa riduzione del dolore addominale, della frequenza della costipazione e degli episodi di diarrea rispetto a chi aveva assunto il placebo. Gli effetti sulla riduzione del dolore addominale e il miglioramento del transito persistevano anche dopo 9 mesi di follow-up (26).

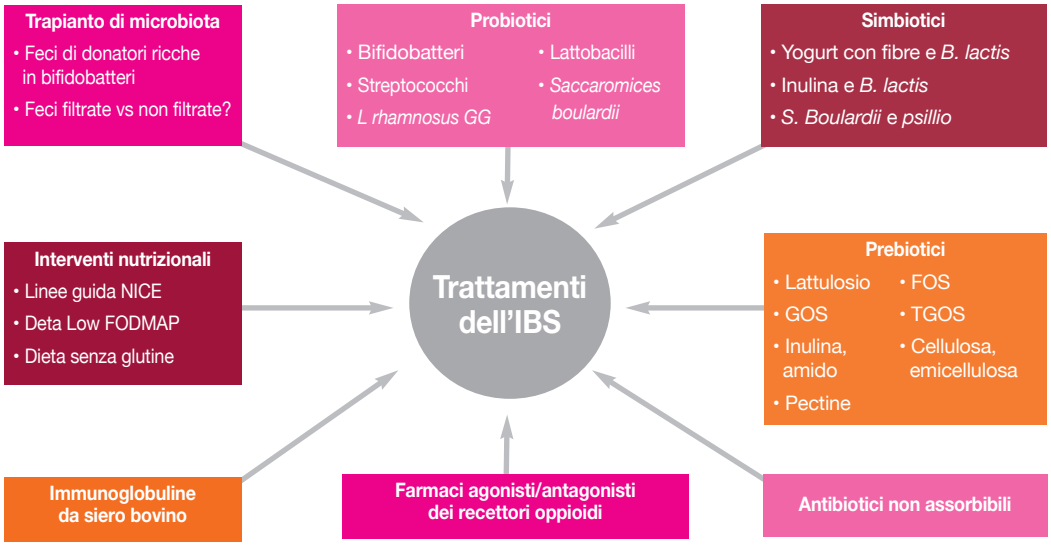
Ulteriori prove a favore dell'utilità dei simbiotici per i pazienti con IBS sono state fornite da uno studio multicentrico italiano che ha testato gli effetti di un preparato contenente una miscela di lattobacilli e bifidobatteri, fibre prebiotiche (glucomannano e inulina) e triptofano, rispetto al placebo (1).

Nella prima fase dello studio, della durata di 4 settimane, la maggioranza dei pazienti con IBS da lieve a grave che avevano assunto quotidianamente la formulazione simbiotica ha ottenuto risposte buone od ottime, soprattutto in termini di riduzione del dolore e della distensione addominale, miglioramento dell'alvo e attenuazione della mucorrea (1).

Nella seconda fase dello studio, 104 pazienti adulti con IBS sono stati trattati con il preparato simbiotico oppure placebo per 16 settimane e valutati dopo 8 (T1) e 16 settimane (T2) di assunzione, quindi, dopo ulteriori 8 settimane dalla sospensione del trattamento (T3). Anche in questo caso, gli esiti buoni e ottimi riscontrati nella maggioranza dei pazienti ai tempi T2 e T3 hanno deposto a favore dell'efficacia del mix di probiotici, prebiotici e triptofano nell'attenuare la sintomatologia della IBS (1).

Tra gli altri studi che hanno fornito indicazioni a favore dell'impiego di formulazioni combinate di probiotici e prebiotici nella IBS-C, è interessante anche un trial multicentrico coordinato dall'Università di Bologna, condotto su 636 pazienti con costipazione prevalente, trattati con un prodotto simbiotico a base di un bifidobatterio e un FOS al dosaggio di 3 g/die. Dopo almeno 36 giorni di assunzione regolare, i pazienti con IBS-C hanno beneficiato di una significativa riduzione del gonfiore e dolore addominale e di un apprezzabile aumento della frequenza delle evacuazioni (da circa 3 a 4 o più alla settimana) (27).

**Sintesi dei trattamenti disponibili per la IBS (3 modificata)**



# Bibliografia


1. Assisi RF et al. Efficacia dell'azione serotoninergica simbiotica nel trattamento dell'IBS. Il Gastroenterologo 2004;1:7-24

2. Lovell R Met al. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. Clin Gastro Hep 2012;10:712-721

3. Chong PP et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Front Microbiol 2019;10:1136

4. Maxion-Bergemann S et al. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. Pharmacoeconomics 2006;24:21-37

5. Camilleri M et al. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. Mayo Clin Proc 2018; 93(12):1858-1872

6. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017;23(2):151-163

7. Stanghellini V. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Beyond Rome IV. Dig Dis 2017;35:14-17

8. Ford AC et al. Irritable Bowel Syndrome. NEJM 2017;376:2566-2578

9. Rajilic-Stojanović M et al. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? Am J Gastroenterol 2015;110:278-287

10. Di Pierro F. Argomenti di Terapia Batterica (II Edizione). CEC Editore, Milano - 2019

11. Iebba V et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. New Microbiologica 2016;39:1-12

12. Capurso L. Il Microbiota intestinale. Recenti Prog Med 2016;107:257-266

13. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. mBio 2017;8:e01492-17

14. Nebot-Vivinus M Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. World J Gastroenterol 2014;20(22):6832-6843

15. Simren M, Barbara G. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut 2013;62:159-176

16. Casén C et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:71-83

17. Liu HN et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2017;49:331-337

18. Barbara G et al. The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2011;17(4):349-359

19. Villarreal AA et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. WMJ 2012;111:17-20

20. Barbara G et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2016;150:1305-18

21. Hungin APS et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:864-86

22. Ministero della Salute. Linee Guida Probiotici e Prebiotici, 2005. Revisione Marzo 2018

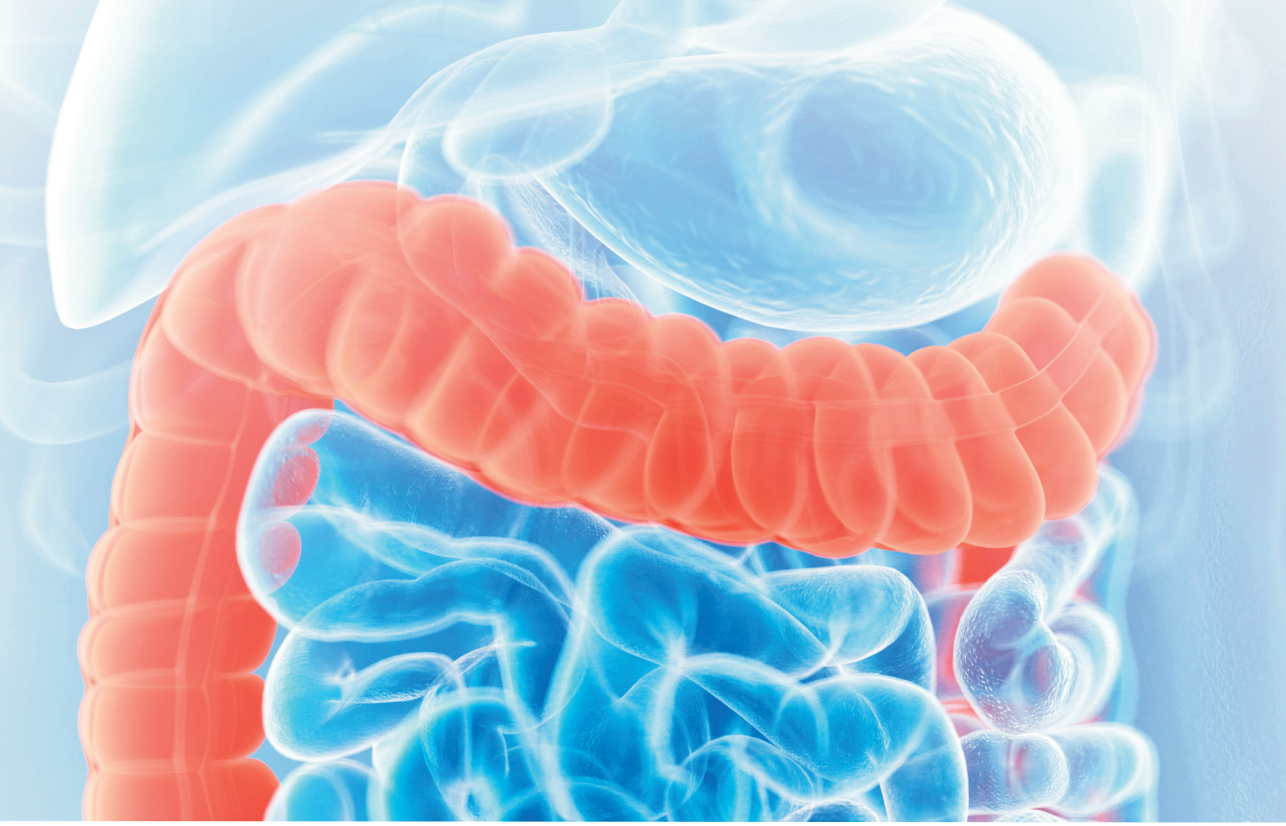
23. Didari T et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21(10):3072-3084

24. Drouault-Holowacz S et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome- Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008;32:147-152

25. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome [version 1; referees: 3 approved] F1000Research 2018;7(F1000 Faculty Rev):1029

26. Rogha M et al. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2014;7(3):156-163

27. Colecchia A et al. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. Minerva Gastroenterol Dietol 2006;52:349-358



Clorofilla
editoria | comunicazione

**Clorofilla srl** Via Podgora 12A - 20122 Milano - tel/fax +39 02 39523784 www.clorofillaweb.it