

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

Cause e approcci per una terapia personalizzata

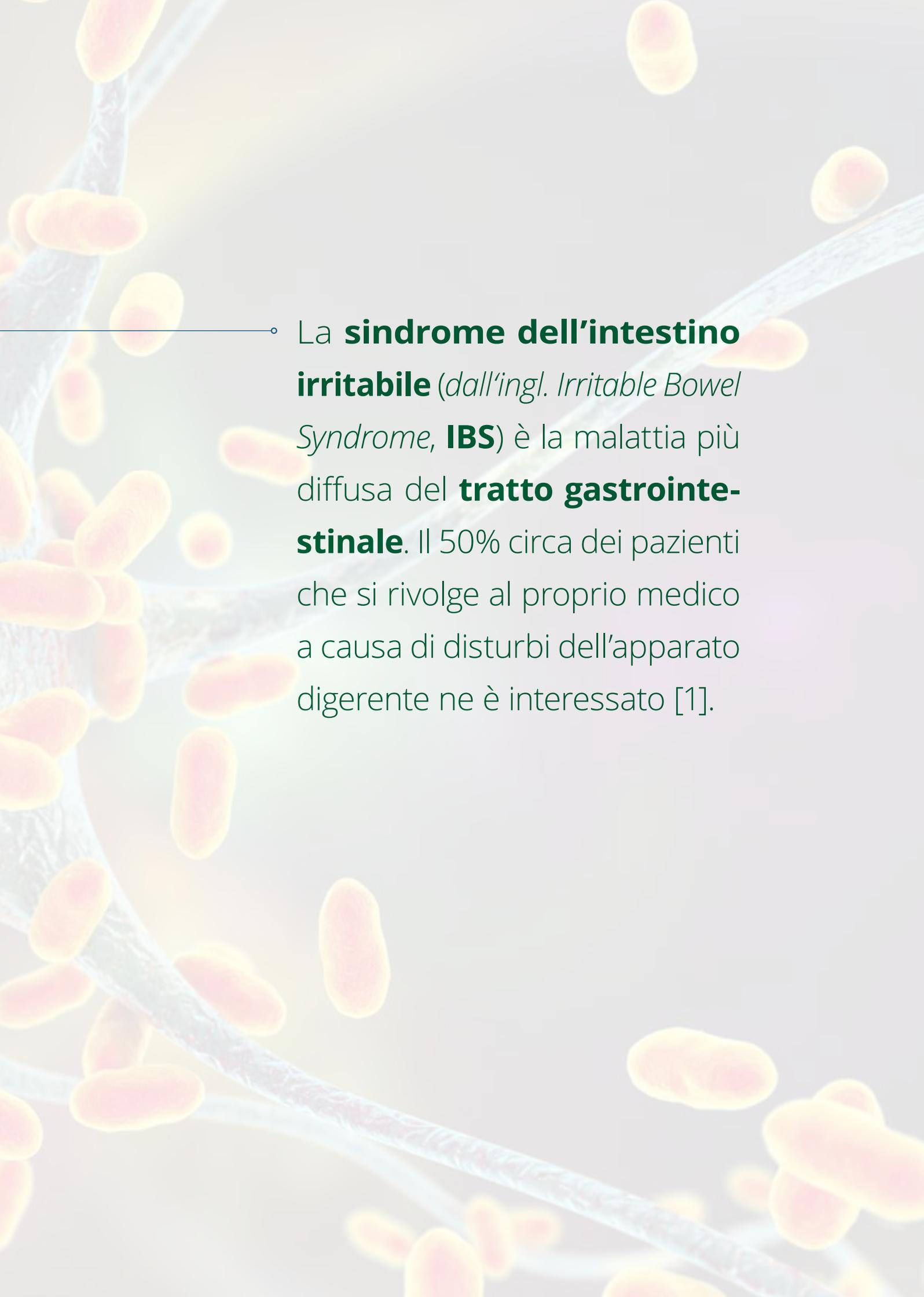


Prof. Dr. med. Burkhard Schütz

A microscopic view of numerous yellowish, rod-shaped bacteria clustered around a blue, fibrous structure, possibly representing the gut microbiome. The background is a soft, light green gradient.

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

Cause e approcci per una terapia personalizzata

- 
- A microscopic view of the human gut, showing a network of blue, fibrous structures representing the intestinal wall and various yellow, rod-shaped bacteria floating in the surrounding fluid. The bacteria are of different sizes and orientations, some appearing to be attached to the surface of the fibers.
- La **sindrome dell'intestino irritabile** (*dall'ingl. Irritable Bowel Syndrome, IBS*) è la malattia più diffusa del **tratto gastrointestinale**. Il 50% circa dei pazienti che si rivolge al proprio medico a causa di disturbi dell'apparato digerente ne è interessato [1].



Sintomi tipici dell'IBS sono i dolori addominali cronici, che possono verificarsi insieme a costipazione, diarrea e flatulenza [2]. Si stima che circa il 10-15% della popolazione mondiale soffra di IBS, e che le donne ne siano più frequentemente colpite [3].

Lo stress cronico favorisce lo sviluppo della sindrome dell'intestino irritabile [4]. Può interrompere la regolazione dei circuiti centrali del dolore e alterare la motilità e la permeabilità in tutto il tratto gastrointestinale [5]. In presenza di disturbi legati allo stress, il rischio di sviluppare l'IBS aumenta di due volte [6, 7] (vedi Fig. 1).

La sindrome dell'intestino irritabile influisce significativamente sulla qualità della vita delle persone colpite ed è spesso associata a disturbi psicologici-psichiatrici come ansia e depressione [8-10]. Secondo alcuni studi, il 50-60% dei pazienti affetti da IBS soffre di gravi problemi psichiatrici come sindrome ansiosa, stati di panico, fobie sociali o depressione [11-13].

Attualmente il trattamento dell'IBS nella pratica medica si basa soprattutto su misure sintomatiche con un'efficacia limitata [8, 11, 13]. Gli studi sono stati condotti ripetutamente per conseguire migliori strategie di trattamento, finora tuttavia senza grande successo.

Con questo opuscolo informativo vogliamo evidenziare, focalizzando diversi meccanismi molecolari, come i batteri intestinali siano coinvolti nella patogenesi dell'IBS. La comprensione dell'eziologia permette di sviluppare approcci terapeutici di natura causale.

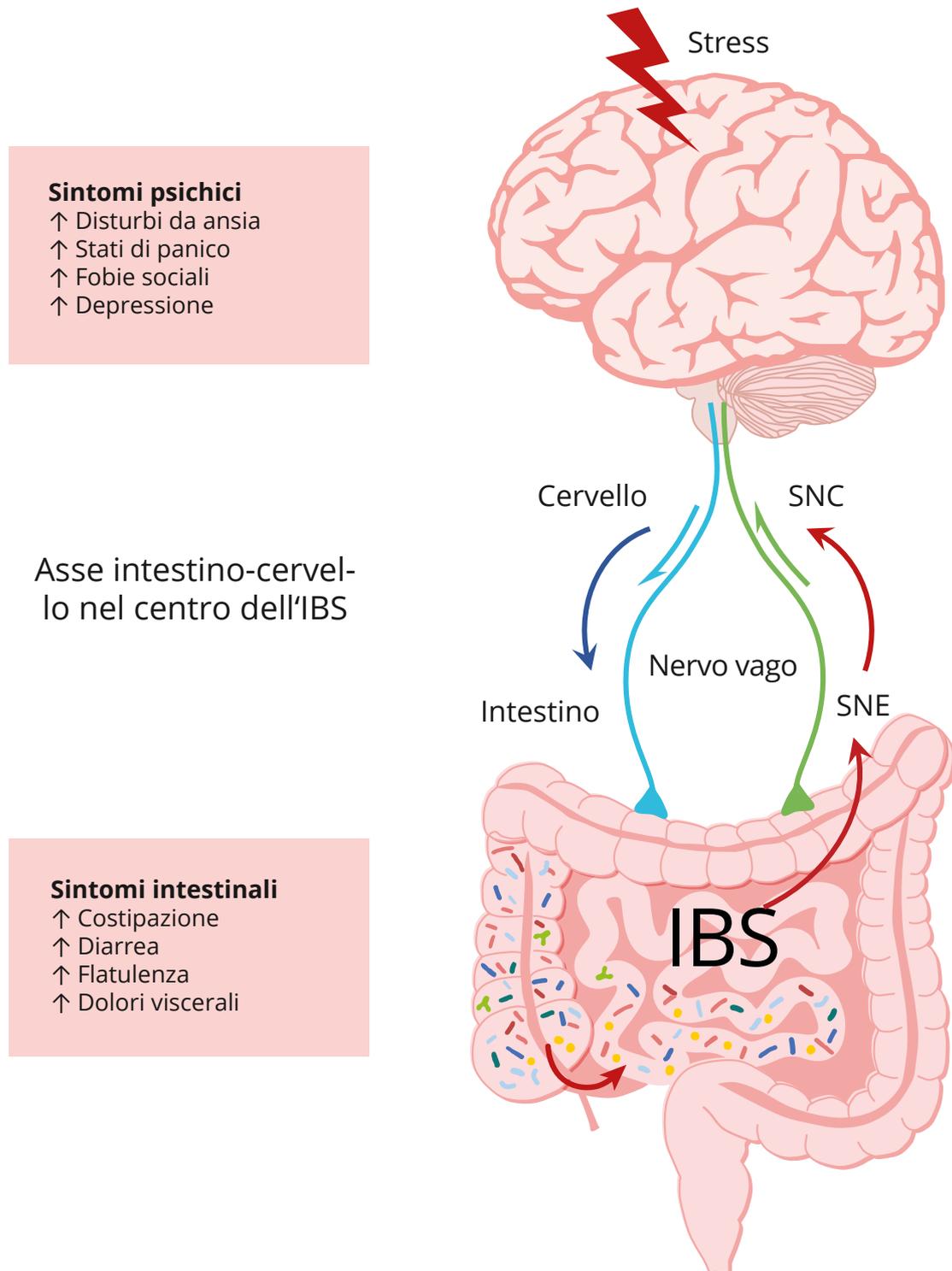
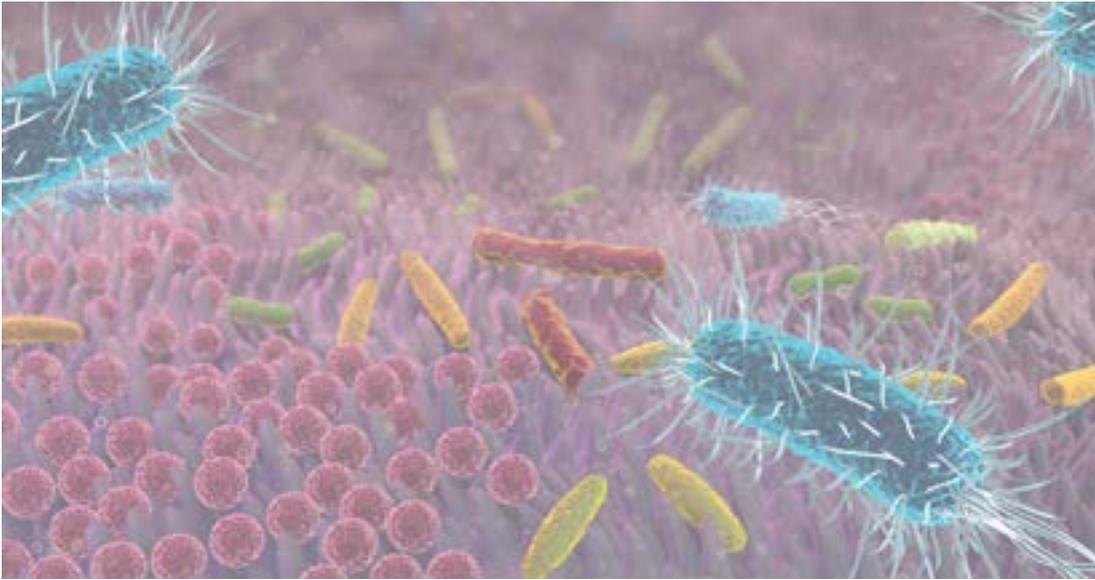


Fig. 1
Asse intestino-cervello come centro dell'IBS
 (Fonte: Grafico proprio secondo Martin et al., 2018 [14])



Ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi del colon irritabile

Il tratto gastrointestinale umano ospita miliardi di microrganismi, che formano il microbioma intestinale. La maggior parte dei batteri intestinali, i commensali, vive in simbiosi con il corpo e riveste un ruolo importante nel mantenimento dell'equilibrio nell'intestino (omeostasi), così come nella salute generale dell'individuo. Tuttavia, se i patogeni si moltiplicano eccessivamente, provocano uno squilibrio tra batteri promotori di salute (simbionti) e batteri dannosi (patogeni) - la cosiddetta disbiosi - : è così possibile l'insorgenza di malattie [15, 16].

Un microbioma intestinale intatto produce importanti metaboliti ed enzimi fondamentali nella fornitura e nell'assorbimento di nutrienti essenziali e vitamine [17]. Essi svolgono un ruolo rilevante nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario mucosale (GALT), che protegge efficacemente contro gli agenti patogeni [18, 19], ma è tollerante verso gli innocui antigeni alimentari o i microrganismi commensali [20, 21].

La disbiosi si rileva in una varietà di disturbi intestinali, spesso anche nella sindrome dell'intestino irritabile [22, 23]. In pazienti affetti da IBS si osserva frequentemente una diminuzione della diversità delle specie batteriche [24, 25]. Alcuni studi indicano anche un aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes, un indicatore approssimativo di un cambiamento nella composizione microbica, specialmente quando i pazienti lamentano sintomi di gonfiore [26, 27].

Infine, una meta-analisi ha rilevato bassi livelli di lattobacilli, bifidobatteri e *Faecalibacterium prausnitzii* nei campioni di feci, insieme a livelli elevati di *Escherichia coli* ed enterobatteri [28, 29] (vedi Fig. 2).

I pazienti affetti da IBS mostrano spesso un'**iperproliferazione batterica dell'intestino tenue** (in ingl. *Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO*) da germi del colon, con *Klebsiella*, *Escherichia coli* o *Clostridia* [30, 31]. Questa crescita eccessiva comporta conseguenze: induce un aumento della permeabilità intestinale, un'inflammatione sotto-soglia (inflammatione di basso grado) e un'interruzione della motilità intestinale e del riassorbimento degli acidi biliari. Anche specie di Archaea come il *Methano brevibacter smithii* possono crescere con sovrabbondanza nell'intestino tenue dove, producendo gas metano, inibiscono la motilità intestinale. Il passaggio del contenuto intestinale è così ritardato.

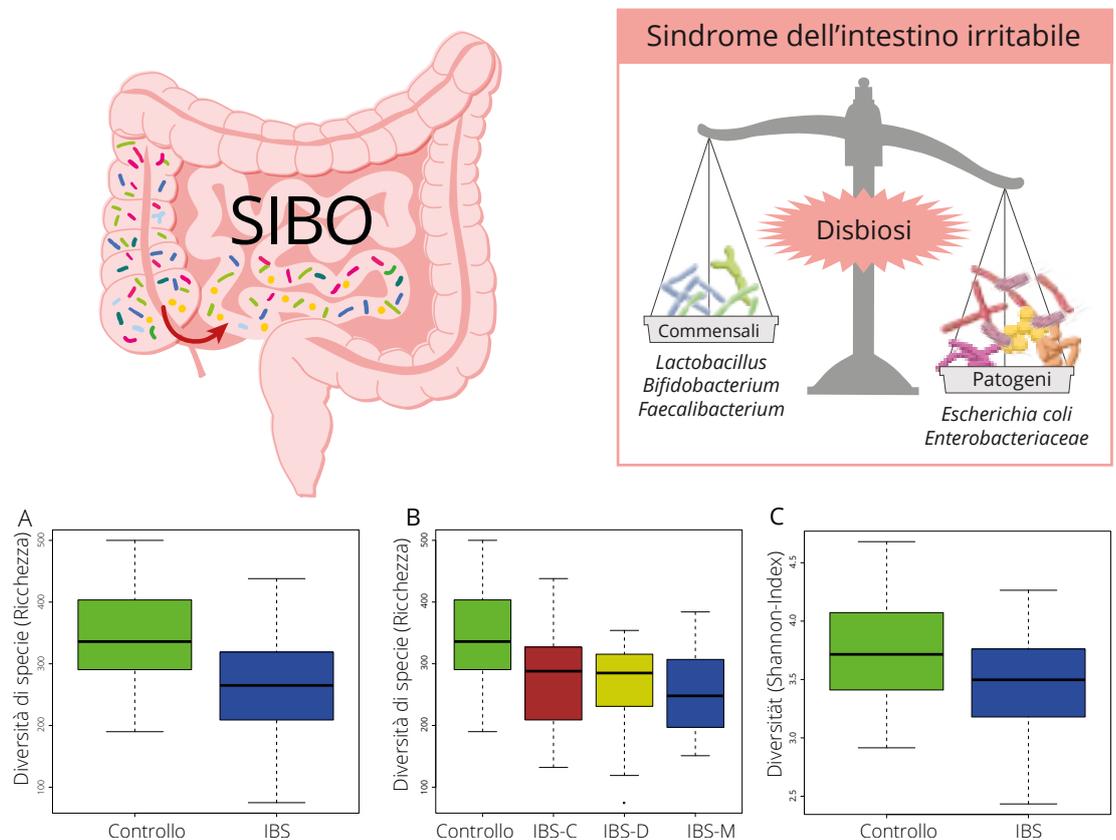


Fig. 2

Alterazioni del microbiota nelle feci dei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

I pazienti interessati da IBS mostrano una diminuzione della diversità delle specie batteriche [28,29], un aumento della disbiosi [22,23] e una crescita batterica dell'intestino tenue (SIBO) [30,31]

Fonti: (sx) Jeffery et al., 2020 [32]; (dx) illustrazione propria secondo Pittayanon et al., 2019 [29]



L'influsso del microbiota sull'omeostasi intestinale e sulla patogenesi della sindrome dell'intestino irritabile

Un numero crescente di riscontri indica una comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale, il sistema nervoso enterico (SNE) e il sistema nervoso centrale (SNC), definito "asse cervello-intestino-microbioma" (in breve asse intestino-cervello) [14, 33, 34]. Questa intensa comunicazione suggerisce che i batteri intestinali possano influenzare l'attività del cervello umano indirettamente o direttamente attraverso il SNE. L'influsso positivo o negativo sulla funzione del cervello dipende dalla composizione del microbiota data da batteri simbiotici o patogeni [14]. Ogni ceppo batterico metabolizza in modo diverso i componenti alimentari che gli vengono forniti. Di conseguenza, la composizione batterica determina il numero e la varietà di neurotrasmettitori batterici, metaboliti, enzimi e fattori endocrini prodotti che promuovono la salute o che sono dannosi. In presenza di disbiosi, a causa della crescita eccessiva di agenti patogeni, vengono rilasciati più metaboliti batterici nocivi che benefici. Come risultato dei cambiamenti legati alla disbiosi, la permeabilità della mucosa intestinale aumenta; in questo modo i prodotti microbici (ligandi di TLR, ecc.) o gli antigeni penetrano nelle aree sottomucose, dove attivano le cellule immunitarie. Ne consegue un'inflammatione: vengono rilasciate ulteriori sostanze pro-infiammatorie, ad esempio le citochine, che, come i metaboliti batterici e i neurotrasmettitori, possono influenzare le funzioni SNE e SNC e aumentare o inibire la motilità intestinale (vedi Fig. 3).

Qualsiasi cambiamento nella composizione di questi fattori può essere coinvolto nella patogenesi dell'IBS e causare i principali sottotipi di IBS denominati in base ai sintomi dominanti: prevalentemente diarrea (IBS-D), prevalentemente costipazione (IBS-C), mista (IBS-M)/alternante (IBS-A) diarrea e costipazione, così come altri sintomi non definiti, p. es. flatulenza e dolori viscerali (IBS-U) [35].

Pertanto, la diagnosi dei gruppi microbici e dei neurotrasmettitori, dei metaboliti e delle vitamine rappresenta un importante punto di partenza per una terapia differenziata della sindrome dell'intestino irritabile riconducibile a cause diverse.

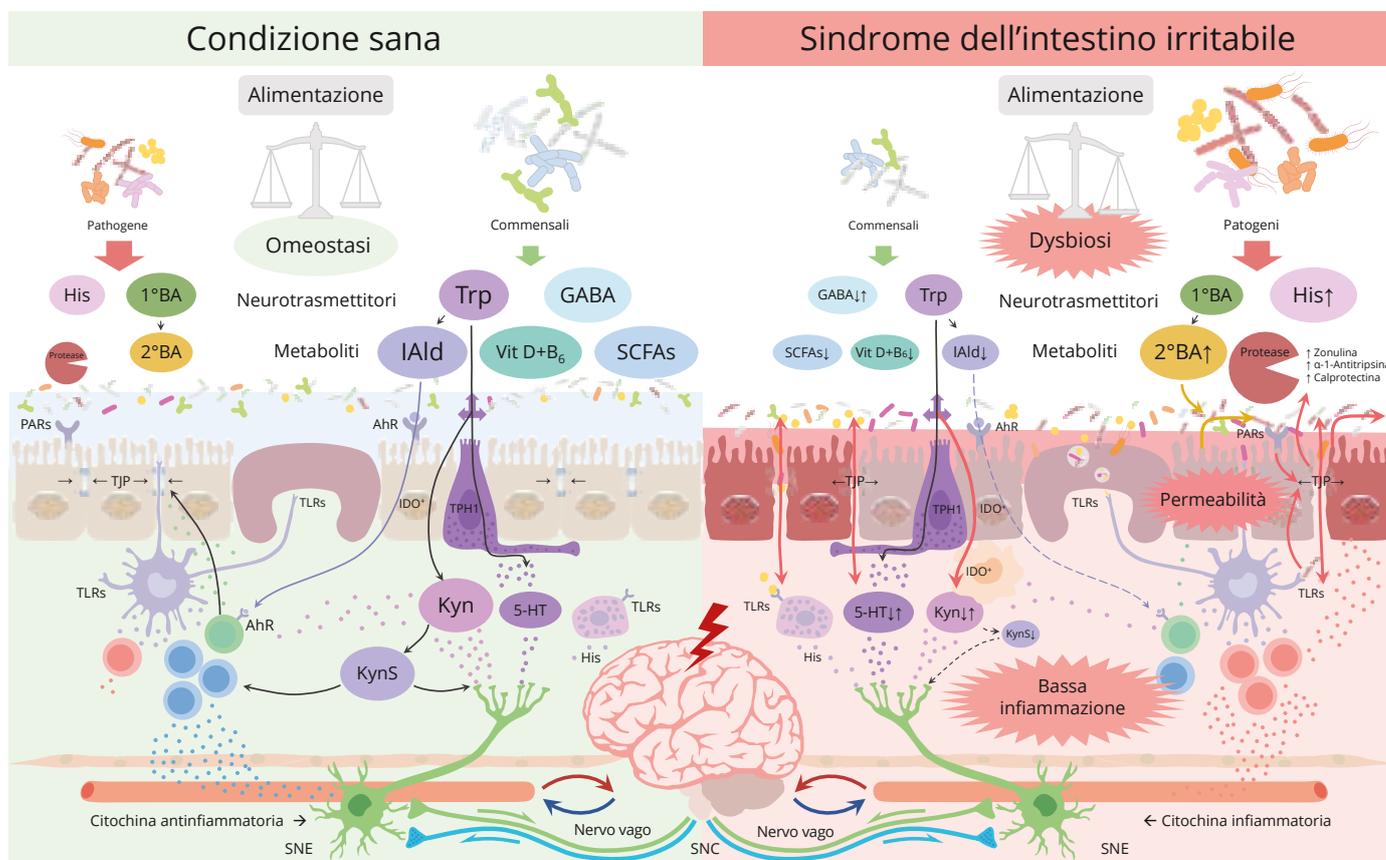


Fig. 3
Disbiosi intestinale come causa della sindrome dell'intestino irritabile

Nel caso di uno squilibrio batterico (disbiosi), il rapporto tra commensali e patogeni e quindi il tipo e la quantità di prodotti metabolici prodotti microbicamente nell'intestino è sbilanciato. Diversi studi dimostrano la **relazione causale tra i sintomi dell'IBS e i livelli alterati di neurotrasmettitori microbici** (istamina, GABA, serotonina), metaboliti (acidi grassi a catena corta (SCFA), vitamine, triptofano e i suoi metaboliti), così come acidi biliari, ligandi TLR e proteasi.

(Fonte: Illustrazione propria secondo Mishima et al., 2020 [36])

Legenda: BA, Acidi biliari (1° Primari, 2° Secondari); His, Istamina; Trp, Triptofano; 5-HT, Serotonina; IAld, Indolo-3-Aldeide; Kyn, Chinurenina; KynS, Acido chinurenico; GABA, Acido γ-amminobutirrico; SCFA, Acidi grassi a catena corta; ingl. short chain fatty acids; Vit D+B6, Vitamina D+B6; AhR, Recettore degli idrocarburi arilici; PARs, Recettori attivati da proteasi; TJP, Proteine giunture occludenti; TLRs, Recettori Toll-simili; EC-Zellen, Cellule enterocromaffini (viola); TPH1, Triptofano idrossilasi; IDO, Indoleamina 2,3-diossigenasi; ENS, Sistema nervoso enterico; ZNS, Sistema nervoso centrale

Neurotrasmettitori microbici

I neurotrasmettitori prodotti dal microbiota svolgono un ruolo rilevante nello sviluppo dei sintomi dell'intestino irritabile, soprattutto dolori viscerali, ma anche flatulenza, diarrea e costipazione [37, 38].

Istamina

Vari studi dimostrano che una disbiosi caratterizzata da un aumento di batteri produttori di istamina o istidina decarbossilasi ha un effetto negativo sullo sviluppo e sul decorso dell'IBS. Per quale motivo?

L'istamina è un'ammina biogena responsabile di importanti funzioni fisiologiche [37] come la proliferazione cellulare, la differenziazione cellulare e l'emopoiesi [39]. Tuttavia, promuove anche le risposte immunitarie associate alle allergie e all'infiammazione. L'istamina ha un effetto sulla motilità del tratto gastrointestinale. Aumenta la permeabilità delle mucose nell'intestino e influenza la secrezione di ioni sulla mucosa [40, 41].

Oltre alle cellule dell'ospite (mastociti, basofili), anche i batteri intestinali possono sintetizzare istamina. Questi includono, p. es., *E. coli*, alcune specie *Klebsiella* e *Morganella morganii*, [42]. Altri batteri portano i geni per la produzione dell'enzima istidina decarbossilasi (HDC), che converte l'aminoacido istidina in istamina [43]. Se la concentrazione di istamina nell'intestino aumenta, viene indotta una cascata infiammatoria attraverso l'attivazione dei recettori dell'istamina-1 (H1HR). I disturbi frequentemente descritti dei pazienti affetti da IBS con eccesso di istamina sono di conseguenza diarrea, dolore addominale, crampi o flatulenza. Attenzione comunque: i livelli elevati di istamina non sono necessariamente sempre dovuti alla disbiosi, bensì possono anche essere causati dallo stress, da una dieta ricca di istamina o da una ridotta degradazione dell'istamina da parte dell'enzima diaminoossidasi (DAO) (vedi Fig. 4).

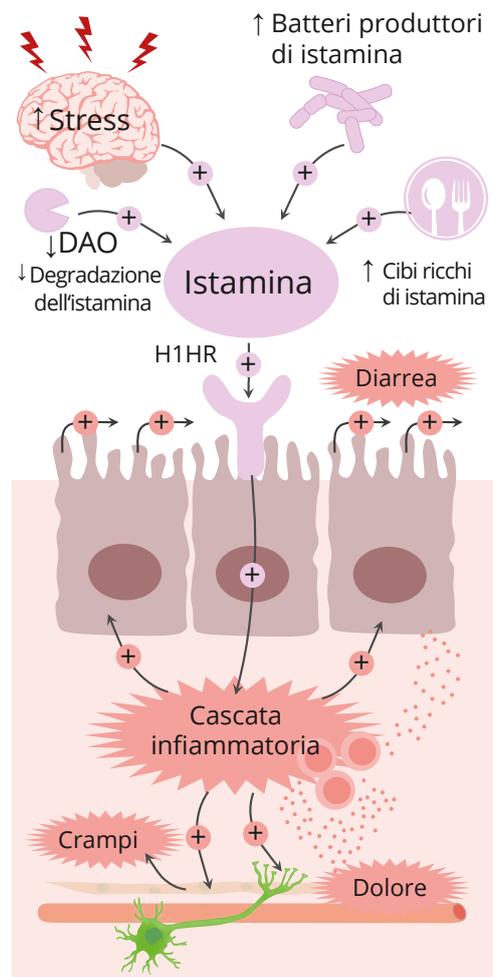


Fig. 4
Istamina nella patogenesi dell'intestino irritabile
(Fonte: Illustrazione propria)

Serotonina

La serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) è un neurotrasmettitore multifunzionale che viene prodotto principalmente nelle cellule enterocromaffini dell'intestino tenue. Il suo precursore è il triptofano [44, 45]. È sintetizzabile anche da batteri intestinali [46]. Questi includono Corynebacteria, Streptococchi, Enterococchi o Enterobacteriaceae [47, 48]. Anche i ceppi probiotici possono essere in grado di sintetizzare la serotonina. Ciò è stato descritto per alcuni ceppi di *Lactobacillus plantarum* [49] o *Lactococcus lactis* [50]. I batteri produttori spore non sono in grado di biosintetizzare la serotonina, ma possono influenzare la formazione di serotonina dell'ospite [51].

La serotonina enterica sembra essere una delle molecole chiave nella patogenesi della sindrome dell'intestino irritabile, poiché quando i livelli sono elevati scatena i tipici sintomi dell'IBS. Questi includono una maggiore permeabilità della mucosa intestinale, ipersensibilità viscerale, attivazione delle cellule immunitarie e accelerazione del transito intestinale. Alcuni pazienti affetti da IBS mostrano una ridotta espressione del trasportatore di serotonina (SERT), che provoca anche ad un aumento dei livelli di serotonina [52, 53].

Non sempre i pazienti sofferenti di intestino irritabile mostrano alti livelli di serotonina. Anche una carenza di serotonina può favorire la comparsa di dolore o costipazione attraverso l'attivazione inadeguata dei recettori 5-HT₃ o 5-HT₄ [54] (vedi Fig. 5).

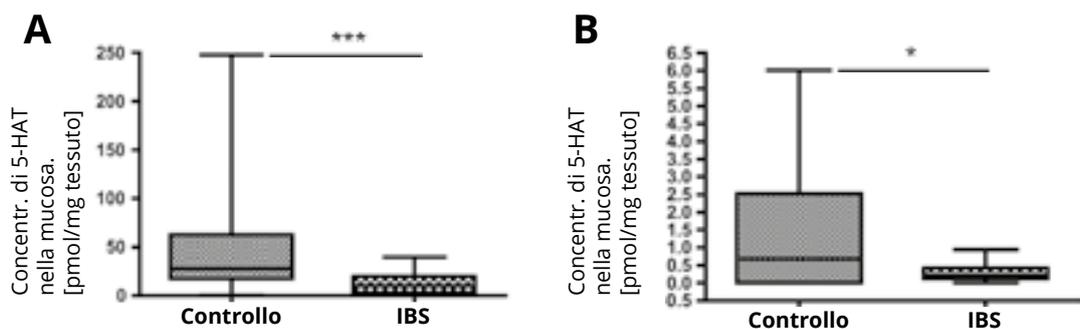


Fig. 5

Elevata suscettibilità al dolore in pazienti affetti da IBS con livelli ridotti di serotonina (5-HT) e di acido chinurenico (KynS) nella mucosa intestinale

(Fonte: Keszthelyi, D. et al., 2013 [54])

Acido γ -amminobutirrico (GABA)

GABA è un neurotrasmettitore inibitorio che regola la percezione del dolore viscerale [55]. È prodotto dal glutammato principalmente nel sistema nervoso centrale attraverso l'enzima glutammato decarbossilasi (GAD). Tuttavia, alcuni ceppi batterici, come *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium*, sono anche in grado di sintetizzare GABA nell'intestino [56]. Nel contesto dell'IBS, Aggarwal et al. (2020) hanno dimostrato che una ridotta concentrazione di GABA e un alterato sistema di segnalazione dello stesso contribuiscono alla patogenesi dell'IBS [57]. La somministrazione di probiotici che producono GABA (*Bifidobacterium dentium*) è spesso in grado di influenzare favorevolmente l'ipersensibilità. Lo stesso vale per i sintomi di dolore viscerale associati alla carenza dell'acido [58].

Metaboliti microbici

Il microbiota produce metaboliti che influenzano una varietà di fattori fisiologici nell'intestino e nel corpo [59]. Il profilo metabolico enterico alterato dei batteri intestinali rappresenta un'altra causa comune dell'IBS [60]. I principali metaboliti microbici includono triptofano, acidi grassi a catena corta (SCFA), acidi biliari e vitamine, qui di seguito brevemente descritti.

Triptofano

Il triptofano è un aminoacido essenziale che, attraverso le sue tre principali vie metaboliche, svolge un ruolo significativo nell'asse cervello-intestino-microbioma. Viene fatta una distinzione tra il metabolismo della serotonina, della chinurenina e del recettore degli idrocarburi indolo-arilici (AhR); quest'ultimo in particolare può essere fortemente influenzato dai batteri intestinali [61].

Nel corpo umano, solo il 2% del triptofano ingerito viene convertito in serotonina, mentre la maggior parte viene ulteriormente convertita in acido chinurenico (KynS) e acido chinolinico (QS) dagli enzimi TDO o IDO1 [62]. Le alterazioni del metabolismo del triptofano rappresentano anche un motivo rilevante per lo sviluppo della sindrome dell'intestino irritabile [63].

Nella mucosa intestinale dei pazienti affetti da IBS si rilevano spesso livelli ridotti di acido chinurenico [54]. Fenomeno concomitante è spesso la sintomatologia dolorosa (vedi Figg. 3 e 5).

Batteri intestinali come *E. coli*, *Achromobacter* spp. o *Bacteroides* spp. metabolizzano il triptofano in aldeide indolica (IAld), che attraverso il recettore degli idrocarburi arilici (AhR) ha effetti benefici sulle funzioni intestinali [65]. La segnalazione mediata da AhR promuove la salute dell'intestino in molteplici forme. Migliora la difesa della mucosa, attiva le cellule Th17 e i neutrofili e favorisce la produzione di interleuchina 22. IL-22 aumenta la biodiversità, promuove la rigenerazione della mucosa e migliora la barriera epiteliale grazie alla formazione di proteine delle giunzioni occludenti (TJP) [66, 67]. Non solo i batteri intestinali menzionati sopra possono attivare il percorso AhR, anche alcuni ceppi probiotici sono in grado di farlo, in particolare *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus bulgaricus*. Per trattare con successo la sindrome dell'intestino irritabile, è consigliabile tenerli in considerazione come opzione importante per contrastare l'infiammazione e la disbiosi [68].

Acidi grassi a catena corta (SCFAs)

Gli acidi grassi a catena corta, principalmente prodotti dalla degradazione microbica delle fibre alimentari nel colon, sono di grande importanza per la salute intestinale. Sono fondamentali per l'approvvigionamento energetico degli epitelii del colon, rafforzano la funzione di barriera, favoriscono la guarigione delle ferite, contribuiscono alla formazione e alla maturazione del sistema immunitario e riducono la sensazione di dolore [69]. La diminuzione dei livelli di SCFA favorisce la comparsa della sindrome dell'intestino irritabile [69, 70]. Il butirrato, uno dei più importanti SCFA, ha effetti protettivi e antinfiammatori sulla mucosa, inducendo cellule immunitarie regolatrici e controllando la proliferazione e l'apoptosi dei colonociti [71]. Per combattere efficacemente la sindrome dell'intestino irritabile è quindi necessario garantire un adeguato approvvigionamento di SCFA.

Vitamine

Vitamina D

La vitamina D riveste un ruolo importante nella salute intestinale rafforzando la barriera della mucosa, regolando le risposte immunitarie e agendo essa stessa come antimicrobico [72, 73]. La carenza di vitamina D induce il rilascio di citochine pro-infiammatorie, come TNF- α e IFN- γ , che danneggiano la funzione di barriera della mucosa e sottoregolano la formazione di proteine della giunzione stretta (TJP) [74]. Inoltre, la vitamina D può interagire direttamente con i batteri intestinali e migliorare la disbiosi esistente. I batteri intestinali benefici sono così irrobustiti, mentre i germi patogeni o potenzialmente patogeni sono inibiti [74]. La vitamina D favorisce la secrezione di peptidi antimicrobici, come la β -defensina-2 e il lisozima ed esercita

così un effetto antimicrobico [75]. La carenza di vitamina D indebolisce le difese dell'ospite. I pazienti affetti da IBS mostrano spesso bassi livelli di vitamina D. In sintesi, questo illustra perché una supplementazione induce di frequente una diminuzione dell'attività della malattia [76].

Vitamina B6

La Vitamina B6 è una vitamina idrosolubile che si presenta in diverse forme. La forma bioattiva, il piridossal 5-fosfato, funge da coenzima in numerosi processi [77]. Il metabolismo della Vitamina B6 può essere influenzato dai batteri o dai loro enzimi [77, 78].

Una carenza di Vitamina B6 porta spesso a reazioni infiammatorie [79]. Può quindi anche essere coinvolta nello sviluppo della sindrome dell'intestino irritabile. Bassi livelli di Vitamina B6 possono aggravare i sintomi, mentre la sostituzione della vitamina ha un effetto alleviante sui malesseri [80].



Acidi biliari

Gli acidi biliari primari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e accoppiati agli aminoacidi taurina o glicina. Dopo l'immagazzinamento intermedio nella cistifellea, gli acidi biliari coniugati entrano nell'intestino, dove i batteri intestinali dissolvono parzialmente l'accoppiamento degli aminoacidi. Si formano acidi biliari primari liberi, che possono essere ulteriormente convertiti in acidi biliari secondari da altri batteri intestinali (ad esempio eubatteri, clostridi) [81]. Solo una piccola frazione di acidi biliari viene escreta nelle feci. Una gran parte viene riassorbita nell'ileo terminale e ritorna al fegato attraverso la vena porta (circolazione entero-epatica) [82]. La disbiosi o i disturbi del trasportatore degli acidi biliari possono portare ad un aumento delle quantità di acido bile nel colon. Il risultato è un aumento della secrezione di liquidi ed elettroliti [83, 84]. Un tale evento può anche essere la causa della sindrome dell'intestino irritabile del "tipo diarrea" (IBS-D) [85]. Questo è supportato dal fatto che il malassorbimento degli acidi biliari è osservato in circa il 30% dei pazienti interessati da IBS-D e la somministrazione di colestiramina (agente adsorbente) esercita un effetto positivo [86] (vedi Fig. 3).



Approcci diagnostici nella sindrome dell'intestino irritabile

Nella presentazione precedente, è stato dimostrato come i batteri intestinali siano direttamente o indirettamente coinvolti nella patogenesi dell'IBS. Per capire quali cause provocano l'IBS in un paziente, è consigliabile controllare i fattori sopra menzionati (vedi Fig. 3).

Analisi del microbioma

Per identificare una disbiosi nei pazienti affetti da IBS è adatta l'analisi del microbioma, che già con il profilo Microbioma Mini mostra tutti i cambiamenti frequenti. Vengono individuati anche la comparsa di produttori di istamina o una carenza di batteri formatori di butirrato.

Esclusione di disturbi digestivi – Profilo complementare

È sempre consigliabile esaminare anche parametri supplementari come i residui digestivi, l'elastasi pancreatica, l' α -1-antitripsina, la calprotectina e l'immunoglobulina A secretoria, in modo da poter individuare o escludere malattie associate a disturbi digestivi nel senso di malassorbimento o maladigestione. I parametri supplementari includono la rilevazione **quantitativa** degli **acidi biliari**, che può essere utilizzata per rilevare un aumento del complesso di acidi biliari nel colon, nonché una carenza degli stessi.

Profilo dell'intestino irritabile:

Rilevamento dei neurotrasmettitori e di importanti metaboliti del triptofano.

Una novità nella gamma di analisi di **biovis'** è rappresentata dal **profilo intestino irritabile** grazie a cui si individuano neurotrasmettitori e metaboliti patogeneticamente rilevanti nelle feci stabilizzate offrendo così la possibilità di approcci terapeutici causali mirati. Si rilevano istamina, triptofano, serotonina e GABA. Il profilo si basa sui risultati di uno studio pilota in cui sono stati esaminati i campioni di 45 pazienti affetti da IBS [Schütz et al., 2019] (vedi Fig. 6). Ben l'81% dei pazienti ha mostrato anomalie in uno o più parametri. Il 31% dei pazienti ha mostrato livelli di istamina elevati, il 57% ha mostrato una diminuzione del triptofano mentre il 47% livelli di serotonina insufficienti. Il 48% denotava mancanza di GABA. Le possibili conseguenze originare da ciò sono state esposte nell'introduzione di ogni parametro. Ciò permette al verificarsi di cambiamenti nei neurotrasmettitori o nei metaboliti di adottare misure terapeutiche mirate. Alcuni di queste sono riassunte nella tabella 1. Oltre alle misure dietetiche o alla sostituzione di triptofano, 5-HTP, GABA o cofattori mancanti, i probiotici individualizzati offrono la possibilità di compensare i deficit esistenti o di bloccare l'effetto dell'istamina. Sebbene attualmente siano disponibili sul mercato solo pochi probiotici adatti allo scopo, si suppone un rapido aumento dell'offerta. La tabella 2 mostra quali ceppi probiotici sono in grado di bloccare l'effetto dell'istamina e quali sono da evitarsi in caso di pazienti con intolleranza all'istamina.

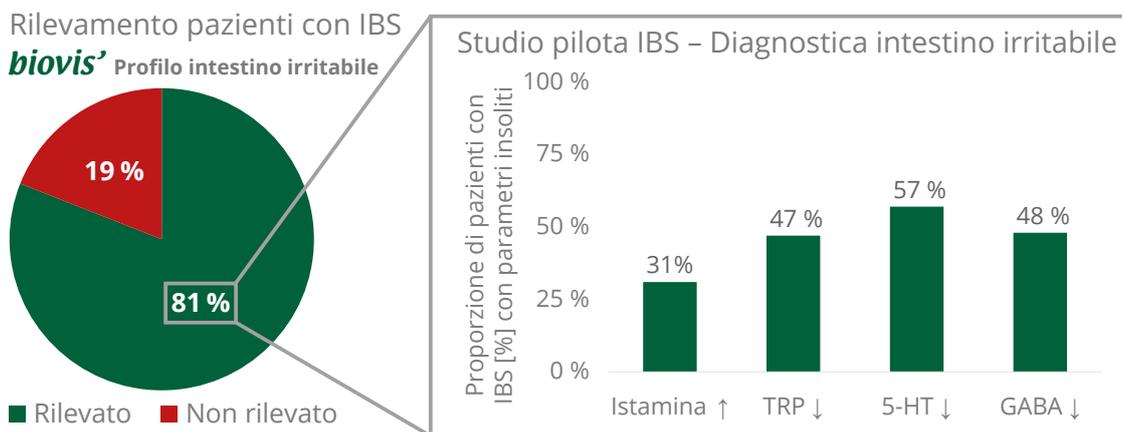


Fig. 6

Studio pilota con 45 pazienti affetti da IBS verifica utili parametri diagnostici

(Fonte: Illustrazione propria secondo Schütz et al., 2019)

Diagnostica IBS	Eccesso Istamina	Eccesso Serotonina	Carenza Triptofano	Carenza GABA
Parametro	↑ His [>900 ng/g]	↑ 5-HT [>2500 ng/g]	↓ Trp [<20 µg/g] ↓ 5-HT [<500 ng/g]	↓ GABA [<13,6 µg/g]
Sintomi frequenti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea ▪ Crampi addominali ▪ Flatulenza 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea ▪ Ipersensibilità viscerale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Costipazione ▪ Dolori addominali 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tendenza al dolore
Cause fisiologiche	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Stress ↑ Cibo ricco di His ↑ Batteri produttori His ↓ Degradazione di His DAO (Intolleranza His) 	<ul style="list-style-type: none"> → Reazione a infezioni 	<ul style="list-style-type: none"> → Malassorbimento → AT, CP → Malassorbimento fruttosio/ Sovraconsumo → ↓Trp- Assimilazione → Infiammazione ↑Attività IDO 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Stress ↓ Batteri produttori GABA
Effetto	<p>Recettore Istamina-1</p> <ul style="list-style-type: none"> → Induzione cascata infiammatoria 	<p>Recettore 5-HT₄</p> <ul style="list-style-type: none"> → Diarrea 	<p>Recettore 5-HT₄</p> <ul style="list-style-type: none"> → Costipazione <p>Recettore 5-HT₃</p> <ul style="list-style-type: none"> → Dolore 	<p>Recettore GABA</p> <ul style="list-style-type: none"> → Dolore
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dieta priva di istamina ▪ Sostituzione DAO, Cofattori (DAO) ▪ Probiotici bloccanti l'istamina ▪ Classica: antistaminico 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classica: antagonista recettore 5-HT₄ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antagonista recettore 5-HT₄ Somministrazione TRP ossia 5-HT ▪ Classica: agonista recettore 5-HT₄ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sostituzione GABA, Probiotici produttori GABA

Tab. 1
Approcci terapeutici nella sindrome dell'intestino irritabile (*=dipendente dal ceppo)

Probiotici nell'intolleranza all'istamina	Probiotici riduttori di istamina	Probiotici neutrali all'istamina	Probiotici produttori di istamina
	↓ <i>B. infantis</i> ↓ <i>B. longum</i> ↓ <i>L. reuteri</i> *	→ <i>Bifidobakterien</i> → <i>L. gasseri</i> → <i>L. rhamnosus</i> → <i>L. salivarius</i>	↑ <i>L. delbrueckii</i> ↑ <i>L. casei</i> ↑ <i>L. fermentum</i> ↑ <i>L. plantarum</i> * ↑ <i>L. reuteri</i> * ↑ <i>L. lactis</i> * ↑ <i>E. faecialis</i> ↑ <i>E. coli</i>

Tab. 2

Utilizzo differenziato di probiotici in caso di intolleranza all'istamina (*=dipendente dal ceppo)

SIBO – Analisi del test del respiro (breath test)

I pazienti affetti da IBS mostrano spesso un'iperproliferazione batterica dell'intestino tenue (SIBO) con germi del colon. Le conseguenze possono essere un aumento della permeabilità intestinale, un'infiammazione di basso grado, disturbi della motilità e/o un riassorbimento alterato degli acidi biliari. Con l'analisi del test del respiro SIBO è possibile individuare con sicurezza una sindrome da iperproliferazione in modo affidabile e quindi offrire al paziente una terapia mirata.

Vitamine

Nella sindrome dell'intestino irritabile la vitamina D e la Vitamina B6 rivestono particolare importanza. I livelli sierici dovrebbero quindi essere esaminati in ogni caso e, in caso di carenza, è raccomandabile una sostituzioni di vitamine. L'effetto clinico è spesso notevole.

Conclusione

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è probabilmente la malattia più comune del tratto gastrointestinale. In tutto il mondo, il 10-15% della popolazione ne soffre, nel corso di crisi o in caso di stress cronico, sicuramente in modo molto più diffuso. I disturbi gastrointestinali poco chiari possono avere molte cause. Una buona diagnosi differenziale si rivela quindi essenziale. Certamente è necessario come primo passo escludere una maladigestione o un malassorbimento. Un'elastasi pancreatica fortemente ridotta può indicare un'insufficienza pancreatica esocrina, un'escrezione di acido biliare elevata può indicare una sindrome da perdita di acidi biliari. Il malassorbimento è evidenziato da marcatori infiammatori anormali. Alti livelli di calprotectina possono essere dovuti a una malattia invasiva della mucosa. Livelli leggermente elevati di α -1-antitripsina o calprotectina sono spesso dovuti a intolleranze alimentari o malassorbimento dei carboidrati.

Oltre alla maladigestione o al malassorbimento, i batteri intestinali possono anche essere responsabili di una varietà di disturbi gastrointestinali. Una volta compreso in quale modo essi influenzano la patogenesi dell'IBS, è possibile sviluppare approcci terapeutici causali così come strategie di trattamento a favore del paziente. Nei nuovi profili che focalizzano l'intestino irritabile (Basis A670 & Complete A671), sono pertanto specificamente analizzati importanti neurotrasmettitori e metaboliti. È così possibile, insieme alle già note analisi del microbioma, dei test del respiro e delle vitamine, fornire un quadro chiaro dei fattori causali di una sindrome dell'intestino irritabile e creare una terapia causale ad hoc.

Letteratura:

- [1] Lee, Y. T. et al. Risk of psychiatric disorders following irritable bowel syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 10, (2015)
- [2] Quigley, E. M. M. Changing face of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 12 1-5 (2006)
- [3] Quigley, E. M. M., Bytzer, P., Jones, R. & Mearin, F. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Digestive and Liver Disease* vol. 38 717-723 (2006)
- [4] Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D. & Bian, Z. X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20, 14126-14131 (2014)
- [5] Moloney, R. D. et al. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 22, 102-117 (2016)
- [6] Sibelli, A. et al. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol. Med.* 46, (2016)
- [7] O'Mahony, S. M., Clarke, G., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. in (2017). doi:10.1007/164_2016_128
- [8] Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S. & Zamani, V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, (2019)
- [9] Fond, G. et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, (2014)
- [10] Lee, C. et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [11] Fadaei, F., Farzaneh, N., Ghobakhlou, M., Moghimi-Dehkordi, B. & Naderi, N. Evaluation of psychological aspects among subtypes of irritable bowel syndrome. *Indian J. Psychol. Med.* 34, 144-148 (2012)
- [12] Hausteiner-Wiehle, C. & Henningsen, P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J. Gastroenterol.* 20, 6024-6030 (2014)

- [13] Zhang, Q. E. et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis of comparative studies. *Int. J. Biol. Sci.* 14, 1504–1512 (2018)
- [14] Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. & Mayer, E. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 6, (2018)
- [15] Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R. & Blaser, M. J. Role of the microbiome in human development. *Gut* 68, (2019)
- [16] The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 569, (2019)
- [17] Zhang, Y.-J. et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16, (2015)
- [18] Buffie, C. G. & Pamer, E. G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 13, (2013)
- [19] Sorbara, M. T. & Pamer, E. G. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol.* 12, (2019)
- [20] Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine* vol. 8 1–11 (2016)
- [21] Mishima, Y. & Sartor, R. B. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 55, (2020)
- [22] Holtmann, G. J., Ford, A. C. & Talley, N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, (2016)
- [23] Cryan, J. F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 99, (2019)
- [24] Drago, L., Valentina, C. & Fabio, P. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig. Liver Dis.* 51, (2019)
- [25] Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S. & Simmons, J. G. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J. Affect. Disord.* 266, (2020)
- [26] Rodiño-Janeiro, B. K., Vicario, M., Alonso-Cotoner, C., Pascua-García, R. & Santos, J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv. Ther.* 35, (2018)
- [27] Duan, R., Zhu, S., Wang, B. & Duan, L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 10, (2019)
- [28] Wang, L. et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 120, (2020)
- [29] Pittayanon, R. et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology* 157, (2019)
- [30] Takakura, W. & Pimentel, M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front. Psychiatry* 11, (2020)
- [31] Shah, A. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 115, (2020)
- [32] Jeffery, I. B. et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 158, 1016-1028.e8 (2020)
- [33] Gupta, A., Osadchiy, V. & Mayer, E. A. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 17, (2020)
- [34] Zhu, X. et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8, 53829–53838 (2017)

- [35] Bruta, K., Vanshika, Bhasin, K. & Bhawana. The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Transl. Med. Commun.* 6, 1–9 (2021)
- [36] Mishima, Y. & Ishihara, S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [37] van Thiel, I. A. M., Botschuijver, S., de Jonge, W. J. & Seppen, J. Painful interactions: Microbial compounds and visceral pain. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1866, (2020)
- [38] Lomax, A. E., Pradhananga, S., Sessenwein, J. L. & O'Malley, D. Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 317, (2019)
- [39] Barcik, W., Wawrzyniak, M., Akdis, C. A. & O'Mahony, L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology* vol. 48 108–113 (2017)
- [40] Fabisiak, A., Włodarczyk, J., Fabisiak, N., Storr, M. & Fichna, J. Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [41] Potts, R. A. et al. Mast cells and histamine alter intestinal permeability during malaria parasite infection. *Immunobiology* 221, (2016)
- [42] Barcik, W. et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy* 74, (2019)
- [43] Landete, J. M., De Las Rivas, B., Marcobal, A. & Muñoz, R. Updated Molecular Knowledge about Histamine Biosynthesis by Bacteria. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, (2008)
- [44] Cremon, C. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 1290–1298 (2011)
- [45] Gershon, M. D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 20, (2013)
- [46] Roshchina, V. V. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. in *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* 17–52 (Springer New York, 2010). doi:10.1007/978-1-4419-5576-0_2
- [47] Asano, Y. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 303, (2012)
- [48] Özoğul, F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *Eur. Food Res. Technol.* 219, (2004)
- [49] ÖZOĞUL, F., KULEY, E., ÖZOĞUL, Y. & ÖZOĞUL, İ. The Function of Lactic Acid Bacteria on Biogenic Amines Production by Food-Borne Pathogens in Arginine Decarboxylase Broth. *Food Sci. Technol. Res.* 18, (2012)
- [50] Clarke, G. et al. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol.* 28, (2014)
- [51] Yano, J. M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264–276 (2015)
- [52] Tada, Y. et al. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low-grade inflammation in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31, (2016)
- [53] Jin, D. C. et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 22 8137–8148 (2016)
- [54] Keszthelyi, D. et al. Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state. *J. Psychosom. Res.* 74, (2013)

- [55] de Leon, A. S. & Tadi, P. Biochemistry, Gamma Aminobutyric Acid. StatPearls (StatPearls Publishing, 2020).
- [56] Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.* 113, (2012)
- [57] Aggarwal, S., Ahuja, V. & Paul, J. Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24, 422–430 (2018)
- [58] Pokusaeva, K. et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 29, (2017)
- [59] Rooks, M. G. & Garrett, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 16, (2016)
- [60] James, S. C., Fraser, K., Young, W., McNabb, W. C. & Roy, N. C. Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel syndrome: Effects of diet and nutrition on the microbiome. *Journal of Nutrition* vol. 150 1012–1021 (2020)
- [61] Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G. & Clarke, G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* vol. 112 399–412 (2017)
- [62] Keszthelyi, D., Troost, F. J. & Masclee, A. A. M. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility* vol. 21 1239–1249 (2009)
- [63] Li, P. et al. Characterization of kynurenine pathway in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur. J. Histochem.* 64, 14–21 (2020)
- [64] Wang, J. et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.* 281, 22021–22028 (2006)
- [65] Gao, J. et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8, (2018)
- [66] Metidji, A. et al. The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity* 49, 353–362.e5 (2018)
- [67] Bock, K. W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) functions: Balancing opposing processes including inflammatory reactions. *Biochemical Pharmacology* vol. 178 (2020)
- [68] Pernomian, L., Duarte-Silva, M. & de Barros Cardoso, C. R. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) as a Potential Target for the Control of Intestinal Inflammation: Insights from an Immune and Bacteria Sensor Receptor. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 59, (2020)
- [69] Tan, J. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. in (2014). doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
- [70] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, (2019)
- [71] Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T. & Vinolo, M. A. R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical and Translational Immunology* vol. 5 e73 (2016)
- [72] Fakhoury, H. M. A. et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 200, (2020)
- [73] Clark, A. & Mach, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front. Immunol.* 7, (2016)

- [74] Bruewer, M., Samarin, S. & Nusrat, A. Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1072 242–252 (Blackwell Publishing Inc., 2006).
- [75] Hewison, M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, (2011)
- [76] El Amrousy, D., Hassan, S., El Ashry, H., Yousef, M. & Hodeib, H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 24, 109–114 (2018)
- [77] Cellini, B. et al. Pyridoxal 5'-Phosphate-Dependent Enzymes at the Crossroads of Host–Microbe Tryptophan Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [78] Rosenberg, J., Ischebeck, T. & Commichau, F. M. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. *Biotechnology Advances* vol. 35 31–40 (2017)
- [79] Huang, S.-C., Wei, J. C.-C., Wu, D. J. & Huang, Y.-C. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 64, (2010)
- [80] Ligaarden, S. C. & Farup, P. G. Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutr. Res.* 31, (2011)
- [81] Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U. & Bäckhed, F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism* vol. 24 41–50 (2016)
- [82] Ding, L., Yang, L., Wang, Z. & Huang, W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B* 5, (2015)
- [83] Walters, J. R. F. Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, (2014)
- [84] Oduyebo, I. & Camilleri, M. Bile acid disease: The emerging epidemic. *Current Opinion in Gastroenterology* vol. 33 189–195 (2017)
- [85] Peleman, C. et al. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome–Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 720-727.e1 (2017)
- [86] Cangemi, D. J. & Lacy, B. E. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 12, (2019)

Saremo lieti di rispondere a ulteriori domande, contattateci!

Biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

info@Biovis.de

Fonti iconografiche:

- © Alex – stock.adobe.com
- © Chinnapong – stock.adobe.com
- © j-mel – stock.adobe.com
- © Kateryna_Kon – stock.adobe.com
- © Maksym Yemelyanov – stock.adobe.com
- © Rawpixel.com – stock.adobe.com
- © taa22 – stock.adobe.com
- © Thomas Reimer – stock.adobe.com
- © Trueffelpix – stock.adobe.com
- © vchalup – stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de