Microbiota e IBS: probiotici a confronto

Microbiota and IBS: comparing probiotics

Andrea Furnari[1], Silvia Turroni[2], Cesare Tosetti[1]
[1]SIMG macroarea cronicità, [2]Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:
Microbiota e IBS: probiotici a confronto
Rivista SIMG 2025; 32 (05):24-27.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

MICROBIOTA E SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS): UN EQUILIBRIO DINAMICO E VULNERABILE

Negli ultimi anni la crescente attenzione verso il microbiota intestinale ha modificato la comprensione dell'IBS, una delle più comuni patologie gastrointestinali funzionali. L'IBS è definita, secondo i criteri di Roma IV, ribaditi dalle Linee Guida Italiane 2022[1], come una patologia funzionale caratterizzata da dolore addominale ricorrente associato alla defecazione o a variazioni nella frequenza o nella forma delle feci, in assenza di alterazioni strutturali identificabili.

L'IBS è classificata in quattro sottotipi principali: con predominanza di stipsi (IBS-C), con predominanza di diarrea (IBS-D), mista (IBS-M) o non classificata (IBS-U). Secondo le Linee Guida Italiane sulla gestione dell'IBS, la diagnosi, eminentemente clinica, richiede l'esclusione di segni d'allarme o patologie organiche concomitanti, seguendo un approccio positivo[1].

Dal punto di vista epidemiologico, l'IBS rappresenta una delle condizioni gastrointestinali più frequenti nella popolazione generale, con una prevalenza stimata tra il 10 e il 20% nei Paesi Occidentali.

In Italia si calcola che circa il 12% della popolazione adulta ne sia affetta, con una netta prevalenza femminile e un picco di incidenza tra i 20 e i 50 anni. Rappresenta inoltre una delle principali cause di consultazione in Medicina Generale, con un impatto rilevante sulla qualità della vita, sulla produttività e sui costi sanitari diretti e indiretti[2].

Tradizionalmente considerata una condizione psicosomatica o un disturbo della motilità, l'IBS è oggi riconosciuta come una patologia complessa e multifattoriale, in cui la disbiosi intestinale gioca un ruolo chiave nel modulare la risposta immunitaria, la permeabilità mucosale e la comunicazione bidirezionale lungo l'asse intestino-cervello.

Il concetto di disbiosi intestinale - definita come un'alterazione della composizione e delle funzioni del microbiota intestinale - è emerso come un elemento cruciale nella comprensione della fisiopatologia dell'IBS. Il microbiota, costituito da oltre 10^{14} microrganismi appartenenti a più di mille specie batteriche, svolge un ruolo essenziale nei processi metabolici, immunitari e trofici dell'organismo.

Quando questo equilibrio viene perturbato, si possono innescare processi infiammatori di basso grado, alterazioni della permeabilità della barriera intestinale e modificazioni nella motilità e sensibilità viscerale, contribuendo alla genesi dei sintomi tipici dell'IBS[3].

Le evidenze a favore del ruolo causale della disbiosi nell'IBS includono diversi riscontri clinici e sperimentali (**Figura 1**). L'IBS insorge frequentemente dopo un'infezione gastrointestinale acuta (*post-infectious IBS*), suggerendo che l'alterazione del microbiota inneschi una risposta immunitaria persistente.

Studi metagenomici mostrano differenze significative nella composizione microbica tra pazienti e controlli sani, mentre interventi che modulano il microbiota - come antibiotici non assorbibili o probiotici - migliorano i sintomi, confermando che le modifiche batteriche non sono un epifenomeno ma un meccanismo patogenetico attivo nell'IBS[4].

L'alterazione del microbiota intestinale contribuisce al disturbo attraverso diversi meccanismi: la diminuzione dei batteri produttori di acidi grassi a catena corta riduce la protezione della mucosa e la regolazione dell'infiammazione; la proliferazione di specie potenzialmente patogene aumenta la produzione di gas e sostanze irritanti; infine, la disbiosi altera i segnali neuroendocrini lungo l'asse intestino-cervello, modulando la percezione del dolore e la risposta allo stress. Tutti questi processi concorrono alla comparsa e al mantenimento dei sintomi addominali, con manifestazioni cliniche eterogenee tra i pazienti.

Una delle strategie più interessanti per correggere la disbiosi è l'impiego di probiotici, microrganismi vivi in grado di modulare la composizione e la funzione del microbiota. Le Linee Guida Italiane raccomandano l'uso dei probiotici come opzione terapeutica, in

grado di ripristinare l'equilibrio microbico, ridurre la frequenza e l'intensità dei sintomi gastrointestinali e migliorare la qualità di vita. Pur non esistendo una raccomandazione per uno specifico ceppo o combinazione, l'uso prolungato e monitorato può rappresentare un intervento razionale nella gestione integrata dell'IBS[1].

IBS E PROBIOTICI: LA FORZA DELLE EVIDENZE SU SINGOLI CEPPI BATTERICI

È indubbio che i probiotici ("microrganismi vivi che, quando somministrati in adeguate quantità, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite"[5]) esercitano una serie di effetti positivi sulla fisiologia umana, anche a livello extra-gastrointestinale. Tali effetti sono mediati dal metabolismo dei nutrienti, dall'antagonismo nei confronti dei patogeni, dal miglioramento della funzione di barriera, dall'immunomodulazione, dalla comunicazione con gli altri organi del corpo (ad esempio, lungo l'asse intestino-cervello) e, ovviamente, dalla modulazione del microbiota intestinale[6]. Va ricordato che la maggior parte di tali effetti non sono condivisi da tutti i probiotici ad oggi noti e che, in particolare, la produzione di specifici bioattivi e gli effetti immunologici, endocrinologici e neurologici tendono ad essere ceppo-specifici.

Inoltre, gli effetti possono variare sulla base delle caratteristiche dell'ospite e del microbiota intestinale; pertanto, i probiotici non devono essere considerati come un'entità omogenea ma la scelta del/i ceppo/i da utilizzare deve essere effettuata razionalmente, in maniera il più possibile personalizzata e di precisione ("*one size does not fit all*").

Con specifico riferimento all'IBS (**Tabella 1**), nel 2005, O'Mahony e coautori[7] hanno dimostrato una maggiore efficacia di un ceppo di *Bifidobacterium*, precisamente *B. infantis* 35624, rispetto al ceppo *Lactobacillus salivarius* UCC4331 e al placebo, nell'alleviare i sintomi in adulti con diversi sottotipi di IBS. In particolare, i miglioramenti sono stati osservati per dolore/fastidio addominale, gonfiore/distensione e difficoltà di transito. Inoltre, a differenza del ceppo di *L. salivarius*, il trattamento con *B. infantis* 35624 risultava in una normalizzazione del rapporto tra interleuchina (IL)-10 e IL-12, suggerendo un effetto antinfiammatorio, che potrebbe essere particolarmente rilevante nel contesto dell'IBS. Il trattamento era complessivamente ben tollerato e non sono stati registrati eventi avversi significativi.

Lo stesso ceppo, riclassificato come *B. longum* 35624, è stato testato in adulti con diversi sottotipi di IBS e grado di severità[8]. Il trattamento portava ad un significativo miglioramento della severità (usando la scala *IBS severity scoring system*, che valuta severità e frequenza del dolore addominale, severità della distensione, soddisfazione del transito, e interferenza nella vita) e della qualità di vita rispetto ai valori basali in tutti i sottogruppi di pazienti, specialmente in quelli con le forme più severe. L'incidenza di effetti avversi era bassa (5%) e tali effetti erano generalmente minori, in linea con un profilo di tollerabilità favorevole, come evidenziato in altri studi[9].

Più recentemente, Lenoir e co-autori[10] hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità di *B. longum* 35624 in adulti con IBS. Come nei precedenti studi, la maggior parte dei pazienti erano donne. In particolare, la somministrazione risultava in una riduzione clinicamente significativa dei sintomi (misurati utilizzando le scale *total IBS symptom score* e *IBS severity scoring system*), in particolare del passaggio di gas, del gonfiore e del dolore addominale, e della diarrea. Un solo evento avverso di lieve entità (nausea) è stato potenzialmente correlato al trattamento.

Il ceppo *B. longum* 35624 è stato anche mostrato influenzare la responsività allo stress in modello animale, riducendo comporta-

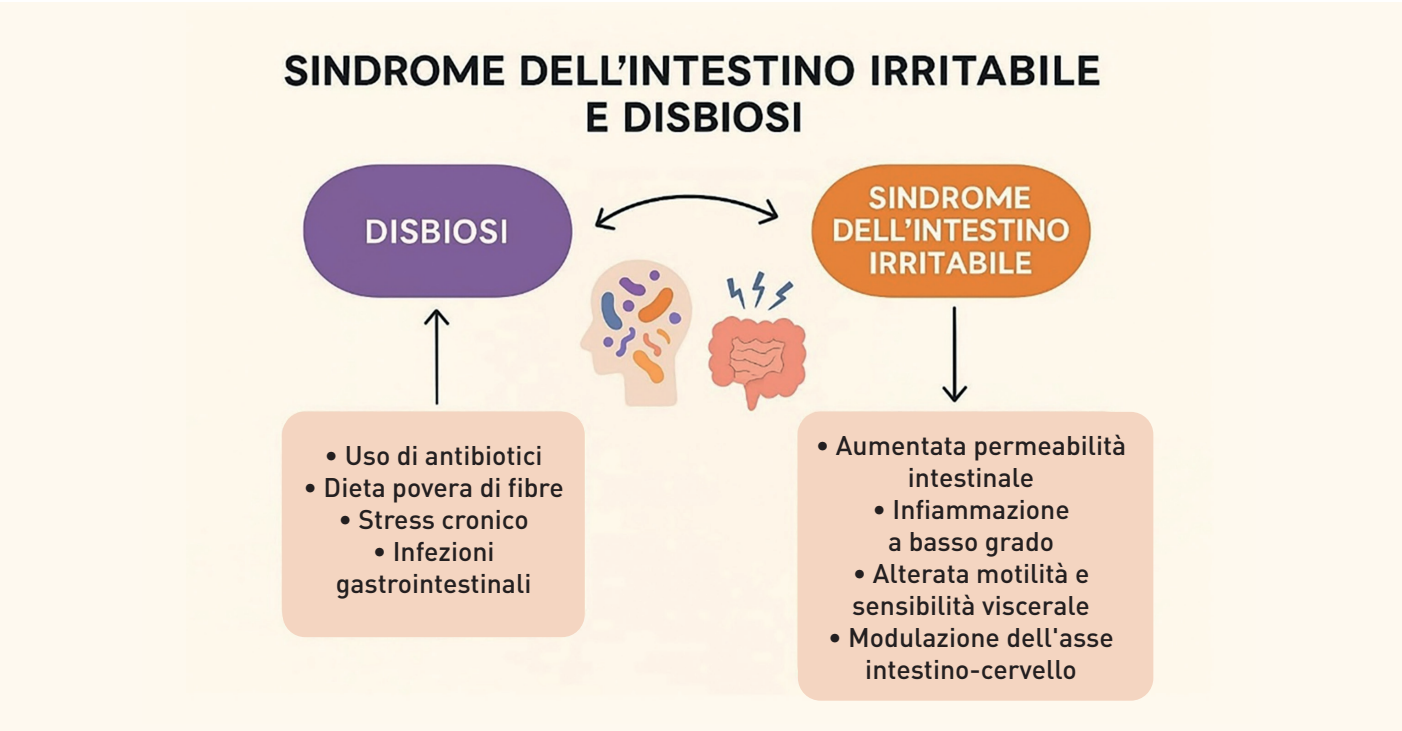

Figura 1 - Relazione tra disbiosi e sindrome dell'intestino Irritabile

menti ansiolitici, attraverso la modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene[11]. Questo suggerisce un suo potenziale ruolo anche come psicobiotico ("microrganismi vivi che, quando somministrati in adeguate quantità, conferiscono un beneficio alla salute di pazienti affetti da malattie psichiatriche"), il che potrebbe essere ulteriormente rilevante nel contesto dell'IBS, disordine caratterizzato da un'alterata comunicazione lungo l'asse intestino-cervello.
Il ceppo *B. longum* 35624 è stato dimostrato sopravvivere al transito lungo il tratto gastrointestinale e colonizzare in maniera transiente l'intestino[12], verosimilmente grazie ad un particolare esopolisaccaride associato alla superficie, capace di attenuare risposte proinfiammatorie dell'ospite nei suoi confronti e reprimere risposte locali Th-17[13]. Inoltre, *B. longum* 35624 è stato mostrato promuovere risposte immunoregolatorie[14].
Sebbene siano necessari studi in coorti più ampie, con adeguata rappresentazione di tutti i sottogruppi di pazienti e follow-up prolungato, la letteratura disponibile mostra l'efficacia del ceppo *B. longum* 35624 nel migliorare la sintomatologia e la qualità di vita nel paziente con IBS. Studi in vitro e in vivo sono altresì necessari per comprendere i meccanismi molecolari sottostanti, incluse le molecole effettrici.

DALLA RICERCA ALLA PRATICA. RILEVANZA PER LA MEDICINA GENERALE

La Medicina Generale rappresenta un contesto privilegiato per l'identificazione e la gestione delle problematiche correlate alla disbiosi intestinale, poiché il Medico di Medicina Generale (MMG) si confronta quotidianamente con numerose condizioni cliniche nelle quali l'alterazione del microbiota svolge un ruolo fisiopatologico rilevante. Tra queste, l'IBS costituisce uno dei più frequenti disturbi dell'interazione intestino-cervello, con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti.
Il ruolo del MMG è cruciale nella condivisione con il paziente di un approccio terapeutico integrato e personalizzato, che comprenda la modulazione del microbiota intestinale attraverso interventi sullo stile di vita e, ove indicato, l'impiego di probiotici, prebiotici, postbiotici, simbiotici ed eventualmente antibiotici mirati.
I principali benefici attribuiti ai probiotici includono la modulazione della motilità gastrointestinale, la riduzione dell'ipersensibilità viscerale e del dolore, la regolazione dell'attivazione immunitaria mucosale, il miglioramento della permeabilità epiteliale, il rafforzamento dell'asse intestino-cervello e la modulazione della produzione di metaboliti microbici intestinali — tutti meccanismi potenzialmente coinvolti nella fisiopatologia dell'IBS. Le recenti Linee Guida nazionali multisocietarie[1] raccomandano l'impiego dei probiotici, indipendentemente dal sottotipo di alvo, nel trattamento complessivo dei sintomi e del dolore addominale.
In una recente indagine pubblicata su questa rivista[15], dedicata alle conoscenze e alle pratiche prescrittive dei MMG in relazione al microbiota intestinale, è emerso che l'IBS rappresenta la principale condizione clinica per la quale vengono prescritti probiotici. Tuttavia, molti medici si considerano solo parzialmente aggiornati sulle evidenze scientifiche a supporto del loro impiego.
Gli studi relativi ai disturbi dell'interazione intestino-cervello pre-

Tabella 1 - Principali studi clinici sugli effetti di *B. longum* 35624 in IBS

STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	OUTCOME CLINICO
O'Mahony et al.7	75 adulti con IBS (diversi sottotipi)	**3 gruppi:** 1 • *B. longum* 35624 (10^{10} UFC in una bevanda al latte) 2 • *L. salivarius* UCC4331 (10^{10} UFC in una bevanda al latte) 3 • placebo (bevanda al latte) ***Durata: 8 settimane***	Miglioramento di dolore/fastidio addominale, gonfiore/distensione e difficoltà di transito
Sabaté et al.8	278 adulti con IBS (diversi sottotipi e severità)	*B. longum* 35624 (una capsula contenente 10^9 UFC) ***Durata: 30 giorni***	Miglioramento della severità e qualità di vita, specialmente nei soggetti con le forme più severe
Whorwell et al.9	362 adulti con IBS	**2 gruppi:** 1 • *B. longum* 35624 (una capsula contenente 10^6, 10^8 o 10^{10} UFC) 2 • placebo ***Durata: 4 settimane***	Miglioramento di dolore addominale, gonfiore, disfunzione intestinale, evacuazione incompleta, sforzo e passaggio di gas alla dose di 108 UFC No differenze tra il placebo e le altre due dosi di probiotico
Lenoir et al.10	37 adulti con IBS	*B. longum* 35624 (una capsula contenente 10^9 UFC) ***Durata: 8 settimane***	Riduzione dei sintomi, in particolare del passaggio di gas, gonfiore e dolore addominale, diarrea

B., Bifidobacterium; L., Lactobacillus; UFC, unità formanti colonia. Per ogni studio, è riportato il disegno in termini di popolazione e intervento somministrato, così come i principali risultati clinici.

sentano notevoli complessità metodologiche in quanto richiedono ampie casistiche, data la rilevanza dell'effetto placebo, e l'impiego di strumenti validati per la quantificazione dei molteplici sintomi e del loro impatto sulla qualità di vita. Queste difficoltà si traducono in una marcata eterogeneità della letteratura disponibile, che varia anche per quanto riguarda i ceppi probiotici utilizzati, le formulazioni e le combinazioni testate. Di conseguenza, le principali Linee Guida esprimono un giudizio complessivamente favorevole sull'efficacia dei probiotici nell'IBS, spesso evitando di raccomandare specifici ceppi o miscele.

Nonostante ciò, la selezione del probiotico più appropriato per il singolo paziente rappresenta una delle sfide pratiche più frequenti per il MMG. Dall'indagine citata[15] emerge come la maggior parte dei medici si affidi ancora prevalentemente all'esperienza clinica personale. Tuttavia, i criteri di selezione sono oggi più chiaramente delineati: studi rigorosi hanno identificato gruppi di microrganismi in grado di contrastare le alterazioni del microbiota associate alla disbiosi. In particolare, ai Bifidobatteri vengono riconosciute funzioni di primaria importanza, tra cui la produzione di antiossidanti e di acidi grassi a catena corta, fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi immuno-metabolica intestinale. A queste proprietà si aggiungono caratteristiche indispensabili per l'efficacia clinica, quali la capacità di adesione e colonizzazione della mucosa, la resistenza alle variazioni di pH e ai sali biliari e la sopravvivenza all'interno dell'ospite. L'insieme di tali caratteristiche rende, ad esempio, il trattamento con *B. longum* 35624 capace di determinare un miglioramento del 25–30% rispetto al placebo, risultato di rilievo in questo ambito patologico[7]. È tuttavia essenziale che tali evidenze, ottenute in centri di riferimento, siano supportate da studi condotti sul territorio, come quelli di Sabaté[8] e Lenoir[10]. La ricerca in *primary care* risulta particolarmente impegnativa, poiché i MMG non dispongono abitualmente di strutture organizzative dedicate, pertanto, gli studi in Medicina Generale assumono spesso la forma di indagini osservazionali in aperto, che offrono comunque spunti rilevanti alla comprensione della pratica clinica nella *"real life"*.

Bibliografia

1. *Barbara G, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP). Dig Liver Dis 2023;55:187-207.*
2. *Ford AC, et al. Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med 2017;376:2566–78.*
3. *Tap J, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of IBS. Gastroenterology. 2017;152:111–23.*
4. *Chong PP, et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Front Microbiol 2019;10:1136.*
5. *Hill C, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.*
6. *Suez J, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019;25:716-29.*
7. *O'Mahony L, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005;128:541-51.*
8. *Sabaté JM, et al. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2022;28:732-44.*
9. *Whorwell PJ, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006;101:1581-90.*
10. *Lenoir M, et al. An 8-Week Course of Bifidobacterium longum 35624® Is Associated with a Reduction in the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Probiotics Antimicrob Proteins 2025;17:315-27.*
11. *Haas GS, et al. Probiotic treatment (Bifidobacterium longum subsp. longum 35624™) affects stress responsivity in male rats after chronic corticosterone exposure. Behav Brain Res 2020;393:112718.*
12. *von Wright A, et al. The survival and colonic adhesion of Bifidobacterium infantis in patients with ulcerative colitis. Int Dairy J 2002;12:197-200.*
13. *Schiavi E, et al. The Surface-Associated Exopolysaccharide of Bifidobacterium longum 35624 Plays an Essential Role in Dampening Host Proinflammatory Responses and Repressing Local TH17 Responses. Appl Environ Microbiol. 2016;82:7185-96.*
14. *Konieczna P, e al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. Gut. 2012;61:354-66.*
15. *Tosetti C, et al. Medicina Generale e microbiota intestinale: inchiesta tra i partecipanti al GastroLab 2024. Rivista SIMG 2025;32:42-46.*