

ESTRATTO DEL CONGRESSO

IBS DAYS 2022

20-22 GIUGNO 2022

PALAZZO RE ENZO - BOLOGNA

Quanto contano i fattori psicologici nell'insorgenza e nelle manifestazioni dell'IBS

Laurie Keefer

Le nuove linee guida europee per la diagnosi e il trattamento dei disturbi funzionali intestinali con diarrea

Edoardo Savarino, Giovanni Barbara

Come prevenire e contrastare la sindrome dell'intestino irritabile indotta da infezioni da *C. difficile* (IBS-PI)

Stephen Collins

Leaky Gut: fattori interferenti e modulazione terapeutica della permeabilità intestinale

Antonio Gasbarrini

Editore
Clorofilla srl – editoria scientifica

Publishing director
Massimo Barberi

Art Director
Stefania Maffoni

Redazione
Lisa Trisciuoglio

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

Stampa
Arti grafiche alpine
Via Luigi Belotti, 14
21052 Busto Arsizio (VA)
www.artigrafichealpine.it

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.

Immagini interne di Adobe Stock: Alpha Tauri 3D, a7880ss, rumruay.

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.

1

Quanto contano i fattori psicologici nell'insorgenza e nelle manifestazioni dell'IBS

Sintesi dell'intervento della Prof.ssa ***L. Keefer,*** *psicologa della salute gastrointestinale e docente di Medicina e Psichiatria presso la Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York*

È ormai accertato che il gastroenterologo deve sempre tenere conto della componente psicologica nel trattamento dell'IBS. Keefer: «Depressione, ansia, stress cronico, emozioni negative, presenza di comorbilità somatiche con ripercussioni psicoemotive e sulla qualità della vita (fibromialgia, sindrome da fatica cronica, dolore cronico ecc.) sono tutti aspetti da considerare nella valutazione del paziente con IBS e di cui tenere conto nell'impostazione della terapia».

La sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) è una condizione dall'eziopatogenesi complessa e ancora poco chiara, derivante dalla combinazione di micro-disfunzioni organiche, a cui si aggiungono fattori psicologici sfavorevoli, che contribuiscono a peggiorare il disturbo funzionale intestinale attraverso svariati meccanismi bidirezionali, lungo l'asse intestino-cervello.
Per migliorare i sintomi dell'IBS è necessario agire su entrambi i fronti, organico e psichico, poiché soltanto in questo modo è possibile disinnescare il circolo vizioso negativo che si crea tra intestino e cervello e che, in assenza di interventi appropriati, arriva a determinare un serio deterioramento della qualità di vita dei pazienti.

Ne è convinta Laurie Keefer, psicologa della salute gastrointestinale e docente di Medicina e Psichiatria presso la Icahn School of Medicine del Mount Sinai di New York (Stati Uniti), che in occasione del Convegno IBS DAYS 2022 ha discusso del ruolo dei fattori psicologici nell'insorgenza e nell'evoluzione dell'IBS e di come si può lavorare sulla psiche per contribuire ad alleviare il disturbo funzionale intestinale, supportando anche una maggiore efficacia degli approcci dietetici e dei trattamenti medici in uso.

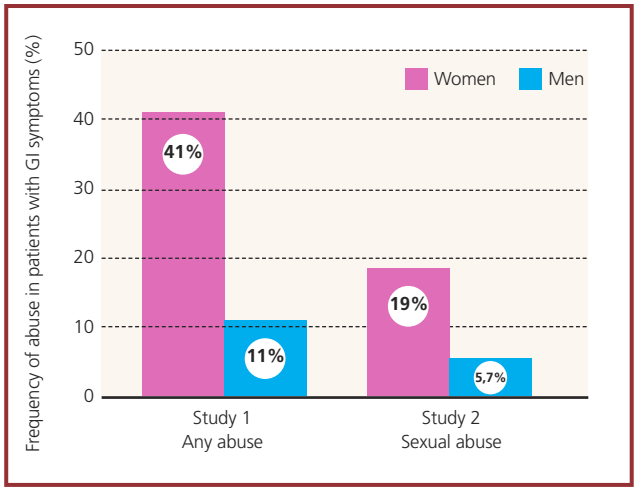


Fig. 1 Modificato da: *Longstreth GF, et al. Dig Dis Sci 1993;38: 1581-1589; Talley NJ, et al. Gastroenterology 1994;107:1040-1049*

Rischio di IBS: il ruolo della psiche

«Fattori psicologici e psicosociali sfavorevoli sono da tempo risultati associati al rischio di sviluppare IBS», ha sottolineato la prof.ssa Keefer. «A essere chiamate in causa sono soprattutto le avversità incontrate precocemente nella vita e le situazioni di abuso[1,2]».

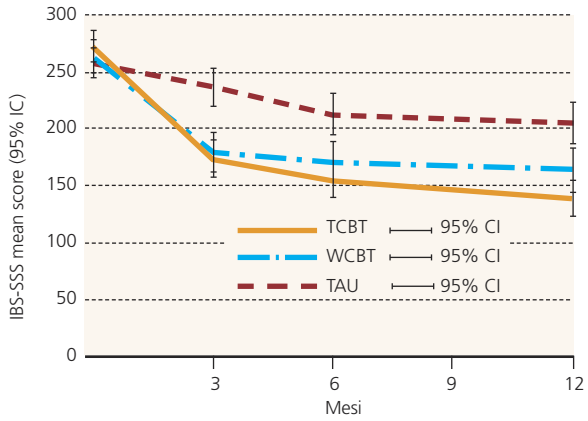
«È stato osservato», ha precisato l'esperta, «che i sintomi gastrointestinali dell'IBS possono essere scatenati da abusi sessuali, fisici, verbali o emotivi e che una storia di qualche tipo di abuso è stata riportata da circa un terzo dei pazienti con diagnosi di IBS (31%). Questa correlazione è risultata più marcata tra le donne rispetto agli uomini, con percentuali di storia di abuso rispettivamente pari al 19-41% e al 5,7-11%, in funzione della popolazione considerata[3,4] (Fig. 1). È stato, inoltre, calcolato che le persone che hanno subito un abuso sessuale presentano un rischio quasi triplo (2,8 volte) di sviluppare un disturbo funzionale intestinale rispetto a chi non ha vissuto questa esperienza[5]».
«Depressione, ansia, stress cronico, emozioni negative, presenza di comorbilità somatiche con ripercussioni psicoemotive e sulla qualità della vita (fibromialgia, sindrome da fatica cronica, dolore cronico ecc.)», ha sottolineato la

prof.ssa Keefer, «sono tutti aspetti da considerare nella valutazione del paziente con IBS e di cui tenere conto nell'impostazione della terapia, poiché possono avere un impatto significativo sia sulla percezione dei sintomi gastrointestinali sia sui comportamenti quotidiani che possono influenzare le manifestazioni del disturbo (dieta, assunzione di farmaci o sostanze, sonno, attività fisica ecc.). In aggiunta, i fattori psicoemotivi possono incidere sulla propensione a ricercare il consulto medico, sulla qualità della relazione medico-paziente, sulla disponibilità a intraprendere e aderire alle terapie proposte contro l'IBS, nonché sulla risposta clinica ottenibile (compreso un possibile effetto nocebo)[6]».

Dati recenti del Rome Foundation Global Study indicano, inoltre, che più è intenso il distress psicologico sperimentato dai pazienti con disturbi funzionali intestinali, maggiore è il numero di regioni dell'apparato gastrointestinale interessate da disfunzioni e sintomi[7]. «I fattori psicologici possono esasperare la percezione delle sensazioni provenienti dall'apparato digerente», ha sottolineato la prof.ssa Keefer, «che vengono catastrofizzate dai pazienti ed erroneamente interpretate come segnali d'allarme gravi e urgenti da trattare. Ciò dipende da uno stato di ipersensibilità/ipervigilanza ed eccessivo timore, che portano a un maladattamento cognitivo del processamento degli stimoli enterici».

Gli approcci psicoterapici utili nell'IBS

«Gli approcci per i quali esistono maggiori evidenze di efficacia nel trattamento dell'IBS sono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT, *Cognitive Behavioural Therapy*) e l'ipnoterapia», ha precisato l'esperta, «ma esistono dati favorevoli anche per l'allenamento all'autogestione, la riduzione dello stress attraverso la mindfulness e la terapia interpersonale psicodinamica. Nel caso dell'IBS, la CBT mira a rimodulare le sensazioni intestinali percepite, lavorando sui pensieri che esse innescano e sui comportamenti che ne derivano, orientandoli verso un atteggiamento meno negativo e meno reattivo».
Per essere attuata in modo produttivo, la CBT richiede una relazione positiva tra medico e paziente e la personalizzazione delle tecniche, che vengono proposte per periodi di tempo di 6-12 settimane. Gli studi hanno evidenziato che questo approccio è in grado di alleviare i sintomi dell'IBS, sia rispetto al placebo sia rispetto al trattamento abituale in pazienti refrattari, e che i benefici sono significativi sia quando la CBT viene offerta in modo convenzionale, sia quando viene effettuata a domicilio con minimo supporto del terapista, per telefono o via web[8,9] (Fig. 2). Recenti metanalisi hanno confermato che la CBT può migliorare le manifestazioni intestinali dell'IBS, lo stress psicologico e la qualità di vita dei pazienti, con un effetto che si mantiene nel tempo dopo aver terminato il ciclo di trattamento[10].



IBS-SSS: IBS Symptom Severity Score; **TCBT**: CBT per telefono; **WCBT**: CBT via web; **TAU**: trattamento abituale

Fig. 2 Modificato da: *Everitt HA et al. Gut 2019;68(9):1613-1623*

L'ipnoterapia focalizzata sull'intestino è una variante dell'ipnosi nella quale i pazienti in stato di trans imparano a visualizzare e rielaborare aspetti legati alla funzionalità e alle percezioni intestinali. «Gli studi condotti finora», ha segnalato la prof.ssa Keefer, «indicano che questo approccio psicologico, somministrato per 8-12 settimane, è efficace nell'alleviare i sintomi dell'IBS anche in pazienti refrattari ai trattamenti convenzionali (ai quali può essere associato), offrendo un sollievo paragonabile a quello della dieta FODMAP. Inoltre, il beneficio si mantiene per periodi prolungati, fino a 5 anni dopo la fine del trattamento[11]. Una metanalisi ha evidenziato che l'ipnoterapia focalizzata sull'intestino è superiore al trattamento convenzionale/placebo nel ridurre il dolore addominale tipico dell'IBS e nel migliorare il transito intestinale, sia nei pazienti con diarrea prevalente (IBS-D) sia in quelli con costipazione prevalente (IBS-C), risultando un approccio sfruttabile in modo trasversale[12]».

Reference

1. Felitti VJ, et al. Am J Preventative Med 1998;14:245-258
2. Park S, et al. Neurogastroenterol Motil 2016;28:1252-1260
3. Longstreth GF, et al. Dig Dis Sci 1993;38:1581-1589
4. Talley NJ, et al. Gastroenterology 1994;107:1040-1049
5. Drossman DA, et al. Ann Int Med 1995;123:782-794
6. Simpson CA, et al. BMJ Open 2021;11(3):e043221
7. Sperber AD, et al. Gastroenterology 2021;160(1):99-114.e3
8. Lackner JM, et al. Gastroenterology 2018;155(1):47-57
9. Everitt HA, et al. Gut 2019;68(9):1613-1623
10. Black CJ, et al. Gut 2020;69(8):1441-1451
11. Peters SL, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:447-459
12. Lee HH, et al. J Neurogastroenterol Motil 2014;20:152-162

2

Le nuove linee guida europee per la diagnosi e il trattamento dei disturbi funzionali intestinali con diarrea

Sintesi dell'intervento di ***Edoardo Savarino***, professore associato di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Padova, e di ***Giovanni Barbara***, ordinario di Medicina interna e Gastroenterologia dell'Università di Bologna, gastroenterologo presso il dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna, già presidente della ESNM e presidente della sezione Microbiota Intestinale e Salute della società scientifica europea

Il percorso diagnostico e la gestione più appropriata in caso di sindrome dell'intestino irritabile con diarrea prevalente (IBS-D) e di diarrea funzionale (Fdr): Edoardo Savarino e Giovanni Brabara ci spiegano quanto riportato a riguardo nelle linee guida clinico-pratiche sviluppate su iniziativa dell'United European Gastroenterology (UEG) e dell'European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM).

La sindrome dell'intestino irritabile con diarrea prevalente (IBS-D) e la diarrea funzionale (FDr) sono disturbi dell'interazione intestino-cervello (DGBI, *Disorders of Gut-Brain Interaction*) caratterizzati da episodi diarroici, che i Criteri di Roma IV distinguono principalmente sulla base del dolore addominale: obbligatoriamente presente almeno una volta alla settimana per tre mesi e correlato alla defecazione, nel primo caso; facoltativo e non predominante, nel secondo[1]. Non è però ancora chiaro quali devono essere il percorso diagnostico e l'approccio di gestione più appropriati nei due casi[2,3].

Questa lacuna è stata recentemente sanata dalla pubblicazione di linee guida clinico-pratiche sviluppate su iniziativa dell'*United European Gastroenterology* (UEG) e dell'*European Society for Neurogastroenterology and Motility* (ESNM).

Focus sui sintomi e work-up diagnostico

«Sul fronte della diagnosi», ha spiegato il prof. Savarino, «le nuove linee guida raccomandano un approccio basato principalmente sui sintomi e sull'esclusione dei segnali d'allarme, ma senza trascurare un work-up diagnostico minimo, al fine di differenziare possibili patologie organiche con manifestazioni simili a quelle dell'IBS-D/FDr. In questo contesto, non vanno trascurati i fattori psicosociali associati ai sintomi gastrointestinali (specie nella IBS-D) e va sondata con linguaggio appropriato l'eventuale presenza di incontinenza fecale».

Le indagini di laboratorio indicate dal panel sono: l'emocromo completo, la determinazione sia della proteina C reattiva (PCR), che della sierologia/anticorpi per la malattia celiaca (il cui rischio è aumentato tra i pazienti con IBS-D/FDr) e, infine, la determinazione della calprotectina fecale (principale parametro differenziante l'IBS-D/FDr dalle malattie infiammatorie croniche intestinali, IBD). Inoltre, in tutti pazienti con diarrea cronica, va considerato il possibile malassorbimento degli acidi biliari (28% dei casi di IBS-D) e, quindi, eseguito il test Se-HCAT oppure un saggio terapeutico. I test di funzionalità tiroidea vanno effettuati solo se clinicamente indicati, mentre va evitata la ricerca di patogeni nelle feci, in quanto quasi sempre negativa.

«Sul fronte delle indagini strumentali», ha precisato il prof. Savarino, «la colonscopia è indicata in tutti i pazienti con sintomi allarmanti e/o età superiore a 50 anni, in linea con le raccomandazioni per lo screening del tumore colon-retto, mentre le biopsie random del colon di destra e sinistra sono raccomandate per escludere la colite microscopica. Negli altri casi con sintomi persistenti e nei non responder alla terapia, c'è un consenso debole sull'uso della videocapsula endoscopica, mentre non sono ritenuti opportuni: il test di transito intestinale; le indagini di valutazione della SIBO (*Small Intestine Bacterial Overgrowth*) in assenza di fattori predisponenti; il breath-test per il malassorbimento dei carboidrati; i test sul microbiota, a oggi ancora supportati da dati eterogenei».



Dalla dieta FODMAP ai farmaci utili

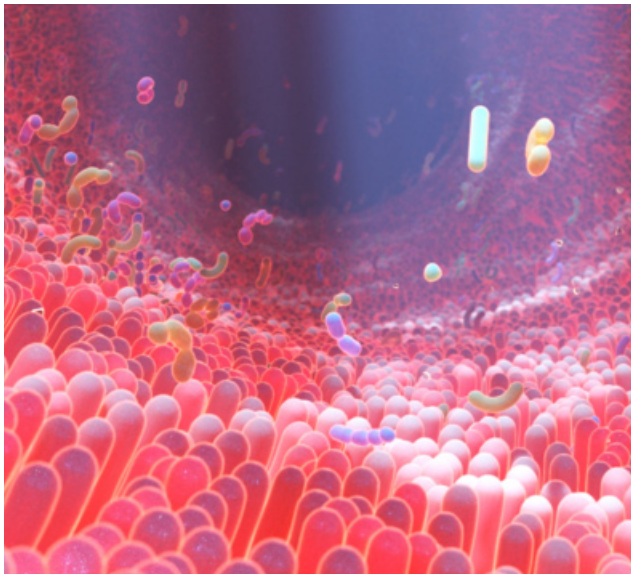
Relativamente al trattamento, un forte consenso è stato raggiunto sull'impiego della dieta FODMAP (basata sul consumo di alimenti a basso contenuto di oligo-, di- e monosaccaridi fermentabili e polioli) per brevi periodi, che ha dimostrato di ridurre i sintomi globali e la frequenza delle scariche in pazienti con IBS-D. Al contrario, non è ritenuto opportuno proporre la dieta priva di glutine in assenza di diagnosi di malattia celiaca o specifica intolleranza.

Raccomandato è anche l'impiego di loperamide e rifaximina, anche se in questo secondo caso il vantaggio rispetto al placebo appare modesto. I sequestranti degli acidi biliari sono indicati nei pazienti con diarrea dovuta a malassorbimento specifico, mentre eluxadolina (oppioide ad azione mista, con effetto antipropulsivo, attualmente disponibile soltanto in Stati Uniti e Canada) è raccomandata in quanto potrebbe apportare benefici significativi nel controllare la diarrea da IBS (urgenza e frequenza delle scariche, consistenza delle feci ecc.), pur senza attenuare significativamente il dolore addominale. Pollice verso, invece, per mesalazina, i cui effetti su dolore e gonfiore addominali e frequenza delle scariche non appaiono superiori al placebo.

Una raccomandazione condizionale è stata formulata per gli antispastici (olio di menta piperita, mebeverina, scopolamina butil-bromuro, pinaverio bromuro, alverina citrato, otilonio bromuro) che aiutano ad alleviare il dolore addominale, risultando ben tollerati, e per gli antagonisti del recettore 5-HT_3 (5-idrossitriptamina-3), come alosetron, ondansetron o ramosetron.

Il ruolo di probiotici e FMT

«Per i probiotici», ha sottolineato il prof. Savarino, «esistono da tempo evidenze di un generale effetto positivo sui sintomi dell'IBS e più recenti dati di letteratura che depongono a favore della capacità di alcuni microrganismi, somministrati singolarmente o nel contesto di preparati multiceppo, di alleviare i sintomi globali dell'IBS-D (compreso il dolore addominale) e, in alcuni casi, di migliorare la frequenza delle scariche e la qualità di vita dei pazienti. Su queste basi, il panel si è trovato concorde nel raccomandare questa strategia di intervento nella gestione dei pazienti con IBS-D. La raccomandazione, al momento, è "debole e condizionale" a causa dell'eterogeneità dei microrganismi, delle formulazioni e dei dosaggi testati nei trial, dei differenti comparatori ed endpoint individuati, del numero ridotto di pazienti con IBS-D arruolati, spesso sulla base di diversi criteri di inclusione e caratterizzati da comorbilità variabili (comprese ansia e depressione)». Questa eterogeneità delle evidenze dovrebbe indurre a preferire i prodotti probiotici per i quali esistono specifiche prove di efficacia in letteratura a supporto dell'impiego mirato nell'IBS-D.



Microbiota intestinale

Viceversa, il panel ha espresso un forte consenso contrario sul ricorso al trapianto di microbiota fecale (FMT) da donatore sano a paziente con IBS-D e disbiosi: pur a fronte di alcune evidenze di beneficio, attualmente restano da chiarire molte variabili della procedura (donatore ideale, tecnica da preferire ecc.), cruciali per poter raccomandare il FMT in questa particolare casistica.

Gli interventi psicologici di supporto

Considerando gli aspetti psicologici, il panel ha raggiunto un forte consenso sull'utilità degli interventi psicoterapeutici focalizzati sull'intestino (soprattutto, terapia cognitivo-comportamentale e ipnoterapia) nel ridurre i sintomi chiave dell'IBS-D (dolore, alterazioni del transito intestinale e qualità della vita) ed eventualmente sull'impiego degli antidepressivi triciclici, risultati efficaci principalmente contro il dolore viscerale e centrale e, in parte, contro la diarrea (effetto probabilmente legato all'azione anticolinergica). Viceversa, tutti gli esperti hanno votato contro l'uso degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI) per l'assenza di significative evidenze di efficacia.

Reference

1. Lacy BE, et al. Gastroenterology 2016;150(6):1393–407.e5
2. Sperber AD, et al. Gastroenterology 2021;160(1):99-114)
3. Oka P, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(10):908-917

3

Come prevenire e contrastare la sindrome dell'intestino irritabile indotta da infezioni da *C. difficile* (IBS-PI)

Sintesi dell'intervento di ***Stephen Collins****, docente ordinario di Medicina e direttore del Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Università McMaster, Hamilton (Canada)*

Le infezioni ricorrenti da *Clostridium difficile* (RCDI) vengono spesso trattate con terapie antibiotiche prolungate, che possono però indurre complicanze intestinali. Di seguito vengono presentati i risultati di uno studio condotto dal gruppo di ricerca del prof. Collins, che ha osservato alterazioni significative del microbiota intestinale in termini di diversità e abbondanza nei pazienti trattati con antibiotici e ha testato nei topi l'efficacia dell'FMT e della somministrazione di psyllium nel contrastare questo stato di disbiosi e ripristinare una corretta funzionalità intestinale.

Le infezioni ricorrenti da *Clostridium difficile* (RCDI) richiedono spesso terapie antibiotiche prolungate per essere eliminate in modo definitivo. Non è detto però che questo sia l'approccio migliore. Resta soprattutto da capire, infatti, come affrontare le complicanze intestinali che possono interessare i pazienti dopo l'eradicazione farmacologica del patogeno, a partire dalla sindrome dell'intestino irritabile post-infettiva (*Irritable Bowel Syndrome post-Infection*, IBS-PI)[1].
Il prof. Stephen Collins ha esaminato queste problematiche, proponendo possibili soluzioni basate su interventi diretti a contrastare le disbiosi indotte da *C. difficile* e terapia antibiotica, per normalizzare l'equilibrio del microbiota intestinale.

Complicanze intestinali post-infezione da *C. difficile*

«Gli studi degli ultimi anni», ha sottolineato il prof. Collins, «indicano che fino al 25% dei pazienti guariti da infezioni ricorrenti da *C. difficile* sviluppa una sintomatologia intestinale cronica sovrapponibile a quella dell'IBS[1-4]. In particolare, in questa casistica si riscontrano spesso inerzia del colon e stipsi severa persistente, a insorgenza graduale e ingravescente, refrattaria alla terapia con lassativi stimolanti e/o procinetici, molto difficile da risolvere. L'aspetto interessante è che queste complicanze sembrano riguardare soltanto i pazienti che, per l'eradicazione di *C. difficile*, vengono trattati con più cicli di antibiotici, ma non quelli sottoposti a trapianto di microbiota fecale (FMT). Questa osservazione ha indotto a supporre che il microbiota e sue alterazioni significative in termini di diversità e abbondanza (disbiosi) possano giocare un ruolo rilevante nello sviluppo di insufficienza colonica post-RCDI, in aggiunta all'evidenza di una compromissione di natura tossica delle cellule gliali del sistema nervoso enterico[5]».

Per verificare questa ipotesi, il gruppo del prof. Collins ha indagato gli effetti sulla funzionalità enterica del trasferimento, in topi germ-free, di microbiota fecale ottenuto da un paziente interessato da disfunzioni intestinali post-RCDI e da un soggetto sano (Fig. 3).

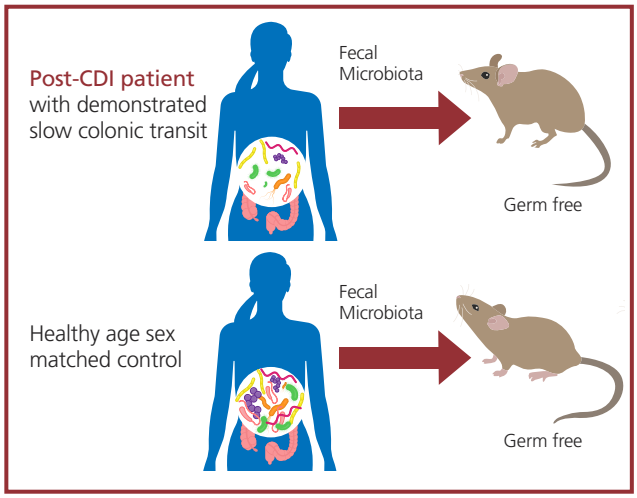


Fig. 3



«I risultati ottenuti», ha spiegato il prof. Collins, «confermano che, dopo RCDI, i pazienti presentano alterazioni della composizione e una ridotta diversità delle popolazioni microbiche intestinali rispetto ai controlli sani e che la colonizzazione dei topi germ-free con il microbiota fecale di questi pazienti induce negli animali un rallentamento del transito intestinale, che non si osserva dopo FMT da donatore sano. Non solo: i test di immunoistochimica hanno indicato che questa compromissione funzionale è associata alla degenerazione della rete delle cellule interstiziali di Cajal (ICC) e all'attivazione dei macrofagi presenti nella mucosa, che vanno a infiltrare gli strati neuromuscolari della parete del colon. La prova che i macrofagi sono direttamente implicati nel rallentamento del transito intestinale viene dal fatto che la loro diminuzione indotta da clodronato ripristina l'integrità della rete delle ICC e fa recuperare agli animali un transito intestinale normale».

Gli esiti degli interventi sul microbiota

«I nostri dati», ha sottolineato il prof. Collins, «confermano che sia il FMT da donatore sano sia la somministrazione di psyllium al 15% sono in grado di ripristinare un transito intestinale normale e di far regredire l'attivazione dei macrofagi e la degenerazione della rete delle ICC. È stato, inoltre, verificato che gli effetti della somministrazione della fibra prebiotica dipendono dal miglioramento della composizione del microbiota e da un aumento della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA, *Short Chain Fatty Acids*) da parte della microflora endogena, come riportato in letteratura per i pazienti affetti da stipsi[6]. I benefici offerti dallo psyllium sui vari fronti sono, però, limitati al periodo di assunzione regolare e vengono meno quando si interrompe l'intervento dietetico, mentre il miglioramento del transito intestinale e degli altri parametri ottenuto con FMT si mantiene per i 12 mesi successivi».

Resta da verificare se gli esiti favorevoli del FMT e della supplementazione della dieta con psyllium osservati nei modelli animali siano riproducibili nell'uomo. Inoltre, in considerazione del ruolo chiave giocato dal microbiota e dagli SCFA nel ripristino del transito intestinale post-RCDI, sarebbe interessante testare la possibile efficacia di ulteriori interventi focalizzati sull'ottimizzazione della microflora endogena, come la somministrazione per bocca di specifici probiotici o miscele multistrain.

Reference

1. Wadhwa A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;44(6):576-582
2. Dayananda P, Wilcox MH. Curr Opin Gastroenterol 2019;35(1):1-5
3. Tariq R, et al. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2017;1(1):49-56
4. Saha S, et al. J Clin Gastroenterol 2022;56(2):e84-e93
5. Bassotti G, et al. Cell Mol Life Sci 2018;75(7):1145-1149
6. Jolanka J, et al. Int J Mol Sci 2019;20(2):433

4

Leaky Gut: fattori interferenti e modulazione terapeutica della permeabilità intestinale

*Sintesi dell'intervento di **Antonio Gasbarrini**, professore ordinario di Medicina Interna presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore e direttore del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, della Unita' Operative Complesse di Medicina Interna e Gastroenterologia e del CEMAD (Centro Malattie dell'Apparato Digerente) della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS di Roma*

Viste le profonde interazioni tra microbiota ed epitelio intestinale e il ruolo delle disbiosi nell'insorgenza e nel mantenimento della leaky gut, di seguito vengono riportati i risultati di uno studio che ha testato in pazienti affetti da IBS con diarrea prevalente e alterazione della permeabilità intestinale una preparazione probiotica multistrain già in commercio. I risultati ottenuti inducono a ritenere che specifici probiotici e loro combinazioni possano contribuire a un miglior controllo del disturbo attraverso un'azione indirizzata a ripristinare una corretta permeabilità intestinale.

La barriera gastrointestinale è stata a lungo considerata una semplice barriera anatomica costituita da un monostrato di cellule epiteliali connesse lateralmente da giunzioni strette (tight junction), che ne mantengono la polarità e limitano la diffusione dei soluti attraverso la via paracellulare. A livello intestinale, però, entrano in gioco due ulteriori elementi, che risultano determinanti nel definirne le proprietà e la permeabilità selettiva: il muco e il microbiota[1,2,3].

«Negli ultimi anni», ha sottolineato il prof. Gasbarrini, «il riconoscimento delle profonde interazioni tra microbiota, muco ed epitelio ha portato a ridefinire la barriera intestinale come una barriera "anatomo-microbiologica" e gli studi genomici hanno iniziato a evidenziare il ruolo di specifici ceppi batterici (come *Akkermansia muciniphila*) nell'influenzarne le caratteristiche e il grado di permeabilità[4,5]. I dati disponibili indicano che esistono diversi profili microbici della barriera intestinale, caratterizzati dalla presenza o dall'assenza di *Actinobacteria,* ed è noto che i bifidobatteri, così come le caratteristiche del microbiota in generale, influenzano la permeabilità intestinale. Inoltre, è stato osservato che la presenza di *Klebsiella pneumoniae*, produttrice di etanolo, determina l'insorgenza di una condizione di iperpermeabilità o "leaky gut". Di fatto, oggi, non si può parlare di barriera intestinale senza parlare di microbiota».

Muco intestinale: ruolo e caratteristiche

Il muco prodotto dalle cellule di goblet è un componente chiave della barriera intestinale poiché media l'interazione tra epitelio e microbiota. Il suo spessore e la sua composizione cambiano in funzione del tratto intestinale considerato e delle funzioni assolte dall'epitelio[6,7].

«Lungo tutto l'intestino», precisa il prof. Gasbarrini, «il film di muco può essere suddiviso in due strati sovrapposti: quello esterno, di circa 100 µm di spessore, non aderente ed esposto verso il lume, che interagisce con il microbiota; quello interno, di circa 50 µm di spessore, aderente alla mucosa e virtualmente sterile, che ha la funzione di proteggere l'epitelio intestinale dai microrganismi presenti nel lume e da sollecitazioni eccessive. Il muco dei diversi tratti dell'intestino contiene differenti tipi di mucina (a partire da MUC2, principale proteina costitutiva), immunoglobuline (IgA, IgM, IgG) e molecole ad attività antimicrobica prodotte dall'intestino stesso o dai batteri commensali (lisozima, lactoferrina, defensine, catelicidine ecc.)[6,8]».

Nel corso degli anni sono stati individuati numerosi fattori in grado di influenzare la produzione di muco e la sua interazione con il microbiota. I principali comprendono composti associati ai patogeni intestinali (PAMPs, *Pathogen Associated Molecular Patterns*), citochine e altri marker infiammatori, ormoni e neurotrasmettitori presenti a livello enterico, lipidi bioattivi[8].

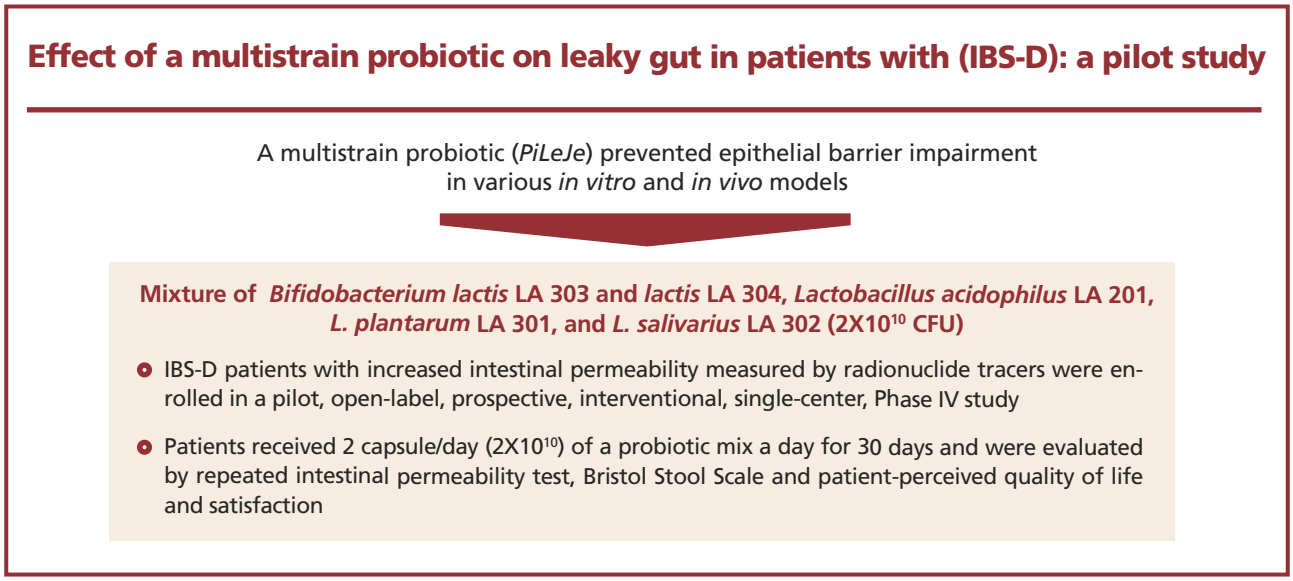


Fig. 4 Modificato da: *Abdellah, Laterza et al. In press*

«Anche alcuni batteri commensali (*Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri*, *Akkermansia muciniphila* ecc.) e loro metaboliti (in particolare, *Short Chain Fatty Acid*, SCFA, come acetato e butirrato)», ha aggiunto il prof. Gasbarrini, «possono modulare positivamente la produzione e/o la secrezione di muco per rendere l'habitat più ospitale per la propria sopravvivenza; viceversa, altri membri del microbiota (come *Ruminococcus gnavus*) e alcuni patogeni intestinali (*Vibrio cholerae*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* ecc.) promuovono la degradazione del muco e, quindi, la possibilità per i microrganismi di avvicinarsi all'epitelio, esponendo a un maggior rischio di sensibilizzazioni e infezioni intestinali[8,9]».

Efficacia dei probiotici nella leaky gut

In considerazione delle profonde interazioni tra microbiota ed epitelio intestinale e del ruolo delle disbiosi nell'insorgenza e nel mantenimento della leaky gut, esiste un forte razionale per l'impiego di prodotti probiotici per migliorare la permeabilità intestinale[10]. Tuttavia, i dati a supporto di questa strategia sono stati finora forniti principalmente da studi in modelli animali di leaky gut, mentre i trial clinici nell'uomo sono scarsi e relativi a piccoli gruppi di pazienti.

Ad aggiungere nuovi interessanti risultati sull'effetto dei probiotici in pazienti con iperpermeabilità intestinale è uno studio pilota prospettico di intervento, di Fase IV, recentemente condotto dal gruppo del prof. Gasbarrini presso il Policlinico Gemelli di Roma su pazienti affetti da IBS con diarrea prevalente (*Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea*, IBS-D) e alterazione della permeabilità intestinale verificata con tracciante radioattivo (Fig. 4).

«Nel trial», ha spiegato il prof. Gasbarrini, «è stata testata una formulazione probiotica multistrain registrata e già in commercio (*Biocure - gruppo PiLeJe*), che aveva dato già prova di prevenire la destabilizzazione della barriera intestinale in studi *in vitro* e *in vivo*. Il mix probiotico testato nello studio, condotto in aperto, comprende tre ceppi di lattobacilli (*Biocure - gruppo PiLeJe)* e due ceppi di bifidobatteri (*Biocure - gruppo PiLeJe): Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA303, *Bifidobacterium lactis* LA304. Il mix è stato somministrato al dosaggio quotidiano complessivo di 2x10^{10} CFU, in 2 capsule/die, per 30 giorni consecutivi[11]».

«Al termine del periodo di studio (giorno 30)», ha sottolineato il prof. Gasbarrini, «l'81,5% dei pazienti che avevano assunto la formulazione multistrain ha ottenuto un miglioramento della permeabilità intestinale (riduzione della leaky gut, valutata come EDTA/DPTA ≥ 3%), mentre nel 37% dei trattati è stata evidenziata una completa normalizzazione della barriera intestinale». In aggiunta, anche i parametri clinici esaminati (frequenza delle scariche diarroiche, dolore addominale, livello soddisfazione e qualità della vita percepita) sono risultati migliorati in modo significativo in tutti i pazienti che avevano assunto il mix probiotico[11] (Fig. 5).

Questi esiti, ottenuti in una casistica notoriamente difficile da gestire come quella dei pazienti affetti da IBS-D, inducono a ritenere che specifici probiotici e loro combinazioni possano contribuire a un miglior controllo del disturbo attraverso un'azione indirizzata a ripristinare una corretta permeabilità intestinale, che va ad aggiungersi all'effetto favorevole più generale sull'equilibrio del microbiota intestinale e la prevenzione delle disbiosi. Un'ipotesi sicuramente meritevole di ulteriori approfondimenti.

Reference

1. Hollister EB, at al. Gastroenterology 2014; 146(6):1449-1458
2. Gasbarrini G, Montalto M. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31(6):481-488
3. Ma TY, et al. Proc Soc Exp Biol Med 1997;214(4):318-327
4. Claesson, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14(10):585-595
5. Karcher N, et al. Genome Biol 2021;22:209
6. McGuckin MA, et al. Nat Rev Microb 2011;9:265-278
7. McGuckin MA, et al. Inflamm Bowel Dis 2009
9. Shoereder BO. Gastro Rep 2019;7(1):3-12
10. Tamang RL, et al. Tissue Barriers 2022;2077069
11. Abdellah, Laterza L, et al. *In press*

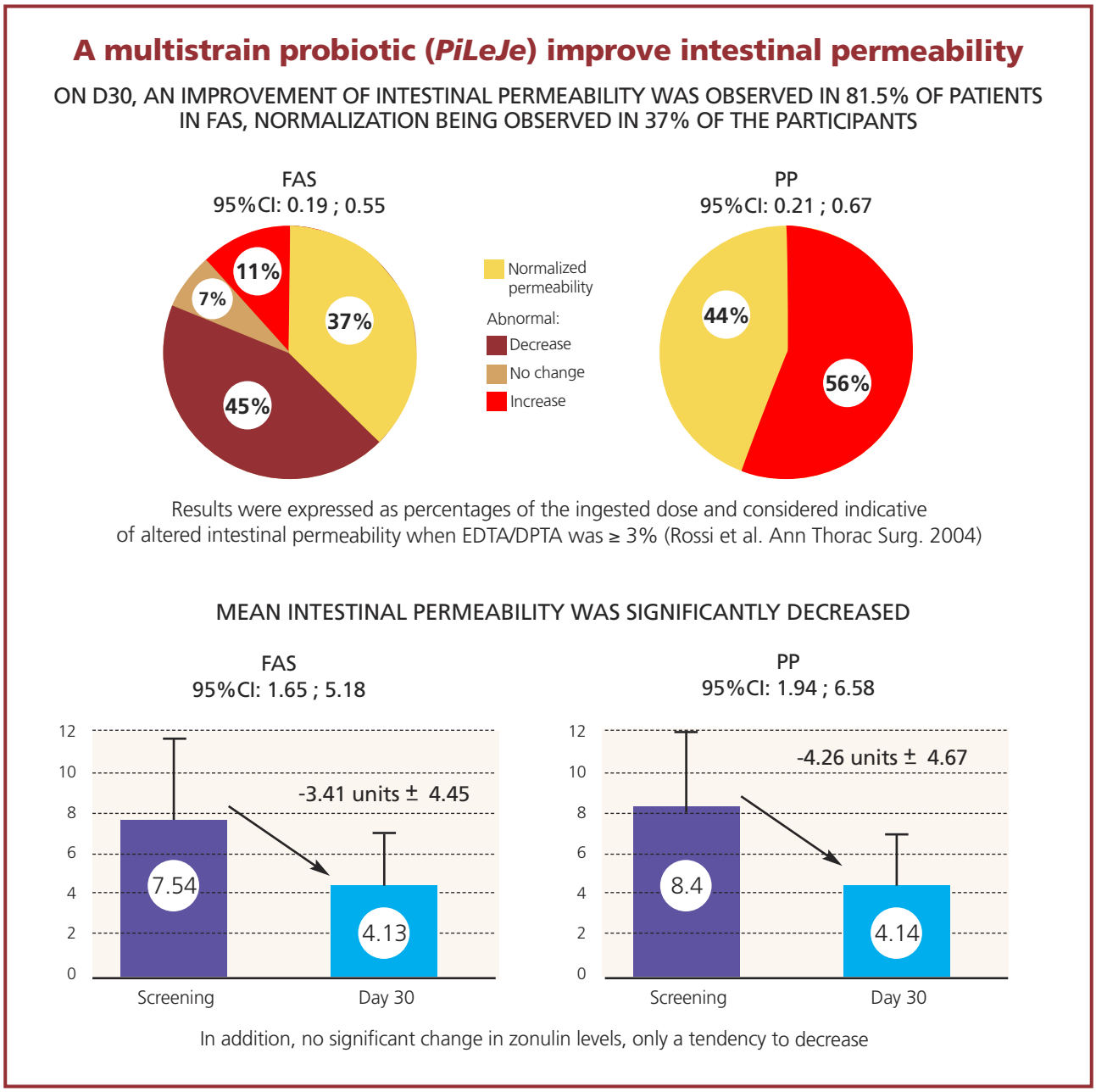


Fig. 5 Modificato da: *Abdellah, Laterza et al. In press*

Dalla ricerca *PiLeJe*

LACTIBIANE Tolerance D

Formulazione probiotica multiceppo

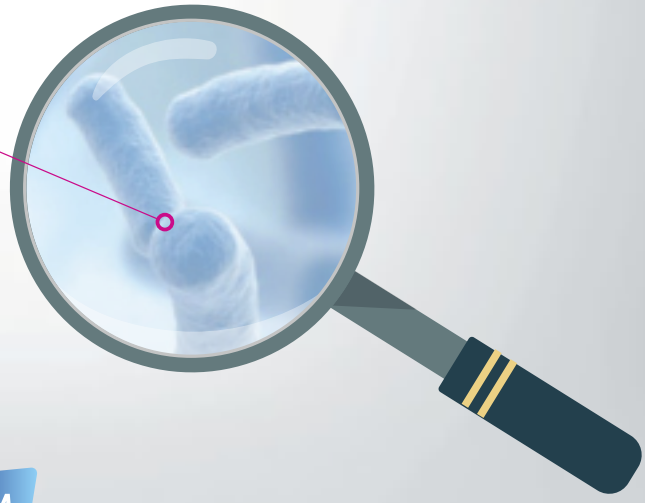


30 CAPSULE
1-2 capsule/die
a seconda della severità dei sintomi

5 ceppi probiotici PiLeJe dosati a 10 miliardi per capsula:

- Bifidobacterium lactis LA303
- Lactobacillus acidophilus LA201
- Lactobacillus plantarum LA301
- Lactobacillus salivarius LA302
- Bifidobacterium lactis LA304

I probiotici favoriscono l'equilibrio della flora intestinale



HQM
HIGH QUALITY MICROBIOTIC

La carta HQM (Haute qualité Microbiotique) garantisce una selezione rigorosa dei ceppi probiotici *PiLeJe* e una produzione che soddisfa gli standard qualitativi più elevati.

Per saperne di più: https://www.pileje.it/competenze/microbiotica/ceppi-probiotici

---

SERVIZIO DI FORMAZIONE DEDICATO AL MEDICO: La Revue des microbiotes è una rivista digitale del Gruppo PiLeJe, scaricabile in inglese e francese, gratuita e monografica, dedicata al mondo del microbiota
larevuedesmicrobiotes.com

Video Report del congresso IBS-DAYS 2022, con i contributi del prof. Antonio Gasbarrini e del prof. Giovanni Barbara

BIOCURE PiLeJe Groupe
La Medicina della Salute

pileje.it biocure.it

Ed. 04/2022 - Codice 400224 - MATERIALE INFORMATIVO DESTINATO AI PROFESSIONISTI DELLA SALUTE. NON OSTENSIBILE AL PUBBLICO.