



PROBIOTICI:
KOJE SOJEVE ODABRATI ZA POTPORU
KOD SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA?

PiLeJe
LABORATOIRE



SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA (IBS)

► **Sindrom iritabilnog crijeva (IBS)** česta je kronična funkcionalna smetnja crijeva. Iako se simptomi IBS-a smatraju benignima, ovaj sindrom ima značajan utjecaj na pacijenta, njegovu obitelj i društvo, uz znatan utjecaj na kvalitetu života, radnu produktivnost i društvene aktivnosti⁽¹⁻³⁾. IBS je multifaktorijalna bolest koja može uključivati promjene u gastrointestinalnoj pokretljivosti, visceralnu preosjetljivost, povećanu crijevnu propusnost, aktivaciju imunološkog sustava, nisko gradijentnu upalu, promjene crijevne mikrobiote te poremećaje u komunikaciji crijevo-mozak⁽⁴⁾.

► Istraživanja provedena posljednjih godina istaknula su **ključnu ulogu crijevne mikrobiote u IBS-u. Studije su pokazale da pacijenti s IBS-om** imaju izmijenjen sastav crijevne mikrobiote - iako još uvijek ne postoji konsenzus o različitim karakteristikama crijevne mikrobiote kod IBS-a - i da su te promjene povezane s pojavom gastrointestinalnih simptoma. Studije na životinjama i ljudima koje pokazuju važnost crijevne mikrobiote u posredovanju perifernih i središnjih mehanizama uključenih u IBS su brojne. Otkrile su iznimnu složenost uključenih mehanizama, koji uključuju mnoštvo medijatora.

► Zbog novih znanstvenih saznanja, modulacija crijevne mikrobiote predstavlja logičan i relevantan terapijski pristup. Brojna pretklinička i klinička istraživanja pokazala su da probiotici, putem složenih mehanizama djelovanja, mogu imati povoljne učinke, osobito na abdominalnu bol, i općenito se dobro podnose, ali sigurno je da **uočeni učinci ovisе o unesenim sojevima**.

1. Lee Y-T, Hu L-Y, Shen C-C, et al. Risk of Psychiatric Disorders following Irritable Bowel Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133283. doi:10.1371/journal.pone.0133283.

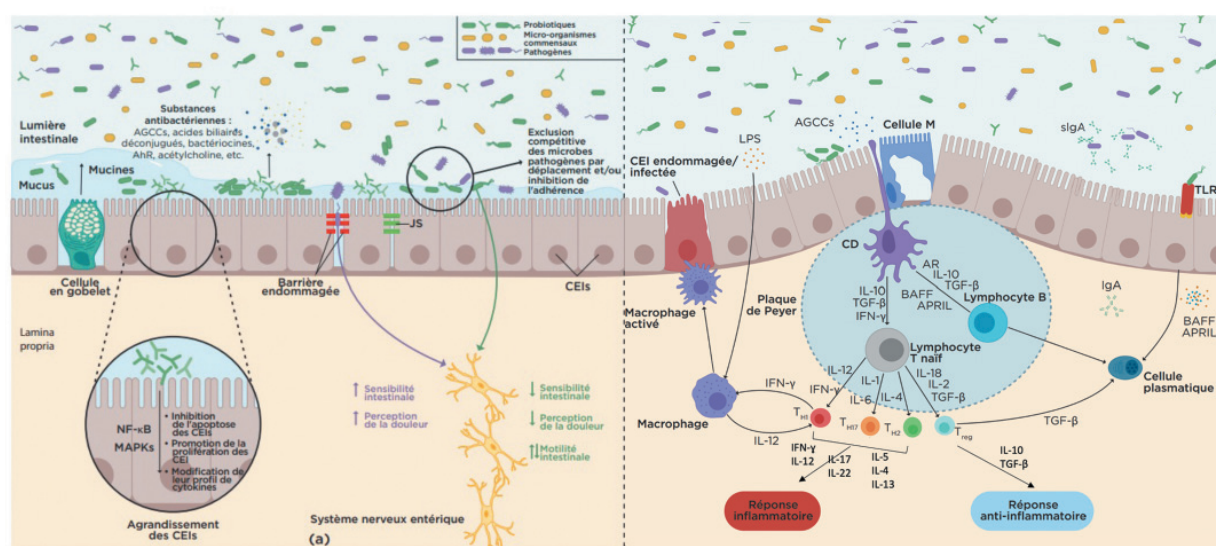
2. Andrews CN, Bradette M. Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Medical Management Update. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;3(6):e37-e48. doi:10.1093/jcag/gwz034.

3. Allergan. IBS Global Impact Report 2018: Uncovering the true burden of irritable bowel syndrome (IBS) on people's lives. <https://badgut.org/wp-content/uploads/IBS-Global-Impact-Report.pdf>. Last access 8 February 2024

4. Nisticò V, Rossi RE, D'Arrigo AM, Priori A, Gambini O, Demartini B. Functional neuroimaging in Irritable Bowel Syndrome: A systematic review highlights common brain alterations with Functional Movement Disorders. *J Neurogastroenterol. Motil*. 2022. doi:10.5056/jnm21079

MEHANIZMI DJELOVANJA PROBIOTIKA U CRIJEVU

Slika prilagođena iz: Simon E, et al. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(6). doi:10.3390/nu13062112.



Abbreviations: SCFA: short-chain fatty acid; AhR: aryl hydrocarbon receptor; APRIL: A proliferation inducing ligand; RA: retinoic acid; BAFF: B lymphocyte activating factor; DC: dendritic cell; IEC: intestinal epithelial cells; TJ: tight junction; IFN- γ : interferon- γ ; IL: interleukin; LPS: lipopolysaccharide; MAPK: mitogen-activated protein kinase; NF- κ B: nuclear transcription factor κ B; Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; poly-P: polyphosphate; sIgA: secretory immunoglobulin A; PP: Peyer's Plaques; TGF- β : transforming growth factor β ; Th: Helper T lymphocyte; TLR: Toll-like receptor; TNF- α : tumour necrosis factor- α ; Treg: regulatory T lymphocytes.

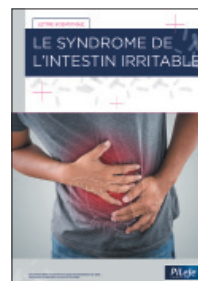
- Probiotici mogu mijenjati crijevnu mikrobiotu putem kompetitivne adhezije i/ili isključivanja patogene, proizvodnjom antibakterijskih tvari poput kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) i bakteriocina te poticanjem proizvodnje mucina od strane vrčastih stanica.
- SCFAs inhibiraju rast patogena snižavanjem pH.
- Bakteriocini imaju baktericidni učinak stvaranjem pora u stijenka patogene.
- Mucini čine mukozni sloj sluznice i doprinose barijernoj funkciji.

Probiotici također moduliraju imunološki i upalni odgovor. Interakcijom s dendritičkim stanicama potiču diferencijaciju T limfocita i stimulaciju proizvodnje citokina te proizvodnju IgA od strane plazma stanica. Promjena profila pro i protuupalnih citokina omogućuje modulaciju upalnog odgovora.

- Probiotici potiču proliferaciju intestinalnih epitelnih stanica (IECs), inhibiraju njihovu apoptozu i potiču održavanje čvrstih spojeva (tight junctions), čime jačaju barijernu funkciju.

- Interakcija probiotika s enteričkim živčanim sustavom može dovesti do smanjenja visceralne osjetljivosti i boli, te do modulacije crijevnog motiliteta.

SAZNAJTE VIŠE O ULOZI PROBIOTIKA KOD IBS-A



Request the IBS Scientific Letter



Watch the video on the role of probiotics

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS DDS-1 i BIFIDOBACTERIUM LACTIS UABla-12 smanjuju intenzitet abdominalne boli i težinu simptoma u IBS-u: multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija.

Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;

CILJ

Procijeniti kliničku učinkovitost i podnošljivost dvaju probiotičkih sojeva (*Lactobacillus acidophilus* DDS-1 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* UABla-12) u usporedbi s placebom na intenzitet abdominalne boli i simptomatologiju kod pacijenata koji pate od sindroma iritabilnog crijeva (IBS).

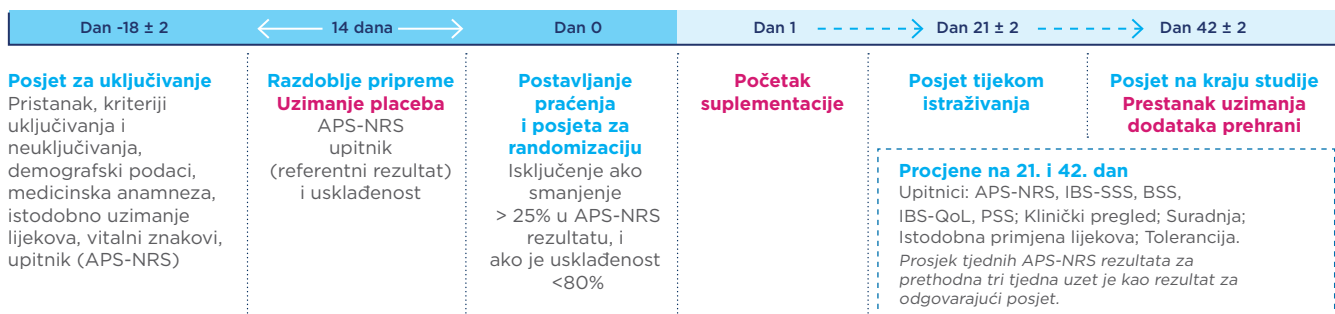
POPULACIJA U PROUČAVANJU

Odrasli s IBS-om, prema Rimskim kriterijima IV i s rezultatom većim ili jednakim 4 na numeričkoj ljestvici za ocjenjivanje jačine abdominalne boli (APS-NRS ≥ 4), regrutirani iz šireg područja Mumbaija, Indija.

METODOLOGIJA

Suplementacija

1 kapsula jednog od dva probiotika (1×10^{10} CFU/kapsula) ili placebo, s čašom vode, prije obroka, tijekom 6 tjedana.



APS-NRS: Abdominal Pain Severity-Numeric Rating Scale; BSS: Bristol Stool Scale; IBS-QoL: Irritable Bowel Syndrome (IBS)-related Quality of Life; IBS-SSS: IBS-Symptom Severity Scale; PSS: Perceived Stress Scale.

REZULTATI

ITT populacija: 330 pacijenata (110 ± 1 po grupi); 49,4% žena

1

Lactobacillus acidophilus DDS-1 i **Bifidobacterium animalis** subsp. *lactis* UABla-12 smanjuju jačinu boli u trbuhu kod pacijenata s IBS-om

Primarni kriteriji

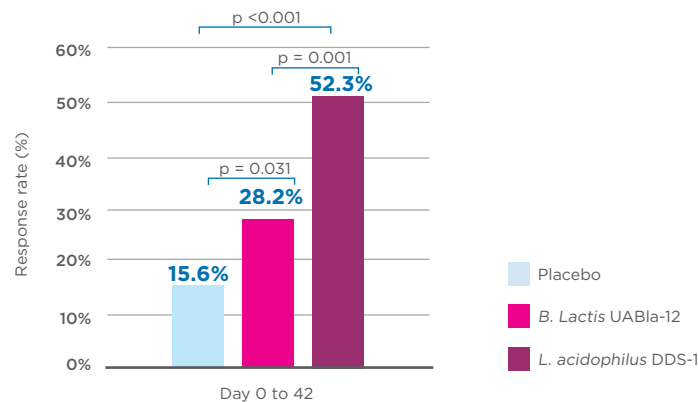
APS-NRS rezultat značajno se poboljšao kod pacijenata koji su primali *L. acidophilus* DDS-1 u usporedbi s placebom 21. i 42. dana, dok je *B. lactis* UABla-12 doveo do značajnog smanjenja samo 42. dana u usporedbi s placebom skupinom.

	Mean (standard deviation)			p-value		
	Placebo (n = 109)	<i>L. acidophilus</i> DDS-1 (n = 111)	<i>B. lactis</i> UABla-12 (n = 110)	DDS-1 vs. Placebo	UABla-12 vs. Placebo	DDS-1 vs. UABla-12
Score APS-NRS (Day 0)	6,94 (1,02)	7,03 (0,99)	6,84 (1,04)	0,499	0,412	0,155
Absolute difference of APS-NRS score (Day 21 - Day 0)	-0,71 (0,92)	-1,24 (1,10)	-0,88 (0,99)	<0,001	0,178	0,012
Absolute difference of APS-NRS score (Day 42 - Day 0)	-0,85 (1,45)	-2,59 (2,07)	-1,56 (1,83)	0,001	0,001	<0,001

Soj DDS-1 uzrokovao je značajno veće smanjenje APS-NRS rezultata nego soj UABla-12 21. i 42. dan.

2

Udio ispitanika koji su značajno odgovorili na liječenje (smanjenje intenziteta boli u trbuhu za $\geq 30\%$) u ITT populaciji bio je značajno veći u DDS-1 skupini (52,3%) nego u UABla-12 skupini (28,2%) i skupini koja je primala placebo (15,6%) tijekom cijelog trajanja studije (od 0. do 42. dana).



3

Težina simptoma IBS-a smanjena je u probiotičkim skupinama 21. i 42. dana u usporedbi s placebo skupinom, sa značajno većim poboljšanjem u DDS-1 skupini 42. dana u usporedbi s drugom probiotičkom skupinom.

- Soj DDS-1 doveo je do smanjenja težine simptoma IBS-a za 42,9% na 42. dan, dok su placebo i soj UABla-12 doveli do smanjenja od 18,7% odnosno 34,2%.

	Mean (standard deviation)			p-value		
	Placebo (n = 109)	<i>L. acidophilus</i> DDS-1 (n = 111)	<i>B. lactis</i> UABla-12 (n = 110)	DDS-1 vs. Placebo	UABla-12 vs. Placebo	DDS-1 vs. UABla-12
IBS-SSS total score (Day 0)	298.07 (55.68)	310.90 (52.47)	305.45 (48.82)	0.108	0.324	0.504
Absolute difference in IBS-SSS total score (Day 21 - Day 0)	-30.09 (57.76)	-56.06 (57.64)	-50.00 (63.72)	<0.001	0.020	0.185
Absolute difference in IBS-SSS total score (Day 42 - Day 0)	-55.70 (86.42)	-133.4 (95.19)	-104.5 (96.08)	<0.001	<0.001	0.039

4

U skladu s rezultatima primarnih kriterija, podvrijednosti boli u trbuhu (ozbiljnost i trajanje) na ljestvici IBS-SSS bile su značajno smanjene u DDS-1 skupini u usporedbi s placebo skupinom 21. i 42. dana.

- DDS-1 reduced abdominal pain sub-scores more than UABla-12 at Day 42 ($p_{\text{severity}} = 0.009$ and $p_{\text{duration}} = 0.018$).

5

L. acidophilus DDS-1 također je poboljšao crijevni tranzit i kvalitetu života pacijenata 21. i 42. dana u usporedbi s placebom, kao i nadutost trbuha 42. dana.

6

Značajna normalizacija konzistencije stolice uočena je u DDS-1 skupini 42. dana u usporedbi s placebo skupinom (83,8% naspram 62,4%).

✓ VRLO DOBRA USKLAĐENOST

Stopa usklađenosti *L. acidophilus* DDS-1 skupina = $100 \pm 1\%$

Stopa usklađenosti *B. lactis* UABla-12 skupina = $100 \pm 1\%$

Stopa usklađenosti Placebo skupina = $99 \pm 2\%$

✓ POVOLJAN PROFIL TOLERANCIJE

Nema razlike u toleranciji između 3 skupine u studiji

Dobra tolerancija; > 65% u svim skupinama

UČINCI MJEŠAVINE PROBIOTSKIH SOJEVA KOD PACIJENATA SA SINDROMOM IRRITIBNOG CRIJEVA – KONSTIPACIJA

Ait Abdellah et al. A multistrain probiotic in patients with irritable bowel syndrome with predominant constipation. Presentation at the 12th Probiotics, Prebiotics and New foods Congress, Rome, September 2023

CILJ

Procijeniti učinke mješavine 4 probiotička soja na simptome kod pacijenata s IBS-om s dominantnom konstipacijom (IBS-C).

POPULACIJA U PROUČAVANJU

Odrasli s IBS-C prema Rimskim kriterijima IV, s umjerenim ili teškim IBS-om (IBS-SSS rezultat ≥ 175), IBS-SSS rezultatom za bol u trbuhu ≥ 40 tijekom prethodnih 10 dana i značajnim utjecajem boli/nelagode u trbuhu na svakodnevni život tijekom posljednjih 10 dana (rezultat ≥ 2 na 5-stupanjskoj Likertovoj ljestvici u rasponu od 0: bez utjecaja do 5: ekstremni utjecaj).

METODOLOGIJA

Longitudinalna, eksplorativna, multicentrična, otvorena studija.

TOČKE KOJE TREBA ZAPAMTITI

Dodatak prehrani tijekom 4 tjedna s mješavinom 4 soja imao je značajne blagotvorne učinke na težinu sindroma iritabilnog crijeva s dominantnom konstipacijom, bol u trbuhu, učestalost i konzistenciju stolice. Ti su se učinci održali i pojačali tijekom sljedeća dva mjeseca. Kvaliteta života se poboljšala.

Suplementacija

1 kapsula

Bifidobacterium longum LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, i *Streptococcus thermophilus* LA104 (što je ekvivalentno 10×10^9 CFU) na dan 12 tjedana

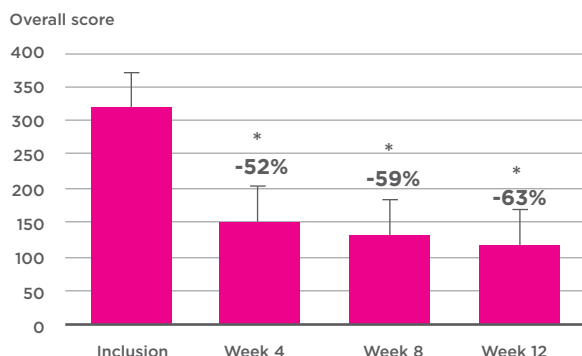


REZULTATI

Populacija ITT: 73 pacijenta
86.3% žene, dob: $41,2 \pm 11,8$ godina

1

Značajno smanjenje IBS-SSS rezultata



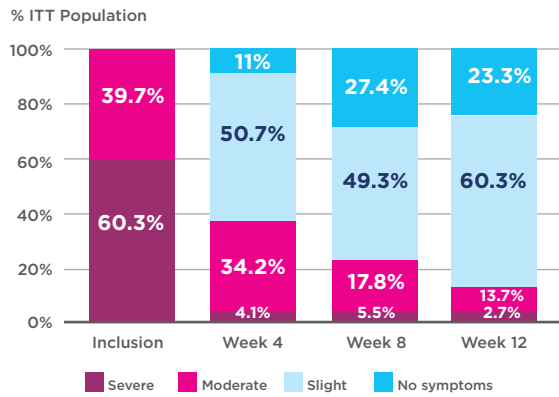
PRIMARNI KRITERIJI

Smanjenje rezultata IBS-SSS ljestvice za više od polovice nakon 1 mjeseca uzimanja suplementacije

Smanjenje rezultata IBS-SSS ljestvice povećalo se u 8. i 12. tjednu (* $p < 0.0001$)

2

Značajno smanjenje težine IBS-C



1/4 pacijenata bez simptoma u 8. i 12. tjednu

Težina prema IBS-SSS bodovima (bodovi):

- 0-75: bez simptoma
- 75-175: blagi
- 175-300: umjereni
- 300-500: teški

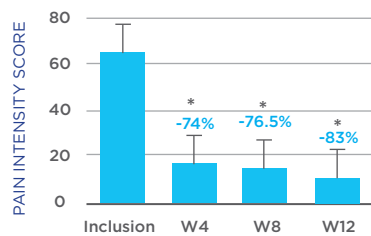
p < 0.0001 za 4., 8. ili 12. tjedan u odnosu na uključivanje

More than 20 times fewer patients with severe IBS-C at W12

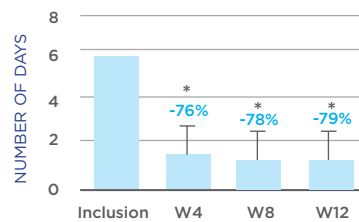
3

Značajno smanjenje intenziteta (VAS) i trajanja boli u trbuhu

• Značajno smanjenje intenziteta boli u sve tri točke u studiji (*p < 0,0001); -74% nakon prvog mjeseca, -76,5% nakon 2 mjeseca, -83% nakon 3 mjeseca.



• Značajno smanjenje broja dana s boli u prethodnih 10 dana, *p < 0,0001



Stopa odgovora (smanjenje od ≥ 95 bodova u IBS-SSS rezultatu ili ≥ 30% smanjenje rezultata boli u trbuhu) bila je 80-90% u sve tri vremenske točke studije.

4

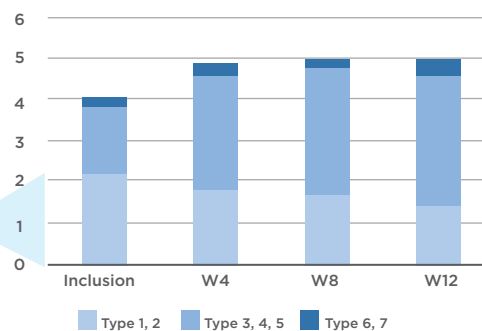
Povećana učestalost stolice

Značajno povećanje broja tjednih stolica između uključivanja i T4, T8 i T12 (p < 0,0001)

ZNAČAJNO SMANJENJE broja stolica tipa 1 i 2 (p < 0,05 u odnosu na uključivanje)

5

Poboljšanje konzistencije stolice (Bristolska skala)



ZNAČAJNO POVEĆANJE broja stolica tipa 3, 4 i 5 (p < 0,0001 u odnosu na uključivanje)

6

Značajno poboljšanje kvalitete života (SF-12)

	Inclusion	Week 4	Week 8	Week 12
Condition score of physical health	49.3 ± 7	49.8 ± 6.6	52.1 ± 5.2*	52.4 ± 6.4*
Condition score of emotional health	41.1 ± 9.2	44 ± 8.9**	44.9 ± 8.2**	46.4 ± 8.4**

*p < 0.001, **p < 0.0001 versus inclusion

✓ **VRLO DOBRA USKLAĐENOST**
Stopa usklađenosti = 100,1 ± 4,9%

✓ **POVOLJAN PROFIL TOLERANCIJE**

✓ **IZVRšno ZADOVOLJSTVO**

• ≥ 80% pacijenata prijavilo je blago do značajno poboljšanje crijevnih problema u sve tri faze studije

• Većina pacijenata izjavila je da su zadovoljni ili vrlo zadovoljni suplementacijom

Ovaj dokument namijenjen je isključivo zdravstvenim djelatnicima. Umnožavanje, emitiranje i distribucija strogo su zabranjeni.

UČINCI MJEŠAVINE PROBIOTSKIH SOJEVA NA CRIJEVNU PROPUSNOST KOD PACIJENATA S IBS-OM, S DIJAREJOM

Ait Abdellah S, Gal C, Laterza L, Velenza V, Settanni CR, Napoli M, Schiavoni E, Mora V, Petito V, Gasbarrini A. Effect of a multistrain probiotic on leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. Dig Dis. 2023;41(3):489-499. doi: 10.1159/000526712

CILJ

Procijeniti učinke mješavine 5 probiotičkih sojeva na crijevnu propusnost povezanu s IBS-om s predominantnom dijarejom (IBS-D).

POPULACIJA U PROUČAVANJU

Odrasli koji pate od IBS-D prema Rimskim kriterijima IV, s ponavljajućom boli u trbuhu tijekom najmanje 3 mjeseca, počevši najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze i s povećanom crijevnom propusnošću potvrđenom testom propusnosti.

METODOLOGIJA

Pilot, otvorena, prospektivna, intervencijska, monocentrična, faza IV

TOČKE KOJE TREBA ZAPAMTITI



Pogledajte publikaciju

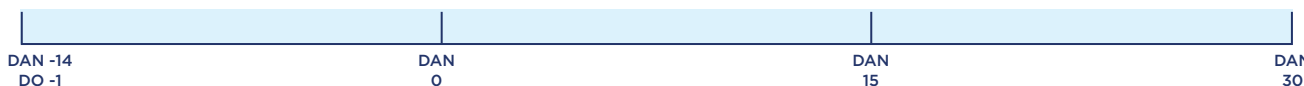
Dodatak prehrani tijekom 4 tjedna s testiranom mješavinom od 5 sojeva može poboljšati crijevnu propusnost kod pacijenata s IBS-D. Bol u trbuhu, dijareja i kvaliteta života također su se poboljšali.

Suplementacija

2 kapsule

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* LA303, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactiplantibacillus plantarum* LA301, *Ligilactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LA304 (što je jednako 2×10^{10} CFU)

tijekom 4 tjedna



Posjet za probir

Pristanak, kriteriji uključivanja i isključivanja, sociodemografski podaci, medicinska anamneza, klinički pregled, mjerenje propusnosti (radioaktivni traser), upitnik IBS-VAS

Posjet za uključivanje

Kriteriji uključivanja i isključivanja klinički pregled, IBS-QoL i IBS-VAS upitnici, konzistencija stolice (Bristolka skala)

NA 15. DAN

Klinički pregled, IBS-VAS upitnik, konzistencija stolice, nuspojave, istovremeni tretmani

NA 30. DAN

Klinički pregled, mjerenje propusnosti, upitnici za IBS-QoL i IBS-VAS, konzistencija stolice, nuspojave, istovremeni tretmani

REZULTATI

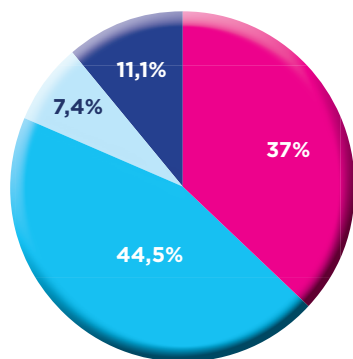
FAS* (potpuni analitički skup) Populacija: 27 pacijenata

60% žene, dob: $42,1 \pm 13,1$ godina

*Pacijenti koji su uzeli barem jednu dozu probiotika i s barem jednim mjerenjem prilikom uključivanja i jednim nakon uključivanja.

1

Normalizacija crijevne propusnosti na 30. dan (primarni kriteriji)

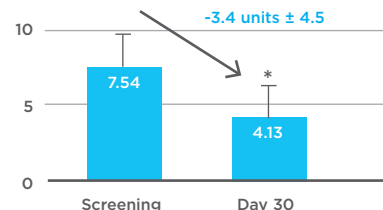


95% CI: 0,2; 0,6; FAS n = 27



POBOLJŠANA CRIJEVNA PROPUSNOST (normalizacija ili smanjenje) kod **81,5%** pacijenata

• Značajno smanjenje crijevne propusnosti



CI 95%: 1,7; 5,2; p = 0,0005; FAS n = 27

Rezultati izraženi kao postotak unesene doze traseru i smatraju se pokazateljem narušene crijevne propusnosti kada je traser bio $\geq 3\%$.

2

Značajno poboljšanje konzistencije stolice



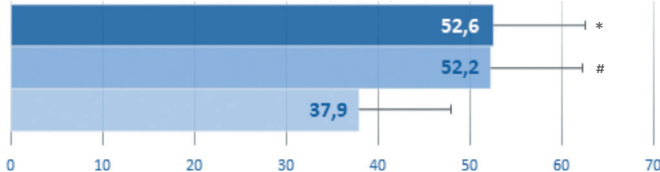
na 30. dan
rezultat na **Bristolskoj ljestvici smanjio se za 1 bod,**
s $5,7 \pm 0,8$ to $4,7 \pm 1,5$ (razlika: $-0,94 \pm 1,62$, $p = 0,0057$)

3

Značajno poboljšanje simptoma (IBS-VAS)

Stavka 1 - Bol u trbuhu

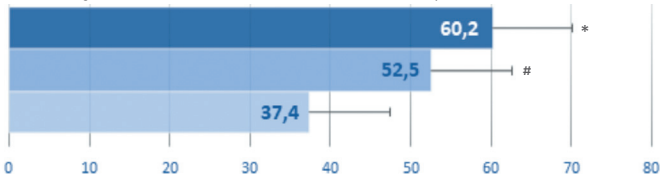
* Diff. Day 30 - inclusion: $17,1 \pm 30$; CI 95%: 4,7; 29,5 - $p = 0,0067$
Diff. Day 15 - inclusion: $14,8 \pm 26,8$; CI 95%: 4,2; 25,4 - $p = 0,008$



Na **30. dan**, značajno su se poboljšale stavke koje se odnose na bol u trbuhu (stavka 1), dijareja (stavka 2) i utjecaj gastrointestinalnih problema na svakodnevni život (stavka 7). Ovo poboljšanje je uočeno od 15. dana.

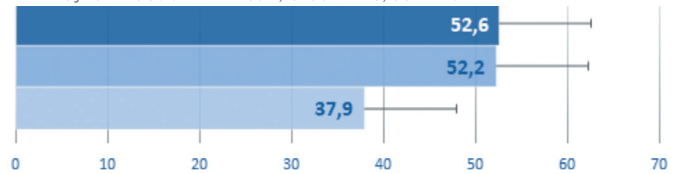
Stavka 2 - Dijareja

* Diff. Day 30 - inclusion: $21,2 \pm 33,3$; CI 95%: 7,4; 34,9 - $p = 0,0037$
Diff. Day 15 - inclusion: $16,6 \pm 25$; CI 95%: 6,7; 26,5 - $p = 0,002$



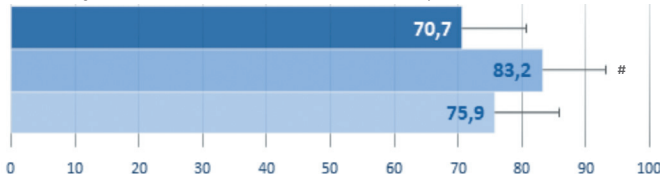
Stavka 5 - Povraćanje i mučnina

Diff. Day 30 - inclusion: $10,9 \pm 38,6$; CI 95%: - 7,2; 29 - NS
Diff. Day 15 - inclusion: $14,1 \pm 35,2$; CI 95%: - 1,9; 30,1 - NS



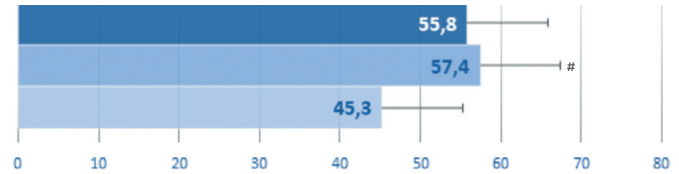
Stavka 3 - Konstipacija

Diff. Day 30 - inclusion: $- 3,4 \pm 35,4$; CI 95%: -18; 11,2 - NS
Diff. Day 15 - inclusion: $9,1 \pm 21,2$; CI 95%: 0,7; 17,5 - $p = 0,034$



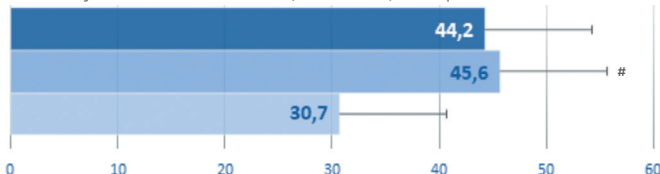
Stavka 6 - Psihička dobrobit

Diff. Day 30 - inclusion: $10,3 \pm 33,5$; CI 95%: -3,5; 24,1 - NS
Diff. Day 15 - inclusion: $13,5 \pm 26,2$; CI 95%: 3,1; 23,8 - $p = 0,013$



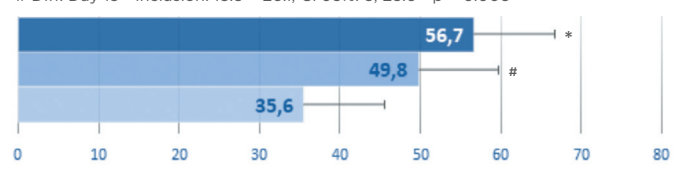
Stavka 4 - Nadutost i flatulencija

Diff. Day 30 - inclusion: $11,4 \pm 35,9$; CI 95%: -3,8; 26,5 - NS
Diff. Day 15 - inclusion: $13,5 \pm 25,7$; CI 95%: 3,4; 23,7 - $p = 0,011$



Stavka 7 - Utjecaj gastrointestinalnih poremećaja na svakodnevni život

*Diff Day 30 - inclusion: $17,6 \pm 31,8$; CI 95%: 4,5; 30,7 - $p = 0,0077$
Diff. Day 15 - inclusion: $15,3 \pm 26,1$; CI 95%: 5; 25,6 - $p = 0,005$



Day 30 Day 15 Inclusion

4

Značajno poboljšanje kvalitete života (IBS-QoL)



Na 30. dan
Na 30. dan ukupni rezultat **povećao se sa $61,6 \pm 19,6$ na $66,8 \pm 19,3$** (Razlika: $8 \pm 10,9$, CI 95%: 3,0; 12,9)

✓ **VRLO DOBRA SUKLADNOST I POVOLJAN PROFIL TOLERANCIJE**

✓ **IZVRŠNO ZADOVOLJSTVO**

Na 15. i 30. dan, **96,3%** pacijenata (26/27) izvijestilo je o poboljšanju simptoma

MOŽE LI MIKROBIOTA BITI PREDIKTOR KLINIČKOG ODGOVORA NA PROBIOTIK KOD SINDROMA IBS-D?

Kohortna studija

Marchix J, Quénéhervé L, Bordron P, Aubert P, Durand T, Oullier T, Blondeau C, Ait Abdellah S, Bruley des Varannes S, Chaffron S, Coron E, Neunlist M. Could the microbiota be a predictive factor for the clinical response to probiotic supplementation in IBS-D? A Cohort Study. *Microorganisms*. 2023 Jan 20;11(2):277. doi: 10.3390/microorganisms11020277

CILJ

Utvrđiti kliničke, funkcionalne i mikrobiotske učinke mješavine 5 probiotičkih sojeva kod pacijenata koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva s dijarejom (IBS-D) i identificirati mikrobnih potpisi koji bi mogao predvidjeti klinički odgovor na suplementaciju.

POPULACIJA U PROUČAVANJU

Odrasli koji boluju od IBS-D prema kriterijima Rim III, u stanju općeg i mentalnog zdravlja kompatibilnom sa sudjelovanjem u studiji i koji pristaju na održavanje svog uobičajenog načina života tijekom cijele studije.

METODOLOGIJA

Kohortna, otvorena, prospektivna, jednocentrična studija.

TOČKE KOJE TREBA ZAPAMTITI



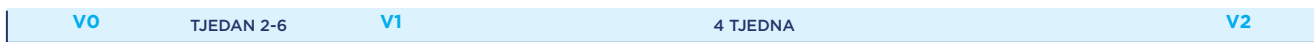
Suplementacija tijekom 4 tjedna s mješavinom 5 sojeva kod pacijenata s IBS-D imala je blagotvorne učinke na bol, nelagodu u trbuhu i proljev te je poboljšala kvalitetu života pacijenata. Luminalna i adherentna mikrobiota posebno su modificirane prema kliničkim odgovorima pacijenata na bol i proljev nakon suplementacije. Identificirani su bakterijski potpisi koji bi mogli predvidjeti odgovor ili nedostatak odgovora na suplementaciju, što podupire važnost razvoja individualiziranih pristupa temeljenih na probioticima za pacijente koji pate od IBS-a.

Suplementacija

2 kapsule

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* LA303, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactiplantibacillus plantarum* LA301, *Ligilactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LA304 (što je jednako 2×10^{10} UFC)

dnevno tijekom 4 tjedna



Posjet za probir

Privola, kriteriji uključivanja i isključivanja, sociodemografski podaci, medicinska anamneza, klinički pregled, informacije o načinu života, istodobni lijekovi

U V1 (uključujući posjet) i V2 (završni posjet)

Provjera usklađenosti s preporukama* i kriterijima prihvatljivosti, klinički pregled, istodobni tretmani, biopsija debelog crijeva (ex vivo mjerenje permeabilnosti), uzorci stolice, 5-satni dinamički laktuloza-manitol test, kvaliteta života (GIQLI), bol i nelagoda u trbuhu (Likertova ljestvica), učestalost i konzistencija stolice (Bristolova ljestvica), usklađenost, tolerancija.

* (1) ne mijenjati način života (tjelesnu aktivnost) i prehrane navike; (2) prestati uzimati lijekove protiv proljeva, ali ne mijenjati druge tretmane osim ako su im bili zabranjeni u studiji; (3) ne uzimati psihotropne lijekove, antihistaminike, antibiotike ili protuupalne lijekove osim ako nije strogo potrebno; (4) ne unositi hranu ili dodatke prehrani obogaćene prebiotcima, probioticima, omega masnim kiselinama ili drugim tvarima poput vitamina i minerala; (5) ne konzumirati prehrane proizvode koji sadrže poliole; (6) ne konzumirati alkohol 48 sati prije V1 i V2.

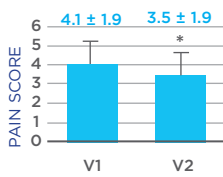
REZULTATI

Populacija za liječenje: 30 pacijenata; populacija u skupini pacijenata (PP): 26
56,7% žena, dob: 39,1 ± 14,5 godina

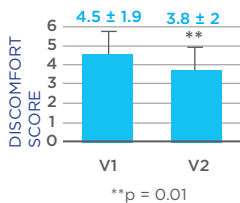
1

Značajno smanjenje bolova u trbuhu, nelagode i broja dana s proljevom

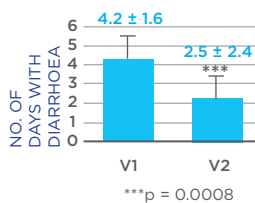
• Značajno smanjenje boli u trbuhu



• Značajno smanjenje nelagode u trbuhu i intenziteta



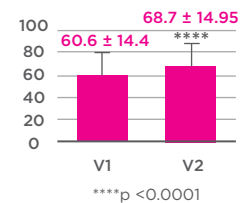
• Značajno smanjenje broja dana s proljevom tjedno



2

Poboljšanje kvalitete života

• Značajno povećanje ukupnog GIQLI rezultata



+ ZNAČAJNO POVEĆANJE GIQLI REZULTATA za pod-aspekte Simptom, Emocija, Fizička funkcija i Socijalna funkcija između V1 i V2, bez značajne razlike u prosječnom GIQLI rezultatu za aspekt Medicinski tretman, što znači da pacijenti nisu bili uznemireni suplementacijom.

Ovaj dokument namijenjen je isključivo zdravstvenim djelatnicima. Umnožavanje, emitiranje i distribucija strogo su zabranjeni.

3

Značajno smanjenje propusnosti debelog crijeva kod bolesnika koji reagiraju smanjenjem dijareje (Dijareja R)

Iako nije uočen značajan učinak na crijevnu propusnost u ukupnoj populaciji (primarni kriteriji), analiza prema kliničkom odgovoru otkrila je značajno smanjenje propusnosti debelog crijeva, posebno transcelularne propusnosti, kod pacijenata DIJAREJA R ($0,18 \pm 0,15$ ng/mL/ min pri V1 u odnosu na $0,09 \pm 0,07$ ng/mL/min pri V2; $p = 0,024$; mjereno fluksom HPR-a (Horseradish peroxidase) u biopsijama); nije uočeno kod BOL R.

DEFINICIJA PACIJENATA KOJI REAGIRAJU/NE REAGIRAJU

- **Osobe koje reagiraju smanjenjem boli (BOL R):** pacijenti sa smanjenjem od $\geq 30\%$ prosječnog tjednog rezultata boli u trbuhu između V1 i V2.
- **Osobe koje reagiraju smanjenjem dijareje (DIJAREJA R):** pacijenti sa smanjenjem od $\geq 50\%$ prosječnog broja dana u tjednu kada je pacijent prijavio stolicu tipa 6 ili 7 na Bristolskoj ljestvici.
- **Pacijenti koji ne reagiraju (NR)** s gore navedenim poboljšanjem skraćeno se označavaju BOL NR ili DIJAREJA NR.

Od 26 pacijenata u PP populaciji, 8 je reagiralo smanjenjem boli (BOL R), a 14 smanjenjem dijareje (DIJAREJA R). Kod ovih pacijenata analizirana je mikrobiota.

4

Opazanje razlika u sastavu crijevne mikrobiote između ispitanika koji reagiraju i onih koji ne reagiraju nakon suplementacije (u V2)

	BOL R (u usporedbi s BOL NR)	DIJAREJA NR (u usporedbi s DIJAREJA R)
Luminalna mikrobiota	<p>Nema razlike između dvije podskupine u s obzirom na α i β raznolikost u V1 i V2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Značajno povećanje brojnosti <i>Prevotella</i> NK3B31 i ASV* dodijeljenih <i>Oscillospiraceae</i> spp, <i>Coriobacteriales</i> spp. The genus <i>Ruminococcaceae</i> (<i>Faecalibacterium</i> et <i>Ruminococcus</i>), <i>Alistipes</i> i <i>R. gaurvrauii</i> • Smanjenje <i>Turibacter</i> i <i>Coprococcus</i> 	Nema razlike između dvije podskupine u s obzirom na α i β raznolikost u V1 i V2
Luminalna mikrobiota	<ul style="list-style-type: none"> • Značajno smanjenje jednakosti i Shannon indeksa, bez promjene u bogatstvu ili u β raznolikosti • Povećana brojnost 2 ASV* dodijeljena <i>Roseburia</i> i <i>Bacteroides intestinalis</i> 	<p>Nema razlike između dvije podskupine u s obzirom na α i β raznolikost u V1 i V2</p> <p>Značajno smanjenje <i>Roseburia</i> u V2</p>

Što smo već znali:

- Povećanje *Prevotella* NK3B31 povezano je sa sintezom acetata i sazrijevanjem crijeva (Wang T i al. 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00090)
- Većina augmentiranih ASV-ova pripada klasi Clostridia. *Clostridia* spp. proizvode kratkolančane masne kiseline, acetat i butirat, koji su uključeni u barijernu funkciju, regulaciju upale i sazrijevanje imunološkog sustava (Deleu S i al. 202, doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103293)

5

Identifikacija bakterijskih potpisa na V1 koji bi mogli predvidjeti odgovor ili nedostatak odgovora na suplementaciju

	BOL R (u usporedbi s Bol NR)	BOL NR (u usporedbi s Bol R)	DIJAREJA R (u usporedbi s Dijareja NR)	DIJAREJA NR (u usporedbi s Dijareja R)
Luminalna mikrobiota		Obogaćivanje rodova <i>Subdoligranulum</i> , <i>Coriobacteriaceae</i> UCG-002, <i>Peptococcus</i> , <i>Acidaminococcus</i> , i <i>Senegalimassilia</i> . Obogaćivanje u 17 ASV-ova* dodijeljenih različitim porodicama, uključujući <i>Christensenellaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> i <i>Pasteurellaceae</i>	Obogaćivanje u ASV-ovima* koji pripadaju rodu <i>Catenibacterium</i> and 13 ASV-ova* dodijeljenih porodicama <i>Prevotellaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> i <i>Oscillospiraceae</i>	Obogaćivanje u 5 ASV-ova* dodijeljenih <i>Bacteroides</i> i <i>Veillonellaceae</i>
Luminalna mikrobiota	Obogaćivanje u 2 ASV-a* dodijeljena <i>B. fragilis</i> i rodu <i>Catenibacterium</i>	Obogaćivanje u 13 ASV-ova* dodijeljenih različitim porodicama, uključujući <i>Christensenellaceae</i> , <i>Suttrellaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> i <i>Lachnospiraceae</i>	Obogaćivanje roda <i>Hafnia-Obesumbacteria</i> , i 6 ASV-ova* dodijeljenih kojima <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Catenibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>B. fragilis</i>	Obogaćivanje u 5 ASV* dodijeljenih <i>Bacteroides</i> , <i>Coprococcus</i> i <i>Sutrella</i>

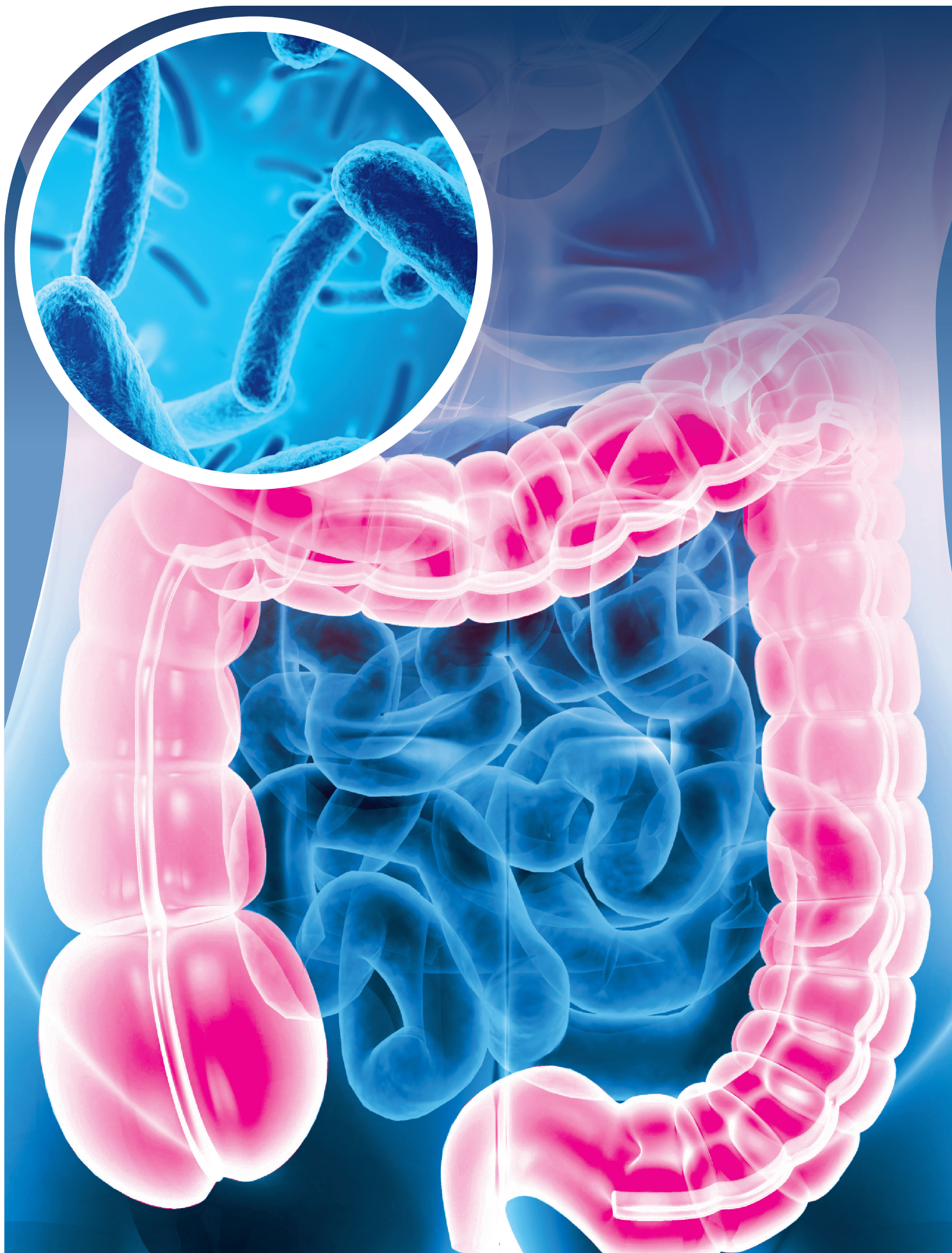
Karakterističan obrazac izostanka odgovora na smanjenje boli

Karakterističan obrazac odgovora kod smanjenja dijareje

*ASV (*Amplicon Sequence Variant*) predstavlja jednonukleotidnu sekvencu pravog biološkog podrijetla, a ne izračunatu sekvencu (kao kod OTU-a); razlika jedne baze u sekvenci dovoljna je za generiranje drugačije ASV. Na taj način, ASV pristup daje detaljniju sliku raznolikosti danog uzorka (La Revue des Microbiotes br. 25. ožujka 2023.).

✓ **VRLO DOBRA USKLAĐENOST**
Stopa usklađenosti = 100,8 ± 5,2%

✓ **POVOLJAN PROFIL TOLERANCIJE**



Uvoznik i distributer za RH: **Ro.Ra. Natura** d.o.o., Put M. Matkovića 8, 10000 Zagreb
telefon: 0800 200 091 www.pileje.hr

YRVETPROBIOSII - RV1 - 08/2025 - Pileje S.A.S with company capital of €1,190,400 - RCS (Trade and Companies Register) Paris 950 450 452.
Head Office: 31-35 Rue de la Fédération 75015 Paris - Tel. +33 (0)1 45 51 78 77 - Fax +33 (0)1 45 51 73 74
Ovaj dokument je namijenjen isključivo zdravstvenim djelatnicima. Reprodukija, emitiranje i distribucija strogo su zabranjeni.

PiLeje
LABORATOIRE