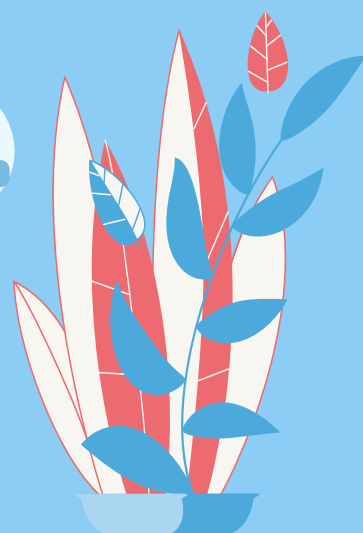
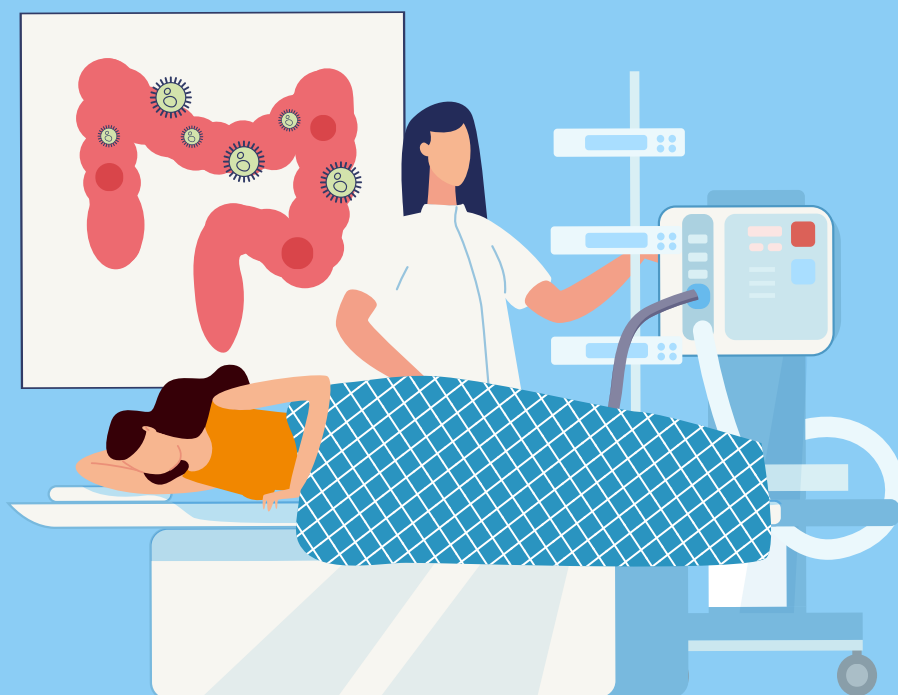


COLONSCOPIA E MICROBIOTA INTESTINALE

Come modulare l'ecosistema enterico
per ridurre gli effetti delle preparazioni intestinali
per colonscopia



Editore
Clorofilla Srl – editoria scientifica

Direttore editoriale
Massimo Barberi

Art director
Stefania Maffoni

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

Stampa
Dimensione Grafica srl
Via della Ricerca Scientifica 15/5,
41012 Carpi (MO)

Copyright © 2022

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.

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.

Pubblicazione fuori
commercio riservata agli
operatori sanitari.

Introduzione

La colonscopia è un esame diagnostico in genere ben tollerato, anche se può comportare dei fastidi per il paziente. Si esegue attraverso una piccola sonda (colonscopio) dotata di telecamera che permette di avere una visuale diretta della superficie interna del colon e del retto.

Oltre a essere eseguita all'occorrenza per la diagnosi o il controllo di disturbi e/o patologie intestinali (malattie infiammatorie croniche, ulcere, occlusioni, diverticolosi e diverticoliti, polipi ecc.), la colonscopia è inserita nei programmi di screening oncologici nazionali [1]. È infatti l'esame d'elezione per indagini di primo o secondo livello per lo screening di cancro al colon.

Come sappiamo, il tubo digerente è colonizzato da miliardi di microorganismi simbiotici e commensali essenziali per il mantenimento della nostra salute. Batteri quindi, ma anche lieviti, archeae o protozoi che costituiscono il microbiota intestinale. L'equilibrio di questo ecosistema, comunemente chiamato "eubiosi", è ormai considerato essenziale per il mantenimento dello stato di salute dell'apparato gastroenterico, e non solo.

In questo Instant Book affronteremo un tema ancora poco noto agli specialisti, ossia gli effetti sul microbiota intestinale delle preparazioni comunemente impiegate per una buona riuscita della colonscopia, il cui scopo generale è quello di "pulire" completamente l'intestino.

È un argomento che interesserà sempre di più lo specialista in gastroenterologia ed endoscopia per tre principali motivi. In primo luogo, nel nostro Paese nei prossimi anni saranno eseguite sempre più colonscopie in virtù di una, seppur lenta, crescente adesione dei cittadini ai programmi di screening del tumore al colon [2]. Inoltre, sono ormai numerose le evidenze secondo cui la pratica colonscopica, e come vedremo meglio le preparazioni impiegate, possono determinare uno stato di disbiosi. E infine, per la crescente mole di dati pubblicati in letteratura negli ultimi anni sull'importanza del microbiota intestinale nel determinare lo stato di salute, quasi come se fosse un organo a sé.



Preparazione colonscopia: effetti e sintomi post colonscopia

Indubbiamente, la colonscopia è un esame invasivo, nonostante i progressi tecnologici abbiano ormai ridotto al minimo il fastidio percepito dal paziente. Il dato interessante è che molti pazienti hanno più timore dei disturbi che pensano di provare durante la preparazione e l'esame, rispetto al rischio di problemi a valle dello stesso.

Avendo come scopo quello di dare, con il minimo fastidio per il paziente, una nitida immagine della situazione interna dell'ultima porzione dell'intestino, il colon-retto appunto, prima di sottoporsi all'esame è necessaria un'adeguata pulizia intestinale. Di norma, la preparazione si basa su una specifica dieta da seguire per i tre giorni precedenti all'esame e sull'assunzione di farmaci lassativi o, in alternativa, di un lavaggio eseguito in ambulatorio prima dell'esame. Per quanto riguarda i lassativi (da assumere spesso in forma liquida raggiungendo in alcuni casi i 3-4 litri), questi inducono la prima scarica di solito in tempi brevi (dopo un'ora e mezza o due), per cui è consigliato iniziare la procedura il tardo pomeriggio se l'esame è fissato per la mattina dopo, oppure tra la sera prima e il mattino del giorno stesso se la colonscopia verrà eseguita al pomeriggio. Ad ogni modo, l'assunzione dei lassativi va sospesa almeno quattro ore prima dell'appuntamento.

In alcuni casi, è necessario sospendere le terapie farmacologiche in corso (o variarne il dosaggio), come quelle a base di antidiabetici, antiaggreganti o anticoagulanti, integratori o medicinali contenenti ferro [1,3].

L'esecuzione dell'esame può comportare inoltre i seguenti sintomi post colonscopia:

- crampi addominali, tensione, flatulenza e meteorismo dovuti all'anidride carbonica insufflata durante la procedura per una migliore distensione delle pareti intestinali
- sonnolenza, secchezza alla bocca e annebbiamento della vista da ricondurre principalmente alla somministrazione di sedativi
- febbre, vomito, nausea (frequenza bassa).

In soggetti con patologie cardiache gravi si possono verificare anche scompensi cardiaci (in particolare aritmie) associati ai farmaci somministrati.

In generale, il recupero fisico dopo l'esame endoscopico avviene di solito piuttosto rapidamente, anche se è opportuno che il paziente si riposi per le 24 ore successive, evitando anche attività che richiedano riflessi pronti (guidare l'auto ad esempio), non consumi bevande alcoliche o sostanze eccitanti (caffè, teina, cacao, energy drink ecc.) e aspetti un paio d'ore prima di rico-

minciare a mangiare, per dare il tempo all'intestino di ritrovare la sua regolarità.

Secondo alcune ricerche scientifiche, tuttavia, i disturbi gastroenterologici associati alle preparazioni endoscopiche possono protrarsi più del previsto in un numero significativo di pazienti.

Wang e colleghi [4] hanno constatato, in uno studio condotto negli Stati Uniti e pubblicato nel 2018, che su circa 15 milioni di colonscopie eseguite ogni anno, 1.376 milioni di pazienti sono costretti a tornare in ospedale in un arco temporale compreso tra 7 e 30 giorni dopo la colonscopia, a causa di patologie infiammatorie e infettive dell'apparato digerente sostenute da batteri patogeni, in particolare *E. coli* e *Klebsiella*. In un altro studio pubblicato già nel 1999 dal team di ricercatori coordinati da Zubarik [5], è stato rilevato che il 5,4% dei soggetti sottoposti a colonscopia riportava dolori ad-

dominali anche a un mese dall'esame.

Risultati simili sono stati osservati nello studio successivo di Bini et al. (2003) [6], dal quale è emerso che la percentuale di pazienti che dopo un mese dall'esame lamentava disturbi gastrointestinali era del 5,3%. Nello studio di Ko et al. [7] è risultata ancora più frequente la distensione addominale, lamentata dal 25% dei 162 pazienti coinvolti; inoltre, il 94% dei partecipanti ha necessitato di qualche giorno di assenza dal lavoro.

La maggior parte degli esperti è ormai concorde nell'indicare le alterazioni del microbiota intestinale tra le possibili cause di questi effetti "a distanza" delle preparazioni endoscopiche. Nella figura 1, Bachman e collaboratori hanno analizzato l'entità e la durata nel tempo delle "perturbazioni" indotte dalle preparazioni intestinali per colonscopia e dai trattamenti antibiotici sul microbiota intestinale, in termini di diversità e quantità totale di batteri presenti.

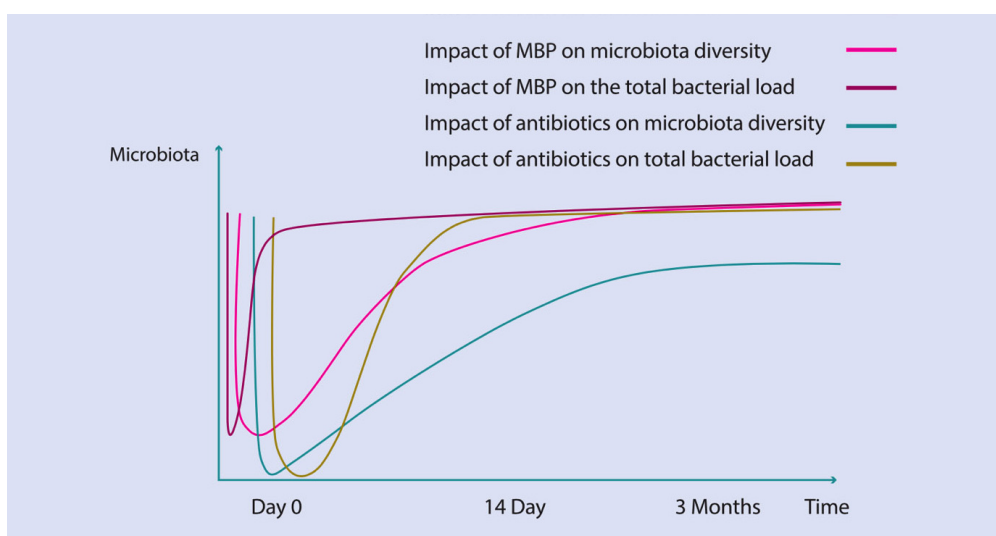


Fig. 1 - Impatto della preparazione intestinale per la colonscopia (MBP) e della terapia antibiotica sulla biodiversità microbica e sulla carica batterica intestinale totale (da Bachmann et al.).



Disbiosi da preparazione colonscopica: cosa dice la letteratura

Il microbiota intestinale è ormai da alcuni anni al centro di numerosi studi che ne hanno testato, e confermato, il ruolo attivo nel regolare e modulare diversi aspetti della salute. Data la complessità di questo ecosistema e la fitta rete di correlazioni interna e con l'ospite, l'equilibrio è allo stesso tempo importante da mantenere ed estremamente influenzabile.

Nonostante il microbiota sia dotato di una certa "resilienza" (termine ancora non del tutto accettato dalla comunità scientifica, ma che rende perfettamente l'idea), sono molteplici i fattori che possono alterarne l'equilibrio, con una conseguente "disbiosi" più o meno marcata e persistente.

Non esiste a oggi un profilo standard da considerare "normale", tuttavia è possibile definire un *core* di batteri che, per caratteristiche e abbondanza, è correlato a una condizione generale di buona salute.

Tra questi troviamo ad esempio ceppi di Lactobacilli e Bifidobacteria o Faecalibacterium prausnitzii (Firmicutes phylum), Bacteroides thetaiotamicron (Bacteroidetes phylum), dalle proprietà anti-infiammatorie [4]. Quando anche il core batterico è alterato, quindi in presenza di disbiosi, la possibilità di sviluppare infezioni per la proli-

ferazione di ceppi "cattivi" (Enterobacteriaceae, Streptococcaceae ecc.) aumenta considerevolmente, così come il rischio di disturbi e/o patologie secondarie (diarrea, leaky gut, infiammazioni più o meno croniche ecc.) [8].

È ragionevole quindi supporre come la preparazione intestinale per una colonscopia possa indurre una disbiosi piuttosto importante per tre motivi: le restrizioni alimentari, gli eventuali farmaci e le preparazioni intestinali, che sono principalmente a base di polietilenglicone (PEG) e il cui effetto diretto sul microbiota intestinale non è ancora stato chiarito fino in fondo.

Come abbiamo visto in precedenza, l'alterazione in termini di composizione ed espressione batterica indotta dalla preparazione alla colonscopia è in linea con quella causata dall'assunzione di antibiotici [9]. Controverse rimangono tuttavia le opinioni sulla durata dei suoi effetti.

Se nello studio di Bachman abbiamo visto che nella maggioranza dei pazienti questo effetto ha una durata relativamente breve, secondo altri studi il disequilibrio sarebbe più marcato e più duraturo.

Subito dopo la colonscopia Drago et al. [10], infatti, hanno osservato come, in 10 pazienti:

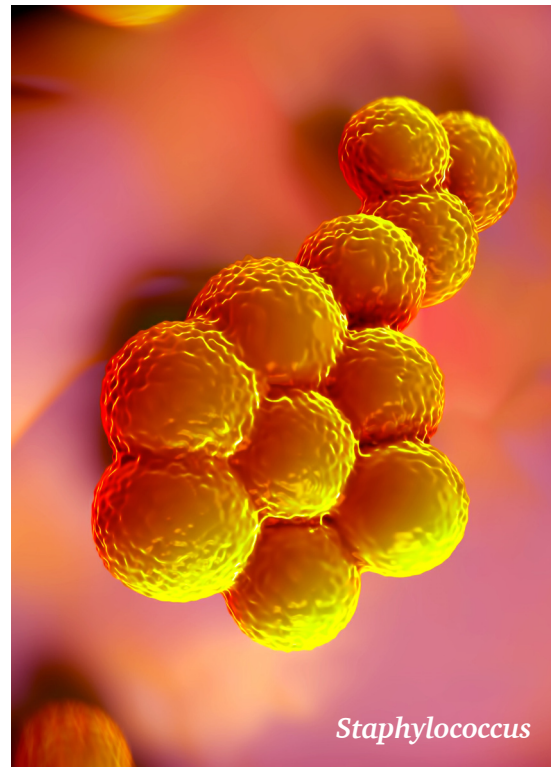
- Firmicutes (Clostridium Staphylococcus, Bacillus, Listeria, Lactobacilli e Streptococcus) subiscono un significativo decremento, così come, in generale, i lattobacilli
- si verifica un marcato aumento di Proteobacteria, Coriobacteria ed Enterobatteri.

Gli stessi pazienti, a un mese dal lavaggio, hanno poi presentato (rispetto al profilo precedente la colonscopia):

- un incremento significativo dei Firmicutes, oltre che delle famiglie Streptococcaceae, Rikenellaceae ed Eubacteriaceae
- una riduzione marcata di Proteobacteria
- il ritorno ai livelli di partenza di Clostridia e Coriobacteria
- una bassa espressione di lattobacilli ed enterobatteri.

Il profilo del microbiota sembrerebbe quindi rimanere alterato anche a un mese dalla preparazione, con dirette conseguenze sulla salute dell'ospite. Infatti:

- l'aumento di Proteobacteria e/o della famiglia Enterobacteriaceae è risultato associato a episodi di diarrea sia negli adulti sia nei bambini
- la sovra-abbondanza di Streptococcaceae è stata collegata a un parallelo aumento di proteasi fecali, ossia proteine coinvolte in svariati processi fisiologici come la progressione del ciclo cellulare, la proliferazione o la morte cellulare, il rimodellamento tissutale, la regolazione della risposta immunitaria e la replicazione del DNA.



Oltre a una significativa alterazione della composizione del microbiota, si registrano anche complicazioni minori, che interessano soprattutto le donne, quando la procedura ha una durata di almeno 20 minuti o in casi di preparazione non ottimale. Un significativo dolore addominale persistente sembra verificarsi infatti in circa l'11% dei soggetti tra il settimo e il trentesimo giorno, in circa il 5% nei giorni successivi [6].

Dal momento che non possiamo fare a meno di un'indagine diagnostica preziosa e utile, come appunto la colonscopia, appare chiara la necessità di identificare le condizioni migliori per la sua esecuzione e per la gestione del paziente successiva all'esame. Un aiuto potrebbe venire dal microbiota stesso.



Modulare il microbiota per ridurre gli effetti delle preparazioni colonscopiche

Come abbiamo visto, sia la dieta sia la preparazione farmacologica pre-esame impattano sul microbiota intestinale inducendo in alcuni pazienti dei quadri di disbiosi. Un alterato equilibrio batterico, soprattutto se prolungato eccessivamente, ha dimostrato di poter indurre a sua volta lo sviluppo o il peggioramento di disturbi o patologie in loco e/o sistemiche.

Vista la diffusione e la necessità della pratica colonscopica, preservare quanto più possibile la fisiologia del microbiota intestinale riducendo gli effetti della preparazione colonscopica è una priorità della ricerca clinica. L'approccio terapeutico che raccoglie al momento più consensi è quello che prevede il ricorso a probiotici contenenti ceppi batterici naturalmente già presenti a livello intestinale. È il caso, per esempio, di specifici ceppi di lattobacilli come *L. plantarum* LP01, *L. delbrueckii subsp. delbrueckii* LDD01 o *L. lactis subsp. cremoris* LLC02. Vediamo perché.

In generale questi tre ceppi:

- sono fisiologicamente presenti nella nostra flora intestinale, quindi non esistono problemi dal punto di vista della sicurezza
- possiedono una dimostrata azione antimicrobica, andando quindi a ridurre la

proliferazione di patogeni

- sono in grado di stimolare il sistema immunitario con produzione di IgA/G e numerose citochine (IL-4, IL-10, IL-12, TNF-alpha ecc.)
- sono produttori di acido lattico.

L. plantarum LP01

L. plantarum LP01, appartenente al phylum Firmicutes, tra i più abbondanti nell'intestino umano, è uno dei ceppi più studiati e più consumati abitualmente con una dieta che includa verdura e alimenti fermentati.

Tra gli effetti positivi dimostrati da *L. plantarum* ricordiamo la prevenzione e il trattamento di disturbi gastrointestinali cronici (sindrome dell'intestino irritabile o infiammazione) e malattie coronariche.

Ma non solo. Particolarmente efficace è la sua attività di modulazione del sistema immunitario e di rimodellamento del microbiota di pazienti con sindromi intestinali; inoltre, è in grado di antagonizzare la proliferazione di patogeni come *E. coli* [11].

Il supplemento di LP01 e la sua successiva colonizzazione sembrerebbe inoltre variare il rapporto tra linfociti Th1 e Th2 a favore di questi ultimi, favorendo così un miglior

controllo della produzione di citochine pro-infiammatorie, sovraesprese in patologie autoimmuni (artrite reumatoide, sclerosi multipla, diabete ecc.) e infiammatorie (morbo di Crohn o colite ulcerosa, ad esempio) [12].

L. plantarum LP01 presenta inoltre una azione immunomodulante anche in casi di malattie infettive e virali, andando a sostenere la risposta difensiva a livello intestinale. Interessante notare tuttavia come le citochine “controllate” siano ceppo dipendenti [13].

L. delbrueckii subsp. delbrueckii LDD01

L. delbrueckii subsp. delbrueckii LDD01 è stato isolato inizialmente da materiale fecale umano, suggerendo la sua fisiologica presenza (sinonimo quindi di sicurezza d'uso) nel nostro corpo. Presenta proprietà simili a LP01, per esempio nel contesto dell'immunomodulazione. In entrambi i casi, infatti, (LP01 e LDD001) si ha una produzione di citochine Th1 (IFN-gamma) e Th2 (IL-4), confermata *in vitro* e *in vivo* [11].

A ciò si aggiunge una stimolazione della produzione di IgA da parte delle cellule della lamina propria dell'intestino tenue in maniera dose dipendente [14].

L. lactis subsp. cremoris LLC02

Presenta capacità immunomodulanti e rimodellanti nei confronti della componente

batterica intestinale anche *L. lactis subsp. cremoris* LLC02.

Come *L. delbrueckii subsp. delbrueckii* LDD01, è stato isolato per la prima volta da feci di soggetti sani, anche se non è di fatto un ceppo colonizzante il nostro intestino. È tuttavia dotato di una buona resistenza al passaggio intestinale, diventando quindi un buon candidato per il rilascio di peptidi bioattivi in sede intestinale.

Seguendo il sempre più comune approccio della co-somministrazione probiotica (o dell'utilizzo di associazioni di ceppi), *L. plantarum* LP01 (1 miliardo di cellule vive), *L. delbrueckii subsp. delbrueckii* LDD01 (800 milioni di cellule vive) e *L. lactis subsp. cremoris* LLC02 (200 milioni di cellule vive), se assunti assieme (quotidianamente per quattro settimane dopo la colonscopia), oltre che una buona tolleranza e sicurezza, hanno dimostrato un'attività sinergica nel diminuire significativamente la gravità della sintomatologia gastrointestinale in circa 3000 soggetti.

Risulta inoltre migliorata la consistenza fecale, prova indiretta del meccanismo d'azione di questi ceppi mediato dalla modulazione del microbiota verso una migliore funzionalità digestiva [15].

Riferimenti

1. AIRC - <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/colonscopia>
2. Epicentro 2017/2020 - <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningColorettale>
3. NHS - <https://www.nhs.uk/conditions/colonoscopy>
4. Wang P, et al. Rates of infection after colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy in ambulatory surgery centres in the USA. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1626-1636.
5. Zubarik R, et al. Prospective analysis of complications 30 days after outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999;50:322-8.
6. J.Bini, et al. Systematic evaluation of complications related to endoscopy in a training setting: A prospective 30-day outcomes study, *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 57, Issue 1, January 2003, Pages 8-16
7. Ko CW, et al. Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2007 Apr;65(4):648-56.
8. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8(42).
9. Bachmann R, et al. Novel insight into the role of micro-biota in colorectal surgery. *Gut* 2017;66:738–49.
10. Drago L, et al. Persisting changes of intestinal microbiota after bowel lavage and colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;28(5):532-7.
11. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, Nicola S, Soattini L, Debiaggi R, Sforza F, Strozzi G, Mogna G. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl:S29-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826852b7
12. Seddik, H.A., Bendali, F., Gancel, F. et al. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 9, 111–122 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9264-z>
13. Le B, Yang SH. Efficacy of *Lactobacillus plantarum* in prevention of inflammatory bowel disease. *Toxicol Rep*. 2018 Mar 2;5:314-317. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.02.007
14. Vitiñi E, Alvarez S, Medina M, Medici M, de Budeguer MV, Perdigón G. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria. *Biocell*. 2000 Dec;24(3):223-32. PMID: 11201658
15. Bonavina L, Ariani A, Ficano L, Iannuzziello D, Pasquale L, Aragona SE, Drago L, Ciprandi G, On Digestive Disorders ISG. *Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus lactis* subspecies *cremoris* LLC02, and *Lactobacillus delbrueckii* LDD01 in patients undergoing bowel preparation. *Acta Biomed*. 2019 Jul 10;90(7-S):13-17. doi: 10.23750/abm.v90i7-S.865.

Abincol[®]

IL PROBIOTICO PER L'EQUILIBRIO DELLA FLORA INTESTINALE

Composizione ceppo-specifica ✓

Microincapsulazione ✓

Ceppi supportati da evidenze scientifiche ✓

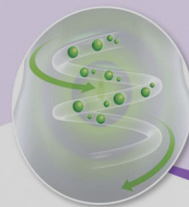
L. plantarum LP01

L. lactis subsp. cremoris LLC02

L. delbrueckii LDD01

Abincol[®]

INTEGRATORE ALIMENTARE A
BASE DI FERMENTI LATTICI
PROBIOTICI



AURORA[®]
biofarma

14 stick da 1,5 g
Peso netto 21 g



Visita il sito abiprobiotici.it
info@aurorabiofarma.it

f @ in

Gli integratori alimentari non vanno intesi come
sostituti di una dieta varia ed equilibrata e
di uno stile di vita sano
Materiale destinato esclusivamente ai Sig. medici

AURORA[®]
biofarma