

Dott. Stefano Manera

Medico Chirurgo – Specialista in Anestesia e Rianimazione

Esperto in Medicina e Nutrizione Sistemica - Omeopatia



MICROBIOTA E PROBIOTICI:

UNA CURA SISTEMICA

4

MICROBIOTA E IBS

VITA MODERNA E PROBLEMI ADDOMINALI



IBS

- È una sindrome funzionale caratterizzata da dolore o fastidio addominale e alterazioni dell'alvo, in assenza di alterazioni degli esami di laboratorio o di immagine.
- In genere si diagnostica per esclusione (criteri di ROMA) dopo avere scartato l'esistenza di patologie organiche (es. Celiachia, MICI, malattia diverticolare, ecc.).

EPIDEMIOLOGIA

- Ne soffre circa il 10 - 20% della popolazione generale
- Rapporto femmine/maschi 3/1
- Età d'esordio: 20-30 anni

Mertz HR. *N Engl J Med.* 2003; 349:213

IBS: definizione clinica

Criteri di Roma III (2006)

- Almeno da 3 mesi dolore/fastidio addominale associato con ≥ 2 dei seguenti sintomi:
- Alterata frequenza dell'alvo (diarrea o stipsi)
- Alterata consistenza delle feci
- Miglioramento dei disturbi con l'evacuazione

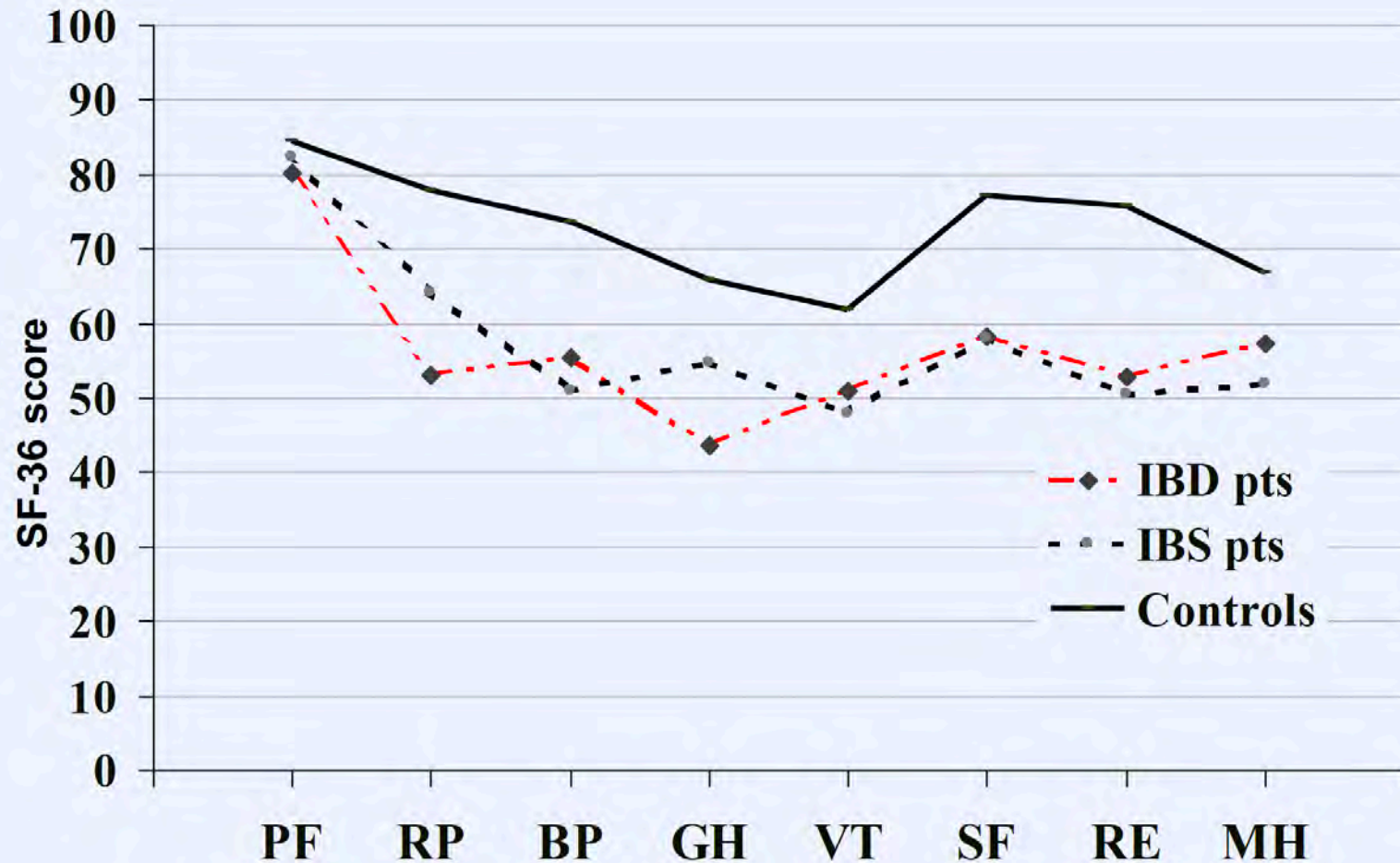
Il dolore addominale è il sintomo principale dell'IBS ed è correlato con la severità della malattia e con la ridotta qualità di vita dei pazienti



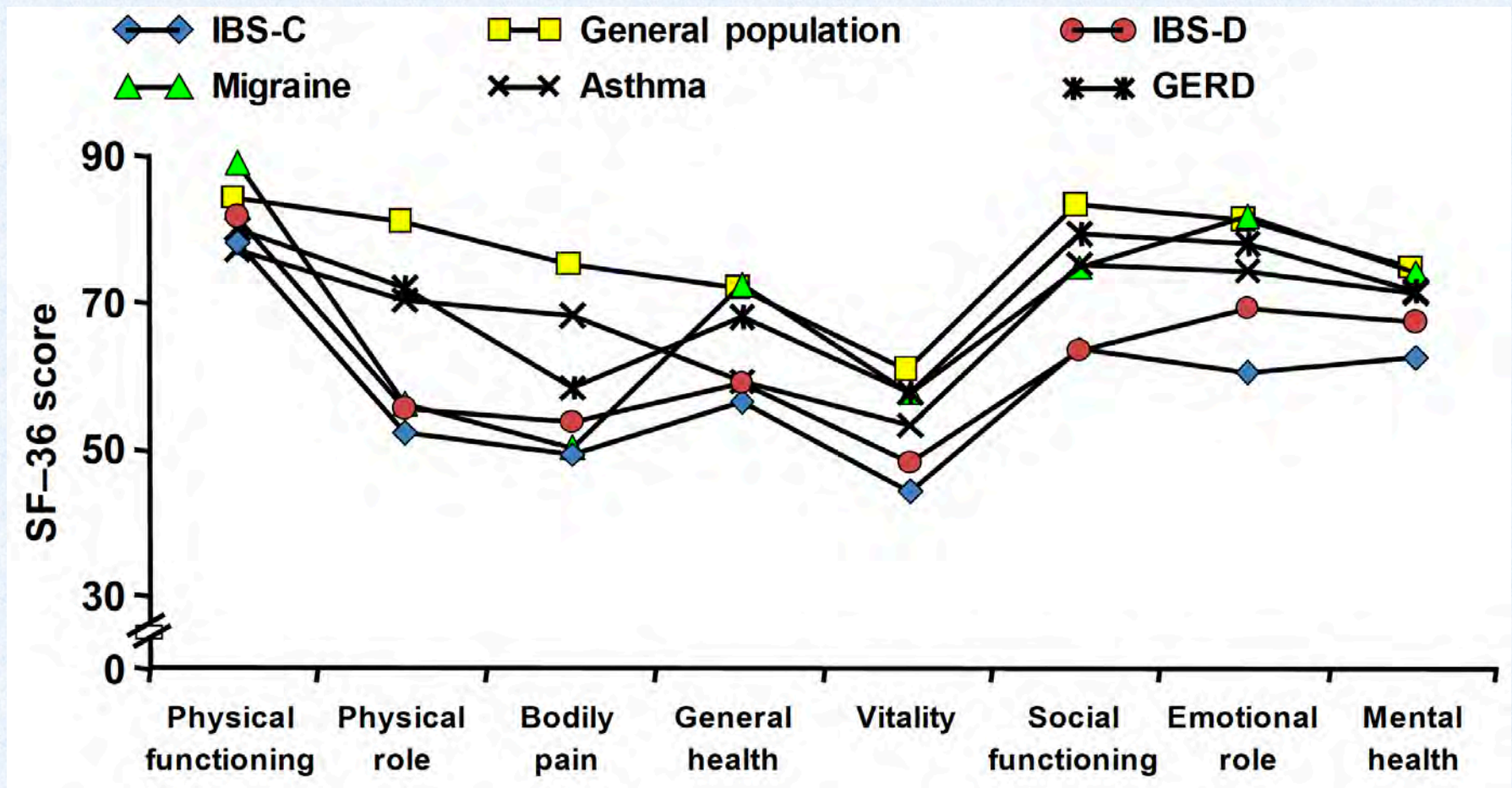
Sandler et al., *Gastroenterology* 1984

Spiegel et al., *Arch Int Med* 2004

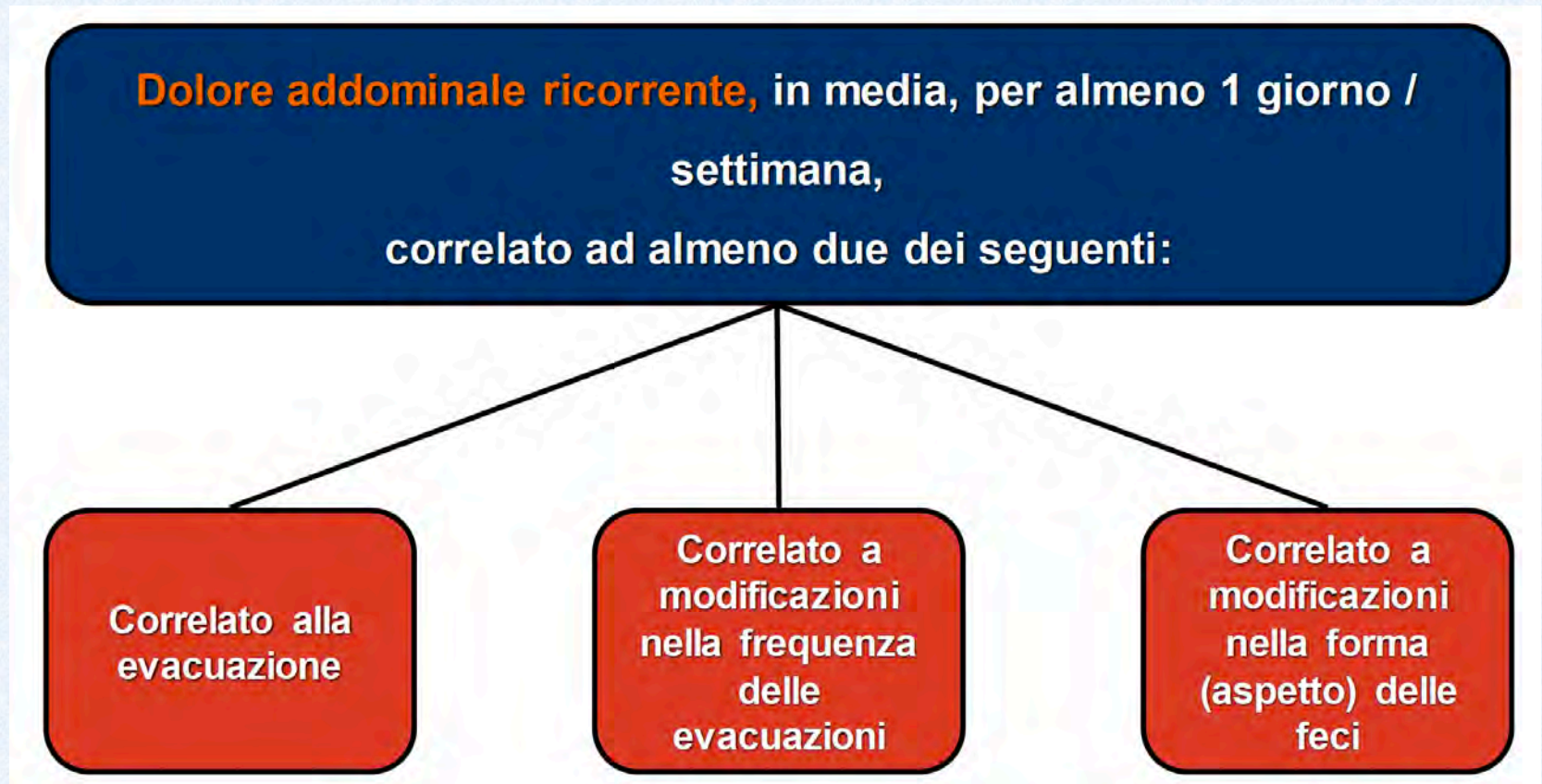
Impatto dei sintomi IBS su QoL: confronto con IBD (in remissione)



Impatto dei sintomi da IBS sulla QoL: confronto con altre patologie croniche



Definizione di IBS (Criteri di Roma IV-2016)



La Bristol Stool Form Scale (BSFS)



IBS e alterazioni dell'alvo

DIARREA (IBS-D)

- Valutata secondo la scala di Bristol tipo 6 - 7;
- Evacuazioni frequenti, di modeste quantità di feci, spesso liquide o sfatte, nella metà dei casi con presenza di muco;
- Spesso insorge al mattino o dopo i pasti;
- Precedute da dolore addominale crampiforme o urgenza all'evacuazione, fino all'incontinenza.

STIPSI (IBS-C)

- Valutata secondo la scala di Bristol tipo 1;
- Può durare da giorni a mesi, con intervalli di diarrea o alvo regolare;
- Spesso presente sensazione di evacuazione incompleta.

IBS e altri sintomi

Gastrointestinali:

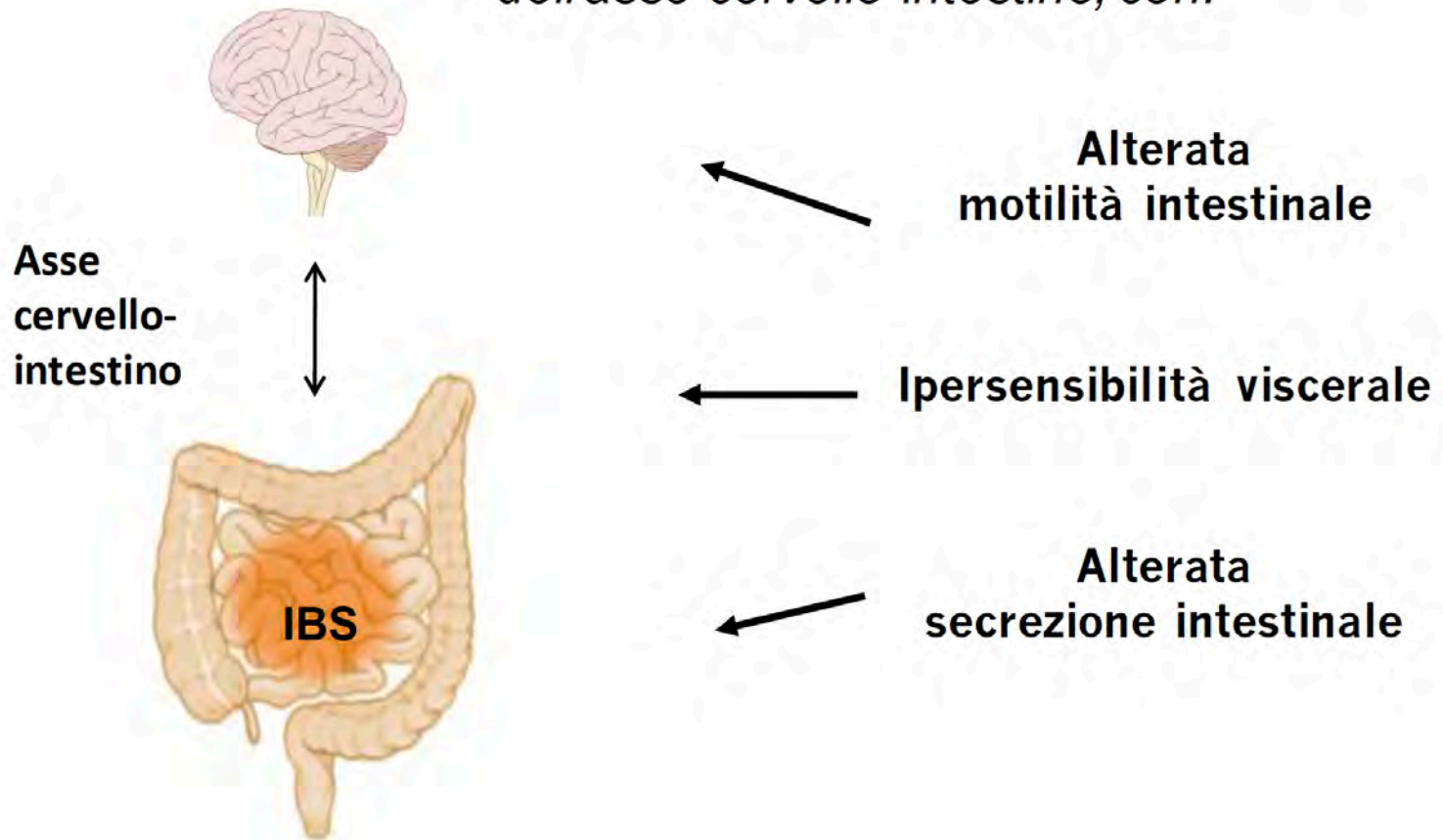
- Meteorismo,
- Distensione addominale
- MRGE
- Disfagia
- Sazietà precoce
- Dispepsia intermittente
- Nausea

Extraintestinali:

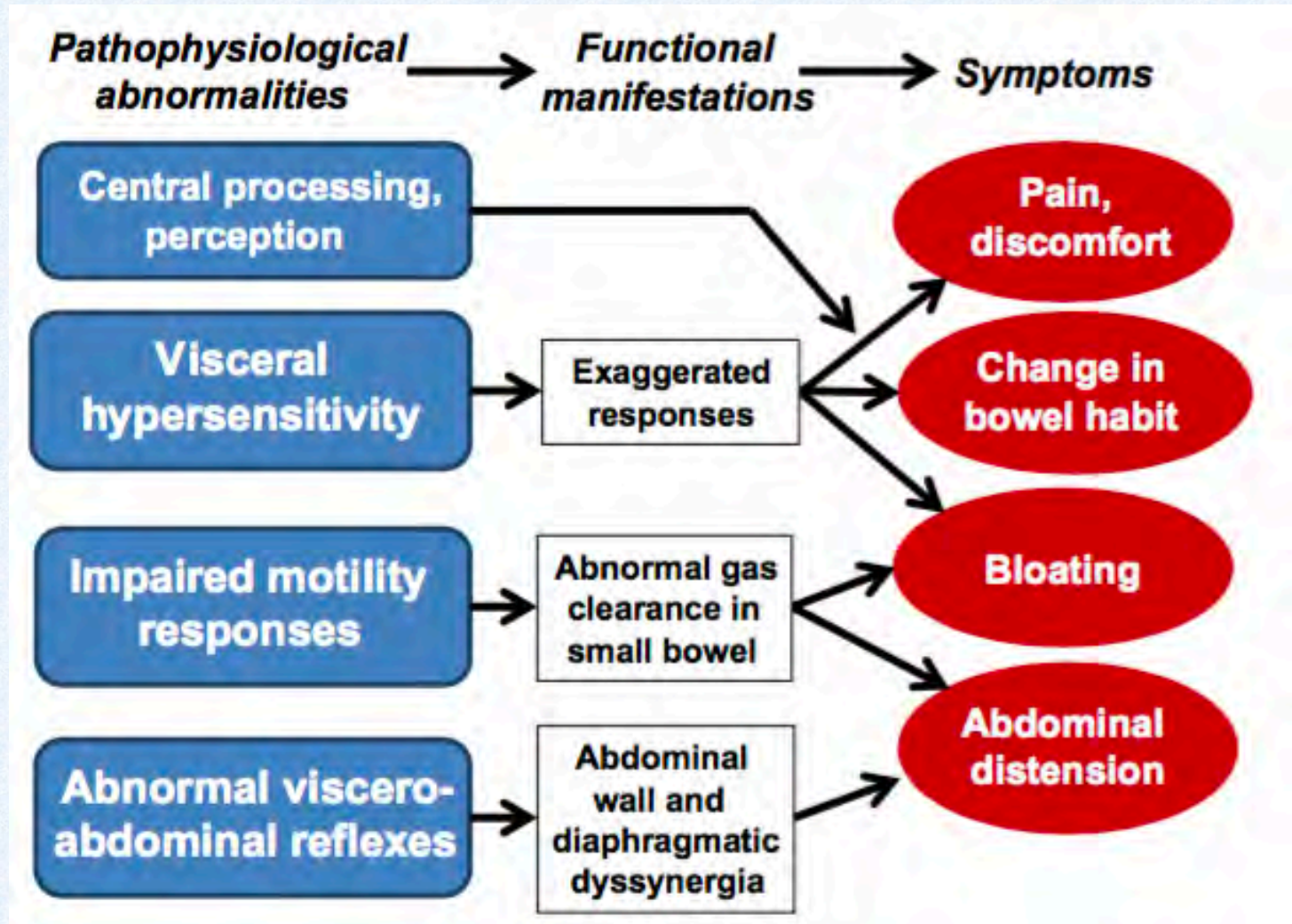
- Disfunzione sessuale
- Dismenorrea
- Dispareunia
- Incontinenza urinaria
- Fibromialgia
- Cefalea
- Disturbi del sonno

Fisiopatologia dell'IBS

L'IBS è un disturbo funzionale digestivo determinato da una alterata regolazione dell'asse cervello-intestino, con:



IBS: dalle alterazioni fisiopatologiche ai sintomi



Fattori favorenti i sintomi di IBS

Fattori ambientali

- Abusi sessuali o altri traumi in età giovanile
- Intolleranze alimentari
- Antibiotici
- Gastroenteriti infettive

Fattori dell'ospite

- Alterata sensibilità viscerale
- Disbiosi
- Aumentata permeabilità intestinale (*leaky gut*)
- Aumentata risposta immune mucosale
- Alterato processing centrale del dolore viscerale

IBS: sintomi intestinali multipli



IBS e diagnosi

Esami bioumorali di routine solitamente nei limiti

- Emocromo
- Ormoni tiroidei
- Calcio, elettroliti, glicemia
- Indici di infiammazione (VES; PCR)
- Calprotectina e lactoferrina

IBS e diagnosi

- Rx diretta addome
- Colonscopia + ev. biopsie
- Manometria, defecografia, elettromiografia
- Coprocoltura
- Screening per Malattia Celiaca
- UBT al lattosio se sospetto deficit di lattasi
- Cromogranina, serotonina, ormoni neuroendocrini

Red flags o segni di allarme



- Esordio dei sintomi dopo i 50 anni
- Sintomi severi o rapidamente progressivi
- Sintomi notturni (dolore, diarrea)
- Storia familiare di patologia organica (CA, MICI, Celiachia)
- Ematochezia, proctorragia, melena
- Anemia sideropenica apparentemente senza causa

Trattamento dell'IBS

- Disporsi in ascolto del paziente
- Escludere segni di allarme (*red flags*)
- Consigli sullo stile di vita
- Placebo (effetto ~50%)
- Consigli dietetici (disaccaridi, glutine, **FODMAP**)
- Terapie mediche
- Terapie psicologiche (Ipnosi, tp cognitivo-comportamentale, altro)

Terapia per IBS e livelli di evidenza

Treatment	Quality of Evidence	Treatment Benefits	Most Common Adverse Events
Over-the-Counter			
Fiber: psyllium	Moderate	Best suited for IBS-C	Bloating, gas
Laxatives: polyethylene glycol	Very low	Beneficial for constipation but not global symptoms or pain in IBS-C	Bloating, cramping, diarrhea
Antidiarrheals: loperamide	Very low	Beneficial for diarrhea but not global symptoms or pain in IBS-D	Constipation
Probiotics	Low	Possible benefits for global symptoms, bloating, and gas as a class but unable to recommend specific probiotics	Similar to placebo
Antispasmodics: peppermint oil	Moderate	Benefits for global symptoms and cramping	GERD, constipation
Prescription			
Antidepressants: TCAs, SSRIs, SNRIs	High	TCAs and SSRIs improve global symptoms and pain; leverage adverse effects to choose TCAs for IBS-D patients and SSRIs for IBS-C patients	Dry eyes/mouth, sedation, constipation, or diarrhea
Antispasmodics	Low	Some drugs offer benefits for global symptoms and pain	Dry eyes/mouth, sedation, constipation
Prosecretory agents			
Linaclotide	High	Improves global, abdominal, and constipation symptoms in IBS-C	Diarrhea
Lubiprostone	Moderate	Improves global, abdominal, and constipation symptoms in IBS-C	Nausea, diarrhea
Antibiotics: rifaximin	Moderate	Improves global symptoms, pain, and bloating in nonconstipated IBS patients	Similar to placebo
5-HT ₃ receptor antagonists: alosetron	Moderate	Improves global, abdominal, and diarrhea symptoms in women with severe IBS-D	Constipation, rare ischemic colitis

Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments



Magnus Halland, Yuri A Saito

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is one of the most common gastrointestinal disorders in developed nations. It is characterized by abdominal pain, altered bowel habits, and bloating. Several non-pharmacological and pharmacological agents, which target the peripheral gastrointestinal system and central nervous system, are used to treat the syndrome. The individual and societal impact of investigating and managing the syndrome is substantial, and despite newer treatments, many patients have unmet needs. Intense research at many international sites has improved the understanding of pathophysiology of the syndrome, but developing treatments that are effective, safe, and that have tolerable side effects remains a challenge. This review briefly summarizes the currently available treatments for irritable bowel syndrome then focuses on newer non-pharmacological and pharmacological therapies and recent evidence for older treatments. Recent guidelines on the treatment of irritable bowel syndrome are also discussed.

Terapie nutrizionali in IBS

Tipologia di intervento e campo di applicazione	Evidenza scientifica
Dieta priva di lattosio Sospetta o accertata intolleranza	Grado D
Dieta priva di latte Soggetti che non rispondono alla precedente dieta	Grado D
Dieta di eliminazione empirica Soggetti con sintomi indotti dal pasto	Grado D
Dieta low FODMAP Soggetti con meteorismo e SIBO	Grado B
Somministrazione di probiotici Tutti i pazienti (?)	Grado B

Dieta *low FODMAP*

Fermentable Oligo – Di – Mono – saccharides and Polyols

Indicata in presenza di sintomi quali:

- Meteorismo addominale
- Eccesso di gas (flatulenza)
- IBS (IBS-D)

In particolare se indotti dal pasto!

Dieta *low FODMAP*

- Si tratta di carboidrati a corta catena presenti nella dieta
- Poco digeriti da tutti, ma capaci di indurre sintomi in pazienti con IBS
- La dieta *Low FODMAP* è stata sviluppata all'Università Monash di Melbourne, all'inizio degli anni 2000, da Gibson & Shepherd

Dieta *low FODMAP*

ECCESSO DI FRUTTOSIO	LATTOSIO	FRUTTANI	GALATTANI	POLIOLI
<p>➤ FRUTTA</p> <p>Pesche, Cachi, Cocomero Anguria Pere, Albicocche Mele Mango, cocco Fichi More</p> <p>> DOLCIFICANTI</p> <p>Fruttosio, Miele, Sciroppo di mais Sciroppo di glucosio Concentrati di Frutta Frutta Secca</p> 	<p>➤ LATTE</p> <p>Latte Di Mucca Latte Di Pecora Latte Di Capra</p> <p>> FORMAGGI</p> <p>Tutti I Formaggi Molli</p> <p>Es: (Fiocchi Di Latte, Ricotta)</p> 	<p>➤ VEGETALI</p> <p>Carciofi Bieta Rossa Asparagi, finocchi Cavoletti Di Bruxelles Aglio, Cipolla Cipollotto (solo la parte bianca) Scalogno Porri Cavolo, Verza, Broccoli</p> <p>➤ CEREALI</p> <p>Grano e Segale se mangiati in grande quantità (es: Pane Pasta <u>Cous Cous</u> Biscotti)</p> <p>➤ Frutta Anguria, Cachi, Mela Annona</p>	<p>➤ LEGUMI</p> <p>Ceci Fagioli, Fagioli Rossi, Piselli, Lenticchie, Soia, Taccole (permessi in scatola solo raramente)</p> 	<p>➤ FRUTTA</p> <p>Mele, Albicocche, Ciliegie, Pere, Pesche, Pesche Nettare, Susine, Prugne, Anguria</p> <p>➤ VEGETALI</p> <p>Avocado, Funghi</p> <p>➤ DOLCIFICANTI</p> <p>Miele, Sciroppo d'agave, Sorbitolo Mannitolo Xilitolo <u>Eritrolo</u> <u>Maltitolo</u> <u>Isomalto</u></p> 

Oligosaccaridi

Fruttani, galatto-oligosaccaridi

Frumento, orzo, segale, cipolla, porro, parte bianca del cipollotto, aglio, scalogno, carciofi, rape rosse, finocchi, piselli, cicoria, pistacchi, anacardi, legumi, lenticchie e ceci



Disaccaridi

Lattosio

Latte, budino, gelato e yogurt



Monosaccaridi

Fruttosio libero (fruttosio in eccesso rispetto al glucosio)

Mele, pere, mango, ciliegie, cocomero, asparagi, taccole, miele, sciroppo di glucosio e fruttosio



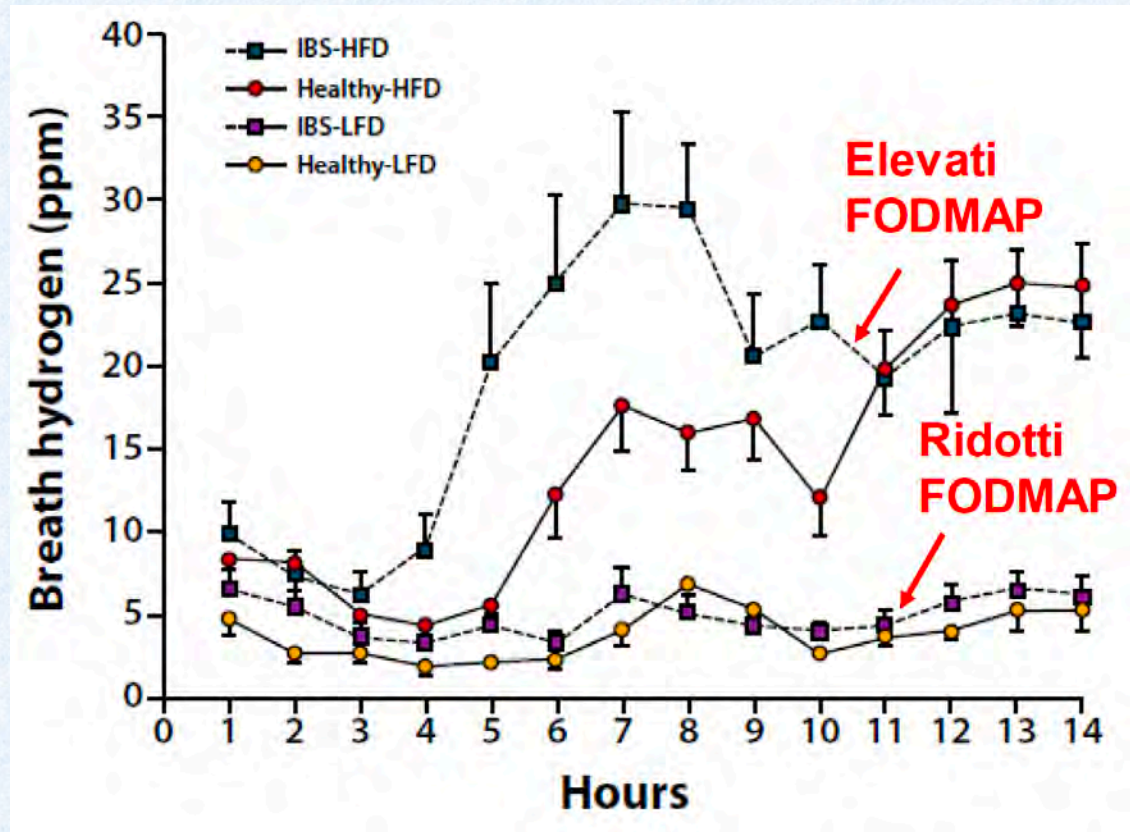
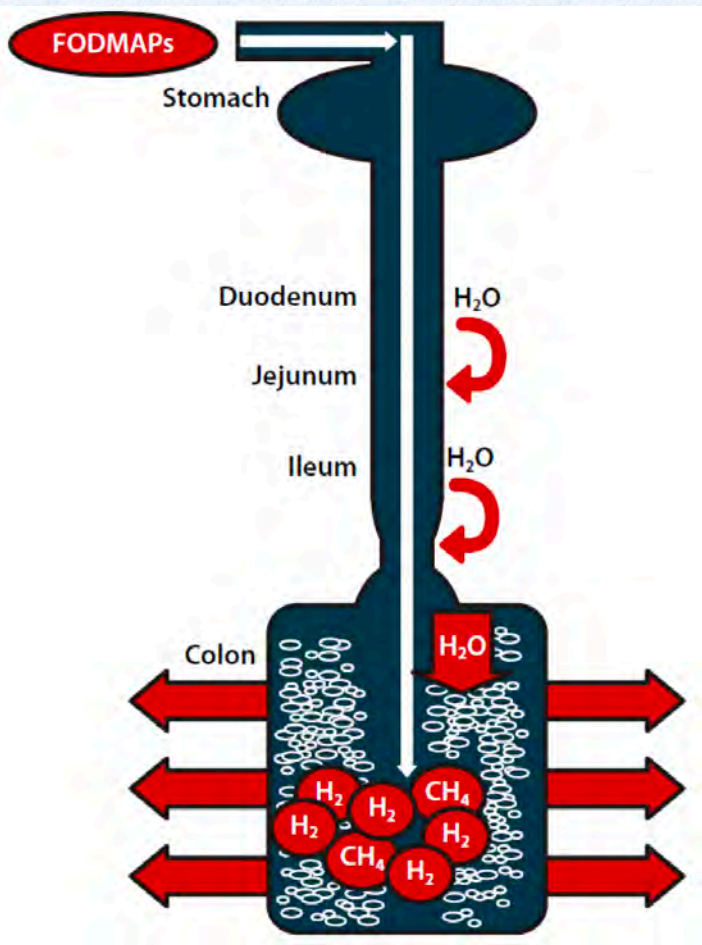
Polioli

Sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xilitolo

Mele, pere, albicocche, ciliegie, prugne, cocomero, funghi, cavolfiore, chewing-gum/mentine/dolci senza zucchero



Alimenti FODMAP: patogenesi



Approccio pratico a dieta *low FODMAP*

- Il paziente si presenta dal medico con problemi funzionali GI
- Indagini appropriate per esclusione di *red flags*
- Esami (routine, infiammazione, *leaky gut*, *gut microbiota*)
- Diagnosi positiva per disturbi funzionali GI (IBS)
- Invio a un nutrizionista esperto di IBS (gestione a 4 mani)

FASE 1

- 8 settimane di dieta *low FODMAP* + supporto probiotico specifico

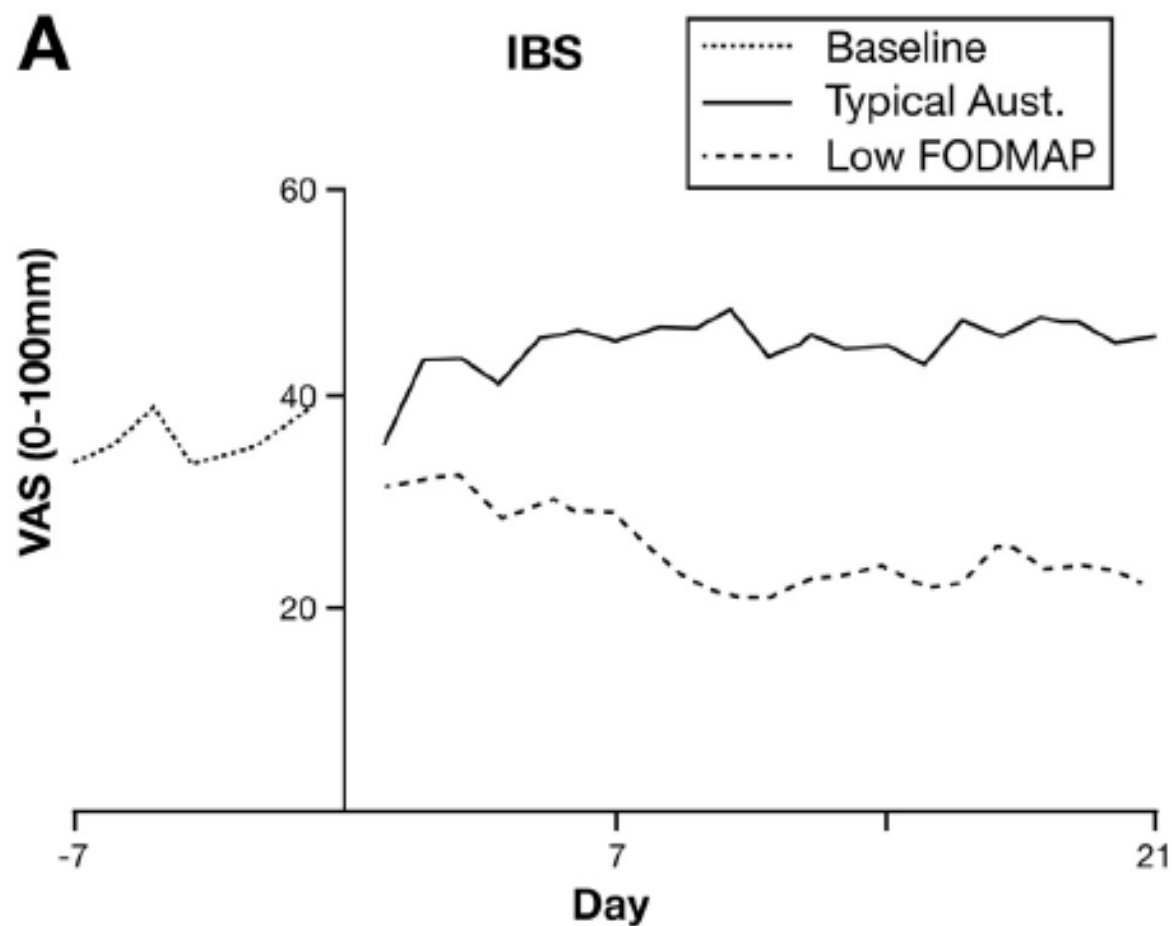
FASE 2

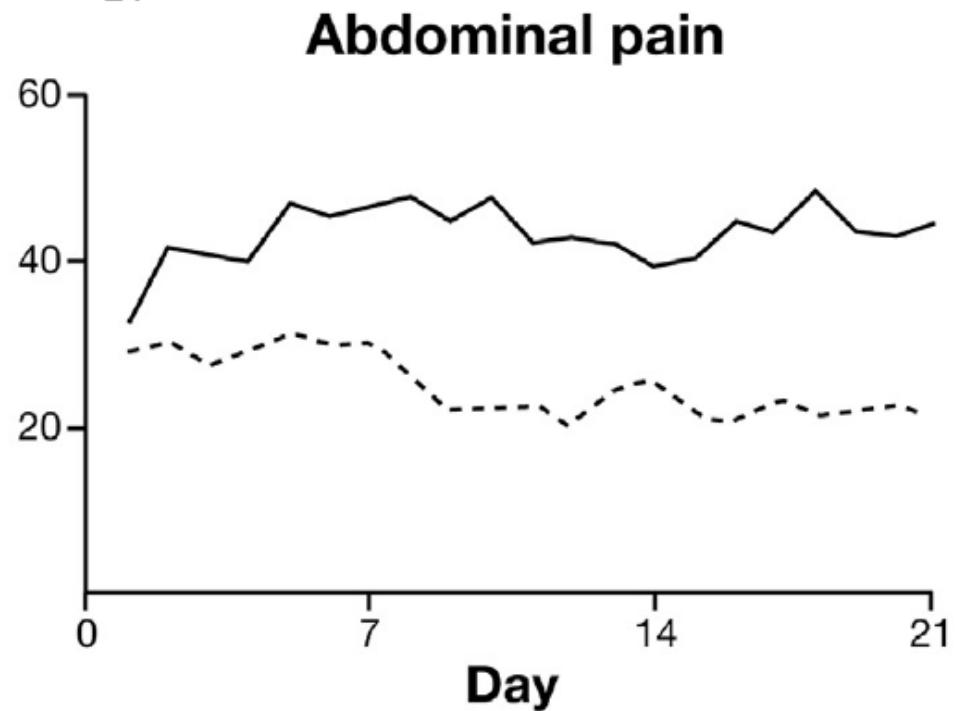
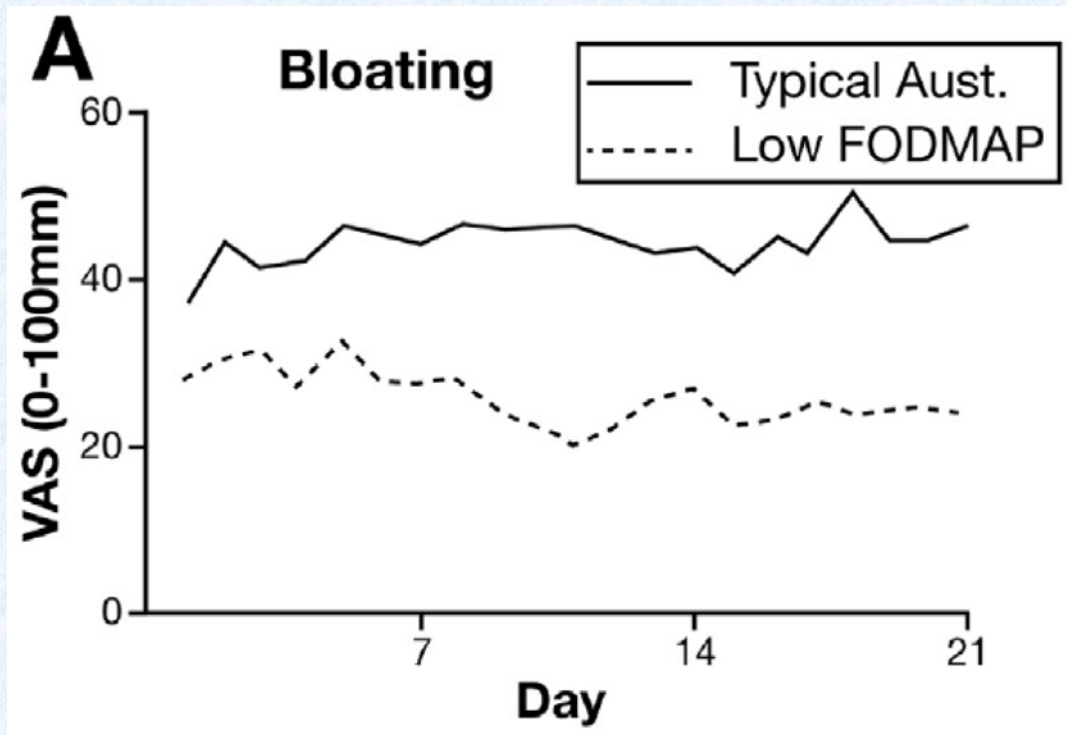
- Reintroduzione alimentare con studio del diario alimentare e sintomi

FASE 3

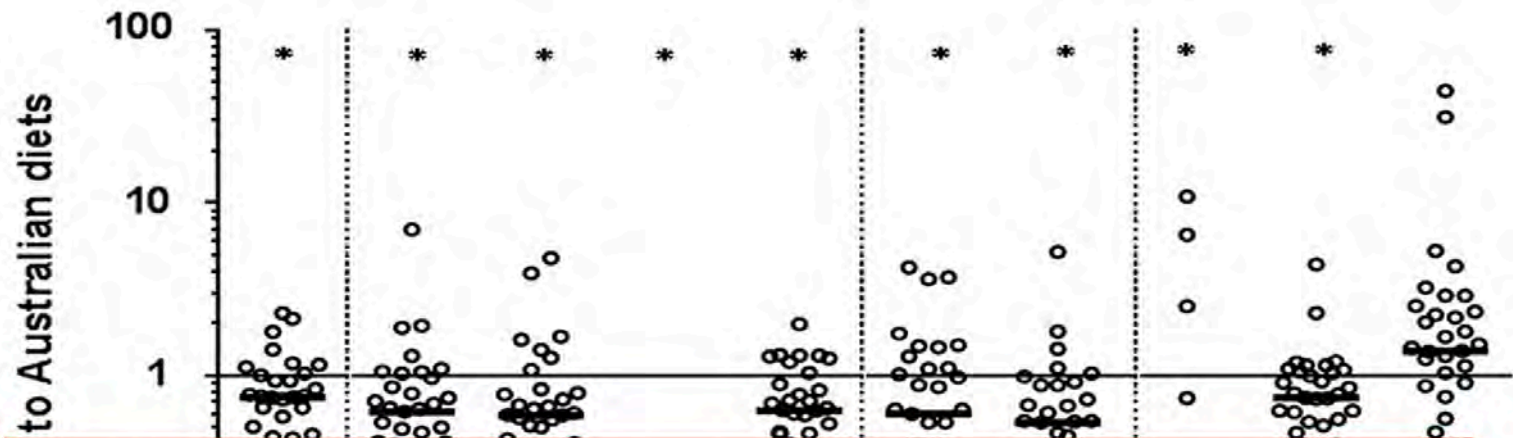
- Autogestione dei sintomi a lungo termine

Luci della dieta low FODMAP

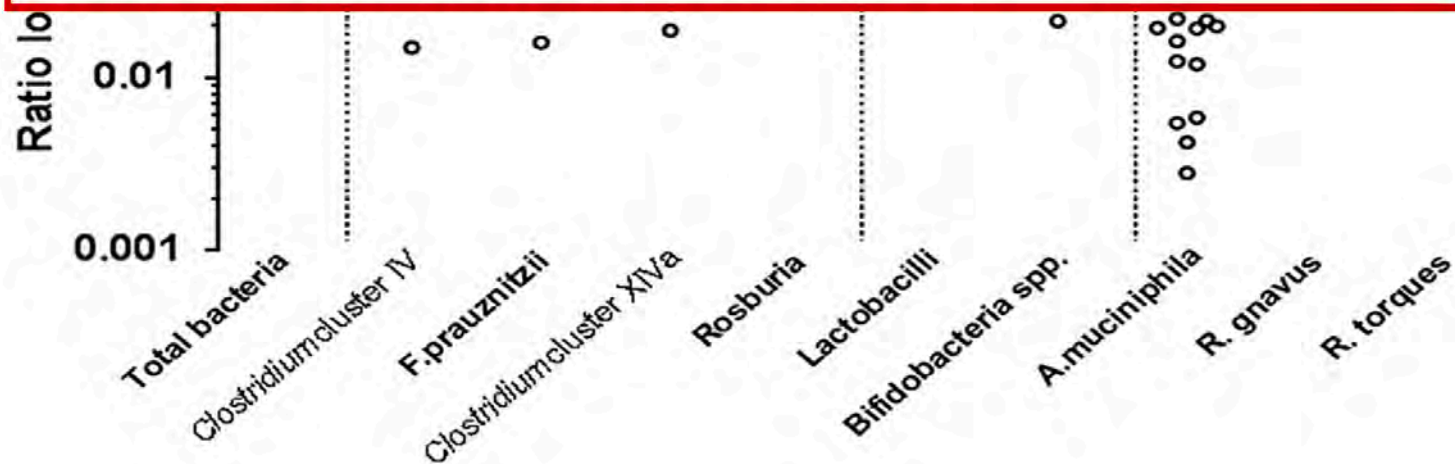




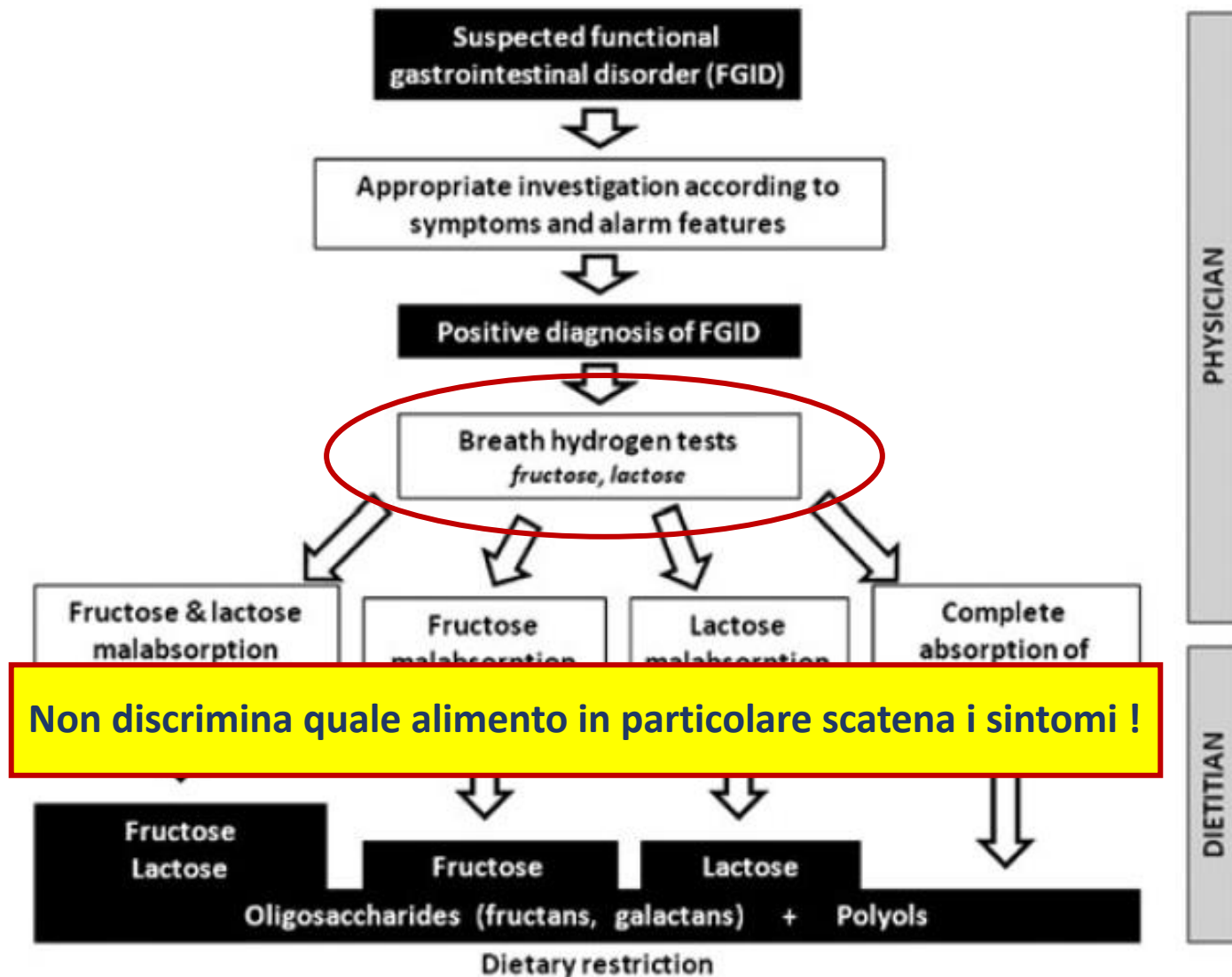
Ombre della dieta low FODMAP



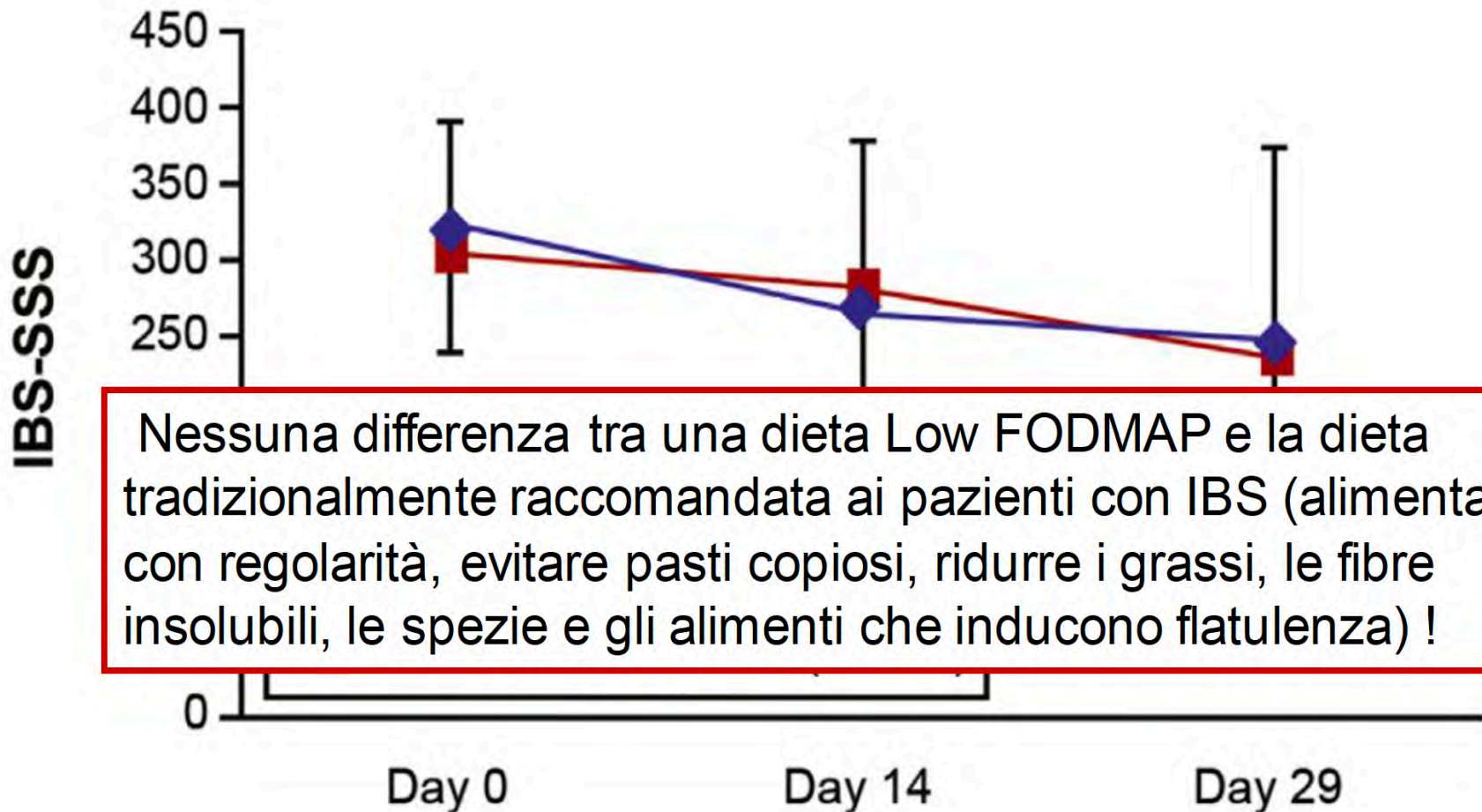
Riduce l'abbondanza batterica totale rispetto alla dieta abituale (australiana), che invece è capace di stimolare specificamente la crescita di batteri con effetto benefico per l'intestino.



Ombre della dieta low FODMAP



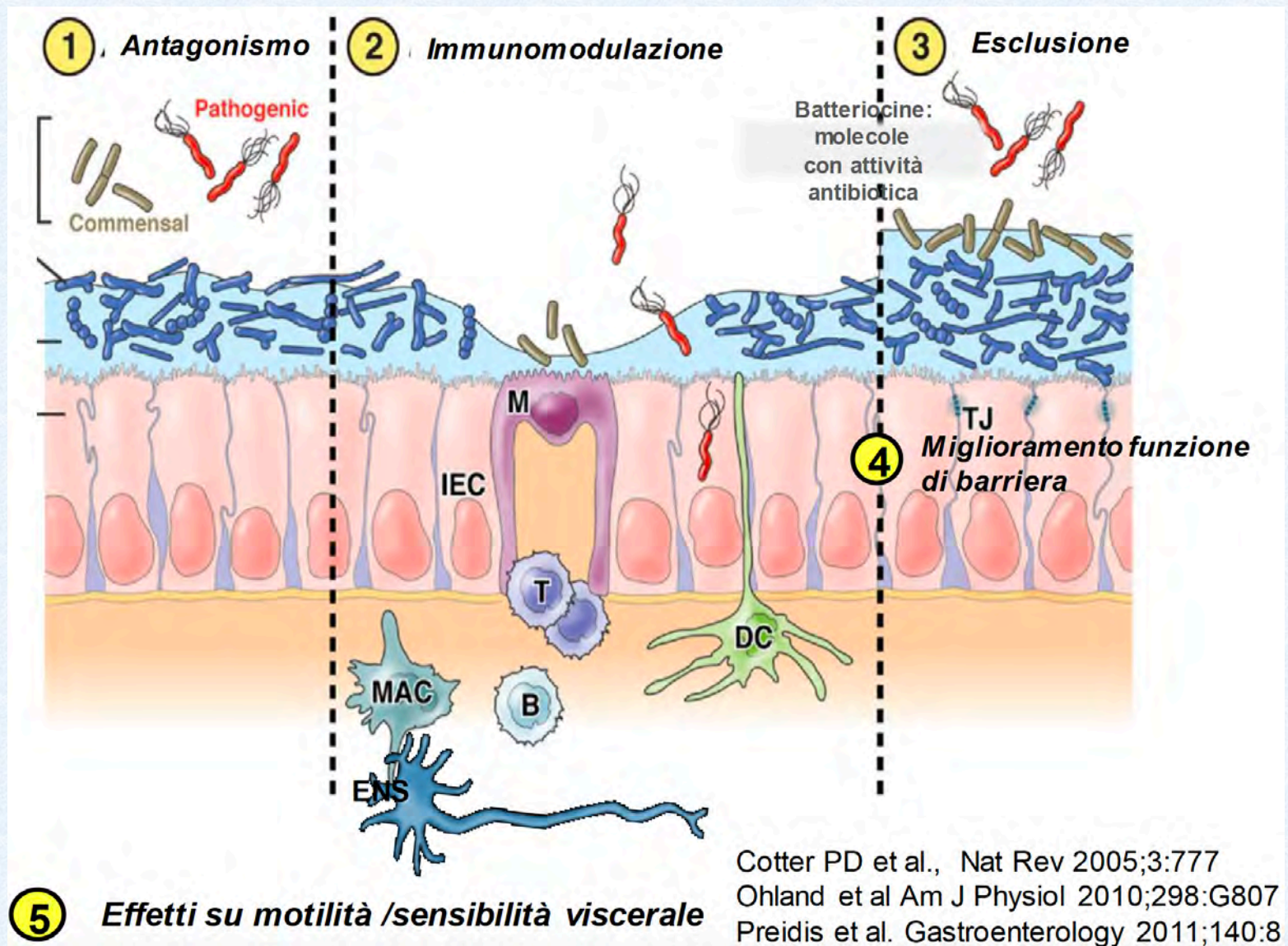
Ombre della dieta low FODMAP



Dieta *low FODMAP*

- La dieta *low FODMAP* costituisce un interessante approccio dietetico al trattamento dell'IBS
- Richiede pazienti motivati e nutrizionisti esperti
- È un approccio terapeutico di breve durata
- Da provare principalmente nei pazienti con IBS in cui i sintomi sono indotti dal pasto.

IBS e probiotici

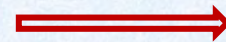


IBS e probiotici

Statement	No. of trials	No. of patients	RR symptoms (95% CI)	NNT (95% CI)	Recommendation	Quality of evidence
Specialized diets may improve symptoms in individual IBS patients.	3	230	NA	NA	Weak	Very low
Fiber provides overall symptom relief in IBS.	14	906	0.86 (0.80–0.94)	10 (6–33)	Weak	Moderate
Psyllium, but not bran, provides overall symptom relief in IBS (data presented for psyllium).	7	499	0.83 (0.73–0.94)	7 (4–25)	Weak	Moderate
There is insufficient evidence to recommend prebiotics or synbiotics in IBS.	2	198	NA	NA	Weak	Very low
Taken as a whole, probiotics improve global symptoms, bloating, and flatulence in IBS.	23	2,575	0.79 (0.70–0.89)	7 (4–12.5)	Weak	Low
Rifaximin is effective in reducing total IBS symptoms and bloating in IBS-D.	5	1,805	0.84 (0.78–0.90)	9 (6–12.5)	Weak	Moderate
Certain antispasmodics provide symptomatic short-term relief in IBS.	23	2,154	0.69 (0.59–0.81)	5 (4–9)	Weak	Low
Peppermint oil is superior to placebo in improving IBS symptoms.	5	482	0.51 (0.33–0.79)	3 (2–4)	Weak	Moderate
There is insufficient evidence to recommend loperamide for use in IBS.	2	42	0.44 (0.14–1.42)	NA	Strong	Very low
As a class, antidepressants are effective in symptom relief in IBS.	17	1,084	0.67 (0.58–0.77)	4 (3–6)	Weak	High
A variety of psychological interventions are effective in improving IBS symptoms.	32	2,189	0.68 (0.61–0.76)	4 (3–5)	Weak	Very low
Alosetron is effective in females with IBS-D.	8	4,987	0.79 (0.69–0.90)	8 (5–17)	Weak	Moderate
Mixed 5-HT ₄ agonists/5-HT ₃ antagonists are not more effective than placebo at improving symptoms of IBS-C.	9	2,905	0.96 (0.83–1.11)	NA	Strong	Low
Linacotide is superior to placebo for the treatment of IBS-C.	3	2,028	0.80 (0.75–0.85)	6 (5–8)	Strong	High
Lubiprostone is superior to placebo for the treatment of IBS-C.	3	1,366	0.91 (0.87–0.95)	12.5 (8–25)	Strong	Moderate
There is no evidence that polyethylene glycol improves overall symptoms and pain in patients with IBS.	2	166	NA	NA	Weak	Very low

Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It?

- In generale, studi troppo piccoli
- Scarsa potenza statistica
- Probiotici vivi e vitali nelle feci?
- Dosi variabili
- Ceppi/specie molto variabili
- Formulazioni variabili
- Endpoints variabili



ECCESSIVA ETEROGENEITÀ

PRESENTATION

The Rationale and Clinical Effectiveness of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome

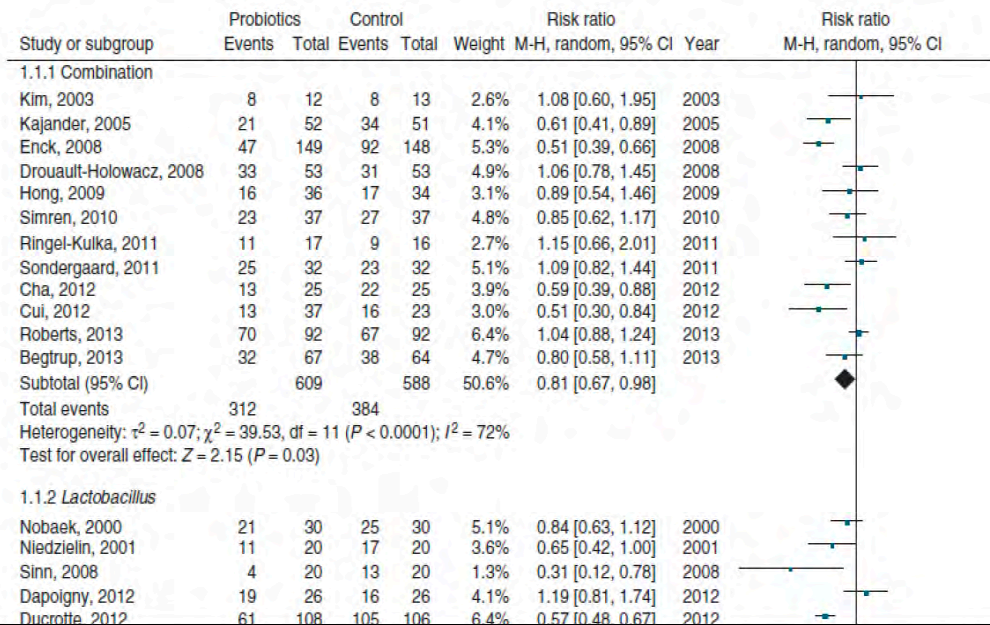
Yehuda Ringel, MD and Tamar Ringel-Kulka, MD, MPH†*

Nonostante considerevoli differenze nel disegno degli studi, nei dosaggi, nelle tipologie di ceppi/specie usati, e negli endpoints clinici adoperati, i dati disponibili indicano un effetto positivo nel miglioramento dei sintomi da IBS e nella prevenzione della recidiva sintomatica.

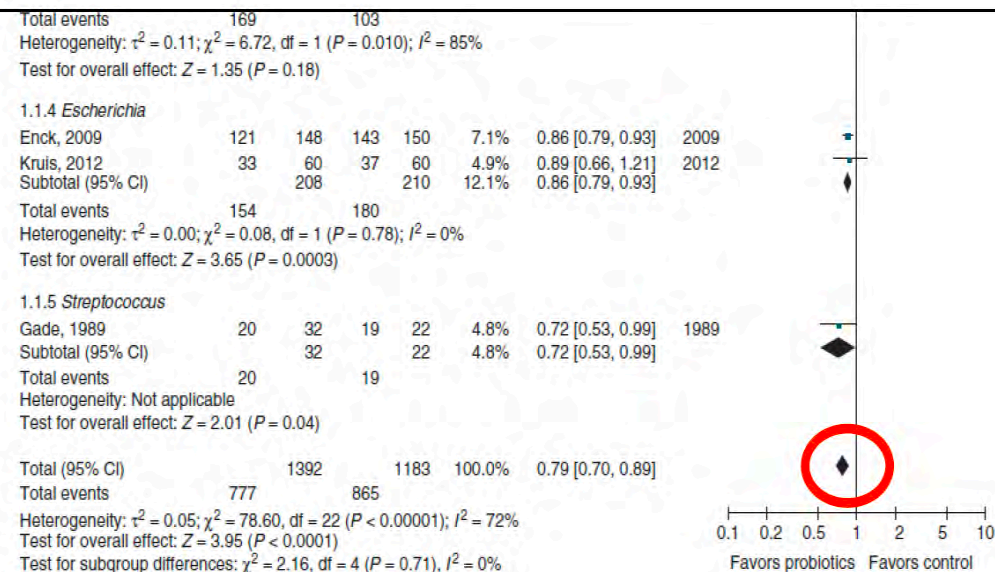
Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic acid bacteria

G. Clarke^{*,†}, J. F. Cryan^{*,‡}, T. G. Dinan^{*,†} & E. M. Quigley^{*,§}

Dei 42 trial che hanno valutato l'efficacia dei LAB nell' IBS, 34 hanno riportato effetti benefici in almeno uno degli endpoint o sintomi esaminati, anche se con una notevole variazione sia nella grandezza dell'effetto che nella scelta dell'endpoint da valutare.



I Probiotici rappresentano una terapia efficace nell'IBS, anche se al momento non è chiaro quale specie/ceppo siano i più efficaci.



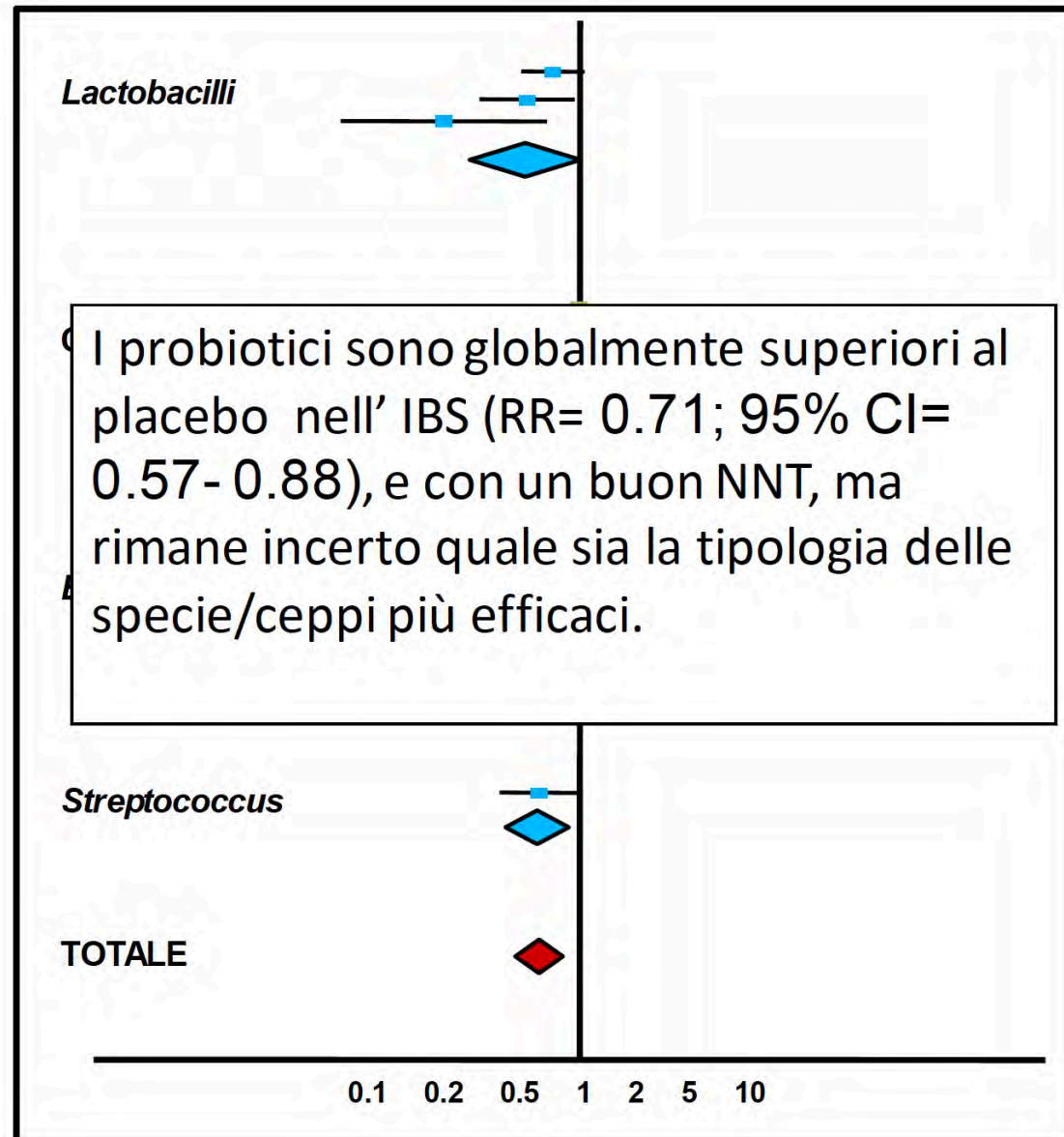
Effetto dei probiotici vs placebo sui sintomi da IBS (score globale)

Papers eligible for inclusion
(n = 18)*

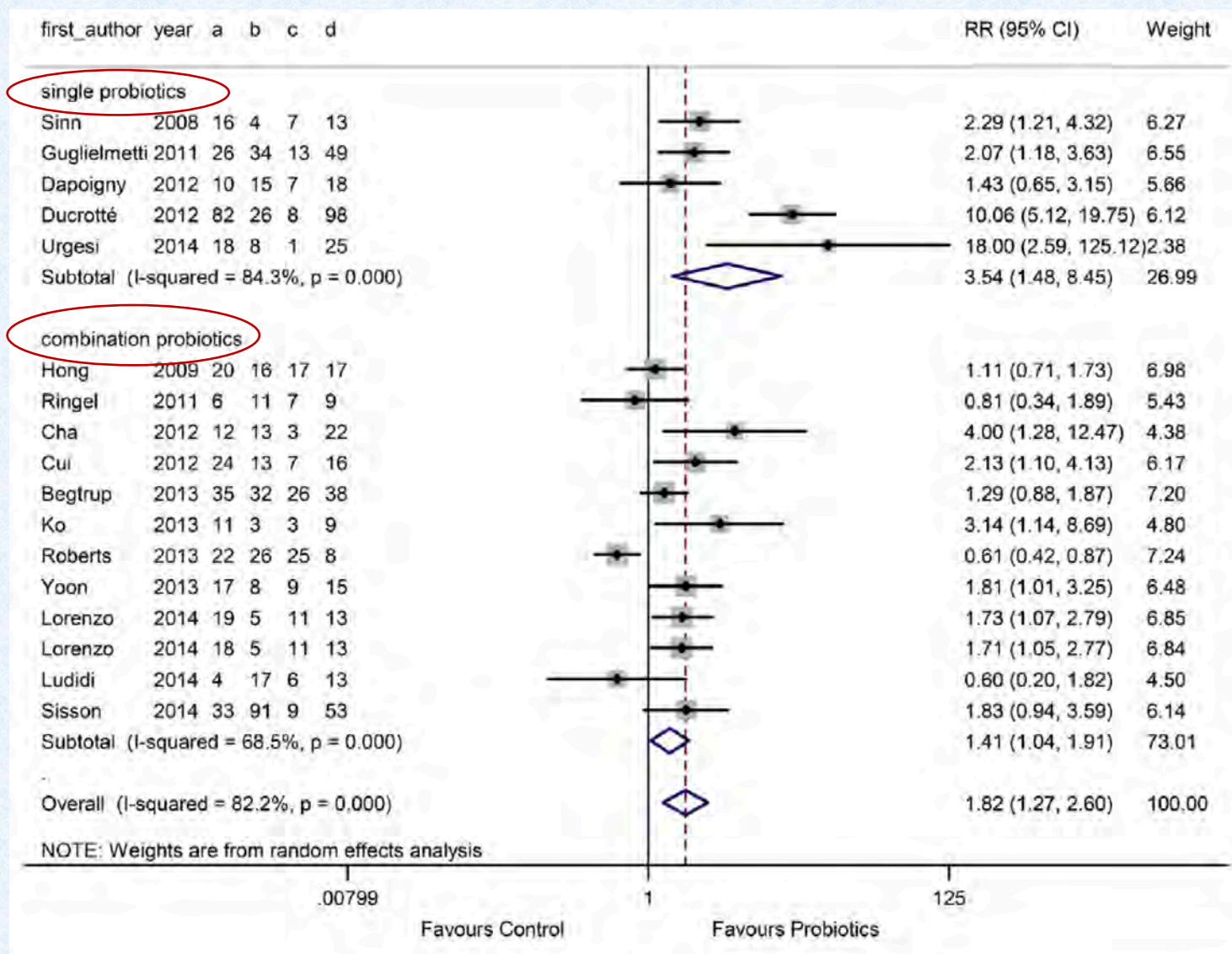
- *Lactobacillus* = 6
- *Bifidobacterium* = 3
- *Streptococcus* = 1
- Combination = 9

*One paper reported on both
Lactobacillus and
Bifidobacterium

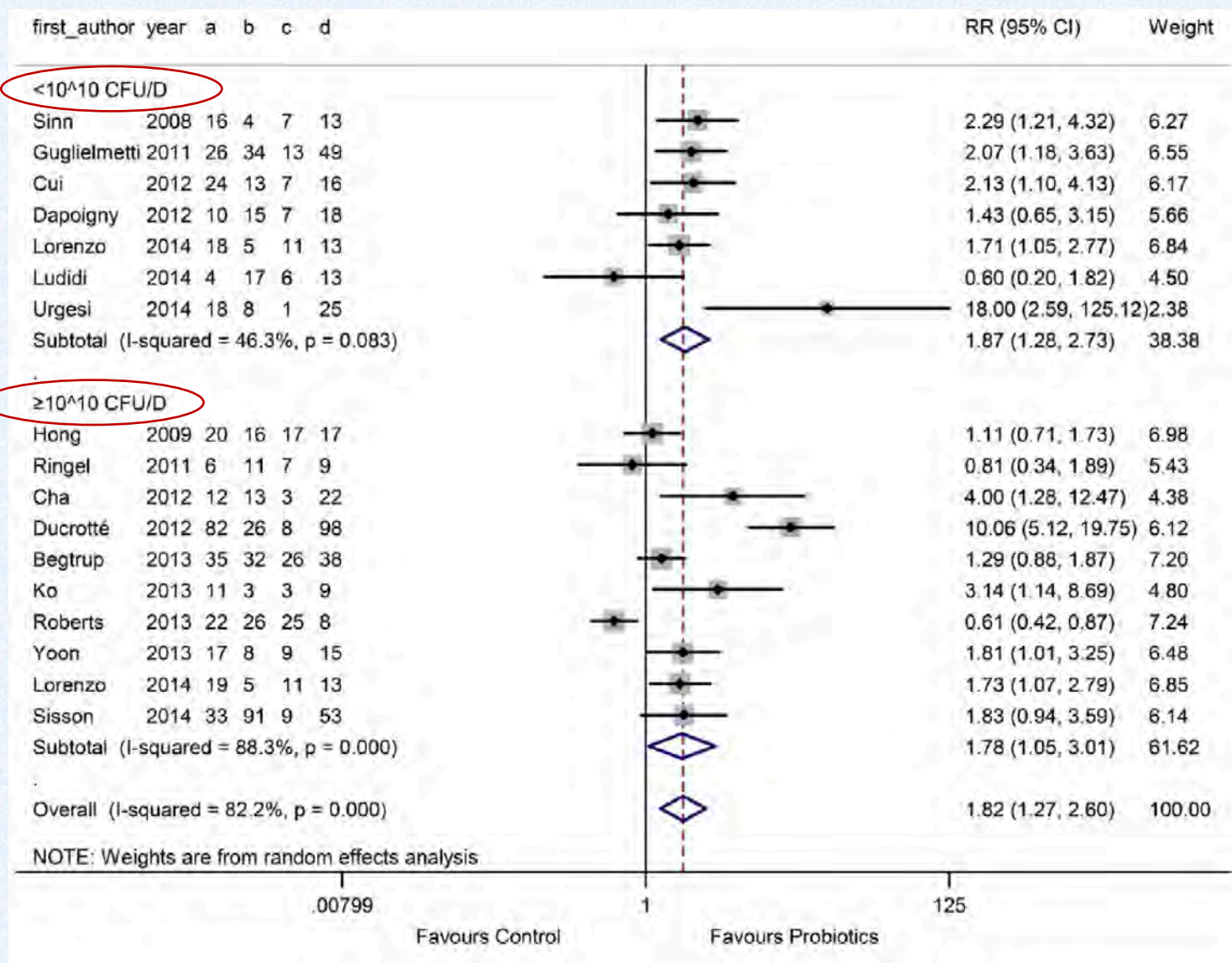
- ❖ 18 studi con un totale di 1650 pazienti
- ❖ Non riscontrate differenze tra diversi tipi di probiotici, tutti favorevoli
- ❖ Elevata eterogeneità ($X^2 = 28.3$)
- ❖ **NNT = 4**



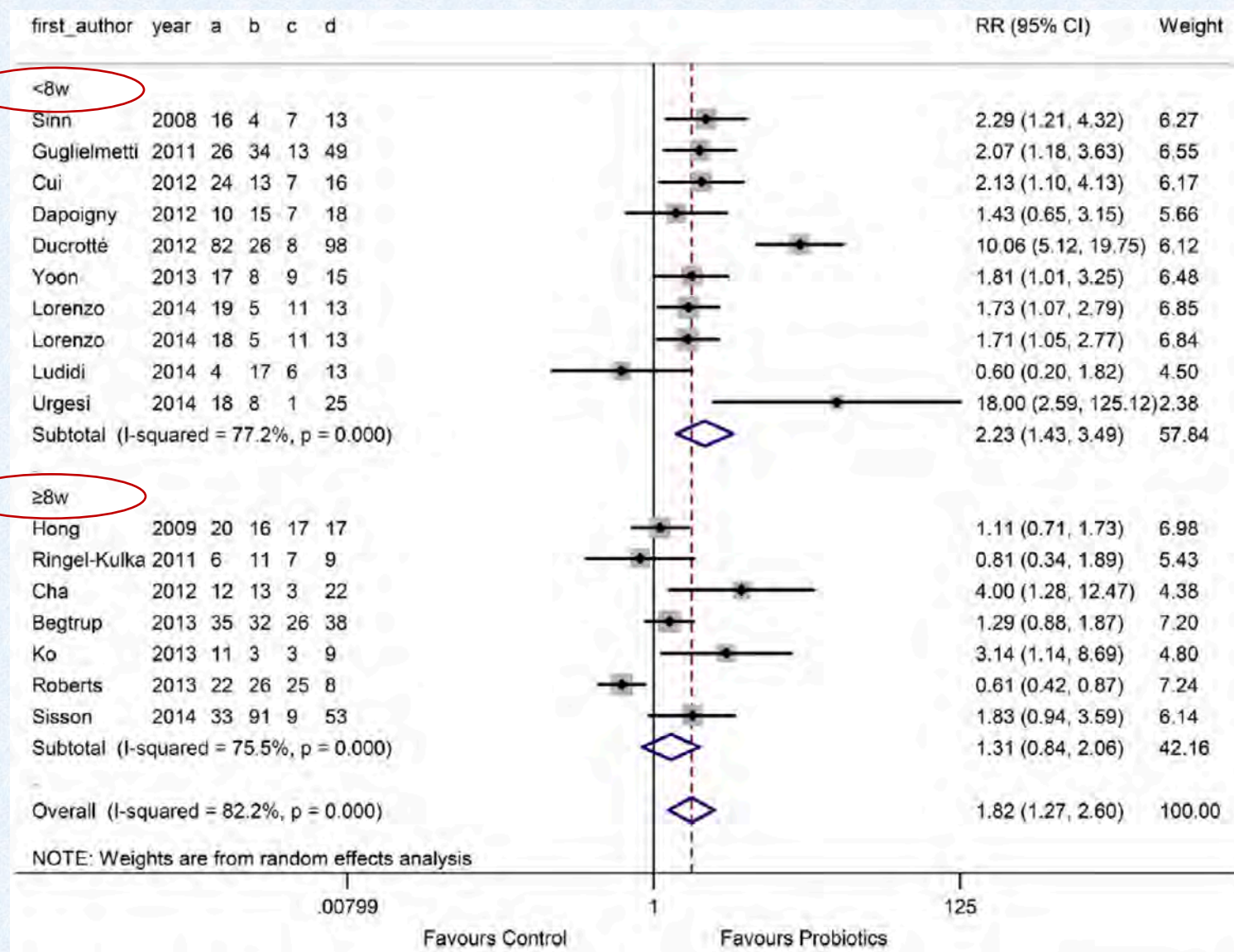
Probiotici singoli o in associazione?



Probiotici dosi elevate o standard?



Probiotici, trattamento breve o lungo?



REVIEW

British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update)

Y. A. McKenzie,¹ J. Thompson,² P. Gulia³ & M. C. E. Lomer^{4,5} (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association)

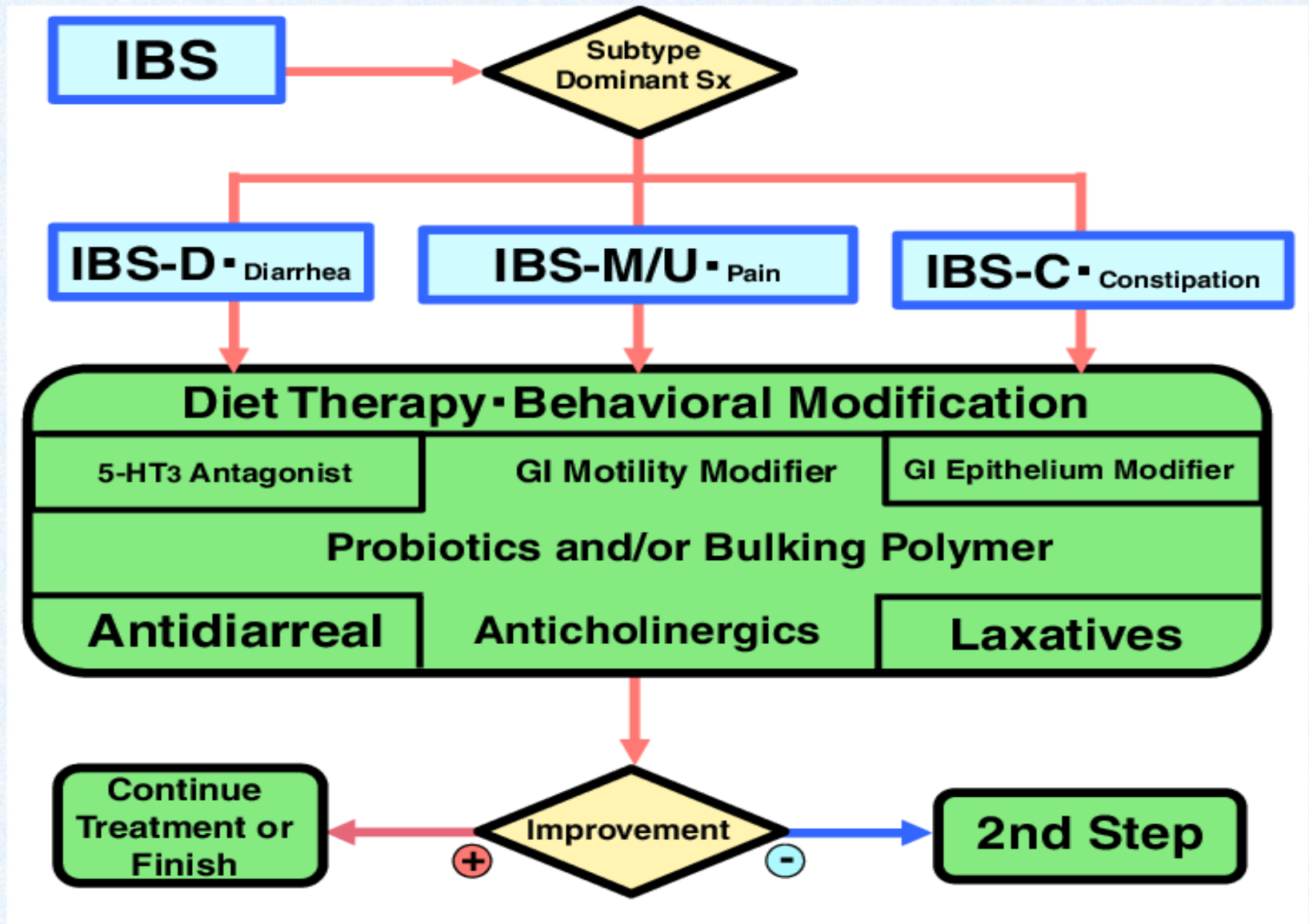
CONCLUSIONI: l'outcome sintomatico dei vari trattamenti con probiotici è eterogeneo. Al momento attuale non è possibile formulare specifiche raccomandazioni per l'uso dei probiotici nell'adulto con IBS.

Sono necessari studi ulteriori di alta qualità.

Conclusioni: probiotici & IBS

- Esiste un chiaro razionale per l'uso dei probiotici in gastroenterologia
- Il loro impiego è molto diffuso anche se i meccanismi d'azione sono insufficientemente provati e i benefici variabili
- Dati evidence-based indicano un buon NNT (= 4) nella remissione dei sintomi, pur in presenza di elevata eterogeneità tra studi
- E' ancora incerto quale probiotico (o miscela) debba costituire la prima scelta, per quanto tempo, e a quale dosaggio.
- Utile adoperare solo probiotici con provata efficacia, per almeno un mese.

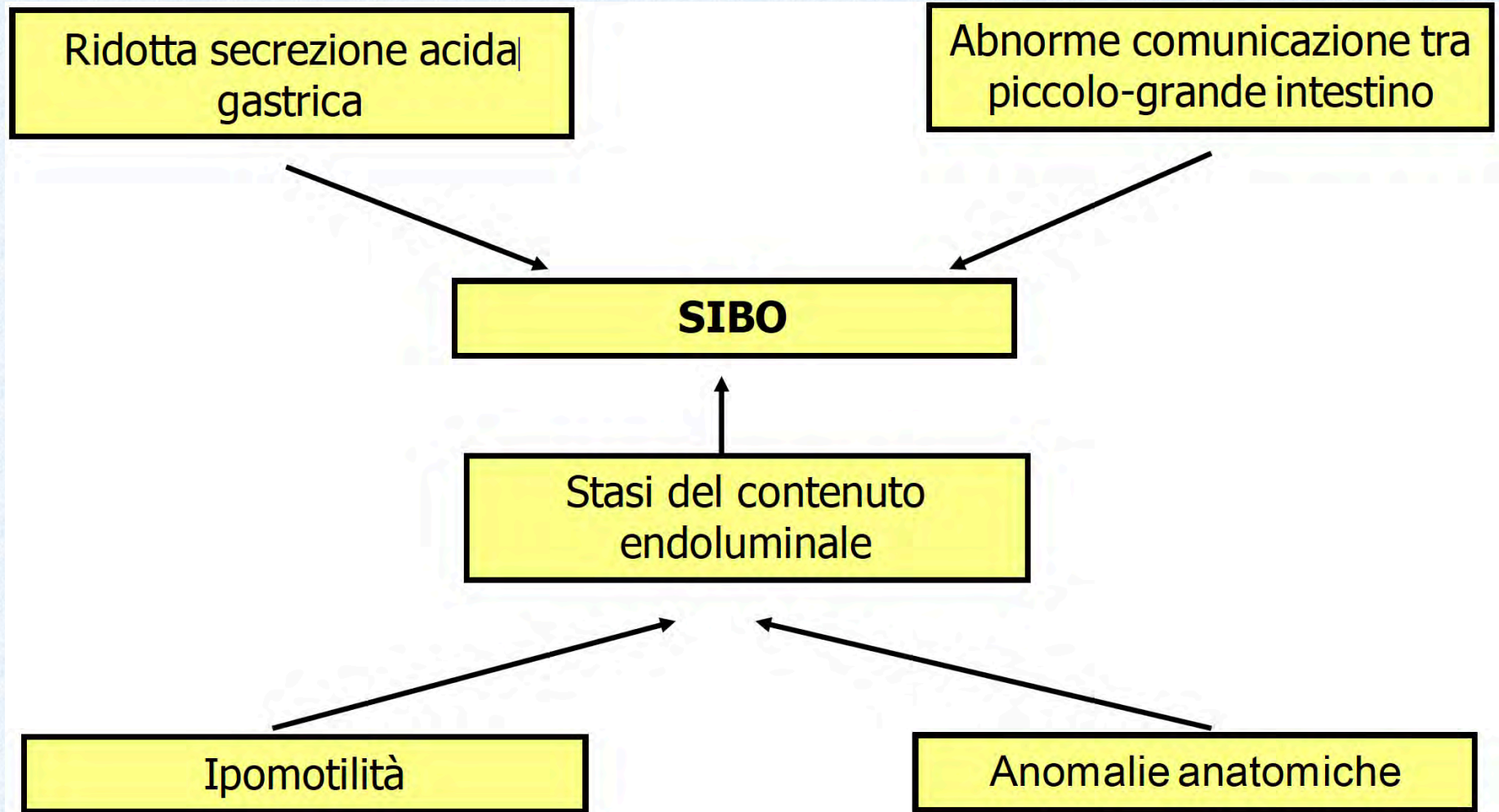
IBS: terapia



SIBO

- Acronimo inglese che indica una sindrome da abnorme ed eccessiva crescita batterica nel piccolo intestino
- Associata ad una miriade di sintomi che comprendono meteorismo, flatulenza, distensione addominale, nausea, dispepsia, diarrea, stipsi, stanchezza cronica
- Associata a molteplici fattori di rischio indipendenti (anatomici, infettivi, di ipomotilità intestinale, autoimmuni, connettivopatie, iatrogeni, ecc.)

SIBO



SIBO e distensione addominale

SOVRACRESCITA BATTERICA NEL PICCOLO INTESTINO

Fermentazione
Carboidrati



Produzione SCFA



Aumentato carico osmotico



H₂

Danno del brush border



Malassorbimento
Carboidrati



Fermentazione Colica
e diarrea



H₂

SIBO e diagnosi

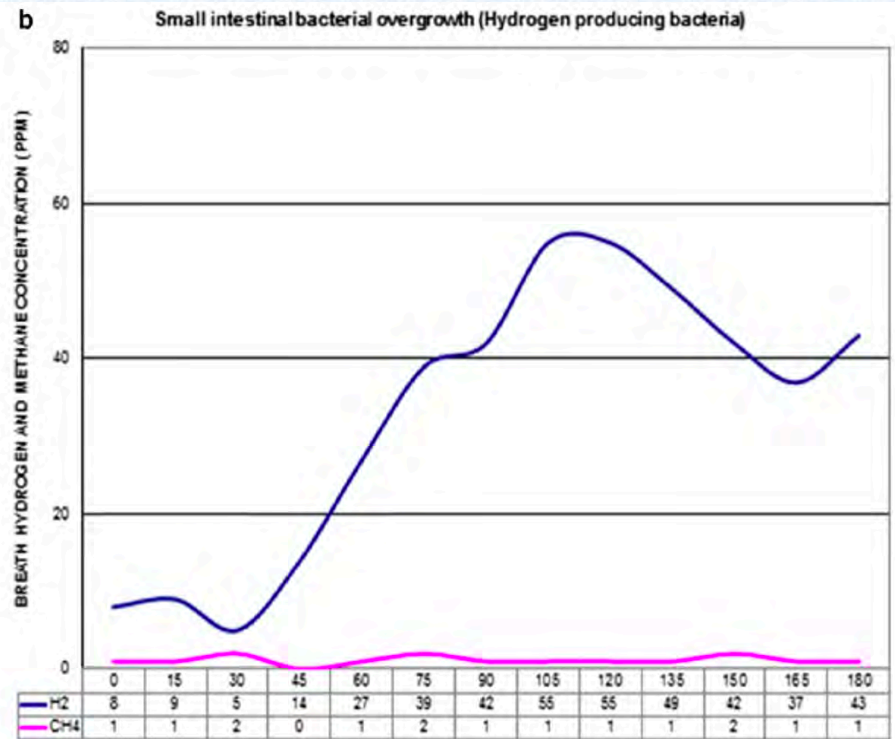
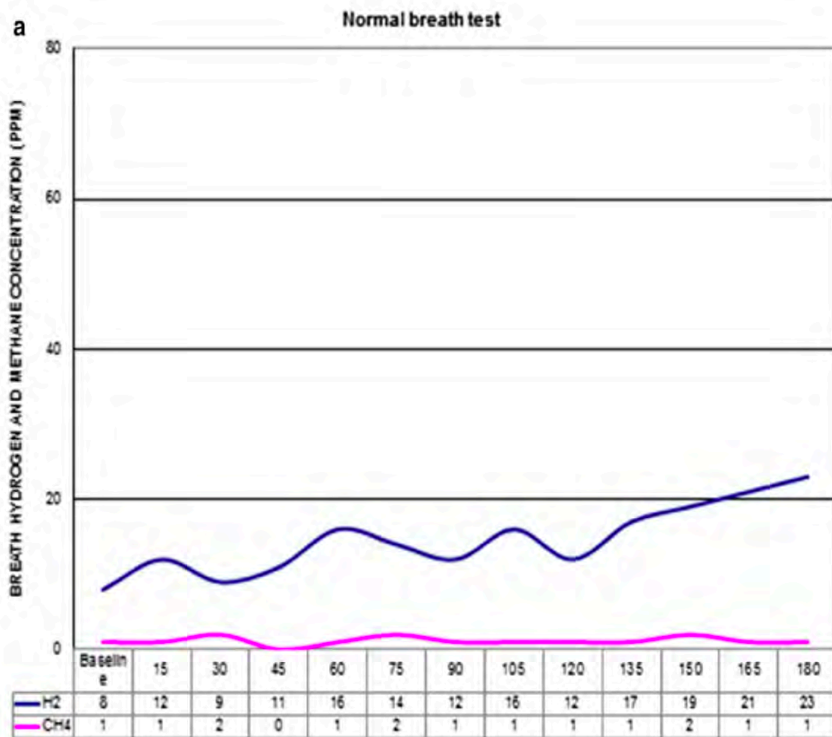
Test invasivi

- **Esame colturale su liquido prelevato dal piccolo intestino (*gold standard*);**
- Dosaggio degli acidi grassi a catena corta (SCFA) su liquido prelevato dal piccolo intestino.

Test non invasivi


- **H2-breath test (al glucosio o al lattulosio);**
- Dosaggio degli acidi biliari non coniugati (su siero);
- Dosaggio urinario del PABA (acido para-aminobenzoico) dopo somministrazione di colil-PABA;
- Dosaggio dell'indicanuria delle 24 ore.

Esempi di H₂ *breath test*



SIBO e trattamento

- Trattamento molto complesso
- Procinetici (solo in pazienti con ipomotilità)
- Antibiotici
 - Probiotici



per modificare il microbiota intestinale
- Integratori
- Dieta

SIBO e antibiotici

Table 4 | Pooled breath test normalisation rates

Treatment	Number of studies	Total number of subjects	Number with breath test normalisation	Per cent with breath test normalisation	95% confidence interval*
Rifaximin 1600 or 1650 mg/day	2	89	41	46.1	35.4–57.0
Rifaximin 1200 mg/day	6	176	107	60.8	53.2–68.1
Rifaximin 600 or 800 mg/day	1	60	13	21.7	12.1–34.2
Rifaximin monotherapy (all doses combined)	8	325	161	49.5	44.0–55.1
Rifaximin plus PHGG	1	40	34	85.0	70.2–94.3
Metronidazole	2	86	44	51.2	40.1–62.1
Neomycin	1	41	8	19.5	8.8–34.9
Ciprofloxacin	1	14	14	100.0	76.8–100.0
Chlortetracycline	1	11	3	27.3	6.0–61.0
All antibiotics	10	517	264	51.1	46.7–55.5
Placebo	4	92	9	9.8	4.6–17.8

PHGG, partially hydrolysed guar gum.

* Calculated using the confidence interval function of Stata.

IBS e SIBO

- La SIBO può facilmente confondersi con condizioni cliniche diverse, tra cui l'IBS, che comunque è presente in una percentuale variabile (4 – 78% dei pazienti);
- L'incidenza della SIBO è in aumento, perché alle cause classiche, si è aggiunta l'etiologia iatrogena dei PPI a lungo termine;
- La diagnosi mediante Breath-test al Glucosio/Lattulosio è semplice e riproducibile;
- I due presidi finora testati sono gli antibiotici (Rifaximina) e i probiotici (in particolare *L. casei Shirota*).

GRAZIE !!