

top
ten

in gastroenterologia

14[^] EDIZIONE

24-25 NOVEMBRE 2023

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Farmaci per la Stipsi e Microbiota

Fabio Pace

Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva

ASST Bergamo EST

Stipsi cronica

- Problema epidemiologicamente rilevante (interessa il 15% della popolazione)
- Più frequente nelle donne (F/M= 1,5/1)
- Può essere primitiva (stipsi funzionale) o secondaria (vedi sotto)

Drug effects

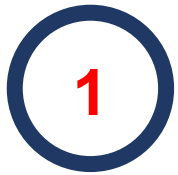
Mechanical obstruction: colon cancer, external compression from malignant lesion, strictures (diverticular or post ischemic), rectocele (if large), megacolon, anal fissure

Metabolic conditions: diabetes mellitus, hypothyroidism, hypercalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia, uremia, heavy metal poisoning, uremia, heavy metal poisoning

Myopathies: amyloidosis, scleroderma

Neuropathies: Parkinson's disease, spinal cord injury or tumor, cerebrovascular disease, and multiple sclerosis

Other conditions: depression, degenerative joint disease, autonomic neuropathy, cognitive impairment, immobility, cardiac disease



Definizione di stipsi funzionale secondo Roma IV

C2. Functional Constipation

Definition

FC is a functional bowel disorder in which symptoms of difficult, infrequent, or incomplete defecation predominate. Patients with FC should not meet IBS criteria, although abdominal pain and/or bloating may be present but are not predominant symptoms. Symptom onset should occur at least 6 months before diagnosis, and symptoms should be present during the last 3 months.








Criteri diagnostici secondo Roma IV e la BSFS

C2. Diagnostic Criteria^a for Functional Constipation

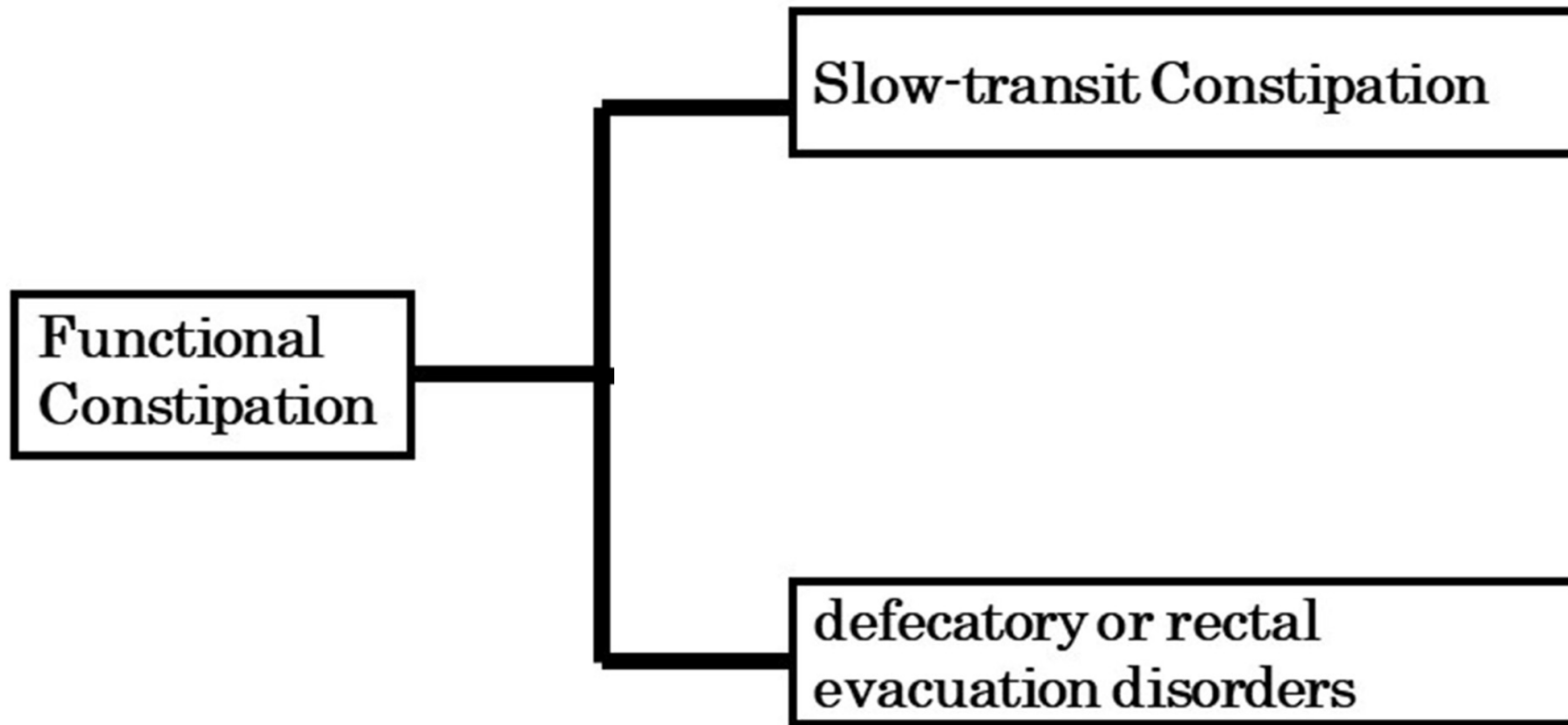
1. Must include 2 or more of the following:^b

- a. Straining during more than one-fourth (25%) of defecations
- b. Lumpy or hard stools (BSFS 1–2) more than one-fourth (25%) of defecations
- c. Sensation of incomplete evacuation more than one-fourth (25%) of defecations
- d. Sensation of anorectal obstruction/blockage more than one-fourth (25%) of defecations
- e. Manual maneuvers to facilitate more than one fourth (25%) of defecations (eg, digital evacuation, support of the pelvic floor)
- f. Fewer than 3 spontaneous bowel movements per week

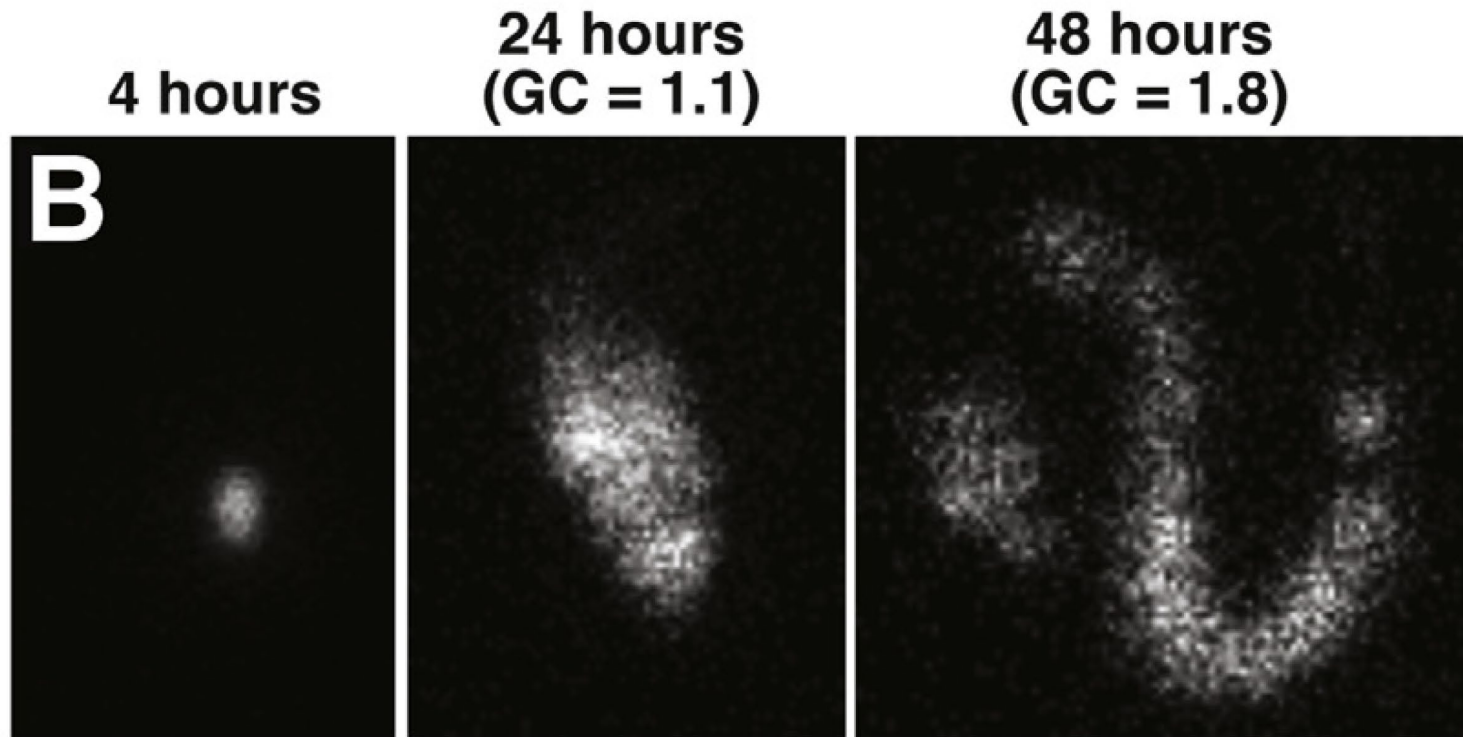
Scala di Bristol forma fecale

Type 1		Separate hard lumps, like nuts
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on the surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces.

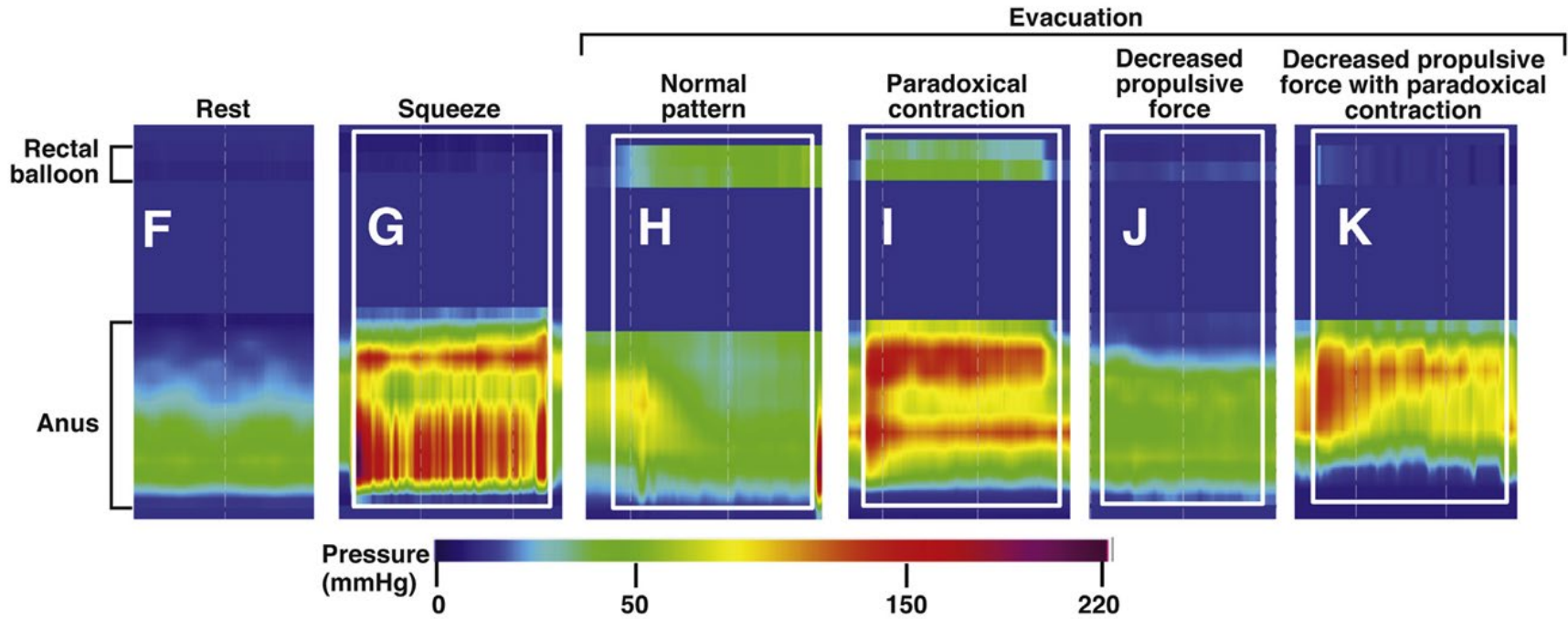
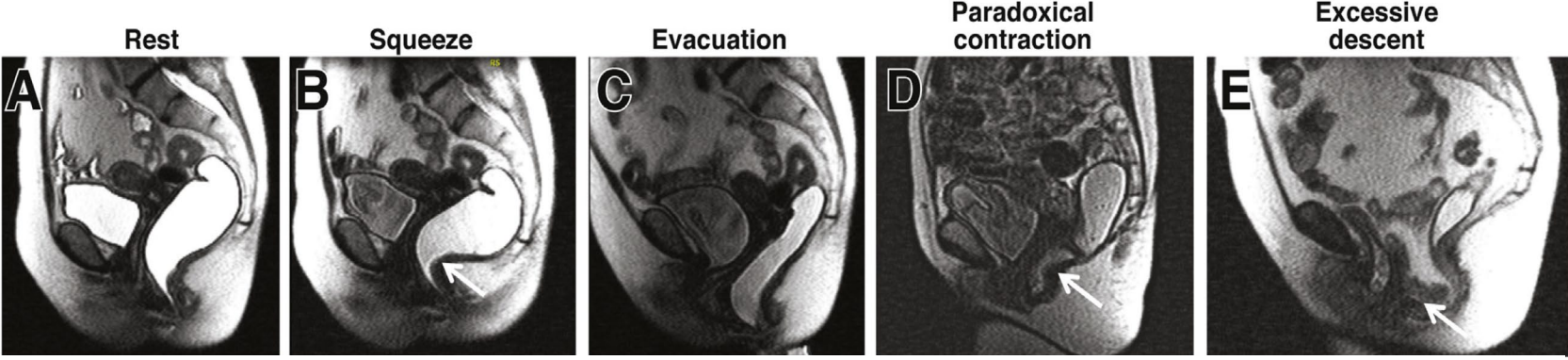
2 sottotipi di stipsi funzionale



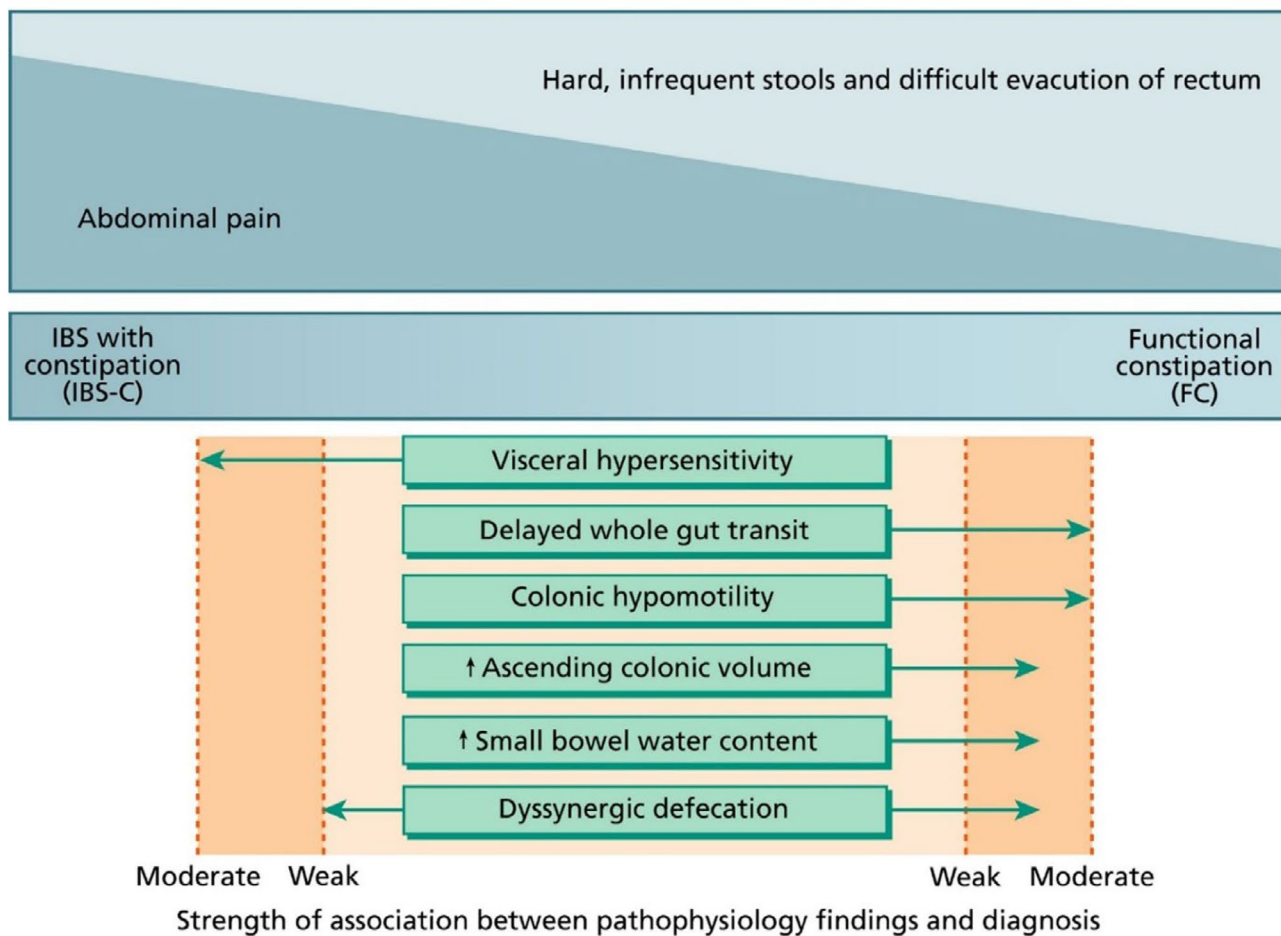
Scintigrafia intestinale in un paziente con slow-transit constipation



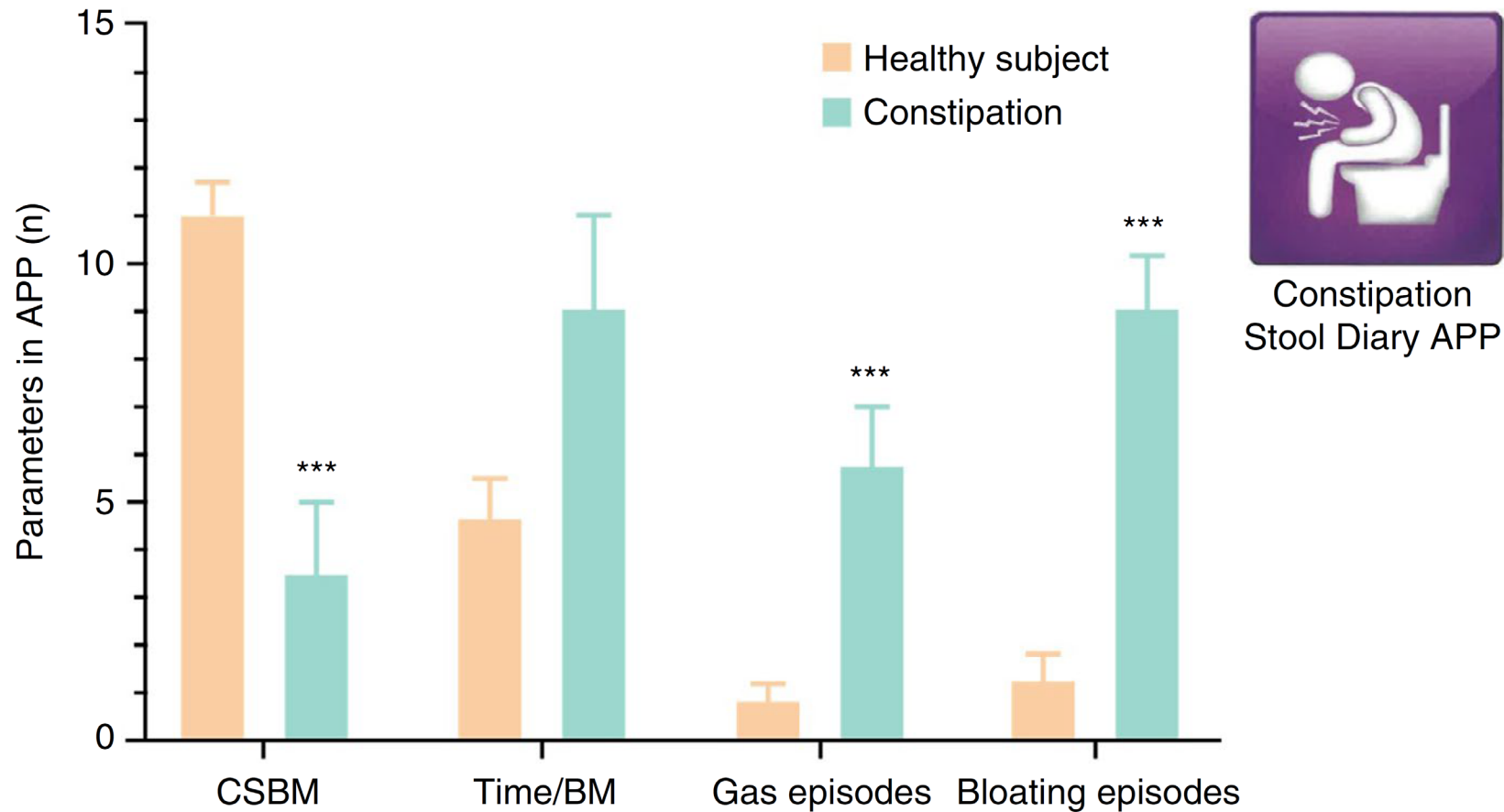
Evacuazione normale e patologica alla RM (sopra) e alla manometria HR (sotto)



Rapporti tra IBS-C e stipsi funzionale e biomarker utili per differenziare le due sindromi



Parametri riportati in un diario elettronico da pazienti con stipsi vs controlli sani



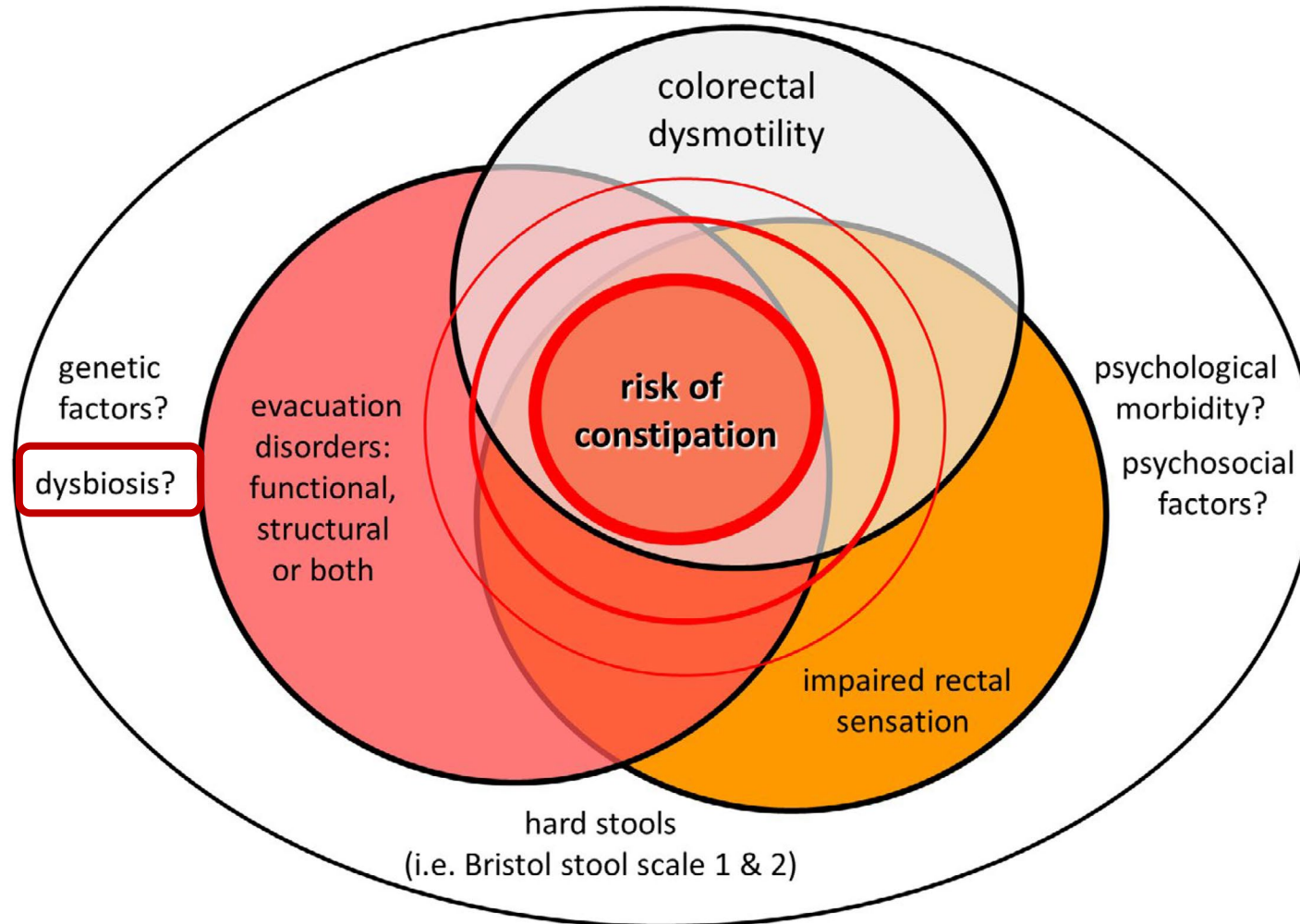
Constipation
Stool Diary APP

CSBM= complete spontaneous
bowel movement

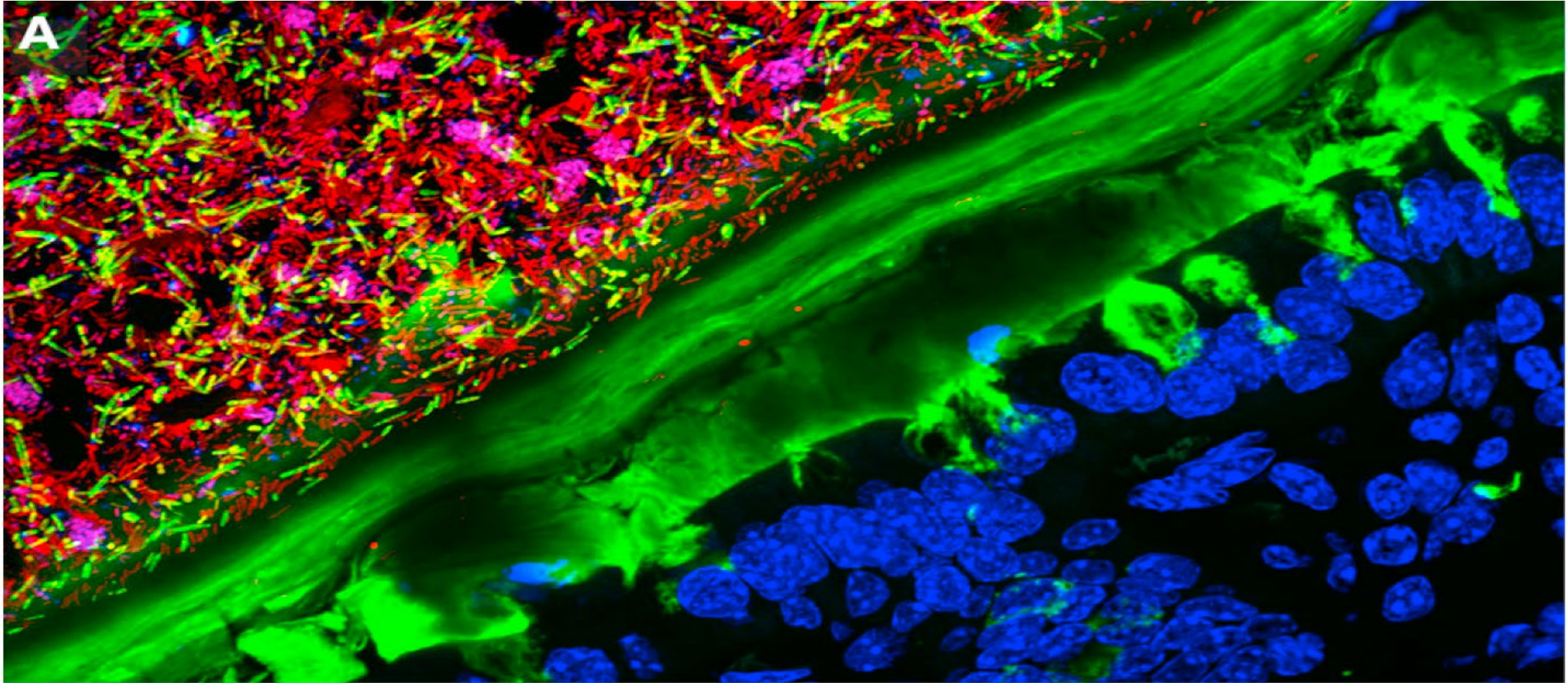
BM = bowel movement

*** $P < 0.001$ vs healthy subject.

Principali meccanismi fisiopatologici della stipsi funzionale

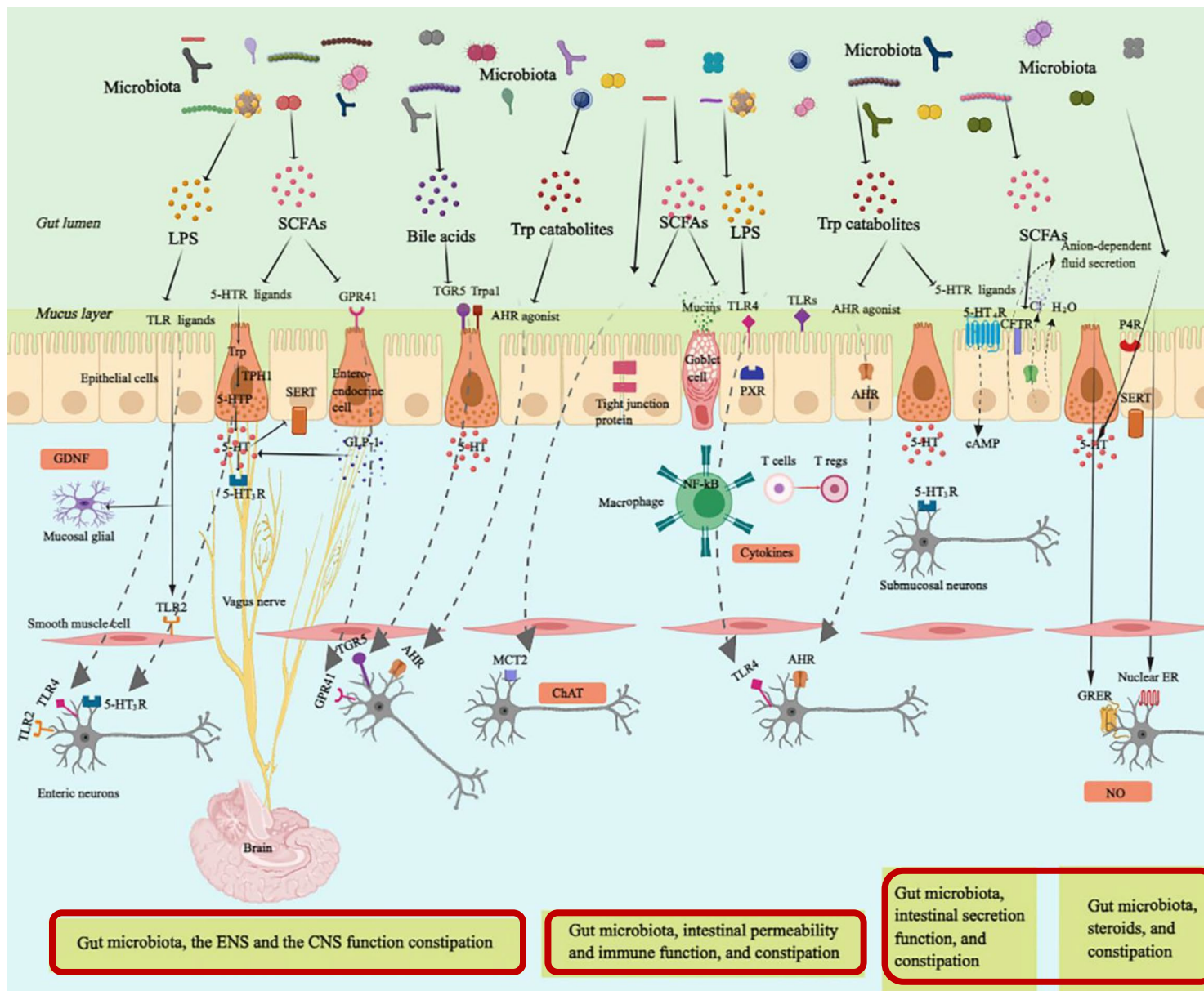


Il microbiota intestinale “in situ”



Meccanismi attraverso i quali il microbiota e i suoi metaboliti modulano la fisiopatologia della stipsi

AHR, aryl hydrocarbon receptor; **CFTR**, cystic fibrosis transmembrane regulator; **ChAT**, choline acetyltransferase; **ER**, estrogen receptor; **GDNF**, glial cell-derived neurotrophic factor; **GLP-1**, glucagon-like peptide-1; **GPER**, G protein coupled estrogen receptor; **LPS**, lipopolysaccharide; **P4R**, progesterone receptors; **MCT2**, monocarboxylate transporter 2; **Trp**, Tryptophan; **TPH1**, tryptophan hydroxylase 1; **Trpa1**, transient receptor potential ankyrin A1

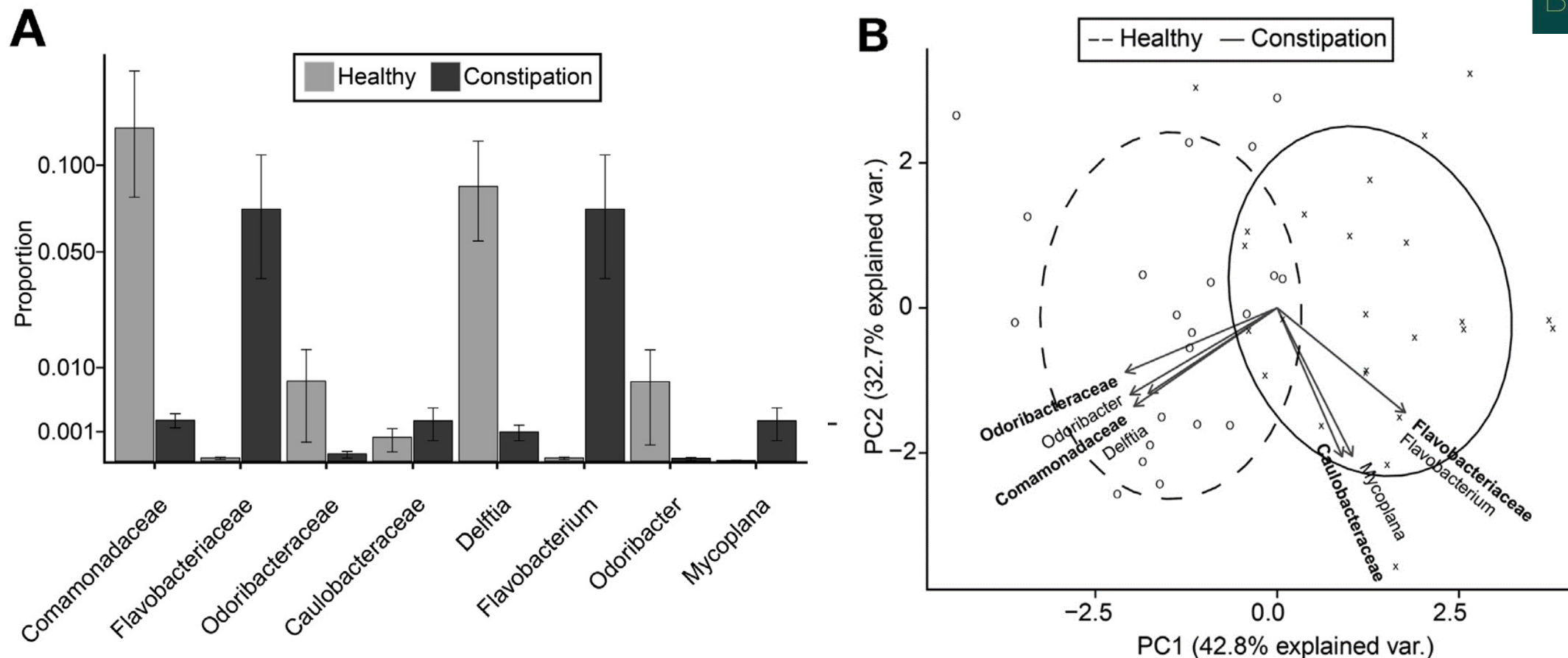


Disbiosi nella stipsi funzionale associata a IBS (IBS-C)

References	Methods	Materials	Patients	Controls	Outcome
Malinen et al. (10)	Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (<i>n</i> = 9) (mean age 46.5 y)	HC (<i>n</i> = 22) (mean age 45 y)	IBS-C: <i>Veillonella</i> spp↑
Maukonen et al. (11)	DGGE and Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (<i>n</i> = 6) (mean age 45 y)	HC (<i>n</i> = 16) (mean age 45 y)	IBS-C: <i>Clostridium coccooides-E. rectale</i> group↓
Rajilić-Stojanović et al. (12)	Phylogenetic 16S rRNA microarray & Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (<i>n</i> = 18) (mean age 49 y)	HC (<i>n</i> = 46) (mean age 45 y)	IBS-C: Firmicutes (<i>Clostridium</i>)↑ Bacteroidetes↓ Actinobacteria↓,
Chassard et al. (13)	Culture	Feces	IBS-C female (<i>n</i> = 14) (mean age 48 y)	HC female (<i>n</i> = 12) (mean age 30 y)	IBS-C: Enterobacteriaceae↑ Sulfate-reducing bacteria↑ Bifidobacteria↓ <i>Lactobacilli</i> ↓
Durbán et al. (14)	16S rRNA gene sequencing (V1-V2)	Mucosa	IBS-C (<i>n</i> = 3) (mean age ND)	HC (<i>n</i> = 9) (mean age ND)	IBS-C: Bacteroidetes↑ Enterobacteriaceae↑
Parkes et al. (15)	FISH	Mucosa	IBS-C (<i>n</i> = 20) (mean age 32.4 y)	HC (<i>n</i> = 26) (mean age 46.1 y)	IBS-C: Bacteroidetes↑ Bifidobacteria↑ <i>C. coccooides-Eubacterium rectale</i> ↑

IBS-C, Constipation predominant irritable bowel syndrome; HC, Healthy control; RT-PCR, Real-time PCR; DGGE, Denaturing gradient gel electrophoresis analysis; FISH, Fluorescent in situ hybridization; ND, No description.

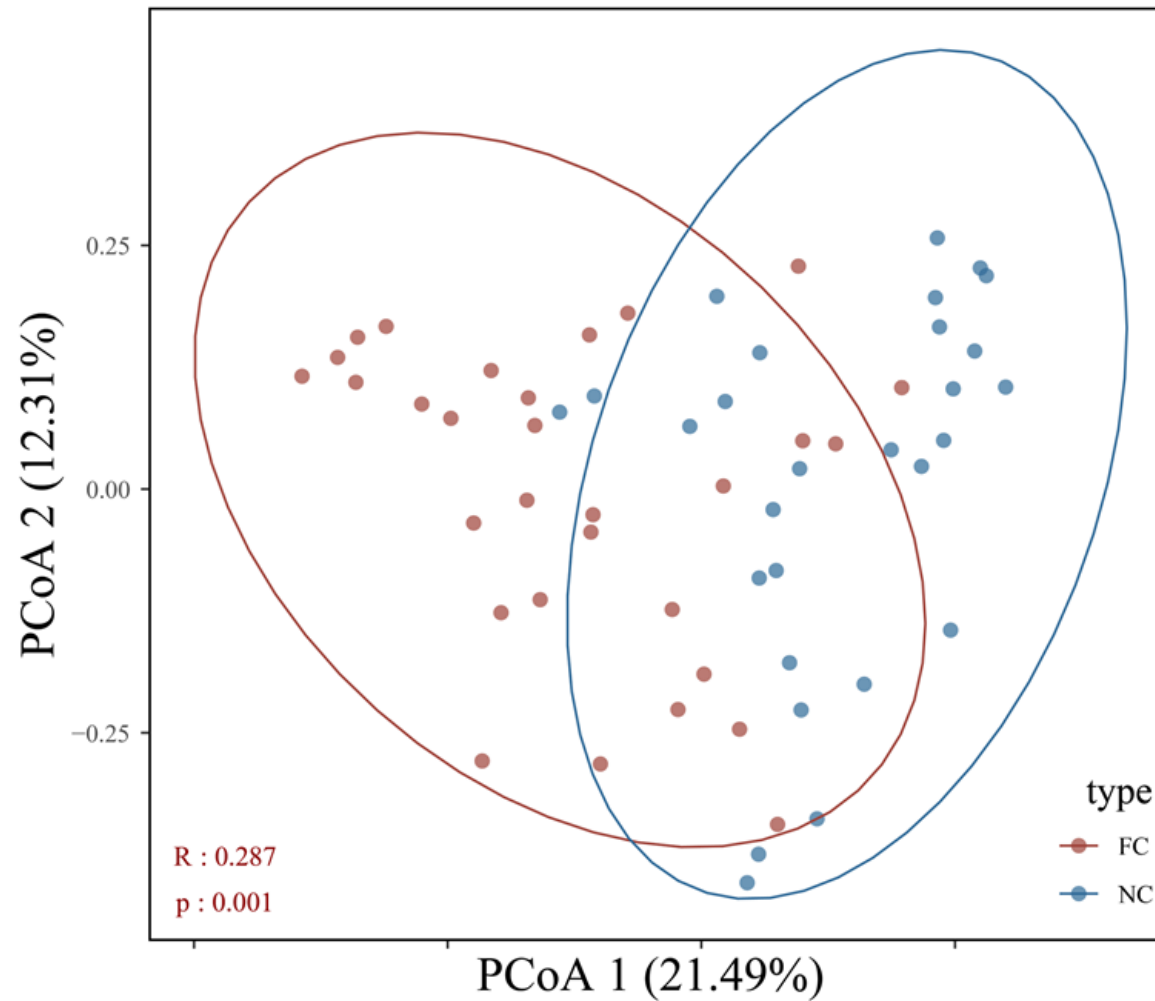
Differente microbiota in FC vs controlli



- 1) A livello mucosale, i batteri del phylum Bacteroidetes più abbondanti in pazienti con FC
- 2) I batteri del phylum Firmicutes (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) correlano con un tempo di transito più veloce

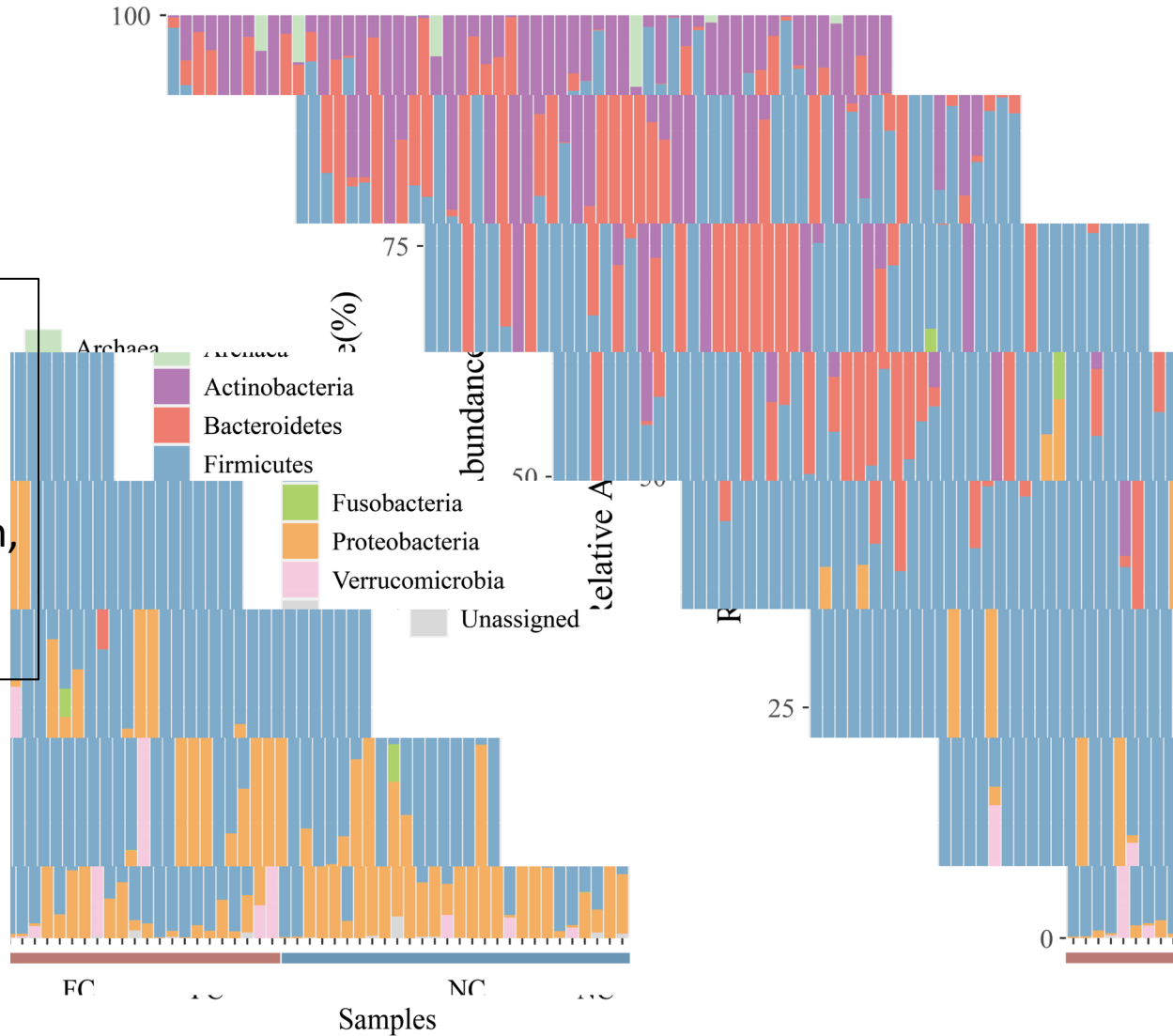
Disbiosi nella stipsi funzionale vs controlli (1)

Plot di PCoA di β diversità tra FC e controlli (NC)



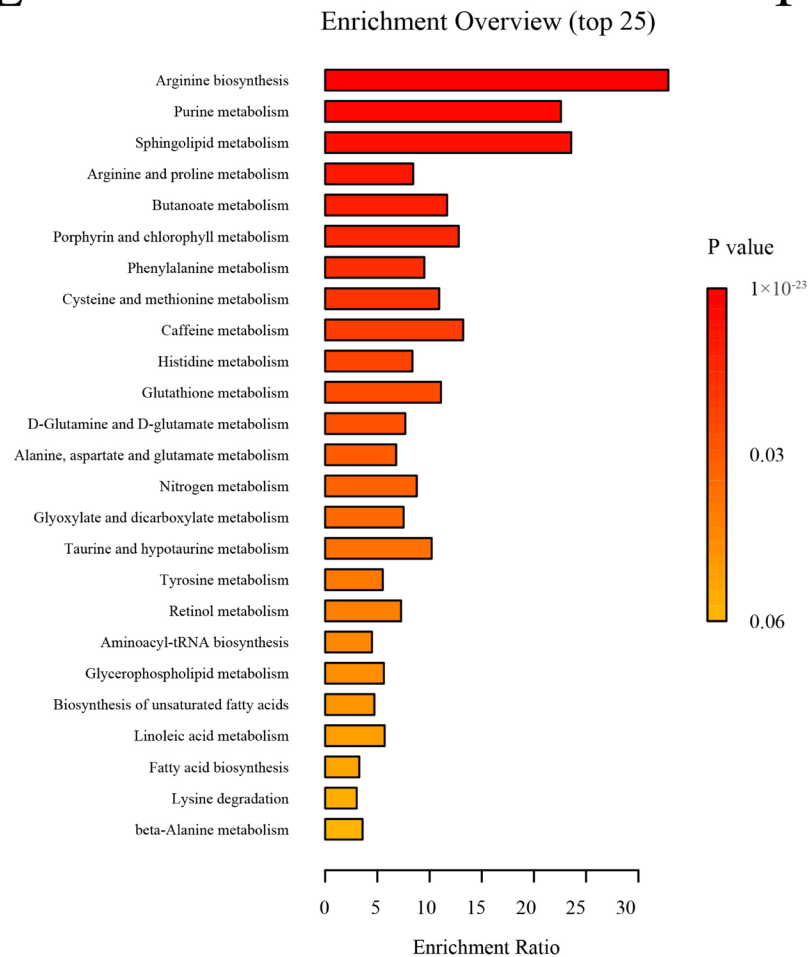
Disbiosi nella stipsi funzionale vs controlli (2)

Pazienti con FC hanno maggiore abbondanza di Bacteroides e batteri butirato-produttori (Roseburia, Faecalibacterium, Butyricoccus) rispetto ai controlli

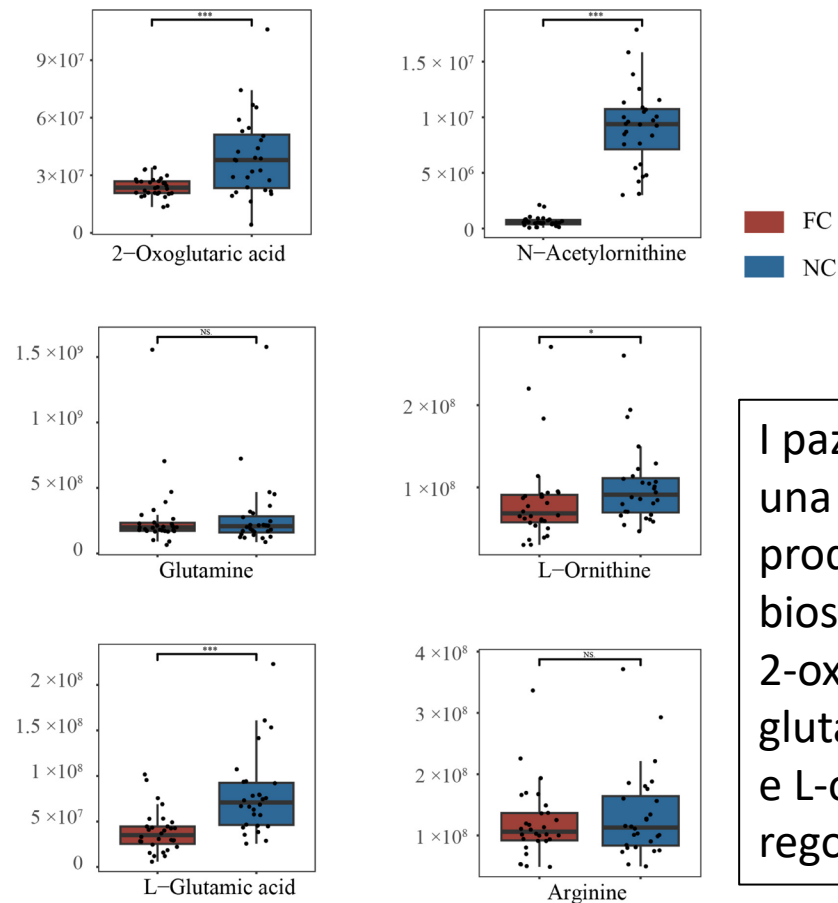


Analisi metabolomica nei due gruppi (3)

E



F



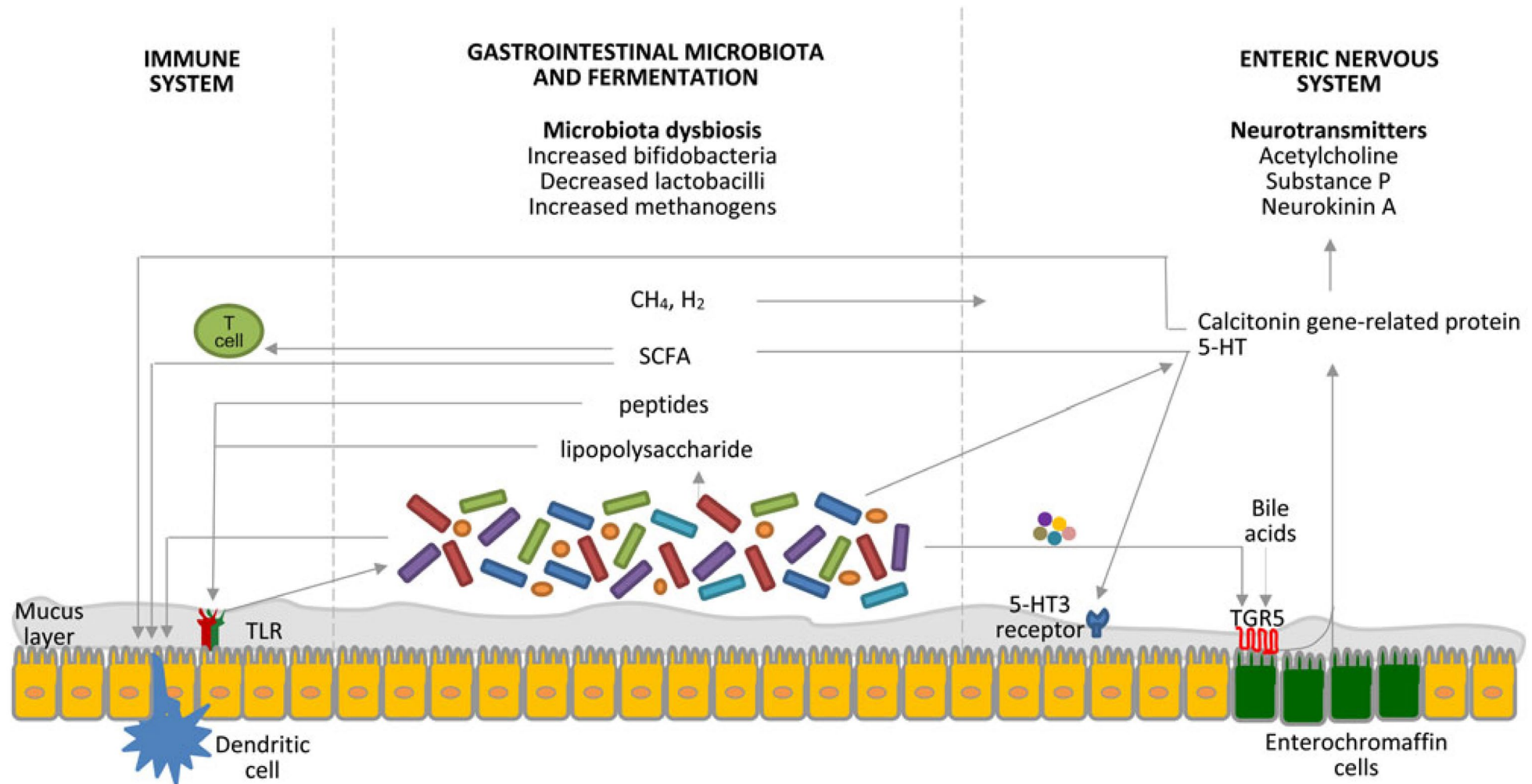
I pazienti con FC presentano una down-regolazione dei prodotti metabolici della biosintesi dell'arginina (acido 2-oxoglutarico, acido L-glutamico, N-acetil-ornitina, e L-ornitina) implicata nella regolazione della motilità

Opzioni terapeutiche per la stipsi funzionale

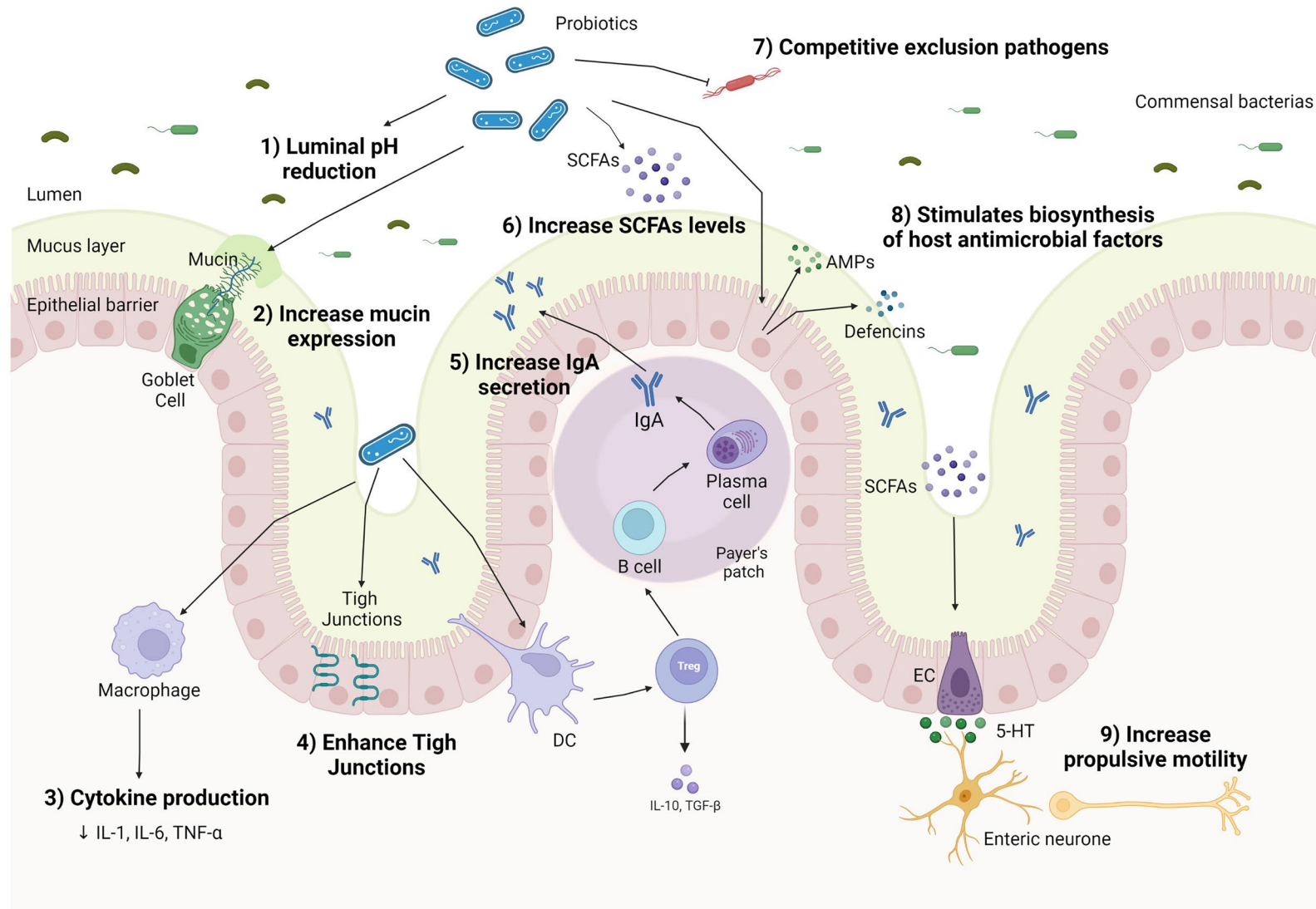
Drug	Dose
Psyllium	Up to 30 mg/d in divided doses
PEG	17–34 g/d
Chloride channel activators	Lubiprostone, 24 μ g bid
Guanylate cyclase C agonists	Linaclootide 145 μ g qd
Prucalopride	2–4 mg/d

E i probiotici ?

Fattori fisiopatologici come potenziale target d'azione per i probiotici nella stipsi

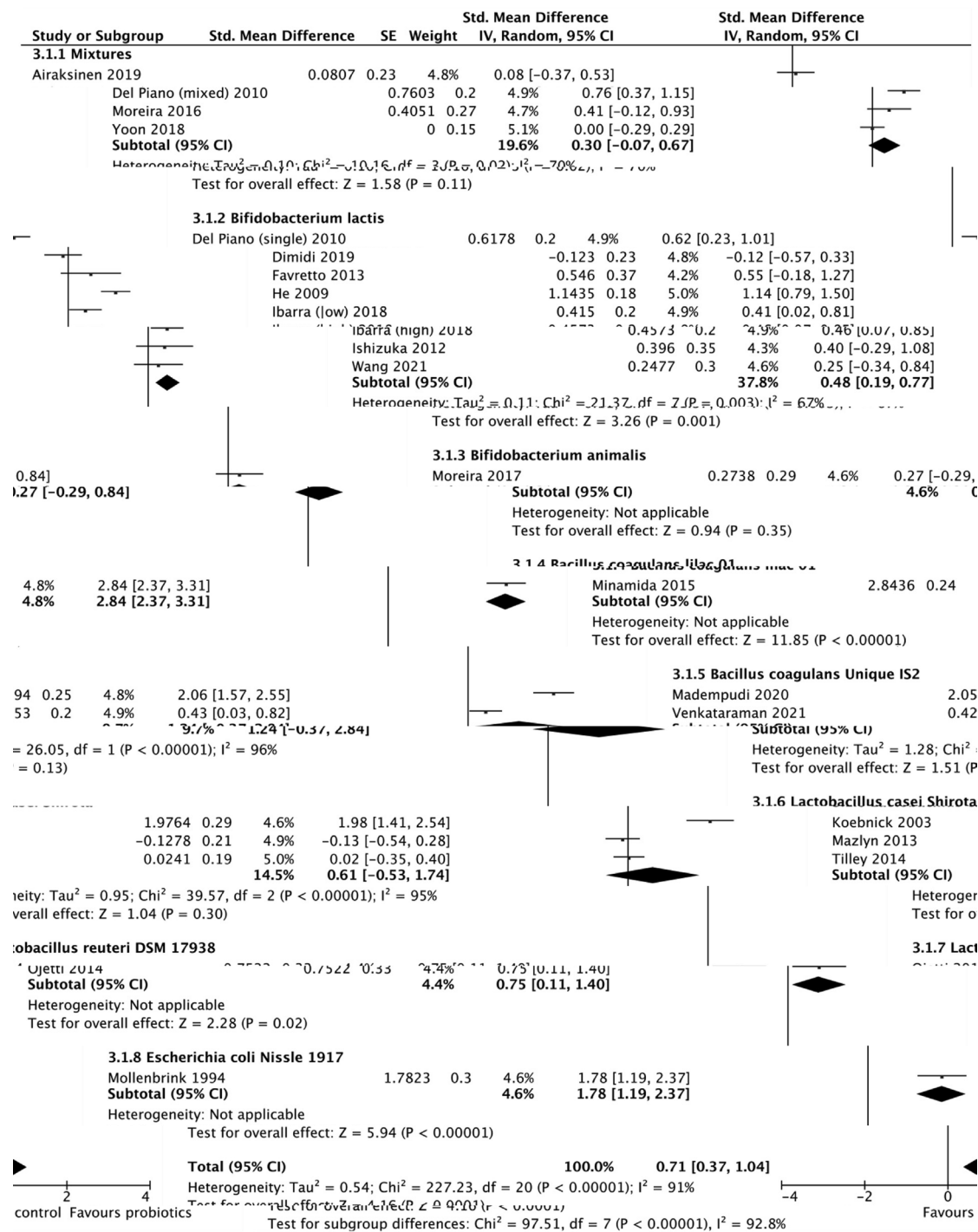


Meccanismi d'azione dei probiotici nella stipsi cronica



Probiotici con dimostrato effetto sulla fisiologia intestinale

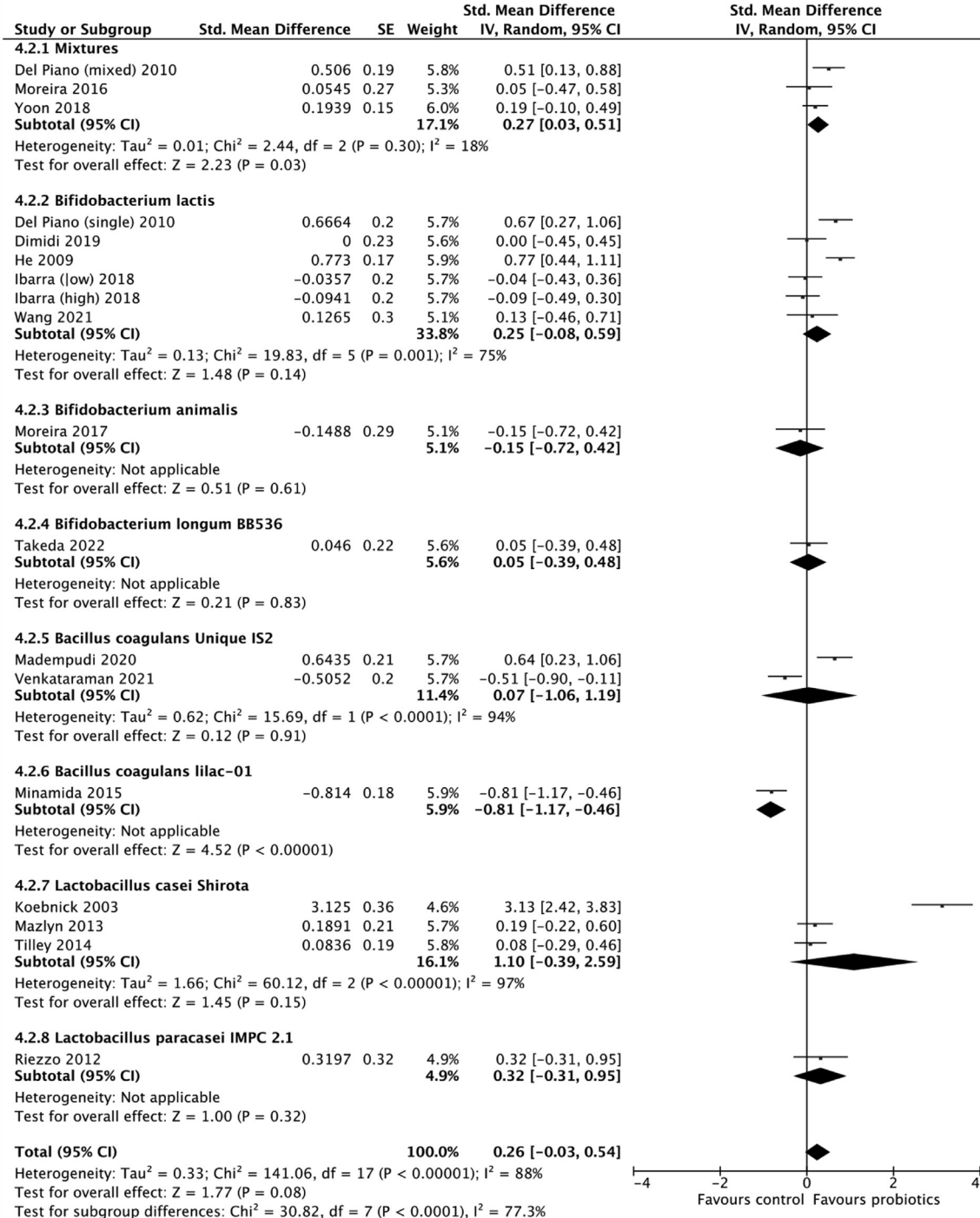
Probiotics	Effect on Gastrointestinal Physiology	Mechanism	Model Organism
<i>L. casei strain</i> Shirota		Elevation in Bifidobacteria and Lactobacilli abundance [105]	Adults with a stronger tendency to constipation
<i>B. longum</i> BB536		Increase in Bifidobacteria abundance to improve the frequency of defecation [106]	Adults with low defecation frequencies
<i>L. plantarum</i> IS 10506		Enhancement of SCFA levels to promote gut motility [108]	Adults with FC
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> MN-Gup		Improvement of acetate levels to improve GI transit rate [109]	Animals and adults with FC
<i>L.reuteri</i> DSM-17938		Reduction in 5-HT and BDNF levels to ameliorate constipation [116]	Adults with FC



Meta-analisi dell'effetto di vari probiotici sulla frequenza dell'alvo nella stipsi cronica

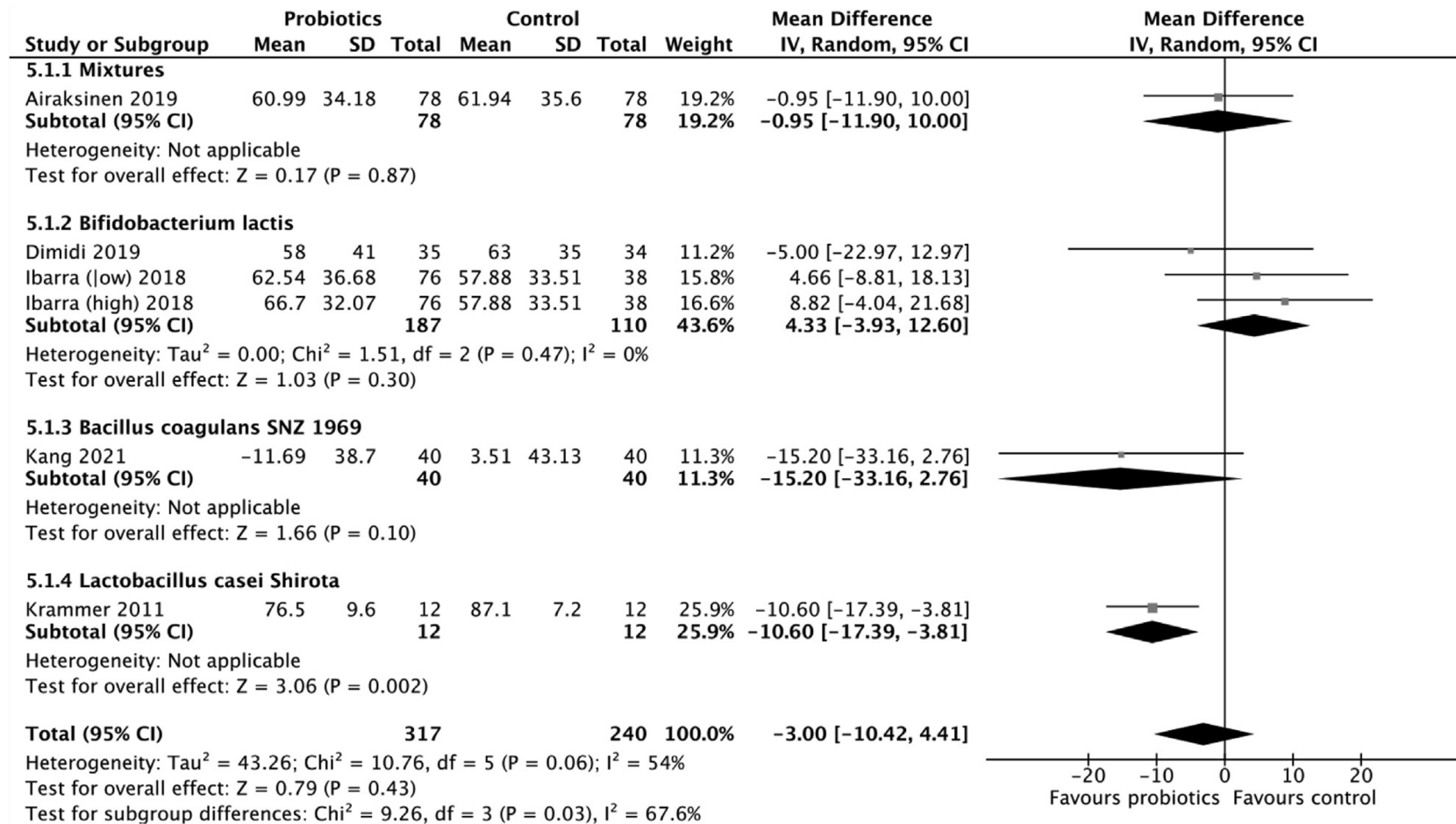
Van der Schoot et al,
Clin Nutr 2022;41:2759e2777

Meta-analisi dell'effetto di vari probiotici sulla consistenza delle feci nella stipsi cronica

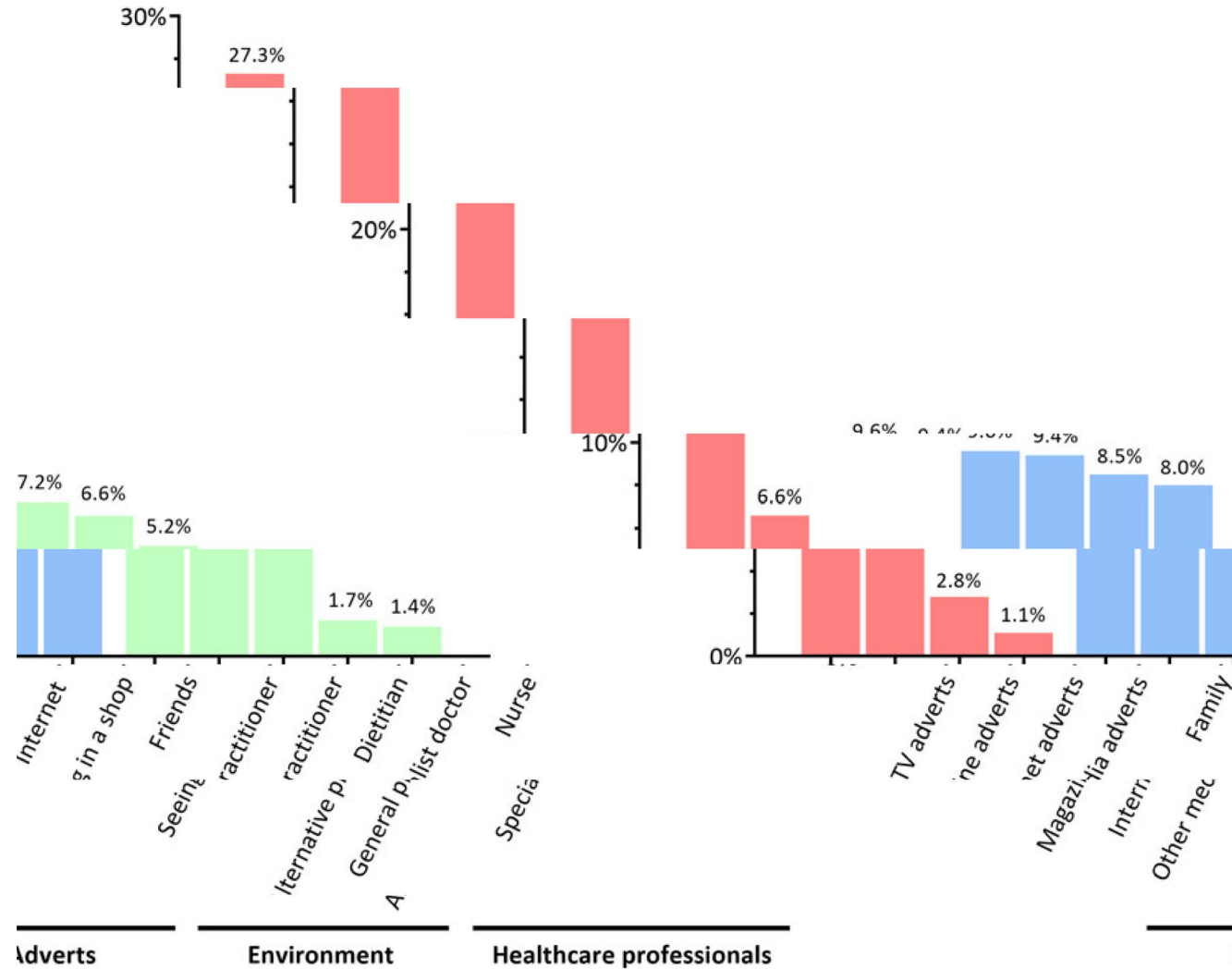


Van der Schoot et al,
Clin Nutr 2022;41:2759e2777

Meta-analisi dell'effetto di vari probiotici sul tempo di transito intestinale nella stipsi cronica



Fonti di informazione sull'uso dei probiotici in pz con stipsi funzionale: una Survey su 346 soggetti



Take-home messages

- La stipsi cronica primitiva ha una fisiopatologia complessa
- La disbiosi intestinale svolge un importante ruolo, sia direttamente che attraverso la dieta
- La terapia con probiotici ha un'elevata plausibilità biologica ma al momento una evidenza scientifica limitata,
- e pertanto il suggerimento terapeutico dell'uso di (alcuni) probiotici nel trattamento della stipsi cronica ha un grado di raccomandazione debole
- Probabilmente per tale ragione, il suggerimento all'uso di tali prodotti viene più raramente dagli «health care professionals»

LA RIVOLUZIONE DEL MICROBIOTA

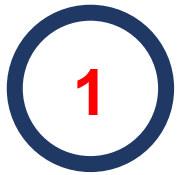


**Breve storia di un cambio
di paradigma scientifico**

a cura di
Fabio Pace

 **EDITEAM**
GRUPPO EDITORIALE

DI IMMINENTE PUBBLICAZIONE



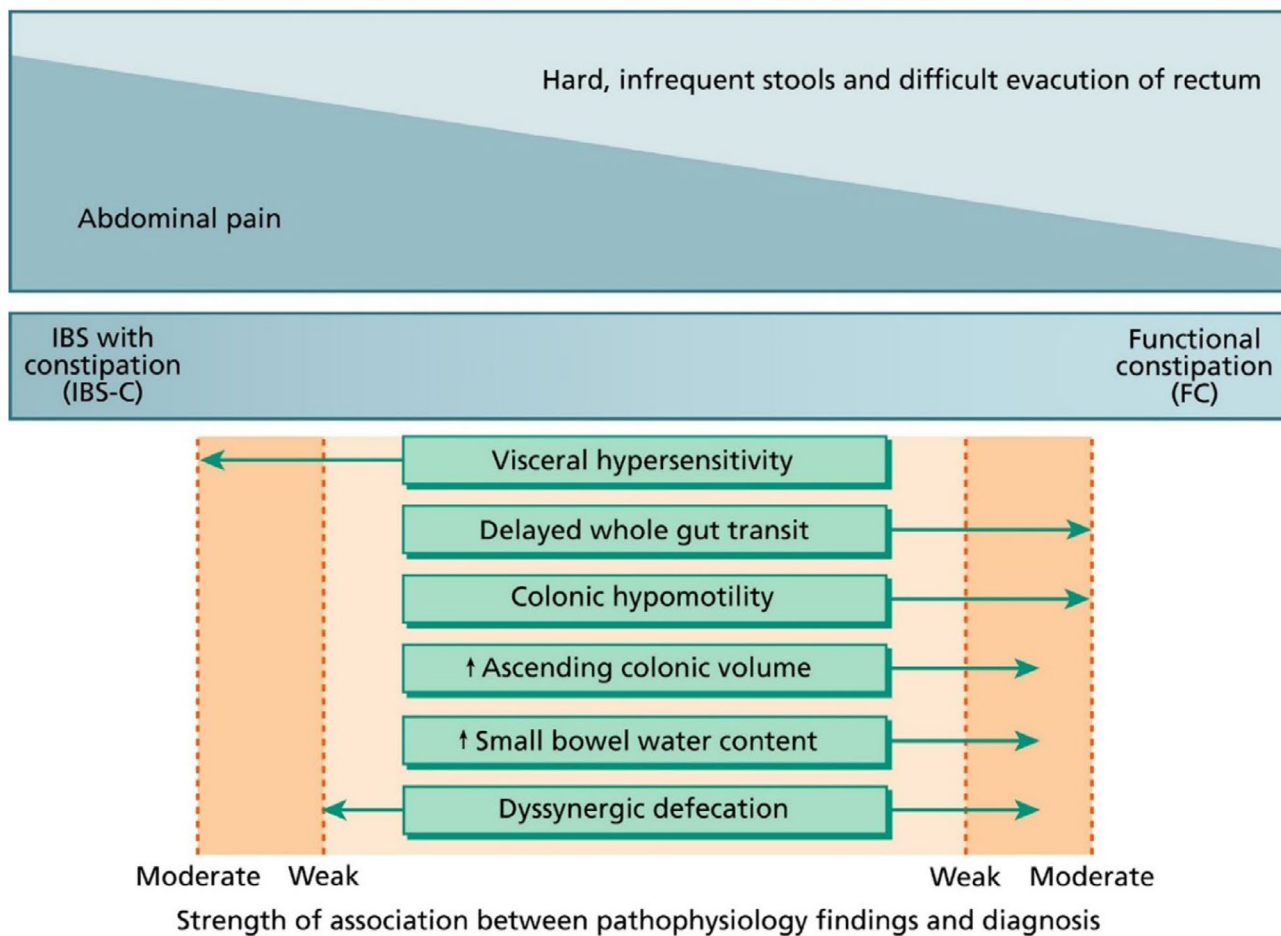
Definizione di stipsi funzionale secondo Roma IV

C2. Functional Constipation

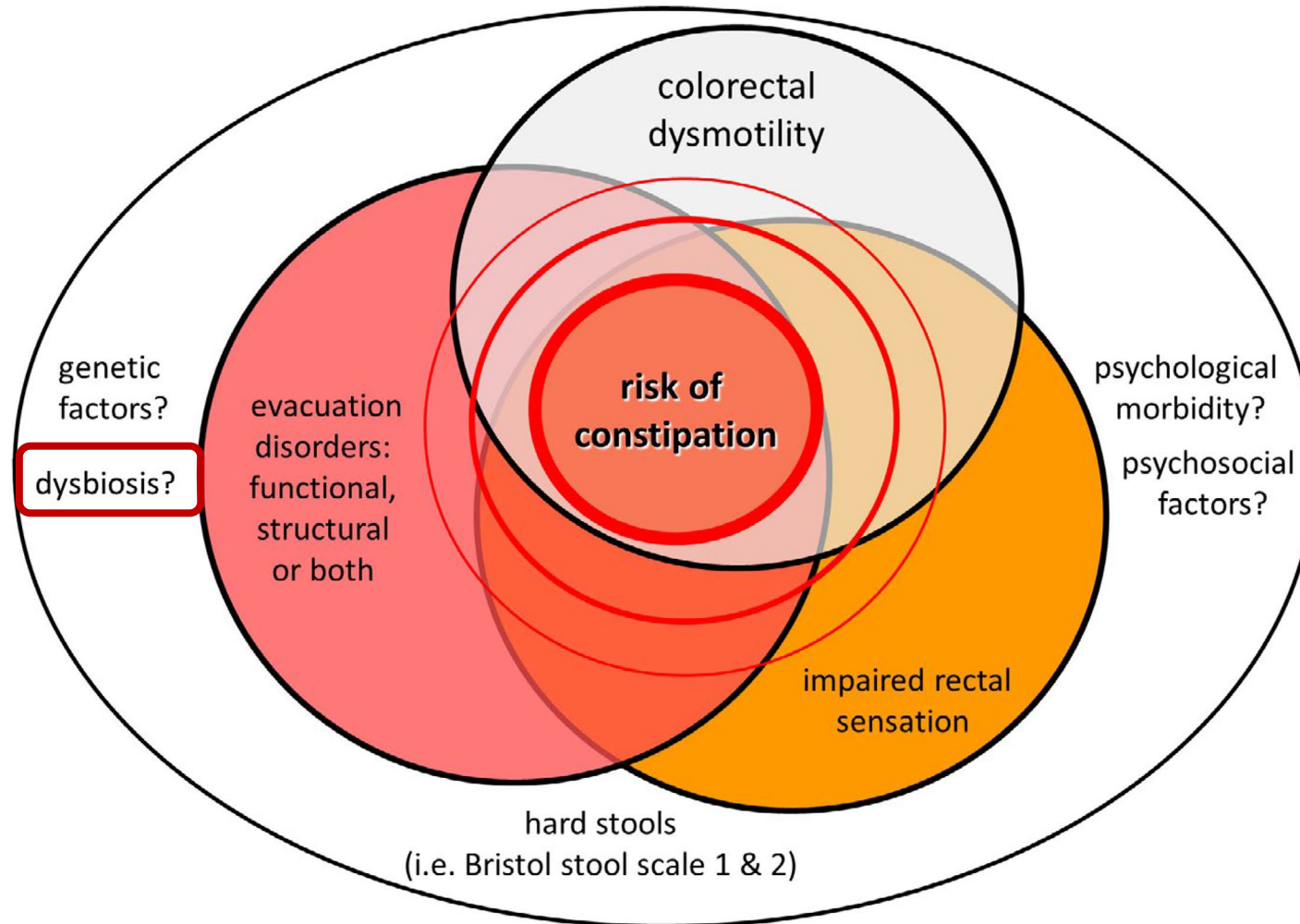
Definition

FC is a functional bowel disorder in which symptoms of difficult, infrequent, or incomplete defecation predominate. Patients with FC should not meet IBS criteria, although abdominal pain and/or bloating may be present but are not predominant symptoms. Symptom onset should occur at least 6 months before diagnosis, and symptoms should be present during the last 3 months.

Rapporti tra IBS-C e stipsi funzionale e biomarker utili per differenziare le due sindromi

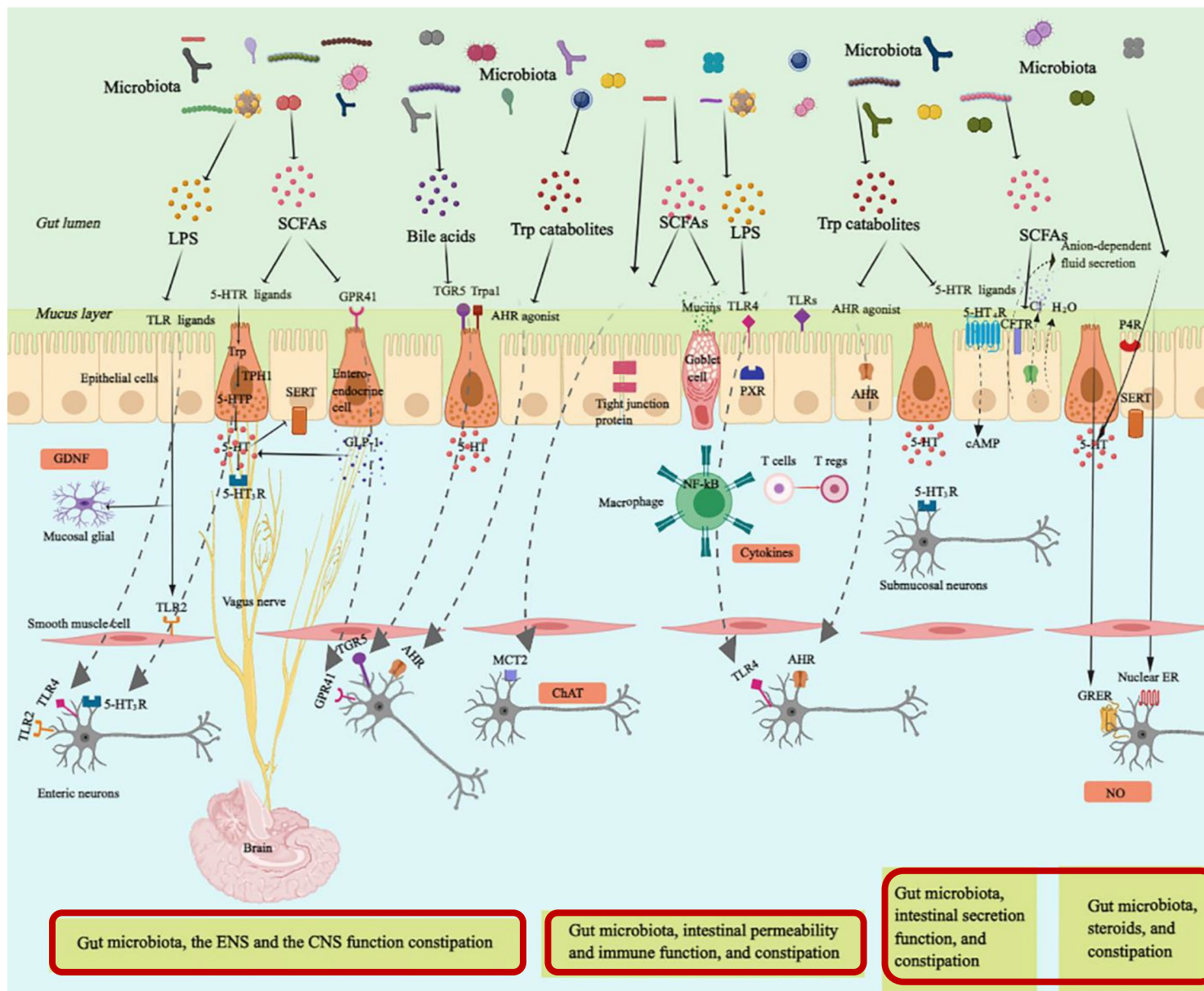


Principali meccanismi fisiopatologici della stipsi funzionale

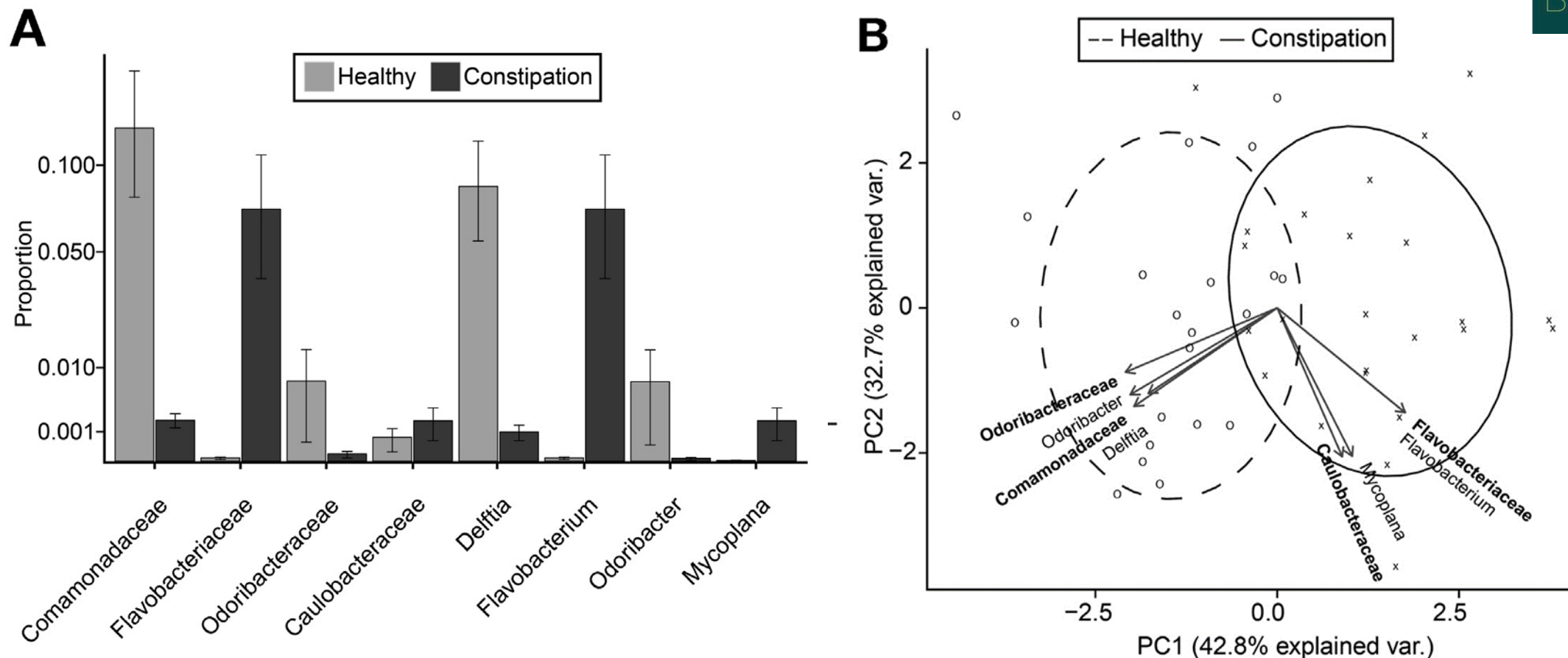


Meccanismi attraverso i quali il microbiota e i suoi metaboliti modulano la fisiopatologia della stipsi

AHR, aryl hydrocarbon receptor; **CFTR**, cystic fibrosis transmembrane regulator; **ChAT**, choline acetyltransferase; **ER**, estrogen receptor; **GDNF**, glial cell-derived neurotrophic factor; **GLP-1**, glucagon-like peptide-1; **GPER**, G protein coupled estrogen receptor; **LPS**, lipopolysaccharide; **P4R**, progesterone receptors; **MCT2**, monocarboxylate transporter 2; **Trp**, Tryptophan; **TPH1**, tryptophan hydroxylase 1; **Trpa1**, transient receptor potential ankyrin A1



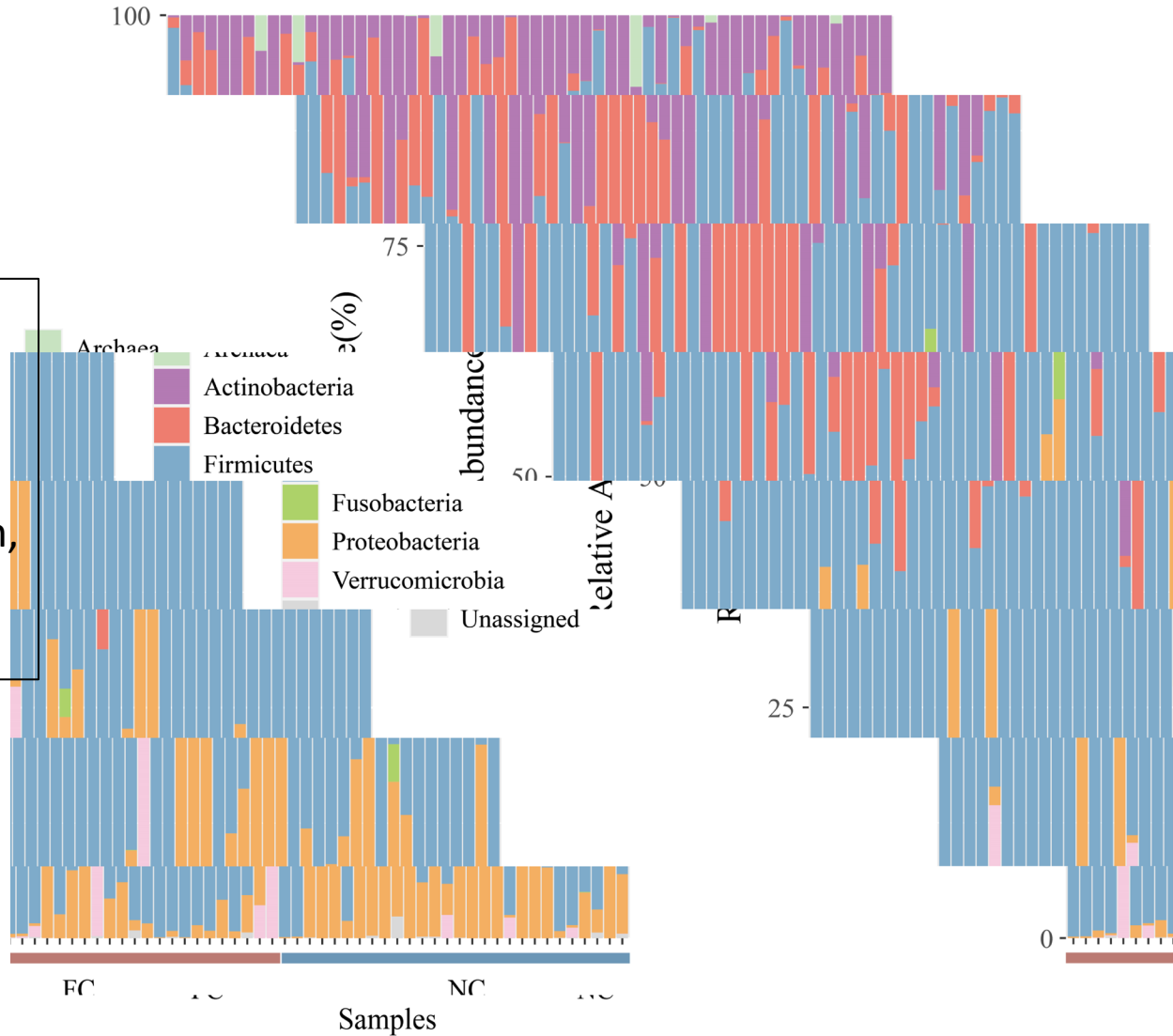
Differente microbiota in FC vs controlli



- 1) A livello mucosale, i batteri del phylum Bacteroidetes più abbondanti in pazienti con FC
- 2) I batteri del phylum Firmicutes (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) correlano con un tempo di transito più veloce

Disbiosi nella stipsi funzionale vs controlli (2)

Pazienti con FC hanno maggiore abbondanza di Bacteroides e batteri butirato-produttori (Roseburia, Faecalibacterium, Butyricoccus) rispetto ai controlli

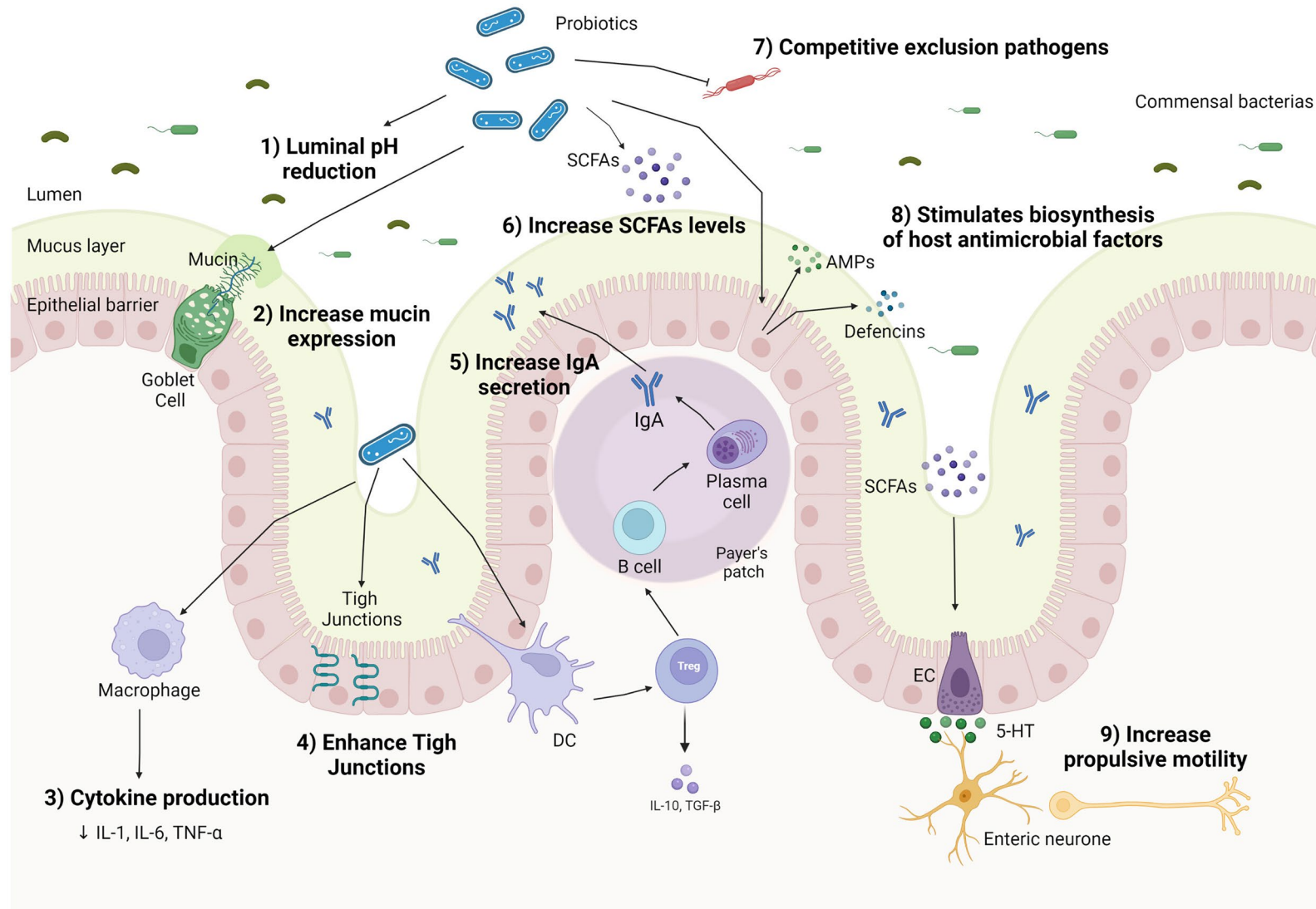


Opzioni terapeutiche per la stipsi funzionale

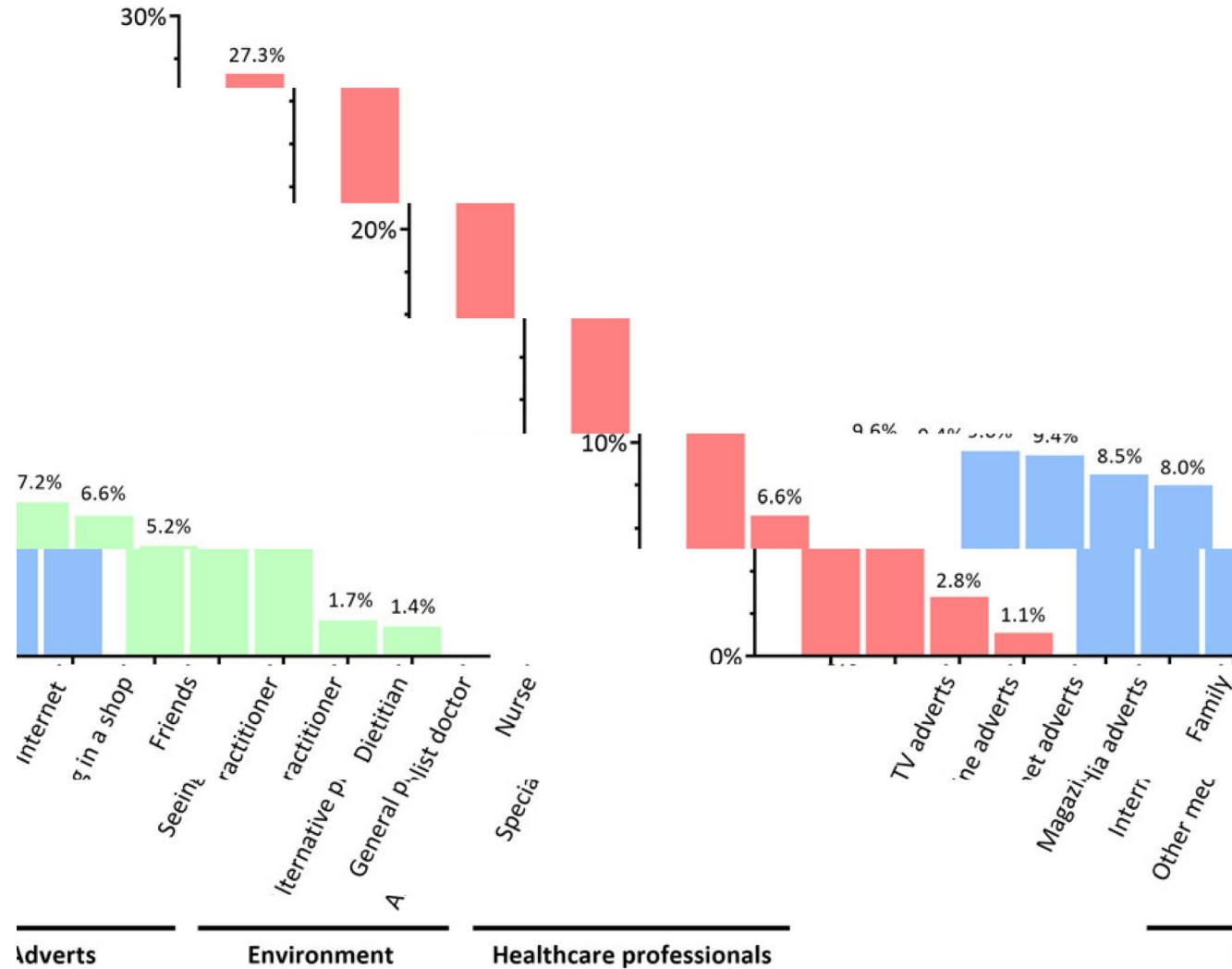
Drug	Dose
Psyllium	Up to 30 mg/d in divided doses
PEG	17–34 g/d
Chloride channel activators	Lubiprostone, 24 μ g bid
Guanylate cyclase C agonists	Linaclootide 145 μ g qd
Prucalopride	2–4 mg/d

E i probiotici ?

Meccanismi d'azione dei probiotici nella stipsi cronica



Fonti di informazione sull'uso dei probiotici in pz con stipsi funzionale: una Survey su 346 soggetti



Take-home messages

- La stipsi cronica primitiva ha una fisiopatologia complessa
- La disbiosi intestinale svolge un importante ruolo, sia direttamente che attraverso la dieta
- La terapia con probiotici ha un'elevata plausibilità biologica ma al momento una evidenza scientifica limitata,
- e pertanto il suggerimento terapeutico dell'uso di (alcuni) probiotici nel trattamento della stipsi cronica ha un grado di raccomandazione debole
- Probabilmente per tale ragione, il suggerimento all'uso di tali prodotti viene più raramente dagli «health care professionals»