

IBS e microbiota

Cosa dice la letteratura scientifica

II PARTE



Indice

CAP 5 IBS-M e microbiota intestinale pag. 2

CAP 6 IBS-D e microbiota intestinale pag. 6

CAP 7 Disbiosi: quale ruolo nella fisiopatologia dell'IBS? pag. 9

Bibliografia pag. 15

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

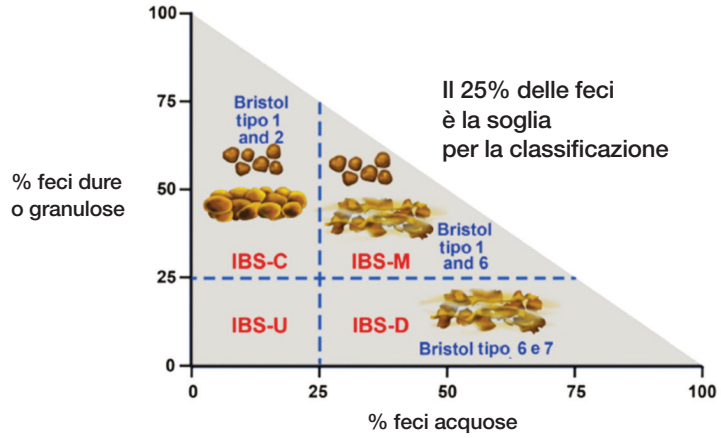
CAP 5

IBS-M e microbiota intestinale

Secondo i Criteri di Roma IV attualmente in uso per la diagnosi della sindrome dell'intestino irritabile (IBS, Irritable Bowel Syndrome), la IBS-M è caratterizzata da un pattern di transito intestinale particolarmente variabile, che vede la persistente alternanza di fasi di stipsi (con feci dure, Bristol tipo 1, in più del 25 % delle evacuazioni) e fasi di diarrea o feci non formate (Bristol tipo 6-7, in più del 25% delle evacuazioni) (1,2).

Questa notevole variabilità funzionale e la relativa sintomatologia diametralmente opposta in diversi periodi possono essere particolarmente frustranti da gestire nella vita quotidiana, poiché complicano la pianificazione degli impegni e la scelta dei comportamenti, soprattutto per le persone con un'intensa attività professionale e sociale, nonché l'individuazione di approcci in grado di normalizzare in modo costante tipologie di transito intestinale del tutto differenti e dall'insorgenza sostanzialmente imprevedibile.

Criteri di Roma IV per la diagnosi di IBS-D, IBS-M e IBS-C (6)





Esistono, tuttavia, alcuni elementi comuni all'origine sia della stipsi sia della diarrea tipiche della IBS-M, sui quali si può agire in modo favorevole con gli stessi rimedi, riducendo contemporaneamente la probabilità che si manifestino entrambi i tipi di alterazione del transito intestinale (1,2).

Il primo elemento comune è lo stress psicologico. Interferendo negativamente con le relazioni bidirezionali intestino-cervello e con la risposta infiammatoria e immunitaria, la tensione mentale promuove il peggioramento di numerosi aspetti eziopatogenetici alla base sia della stipsi sia della diarrea.

In particolare, va ricordato che entrambi i tipi di alterazione dell'alvo posso essere associati a un aumento delle contrazioni intestinali, generalmente promosso dallo stress, che possono determinare sia una riduzione delle evacuazioni (stipsi da intestino iperattivo) sia una loro aumentata frequenza e urgenza correlata un'eccessiva motilità e ridotto controllo rettale (3).

I cambiamenti di transito intestinale osservati nei pazienti con IBS con diarrea, stipsi o entrambe le problematiche in alternanza sono probabilmente influenzati da alterazioni nel metabolismo della serotonina prodotta a livello enterico: neurotrasmettitore che notoriamente gioca un ruolo determinante nella regolazione della motilità gastrointestinale.

In particolare, è stato osservato che i pazienti con IBS-D predominante presentano livelli di serotonina intestinale mediamente più elevati di chi ha un transito regolare, mentre quelli con IBS-C predominante tendono ad avere livelli di serotonina intestinale ridotti. In chi soffre di IBS-M i livelli di questo neurotrasmettitore potrebbero essere particolarmente instabili e maggiormente influenzati da alterazioni dell'asse intestino-cervello, a causa di una maggiore propensione alla somatizzazione gastroenterica dello stress o di altre forme di disagio psichico (3).

Anche il microbiota sembra aver un ruolo nella modulazione dell'asse intestino-cervello che coinvolge la serotonina, al punto da essere preso in considerazione come possibile target terapeutico per ottimizzare la componente serotonina-dipendente della funzionalità intestinale (4).

Sulla scorta delle informazioni disponibili, a legare le caratteristiche del microbiota (in termini di biodiversità e abbondanza delle specie batteriche che lo costituiscono) e la serotonina sembrerebbe essere la differente capacità della microflora endogena presente in un dato momento di interferire con il metabolismo del triptofano. In particolare, i batteri intestinali, da un lato, potrebbero ridurre la biodisponibilità di questo aminoacido per la sintesi della serotonina (inviandolo alla degradazione lungo la via della chineurina) e, dall'altro, potrebbero aumentare la produzione di metaboliti neuroattivi (soprattutto, acido chinurenico e quinolinico), con molteplici effetti a livello periferico e centrale (4).



Gli enzimi coinvolti nelle vie biochimiche da cui dipende l'interazione microbiota-triptofano-serotonina-cervello sono, inoltre, risultati influenzati dallo stress e dall'immunità, chiudendo un cerchio di interferenze reciproche decisamente complesso e ancora poco caratterizzato. In linea di principio, quindi, ottimizzare contemporaneamente, con un unico prodotto probiotico addizionato di triptofano, sia l'equilibrio del microbiota intestinale sia la produzione della serotonina gastrointestinale potrebbe permettere di ottenere esiti particolarmente favorevoli in chi soffre di IBS-M (4).

Anche l'infiammazione della mucosa può indurre ed esacerbare tanto la stipsi quanto la diarrea, in funzione del microambiente intestinale presente in un dato momento, delle interazioni con il microbiota e delle alterazioni di quest'ultimo, nonché di altri molteplici fattori concomitanti endogeni ed esogeni.

L'infiammazione inoltre destabilizza la barriera intestinale e ne altera la permeabilità, facilitando la penetrazione di composti esogeni negli strati più profondi e la conseguente iperstimolazione sia dei meccanismi dell'immunità locale (determinando risposte enteriche aberranti anche nei confronti del microbiota fisiologico) sia delle terminazioni nervose sensitive, con conseguente aumento dei sintomi associati a distensione e gonfiore addominali, meteorismo e contrazioni della parete muscolare intestinale (1,2).

Gli effetti neuroendocrini e immunitari determinati dallo stress hanno pesanti ripercussioni anche sull'equilibrio del microbiota intestinale che, nelle persone con IBS, è facilmente destabilizzabile e particolarmente propenso a sviluppare disbiosi di vario tipo (1,2).

Per questa ragione, benché la IBS sia ormai riconosciuta come una sindrome di origine multifattoriale e non esclusivamente di origine psicoemotiva, la psicoterapia e gli interventi di rilassamento, meditazione mindfulness, respirazione guidata ecc. finalizzati a ridurre la tensione e il disagio psichico e a supportare una maggiore accettazione e resilienza nei confronti degli eventi della vita (così come l'impiego di farmaci antidepressivi in casi selezionati) continuano ad avere un ruolo importante nella gestione di tutte le forme di IBS e, in particolare, della IBS-M, caratterizzata da manifestazioni più mutevoli (5).

Anche l'attività fisica, commisurata alle potenzialità individuali dei pazienti e compatibilmente con la sintomatologia presente, è risultata efficace nel migliorare le manifestazioni dell'IBS e la qualità di vita dei pazienti, probabilmente grazie alla sua capacità di agire contestualmente in modo positivo sia sui determinati psichici sia su quelli neuroendocrini, infiammatori e metabolici della malattia. In aggiunta, è noto che il movimento moderato e regolare può influenzare, indirettamente, le caratteristiche del microbiota intestinale e la funzionalità gastroenterica, ottimizzandoli (5).

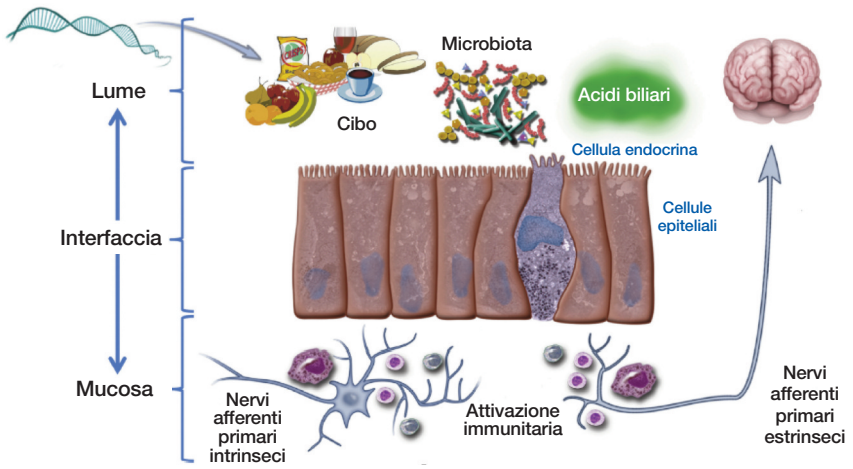
In proposito, uno studio della durata di 12 settimane con successivo follow-up di circa 5 anni, ha indicato che 20-60 minuti di esercizio fisico moderato-vigoroso (camminate, bicicletta, attività aerobica ecc.) praticato 3-5 volte alla settimana è in grado di migliorare significativamente i sintomi dell'IBS nel loro complesso, senza una chiara differenza tra i vari sottotipi di IBS.

Altre evidenze hanno segnalato che svariate forme di movimento sono in grado di apportare benefici ai pazienti con IBS: in particolare, lo yoga tende a ridurre la severità dell'IBS e i sintomi somatici, mentre le camminate migliorano le manifestazioni gastrointestinali globali e riducono l'ansia (6).

L'ottimizzazione del microbiota intestinale è un altro aspetto cruciale per chi soffre di IBS-M, come per chi presenta altre forme della sindrome. Gli studi condotti nell'arco degli ultimi vent'anni hanno ripetutamente indicato la capacità di diversi prodotti probiotici, prebiotici e simbiotici (monoceppo e multiceppo) di contribuire a ridurre i disagi gastroenterici caratteristici e a offrire sollievo ai pazienti con IBS (6,7,8).

Benché gli esatti meccanismi attraverso i quali il microbiota endogeno e i microrganismi probiotici e/o i prebiotici assunti dall'esterno possano influenzare tanto il rischio di sviluppare IBS quanto il miglioramento sintomatologico nei pazienti che già ne soffrono restino da precisare, si ritiene che in entrambi i casi siano chiamate in causa interazioni complesse, a molteplici livelli, tra le popolazioni microbiche e la mucosa intestinale, il sistema immunitario locale e i processi di controllo neuroendocrino della funzionalità gastroenterica (8).

Interazione tra i fattori mucosali e luminali nella patogenesi della IBS (8)





CAP 6

IBS-D e microbiota intestinale

In base ai criteri di Roma IV, la IBS-D è caratterizzata da una condizione di diarrea prevalente e feci non formate (valutata con scala Bristol tipo 6-7, in più del 25% delle evacuazioni), alternata a periodi di stipsi, definita dal riscontro di feci dure, Bristol tipo 1, in meno del 25 % delle evacuazioni (1,2).

Le evacuazioni sono tipicamente frequenti, anche se tendenzialmente caratterizzate da modeste quantità di feci; queste ultime sono spesso liquide o semiliquide e nella metà dei casi può essere riscontrata la presenza di muco, anche abbondante (mucorrea) (1,2).

In molti pazienti, la necessità di scaricarsi insorge al mattino o dopo i pasti, con impellenza, e le evacuazioni sono generalmente precedute da dolore addominale crampiforme o urgenza, che può arrivare fino all'incontinenza. Tutte manifestazioni che comportano, inevitabilmente, sostanziali disagi fisici e pratici, che possono creare serio imbarazzo nella vita di relazione, sul lavoro e nelle interazioni sociali (1,2).

L'approccio diagnostico alla IBS-D deve prevedere un limitato set di esami di laboratorio e indagini strumentali, indirizzati a escludere possibili patologie organiche caratterizzate da sintomatologia gastrointestinale sovrapponibile. Le principali valutazioni raccomandate comprendono (5):

- coprocoltura (ha un ruolo minore, ma non deve essere trascurata la possibile presenza di parassitosi, come la Giardiasi);
- screening per malattia celiaca;
- Breath test per l'intolleranza al lattosio (in caso di sospetto deficit di lattasi, motivato dalla correlazione temporale dei sintomi con l'ingestione di alimenti contenenti lattosio)
- livelli di cromogranina, serotonina, ormoni neuroendocrini (in caso di diarrea secretoria)
- livelli di calprotectina fecale e proteina C reattiva (CRP) (in caso di sospette IBD)
- colonscopia con biopsie (esclusione di colite microscopica e IBD)

Proposta di work-up diagnostico per le diverse forme di IBS (5)

TUTTI I SOTTOTIPI IBS

IBS-D

- CRP o calprotectina fecale
- IgA TtG ± IgA quantitativa
- Se è stata eseguita una colonscopia, biopsie random per valutare coliti microscopiche.
- Considerare SeHCAT, acidi biliari fecali, C4 serico se disponibile
- Considerare anticorpi anti-CdtB/ anti-vinculin se si sospetta infezione post IBS
- Considerare analisi delle feci per valutare infezioni intestinali, inclusa giardiasi

IBS-M

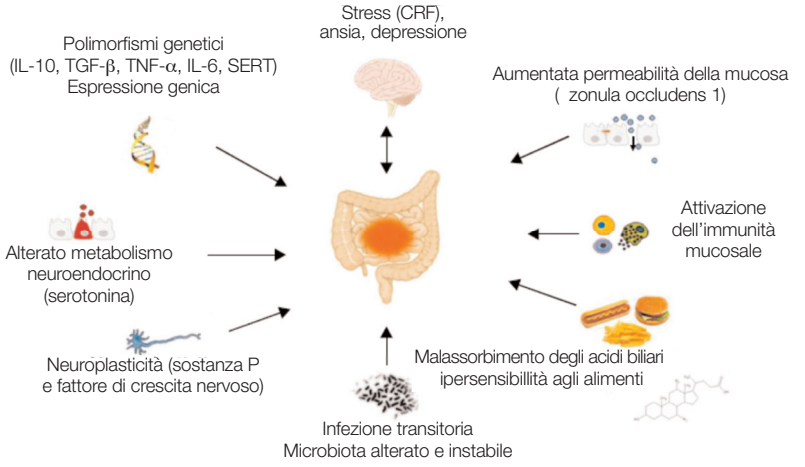
- CRP o calprotectina fecale
- IgA TtG ± IgA quantitativa
- IgA per valutare la malattia celiaca
- Tenere un "diario" relativo a caratteristiche e frequenza delle evacuazioni
- Considerare l'esame radiografico diretto dell'addome per valutare il carico fecale

IBS-C

- In caso di forme severe o refrattarie alla terapia medica, rivolgersi allo specialista per test fisiologici
- Considerare l'esame radiografico diretto dell'addome per valutare il carico fecale

È ormai pienamente riconosciuto che la IBS-D, così come le altre forme di IBS, non è un disturbo funzionale legato esclusivamente o prevalentemente allo stress, ma dall'eziopatogenesi multifattoriale complessa, comprendente fattori neurologici e organici (di tipo neuromuscolare e sensitivo, infiammatorio, metabolico ecc.), interferenze ambientali, l'alimentazione e una predisposizione genetica sfumata, basata su innumerevoli polimorfismi variabilmente combinati (1,2).

Meccanismi eziopatogenetici alla base della IBS-D, IBS-C e IBS-M (9)





In particolare, nell'insorgenza dei sintomi dell'IBS-D è stato riconosciuto il ruolo dell'aumento delle contrazioni segmentarie propulsive, del riflesso gastro-colico all'assunzione di cibo e dell'ipersensibilità rettale. L'incremento della motilità intestinale è promosso, oltre che dal Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) secreto in situazioni di stress, anche dalla colecistochinina rilasciata in seguito all'assunzione di alimenti ricchi di grassi e dalla distensione ileale (9).

Gli studi che hanno confrontato i tempi di transito intestinale di pazienti con IBS-D vs IBS-C e soggetti sani hanno rilevato una loro significativa diminuzione nel primo gruppo rispetto a entrambi gli altri due gruppi, in accordo con quanto emerso dal confronto tra gli indici di motilità post-prandiale di pazienti con IBS e controlli sani (10).

Anche l'ipersensibilità viscerale gioca un ruolo determinante nella reattività intestinale e nello sviluppo dei sintomi dell'IBS-D, soprattutto in termini di dolore, crampi addominali e impellenza dello stimolo all'evacuazione. I meccanismi coinvolti nell'aumento della sensibilità viscerale sono molteplici e riguardano la stimolazione sia dei recettori presenti nella muscolatura della parete intestinale (meccanorecettori e sensori della distensione) sia di quelli presenti nella mucosa (chemorecettori e sensori dell'infiammazione) (9).

Gli stimoli periferici registrati a questi livelli vengono trasmessi attraverso le fibre afferenti alle corna dorsali del midollo spinale e al cervello, dove vengono elaborati e percepiti in modo cosciente. I principali neurotrasmettitori coinvolti nell'ipersensibilità viscerale sono la serotonina (recettori 5HT3- 5HT4), le neurochinine, i peptidi correlati alla calcitonina e il N-Metil-D-aspartato (NMDA) (9).

La sollecitazione neuronale dovuta all'infiammazione della mucosa chiama invece in causa diversi tipi di linfociti B e T e i mastociti, la cui presenza in vicinanza delle terminazioni nervose del colon è risultata associata al dolore caratteristico della IBS. I mediatori dell'infiammazione locale principalmente implicati in questo fenomeno sono risultati essere le citochine proinfiammatorie, il TNF-alfa, l'istamina, la serotonina, la triptasi, le prostaglandine e i leucotrieni (9).

Gli studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato che anche il microbiota intestinale e, soprattutto, le sue alterazioni (disbiosi) svolgono un ruolo di primo piano nell'insorgenza della IBS-D in considerazione delle molteplici funzioni cui partecipa la microflora endogena a livello enterico e, in particolare, della sua capacità di influenzare la permeabilità della barriera intestinale, l'assorbimento dei nutrienti, l'adesione e la penetrazione di agenti patogeni e tossine nella mucosa intestinale con conseguenti effetti di sollecitazione della risposta infiammatoria e immunitaria locale, il metabolismo degli acidi biliari e la tolleranza immunitaria dell'intestino (1,11).



CAP 7

Disbiosi: quale ruolo nella fisiopatologia dell'IBS?

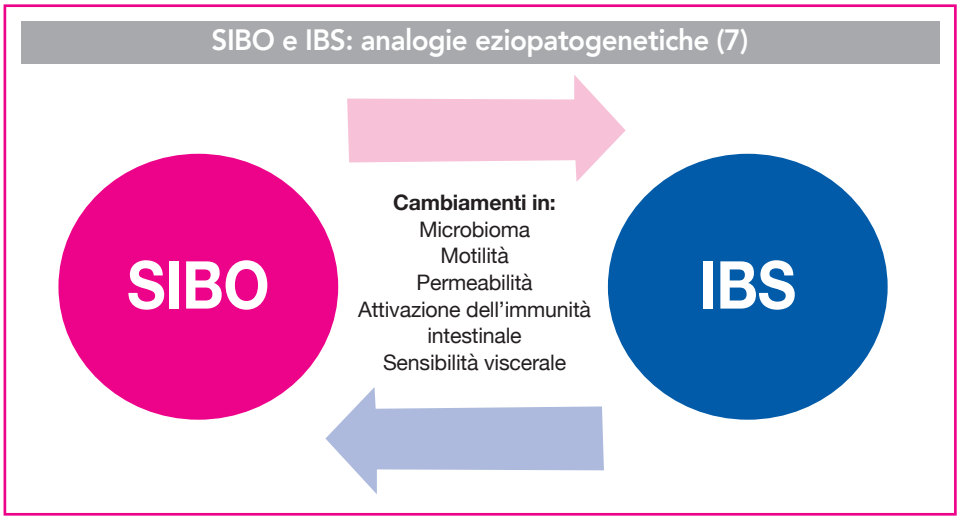
Per definizione, uno stato di disbiosi intestinale corrisponde a un'alterazione dell'equilibrio presente tra i microrganismi che costituiscono la flora endogena che va al di là della fisiologica variabilità inter-giornaliera osservata in persone prive di sintomi o disturbi gastrointestinali e con alvo regolare (7).

Le disbiosi intestinali possono essere indotte da una molteplicità di cause, che vanno dalla dieta sbilanciata alla presenza di patologie specifiche. Prime tra tutte le infezioni gastroenteriche, le malattie infiammatorie croniche intestinali - IBD e le allergie/intolleranze alimentari. Altre cause sono: uno stile di vita globalmente scorretto, lo stress psicoemotivo, l'assunzione di svariate tipologie di farmaci, quali antibiotici, antiacidi, inibitori di pompa protonica - PPI, antinfiammatori non steroidei, statine, metformina, antipsicotici (7).

Più in generale, qualunque fattore in grado di influenzare in modo sufficientemente marcato il microambiente intestinale è in grado di promuovere lo sviluppo di disbiosi e la relativa sintomatologia (7). Tali fattori sono:

- il pH - nutrienti assunti con la dieta, quantità di liquidi/composti osmotici, principi attivi in grado di interferire selettivamente con il metabolismo o la crescita batterica;
- la funzionalità;
- lo stato infiammatorio;
- la reattività immunitaria della mucosa intestinale.

Il ruolo delle disbiosi intestinali nell'insorgenza e nella persistenza della IBS è stato inizialmente suggerito dall'evidenza di una sovrapponibilità dei sintomi lamentati dai pazienti nei due casi e dal riscontro di significative alterazioni del microbiota, come la SIBO (*Small Intestine Bacterial Overgrowth*), in quasi l'80% dei soggetti affetti da IBS, soprattutto (ma non solo) nelle forme e nei periodi con diarrea (1,11, 12).



Ulteriori elementi a supporto del contributo eziopatogenetico delle disbiosi e di altre alterazioni della microflora endogena vengono dall'evidenza che, in pazienti predisposti, l'IBS-D può essere slatentizzata da infezioni batteriche, virali o da protozoi dell'intestino che perturbano pesantemente il microbiota basale (IBS post-infettiva, IBS-D) oppure dall'assunzione di terapie antibiotiche per bocca (1,11,13).

Una conferma aggiuntiva viene, poi, dai numerosi studi di intervento che hanno rilevato l'effetto favorevole di particolari regimi dietetici e di supplementazioni con prodotti probiotici e prebiotici in grado di migliorare e favorire il ripristino dell'equilibrio del microbiota intestinale costitutivo, su diversi aspetti della sintomatologia sperimentata dai pazienti con IBS-D (7,8).

A riguardo, una metanalisi di 43 trials randomizzati controllati ha indicato che il trattamento con probiotici permette di ridurre il rischio relativo di sintomi dell'IBS di circa il 20% rispetto al placebo, con effetti positivi globali sulle manifestazioni e in termini di riduzione di dolore addominale, turbolenze intestinali e flatulenza. Tuttavia, né questa né altre metanalisi o revisioni sistematiche della letteratura hanno permesso di identificare specifici ceppi batterici con attività probiotica da preferire in diversi sottogruppi di pazienti IBS o in particolari casistiche (14,15).

Questa difficoltà di individuare un set di microrganismi probiotici adatti per tutti i pazienti non deve stupire poiché ogni individuo (sano o con IBS) presenta un profilo microbico intestinale del tutto peculiare, definito nei primi anni di vita e continuamente rimodulato nel corso del tempo in funzione della dieta, dell'attività fisica, dell'età, dello stato psicoemotivo e immunitario, della presenza di eventuali patologie e dei farmaci assunti per tenerle sotto controllo.



Il microbiota così determinato si mantiene in continuo equilibrio dinamico con l'ospite e anche le sue modificazioni più estreme o patologiche, come disbiosi e SIBO, presentano caratteristiche differenti da persona a persona. Ciò fa sì che anche gli interventi probiotici efficaci contro l'IBS debbano essere individuati caso per caso e che il primo integratore alimentare probiotico sperimentato possa non essere quello ideale in tutti i pazienti (15).

Di conseguenza, se il paziente con IBS non trae beneficio da un particolare ceppo o mix di ceppi probiotici, non si deve scartare questo approccio di trattamento tout-court, ma riprovare con microrganismi con caratteristiche e proprietà metaboliche differenti, potenzialmente in grado di migliorare la sintomatologia in modo distintivo.

Un'indicazione più chiara fornita dagli studi pubblicati riguarda l'opportunità di preferire prodotti probiotici multi-ceppo, anziché quelli contenenti un solo tipo di microrganismo, ed eventualmente prodotti simbiotici, comprendenti uno o più ceppi probiotici e substrati prebiotici che ne ottimizzano il metabolismo, le capacità di colonizzazione e i possibili benefici per l'ecosistema intestinale e per il controllo della IBS (16).

A riguardo, una recente revisione sistematica della letteratura, che ha considerato 11 trials pubblicati fino a marzo 2019, ha rilevato che nella maggioranza dei trials (63,6%) l'assunzione di probiotici si associava a un significativo miglioramento dei sintomi dell'IBS rispetto al placebo e che questo beneficio era più consistente e probabile negli studi che prevedevano l'impiego di probiotici multi-ceppo, assunti per periodi di almeno 8 settimane consecutive (16).

Complessivamente, i dati disponibili sul ruolo e gli effetti dei microrganismi probiotici nei soggetti con IBS hanno portato a inserire integratori alimentari o farmaci che li contengono tra gli approcci di trattamento condivisi a livello internazionale, a prescindere dalla specifica forma di IBS presente (IBS-M, IBS-D o IBS-C).

Probiotici e prebiotici nella IBS-D e nella IBS-M

In caso di IBS-D e IBS-M sono risultati utili prodotti probiotici contenenti lattobacilli e bifidobatteri, nonché *Bacillus coagulans*, soprattutto quando proposti nel contesto di integratori alimentari multi-ceppo, che permettono ai microrganismi selezionati di agire in modo sinergico.

In proposito, va sottolineato che le innumerevoli formulazioni probiotiche in commercio non sono equivalenti tra loro, dal momento che le attività dei microrganismi probiotici sono ceppo-specifiche (peculiarità che ha indotto l'*European Food Security Agency - EFSA* e il Ministero della Salute a ri-



chiedere la precisa e sicura identificazione di ogni batterio contenuto a livello di specie e ceppo con tecniche di genetica molecolare) (17).

Diversi studi condotti con probiotici contenenti *Bacillus coagulans* hanno evidenziato specifici benefici sulla sintomatologia dei pazienti affetti da IBS-D (18). In particolare, in un trial della durata di 8 settimane, 52 pazienti adulti con IBS-D sono stati randomizzati 1:1 all'assunzione di *B. coagulans* (2x109 CFU per dose giornaliera) oppure placebo e monitorati quotidianamente per l'adesione al trattamento, i sintomi gastrointestinali e la frequenza delle evacuazioni. Dalla valutazione è emerso che chi aveva ricevuto il trattamento probiotico andava incontro a una significativa e favorevole riduzione del numero di scariche (19).

In un secondo studio, 44 pazienti con IBS-D (per l'82% donne con età media 48 anni) sono stati randomizzati 1:1 all'assunzione di *B. coagulans* (800.000 CFU per dose giornaliera) oppure placebo per 8 settimane. In questo caso, per ogni settimana di trattamento probiotico, i pazienti hanno riportato miglioramenti significativi in termini di frequenza delle evacuazioni, dolore addominale e turbolenze intestinali senza andare incontro a nessun tipo di evento avverso (20).

L'efficacia di integratori alimentari probiotici multiceppo è stata verificata sia in pazienti con IBS con stipsi prevalente (IBS-C) sia in quelli con alterazioni del transito miste (IBS-M), in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco condotto su 100 pazienti trattati con una formulazione contenente 4 diversi ceppi di lattobacilli ($1x10^9$ per dose giornaliera) oppure un preparato simile privo di microrganismi probiotici (placebo). Dopo 4 settimane di assunzione, i soggetti del primo gruppo beneficiavano di una riduzione del dolore addominale significativamente superiore a quella riscontrata tra chi aveva ricevuto il placebo. Questo esito è stato accompagnato anche da un aumento della frequenza delle evacuazioni nei periodi di costipazione (21).

Oltre ai batteri probiotici, gli integratori alimentari proposti nel contesto del trattamento della IBS possono contenere altri composti che contribuiscono a migliorare la funzionalità intestinale e il benessere generale dell'organismo attraverso molteplici meccanismi.

Per esempio, l'inserimento nella formulazione probiotica di vitamine del gruppo B (o di microrganismi che le producono naturalmente) contribuisce a controbilanciare gli effetti del malassorbimento e della ridotta produzione da parte del microbiota endogeno conseguente alla disbiosi, nonché a ottimizzare il metabolismo energetico dei batteri enterici costitutivi che necessitano di ottenere vitamine B dall'esterno (22).

La presenza di frutto-oligosaccaridi (FOS) e/o inulina (fibra idrosolubile non gelificante) favorisce l'equilibrio del microbiota endogeno e il transito; mentre l'aggiunta di triptofano può contribuire

a ottimizzare il controllo della motilità intestinale, le secrezioni enteriche e la sensibilità viscerale, dal momento che questo aminoacido è il precursore della serotonina, prodotta per il 90% dalle cellule enterocromaffini associate alla mucosa gastroenterica (8).

A riguardo, diversi studi hanno indicato che anche il microbiota è in grado di influenzare anche la produzione di serotonina intestinale, offrendo una nuova chiave di interpretazione anche del ruolo delle disbiosi nell'induzione dei sintomi dell'IBS, legato alla capacità di influenzare in modo diretto la sensibilità viscerale (oltre che indirettamente come conseguenza dell'aumentato livello di infiammazione enterica) (23).

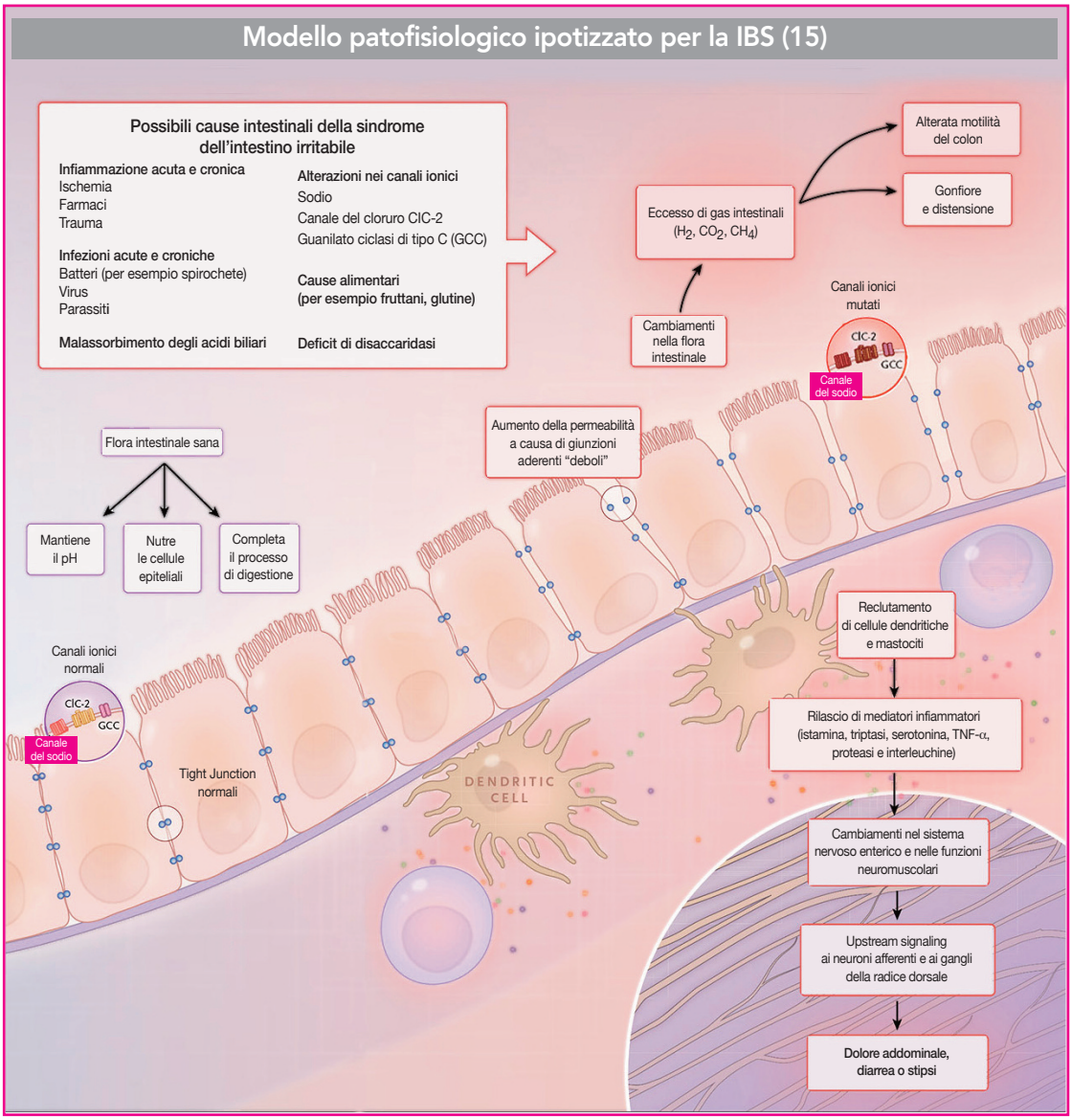
Prove a favore dell'impiego di un preparato simbiotico contenente, oltre a una miscela di lattobacilli e bifidobatteri anche fibre prebiotiche (glucomannano e inulina) e triptofano, vengono da uno studio condotto presso alcuni Centri Gastroenterologici italiani ha previsto due fasi: una short-term, della durata di 4 settimane, finalizzata a verificare gli effetti "immediati" del miglioramento dell'equilibrio del microbiota sui sintomi dell'IBS; una long-term, per valutare la persistenza degli effetti a 16 settimane dopo la sospensione del trattamento (24).

La prima fase ha coinvolto 100 pazienti adulti con IBS da lieve a grave, randomizzati a ricevere il prodotto simbiotico oppure un placebo. Dopo 4 settimane di trattamento attivo, la maggioranza dei pazienti ha ottenuto risposte buone (26 casi) o ottime (54 casi) e in nessun caso esiti negativi. I sintomi dell'IBS che hanno mostrato miglioramenti significativi sono stati il dolore, la distensione addominale, le alterazioni dell'alvo e la mucorrea. Il successivo monitoraggio degli stessi pazienti ha indicato che questi benefici persistevano anche due settimane dopo l'interruzione del probiotico, laddove nei pazienti con IBS dei gruppi di controllo i sintomi si ripresentavano in modo pressoché immediato (24).

La seconda fase ha arruolato 104 pazienti adulti con IBS con caratteristiche sovrapponibili a quello della valutazione short-term, trattati con il preparato simbiotico oppure placebo per 16 settimane e valutati dopo 8 (T1) e 16 settimane (T2) di assunzione e, 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 (24).

L'efficacia di prodotti simbiotici nel controllo dei sintomi dell'IBS è stata ulteriormente 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 e, quindi, monitorati fino a 9 mesi (25).

Al termine del periodo di trattamento chi aveva assunto il prodotto simbiotico aveva beneficiato di una significativa riduzione del dolore addominale, della frequenza degli episodi di diarrea e della costipazione rispetto a chi aveva assunto il placebo. Mentre dopo 9 mesi chi aveva assunto il prodotto simbiotico continuava a mostrare una significativa riduzione del dolore addominale e della frequenza degli episodi di diarrea rispetto a chi aveva assunto il placebo. Un prodotto di questo tipo, quindi, può essere utilmente suggerito a pazienti affetti sia da IBS-D sia da IBS-M, soprattutto nei periodi con prevalenza di diarrea (25).



Bibliografia

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

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

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. O'Mahony SM et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behavioural Brain Research 2015; 277:32-48

5. Shoenfeld PS. Advances in IBS 2016 A Review of Current and Emerging Data. Gastroenterology & Hepatology 2016;12(8):Suppl 3 August

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

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

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

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

10. Rogers J et al. Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome. Gut 1989;30:634-641

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

12. Pimentel M et al. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:3503–3506.

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

14. 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

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

16. Dale HF et al. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. Nutrients 2019;11:248

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

18. Jurenka JS. Bacillus coagulans. Alternative Medicine Review 2012;17(1):76-81

19. Dolin BJ. Effects of a proprietary Bacillus coagulans preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009;31:655-659

20. Hun L. Bacillus coagulans significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. Postgrad Med 2009;121:119-124

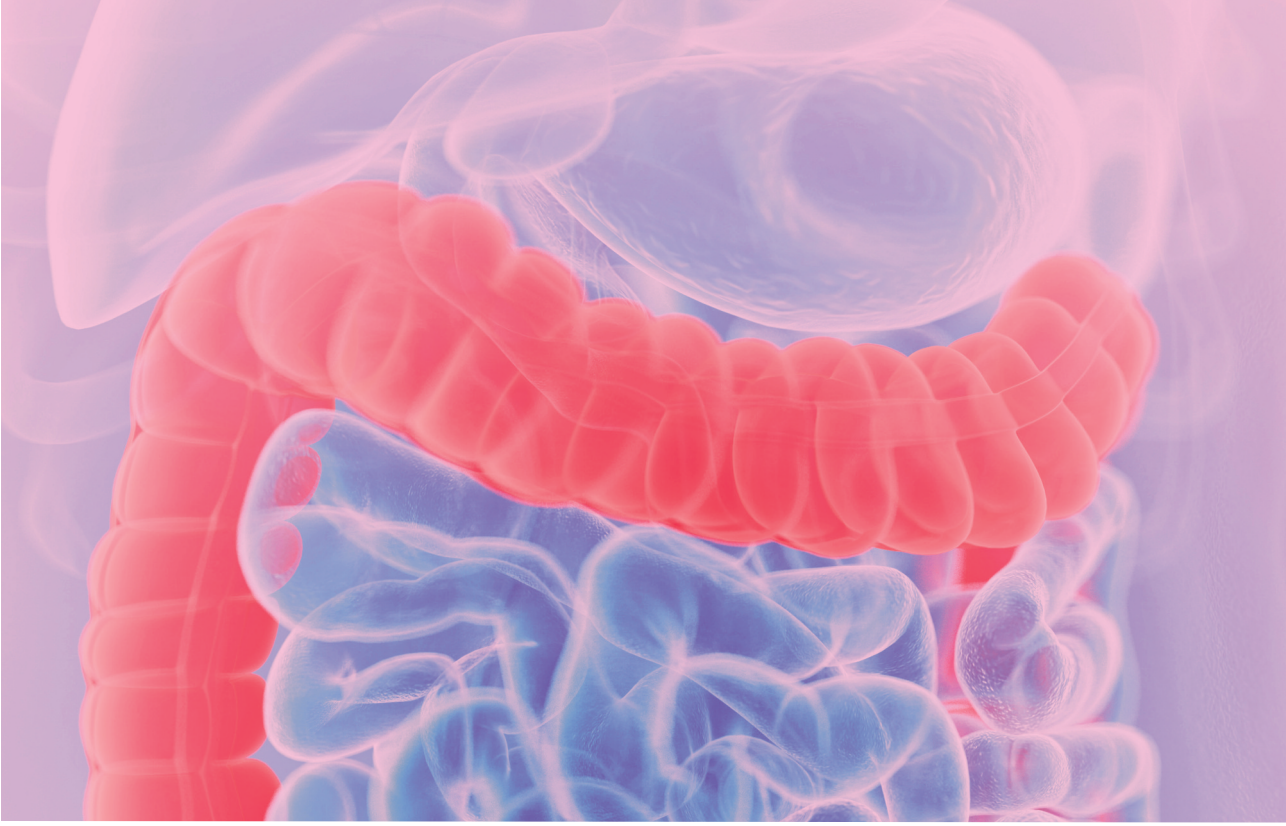
21. Drouault-Holowacz S et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome- Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008;32:147-152

22. Putnam EE, Goodman AL. B vitamin acquisition by gut commensal bacteria. Plos Pathogens 2020;16(1):e1008208

23. Yano JM et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell 2015;161(2):264-76

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

25. 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



Clorofilla
editoria | comunicazione

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