



Microbiota intestinale e PPI: come interagiscono?

Aprile 2024

La recente review [“Proton pump inhibitors may enhance the risk of digestive diseases by regulating intestinal microbiota”](#) riassume le attuali ricerche sulla correlazione tra disturbi digestivi legati agli inibitori della pompa protonica (PPI) ed al microbiota intestinale, osservando quali ceppi batterici risultano alterati e i possibili meccanismi patogeni delle diverse malattie, al fine di cercare di fornire una base teorica e un riferimento per il futuro trattamento e la prevenzione delle complicanze digestive legate ai PPI sulla base della regolazione del microbiota intestinale.

Utilizzo dei PPI e principali conseguenze derivate

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono attualmente gli agenti soppressori dell'acidità più utilizzati e rappresentano la terapia di prima linea per i disturbi correlati all'acidità gastrica, come l'ulcera peptica, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e l'esofago di Barrett.

L'ambiente acido che circonda le cellule parietali induce la conversione dei profarmaci PPI in metaboliti attivi, che quindi vanno ad inibire l'attività $H^+/K^+ -ATPasi$ gastrica nelle cellule epiteliali per prevenire la secrezione acida gastrica. Sebbene i PPI mostrino eccezionali effetti di inibizione dell'acidità, vari studi hanno collegato il loro uso ad eventi avversi digestivi, come l'eccessiva crescita batterica nell'intestino tenue (SIBO) e l'infezione da *Clostridioides difficile*.

Taxa batterici dominanti e loro modifiche dovute all'uso di PPI

I batteri dominanti variano a seconda dei siti: i batteri aerobi gram-positivi sono le specie dominanti nel duodeno; gli anaerobi Gram-positivi/Gram-negativi e gli anaerobi facoltativi sono dominanti nell'ileo, mentre gli anaerobi obbligati, in particolare i *Bacteroides*, sono le specie predominanti del colon.

Dopo l'applicazione dei PPI, è stato osservato un aumento dell'abbondanza di diversi taxa, appartenenti alle famiglie *Staphylococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* e *Streptococcaceae*, così come alle *Actinomycetaceae* e *Micrococcaceae* nell'intestino tenue distale e nel colon cieco.

All'opposto, l'abbondanza delle famiglie *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* risulta diminuita.

Azioni dei PPI sul microbiota GI legate o meno al pH

Innanzitutto, la modifica diretta del pH altera l'ambiente del tratto digestivo, colpendo pertanto quei batteri con requisiti di pH specifici, come *Helicobacter pylori*: non a caso, i PPI fanno parte del protocollo terapeutico contro le infezioni da questo patogeno.

I cambiamenti del pH, però, intaccano pesantemente la barriera acida gastrica, rendendo più facile per i microrganismi esogeni o di provenienza orale l'invasione del tratto gastrointestinale.

Altri meccanismi dei PPI non dipendenti dal pH sono i cambiamenti ormonali, come l'ipergastrinemia e l'iperparatiroidismo, che influenzano l'osmolalità intestinale così come il metabolismo del calcio e del fosforo, che a loro volta influenzano la flora intestinale.

In secondo luogo, i PPI influenzano le funzioni digestive e causano cambiamenti nella composizione e nella distribuzione del contenuto del cibo del tratto digestivo; ciò può interferire con le funzioni di assorbimento dei nutrienti, alterando così la quantità o la posizione della matrice alimentare batterica e alterando profondamente il microbiota intestinale.

Complicazioni del sistema digestivo indotte da PPI

Diverse linee guida raccomandano i PPI per il trattamento della dispepsia funzionale per alleviare i sintomi del reflusso acido e del bruciore di stomaco o per favorire l'eradicazione dell'*H. pylori*, ma anche per prevenire il sanguinamento gastrointestinale indotto dai FANS.

Tuttavia, uno studio recente ha indicato che i PPI possono aumentare la permeabilità intestinale in condizioni di elevato stress psicologico, un risultato stabilito sulla base dei cambiamenti sull'asse ormone adrenocorticotropo-mastociti-peptide intestinale vasoattivo- permeabilità intestinale.

Ulteriori analisi del microbiota hanno anche rivelato che una diminuzione dell'abbondanza di *Bifidobacterium* era molto probabilmente correlata alla dispepsia funzionale indotta da PPI, ma la stessa diminuzione di *Bifidobacterium* è stata osservata nel digiuno di individui con sanguinamento gastrointestinale.

Bifidobatteri e PPI: come intervenire?

I bifidobatteri sono componenti vitali della normale flora intestinale e sono cruciali per la fermentazione dei carboidrati in SCFA, tra cui l'acido butirrico, che influenza la crescita e il metabolismo delle cellule epiteliali intestinali, oltre che la produzione e la distribuzione delle connessioni intra-epiteliali intestinali. Inoltre, l'acido butirrico aumenta l'eccitabilità della muscolatura liscia nel colon e promuove il rilascio di 5-HT dalle cellule enteroendocrine, migliorando la peristalsi e il transito intestinale.

I bifidobatteri antagonizzano la colonizzazione di *E. coli*, inibiscono l'attivazione di NF- κ B e aumentano la produzione di mucina; in definitiva, queste funzioni potrebbero essere associate alla corrispondente capacità di ridurre il sanguinamento gastrointestinale.

Nel complesso, vari studi dimostrano che i PPI possono influenzare la produzione di acido butirrico e ridurre l'abbondanza di *Bifidobacterium*, causando così cambiamenti in negativo sia nella permeabilità intestinale, che rende la mucosa più vulnerabile, sia nella capacità peristaltica, alla base della dispepsia funzionale; tuttavia, i danni intestinali possono essere alleviati dall'integrazione con opportuni ceppi probiotici di *Bifidobacterium* e di altre specie butirrico-produttrici.