

EUBIOZA ÎN FOCUS: Declarații ale grupului ad-hoc de experți în urma întâlnirii româno-italiene a gastroenterologilor organizată de Societatea Română de Neurogastroenterologie în perioada 9-11 martie 2023

Dan L Dumitrașcu¹, Piero Portincasa², Teodora Surdea-Blaga¹, Simona Grad¹, Gabriella Garruti³, Vasile Drug⁴

1. Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca (România), Clinica Medicală 2
2. Universitatea "Aldo Moro" - Școala Medicală, Bari (Italia), Clinica Medica "A. Murri", Departamentul de Medicină Regenerativă, Precizie și Arie Ioniană (DiMePre-J)
3. Universitatea Bari (Italia) – Școala Medicală, Clinica de Urgență și Transplant de Organe, Departamentul de Endocrinologie.
4. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa", Iași (România), Clinica de Gastroenterologie

Introducere

În timpul întâlnirii Romano-Italienne a gastroenterologilor, organizată de către Societatea Română de Neurogastroenterologie, între 9-11 martie 2023, la Cluj-Napoca, a avut loc o adunare restransă a unor experți prezenți la eveniment cu scopul de a dezbate dovezile acumulate într-o arie cu o dezvoltare majoră în ultima vreme și anume microbiota intestinală și implicarea ei în fiziopatologia multor boli digestive (și nu numai!). Grupul de experți a avut în componența sa lideri de opinie din ambele țări cu preocupări bine documentate în acest domeniu. Câteva declarații au fost formulate la finalul acestei adunări ad-hoc. Toate au fost acceptate prin consens și sunt prezentate în cele ce urmează.

DECLARAȚII

1. Microbiota intestinală reprezintă o componentă importantă a organismului uman

Intestinul uman găzduiește peste 100 de trilioane de micro-organisme denumite în general *microbiotă*, toate la un loc adunând de 150 de ori mai multe gene decât întreg organismul uman (1, 2). Din acest motiv, microbiota intestinală reprezintă una dintre cele mai importante componente ale organismului uman. Implicarea ei în prezervarea sănătății organismului uman și, deopotrivă, în fiziopatologia multor boli digestive, extradigestive și sistemice explică interesul crescut la nivel mondial în cercetarea ei în amănunt (3). După mai bine de 100 de ani de la primul val de studii privind microbiota, se conturează în prezent idea că probioticele aduc beneficii importante sănătății omului. În ultimii 20 de ani, s-a intrat deja într-un nou val de cunoștințe extinse și progres științific legat de microbiota intestinală și modularea dezvoltării ei de către probiotice, prebiotice, simbiotice, sinbiotice și antibiotice.

2. Microbiota intestinală are câteva funcții benefice

Microbiota intestinală depinde încă de la naștere de modul cum s-a desfășurat aceasta (pe cale transvaginală sau prin cezariană), după cum mai depinde și de dieta, caracteristicile geografice ale zonei unde trăiește fiecare om, de vârsta sau indexul de masă corporală. Cu toate acestea, se poate spune că

microbiota intestinală are o compoziție și funcție relativ stabile pentru fiecare individ în parte. Microbiota intestinală poate fi asimilată ca fiind un organism viu, activ și dinamic care este capabil să desfășoare o mulțime de activități metabolice și să producă o serie întreagă de modificări atât benefice, cât și patogene. Pentru a formula niște concluzii clinice utile, devine necesar a fi extrapolate datele cu privire la acele specii sau tulpini din compoziția microbiotei intestinale despre care se știe în prezent că au dovedit a avea anume funcții metabolice specifice (4). Deși acționează preponderant la nivel local (5), microbiota intestinală poate influența și axa intestin-creier (6). Printre numeroasele roluri benefice ale microbiotei intestinale, câteva trebuie menționate. În primul rând acela de barieră intestinală activă menită să scadă permeabilitatea de la acest nivel. Totodată, nu trebuie uitat rolul său anti-inflamator dezvoltat pe căile de activare a răspunsului imun mediat umoral și celular. Nu în ultimul rând, microbiota intestinală intervine și în sinteza unor vitamine liposolubile esențiale și a unor acizi grași cu lanț scurt.

În ceea ce privește axa intestin-creier, ar trebui precizate și cazurile în care microbiota intestinală reprezintă un factor fiziopatologic binecunoscut (v. tabelul 2 de mai jos). Într-adevăr, compoziția microbiotei intestinale este în măsură să influențeze permeabilitatea intestinală ceea ce poate conduce la eliberarea unor neuromodulatori și factori pro-inflamatori (ex. citokine). Consecința constă în apariția inflamației sistemice cu activarea consecutivă a unor reacții imune uneori exacerbate sau neașteptate. În cadrul acestor procese ajung să fie eliberați și anumiți neurotransmițători care alterează funcția axei hipotalamo-hipofizo-adrenergice, urmată de scăderea marcată a unor factori trofici cerebrali.

3. Sănătatea microbiotei intestinale definește starea de eubioză

Etimologia termenului 'eubioză' are la bază două cuvinte vechi grecești care înseamnă 'a trăi bine' ceea ce definește standardul de sănătate de la nivel intestinal. Sănătatea intestinului depinde de abundența speciilor și a tulpinilor microbiene (bacterii, fungi, archaea, bacteriofagi, virusuri) care se găsesc în tractul gastrointestinal. Specialiștii din domeniul sănătății încearcă să prezeve sau să refacă eubioza în tractul gastrointestinal pentru a asigura starea de sănătate a organismului sau de a ameliora numeroase condiții patologice digestive sau extradigestive legate de pierderea stării de eubioză de la nivel intestinal, denumita disbioză.

Limitările conștințelor noastre prezente țin de ce înseamnă și cum anume poate fi definită adevarata stare de eubioză intestinală, cât de stabilă poate fi ea și cum poate fi ea influențată de dietă, de modificările stilului de viață sau prin recomandarea unor antibiotice sau/și probiotice menite să o refacă sau să o conserve.

4. Disbioza este implicată în multe condiții patologice

Disbioza se definește ca fiind pierderea stării de eubioză de la nivel intestinal ca urmare a perturbării echilibrului sanogen al microbiotei de la acest nivel. Disbioza intestinală este întâlnită frecvent în numeroase situații, cele mai comune fiind gastroenteritele acute ca urmare a consumului de antibiotice recomandate pentru varii episoade de infecție acută, fie cu rol profialctic (precum extracțiile dentare), fie cu rol terapeutic (precum infecțiile cutanate, respiratorii, etc.). Microbiota intestinală este considerată un important factor fiziopatologic într-un mare număr de afecțiuni clinice digestive și extradigestive (vezi tabelul 1 și 2) (7).

Tabel 1: Afecțiuni digestive în care microbiota intestinală are un important rol fiziopatologic

Boala alcoolică a ficatului
Infecțiile cu <i>Clostridium difficile</i>
Cancerul colo-rectal
Boala diverticulară
Cancerul de esofag
Bolile inflamatorii intestinale
Sindromul de intestin iritabil
Boala non-alcoolica a ficatului
Cancerul de pancreas

Tabel 2: Afecțiuni extradigestive și sistemice în care microbiota intestinală are un important rol fiziopatologic

Alergii
Ateroscleroză
Dermatită atopică
Autism
Boala coronariană
Fibroza cistică
Carii dentare
Depresie
Diabet zaharat
Malnutriție
Scleroză multiplă
Obezitate (boală metabolică)
Osteoporoză
Boală Parkinson
Artrită reumatoidă

5. Dieta poate influența microbiota intestinală

Există dovezi clare cu privire la modalitățile prin care dieta poate influența microbiota intestinală și în același timp starea de sănătate, pornind de la asumțiile tradiționale conform cărora iaurtul sau kefirul pot prelungi speranța de viață. În prezent, se cunoaște că diverse diete sunt asociate cu creșterea abundenței speciilor și tulpinilor microbiene de la nivel intestinal, în timp ce alte diete (mai ales cele restrictive) nu au un efect benefic asupra dezvoltării unei flore intestinale sanogene. Căile prin care dieta poate influența dezvoltarea microbiotei intestinale țin de integritatea mucoasei intestinale și absorbția din lumenul intestinal (8).

Impactul dietei asupra microbiotei intestinale depinde, bineînțeles, și de durata de acțiune a acestui impact al dietei: în timp ce dietele de scurtă durată pot produce modificări reversibile de cele mai multe ori, dietele prelungite pot determina modificări importante și de durată ale microbiotei intestinale ceea ce schimbă total profilul acesteia atât în ceea ce privește compoziția, cât și funcția ei, precum s-a observat în cazurile de malnutriție raportate (9). Modificările încep cu prima zi de dietă și sunt influențate în timp pe langa dietă și de posibile infecții asociate sau factori genetici (10).

6. Microbiota intestinală este alterată la pacienții cu sindrom de intestin iritabil

Sindromul de intestin iritabil (IBS) reprezintă una dintre țintele cele mai cunoscute ale manipulării microbiotei pentru a obține în final ameliorarea de durată a simptomatologiei (11). Există destul de multe rapoarte contradictorii privind legătura dintre sindromul de intestin iritabil și microbiota intestinală, mai ales în cazul anumitor subtipuri de IBS (12), ceea ce face ca anume concluzii absolute să nu poată fi formulate încă. Totuși, este binecunoscut că antibioticele non-absorbabile, precum Rifaximina- α , și unele probiotice pot ameliora simptomele la pacienții cu IBS (13). Rifaximina- α reprezintă una dintre soluțiile farmacologice majore în modularea microbiotei intestinale la pacienții cu IBS, poate și datorită acțiunii sale exclusiv locale, strict la nivel gastro-intestinal. Acest medicament a fost intens cercetat în seria de studii TARGET (14-16). Toate aceste studii au dovedit efectul pozitiv al Rifaximinei- α încă de la prima cură de administrare. Dacă se impune, mai ales la pacienții cu recăderi, studiile au dovedit că Rifaximina- α își păstrează eficacitatea și în cazul administrărilor repetate. Este bine demonstrat că aceste beneficii incontestabile ale administrării Rifaximinei- α la pacienții cu IBS se datorează acțiunii sale asupra microbiotei intestinale prezente de-a lungul tuturor segmentelor intestinului subțire și gros, având ca rezultat refacerea barierei intestinale, consecutiv cu reducerea inflamației din peretele intestinal. Medicamentul este sigur și bine tolerat. Costul administrării Rifaximinei- α la pacienții cu IBS este considerat a fi unul acceptabil (11).

Recent, Colegiul American de Gastroenterologie (ACG) a publicat ghidul privind managementul pacienților cu IBS și predominanța diareei în care se subliniază că Rifaximina- α reprezintă cea mai bună soluție terapeutică de recomandat la acești pacienți (17).

De asemenea, recomandări similare au fost formulate în ghidurile elaborate de Societatea Europeană de Neurogastroenterologie și Motilitate digestivă (ESNM), la care o parte dintre autorii prezentului articol au avut contribuții notabile (18). Astfel, atât în Europa, cât și în Statele Unite ale Americii, există o recomandare puternică de utilizare a Rifaximinei- α la pacienții cu IBS și diaree (IBS-D) și, de asemenea, în cazurile de diaree funcțională cronică.

7. Microbiota intestinală este alterată în boala diverticulară

Prezența diverticulilor crează un mediu optim pentru apariția disbiozei intestinale. De aceea, medicii ar trebui să țină seama de această posibilitate și ar trebui să caute să prevină apariția simptomelor, dar mai ales a potențialelor complicații prin corectarea disbiozei. Terapia pentru controlul simptomelor și profilaxia complicațiilor bolii diverticulare necesită restaurarea eubiozei. Mai multe încercări în acest sens au fost efectuate cu antibiotice non-absorbabile, probiotice, prebiotice sau mesalazină. Totuși, medicamentul de ales în aceste condiții rămâne Rifaximina- α care a adunat cele mai puternice dovezi dintre toate soluțiile terapeutice enumerate (19, 20).

Există însă și opinii contradictorii, precum cea venită recent din Australia (21). Concluzia acestei revizuri sistematice subliniază că nu ar exista dovezi suficiente menite să susțină ipoteza că prezența disbiozei ar fi legată de apariția simptomelor în boala diverticulară. Totuși, în articolul respectiv se evidențiază că la pacienții cu diverticulită există o alterare marcată a diversității alfa a microbiotei intestinale, în timp ce la cei cu boală diverticulară necomplicată diversitatea alfa și beta a microbiotei intestinale ar rămâne nemodificată.

8. Microbiota intestinală este implicată în cazurile patologice de natură metabolică sau toxică de la nivelul ficatului

În ultimele decenii, au fost adunate o mulțime de dovezi care arată că permeabilitatea intestinală poate fi influențată de către microbiota intestinală. Deteriorarea acestei bariere intestinale permite translocarea de bacterii și macromolecule în circulația portală urmată de inflamație hepatică și sistemică. Inflamația hepatică se referă la inflamația hepatocitelor, cu necroză, fibroză, boală hepatică avansată și carcinom hepatocelular (22-24). În absența unor tratamente etiologice și în condițiile apariției translocării bacteriene de la nivel intestinal, principalele soluții terapeutice care ar trebui recomandate în cazul bolii hepatice etanolice și non-etanolice, steatozei hepatice, bolii ficatului gras metabolic și bolii toxice de ficat ar trebui să vizeze refacerea compoziției microbiotei intestinale sanogene. Numeroase studii au recunoscut rolul disbiozei intestinale drept un factor patogenetic important în apariția unor boli cronice de ficat și au subliniat nevoia unei modificări corespunzătoare a dietei, a unei potențiale resetări/modulări a microbiotei intestinale și a unei suplimentări adecvate cu probioticele potrivite (25, 26). În plus, o altă țintă care impune corectarea disbiozei intestinale este encefalopatia hepatică, Rifaximina- α fiind în acest caz principala soluție terapeutică. Există mai multe studii care au dovedit rolul Rifaximinei- α în controlul tulburărilor mentale și cogniției la pacienții cu encefalopatie hepatică subclinică sau clinic manifestă. Unul din aceste studii a demonstrat eficacitatea Rifaximinei- α în encefalopatia hepatică nu numai în urma administrării de scurtă durată (până la 6 luni), dar și în cazul administrării de lungă durată (până la 5 ani sau chiar mai mult) (27). Într-adevăr, acest medicament ameliorează semnificativ manifestările clinice ale encefalopatiei hepatice corelate și cu reducerea concomitentă a amoniemiei. Acest efect a fost superior altor antibiotice folosite în astfel de cazuri. Totodată, Rifaximina- α prelungește și supraviețuirea acestor pacienți. Medicamentul este bine tolerat chiar atunci când este administrat pe termen lung. Ceea ce încă nu se cunoaște sigur este dacă aceste beneficii ale administrării Rifaximinei- α se datorează exclusiv acțiunii sale de modificarea a spectrului microbiotei intestinale sau dacă există și alte mecanisme mai puțin cunoscute care ar putea explica aceste rezultate remarcabile (28).

9. Microbiota intestinală este implicată în tulburările psihiatrice

Rolul microbiotei intestinale asupra funcției sistemului nervos central din punct de vedere neurologic și psihiatric a fost în atenția specialiștilor din domeniu de foarte mulți ani. Un număr destul de mare de boli psihiatrice și neurologice se asociază cu alterarea microbiotei intestinale (v. Tabel 2). Ar fi de menționat cel puțin două condiții patologice în acest sens care sunt și cele mai frecvente și cele mai relevante pentru practica medicală: sindromul de intestin iritabil (IBS) și ficatul gras. În ceea ce privește sindromul de intestin iritabil, este binecunoscută asocierea sa cu multe afecțiuni psihiatrice, mecanismele acestei asocieri fiind intens studiate în prezent. Într-adevăr, pacienții cu IBS au frecvent un profil psihologic modificat cu tulburări psihice clar exprimate și alterarea semnificativă a calității vieții. Multe dintre aceste manifestări neurologice și psihiatrice se presupune că au la bază alterarea

microbiotei intestinale din cadrul sindromului de intestin iritabil, însă este nevoie de studii specifice menite să demonstreze această legătură. Până atunci, în astfel de cazuri, se recomandă utilizarea de neuromodulatori pentru tratamentul tulburărilor psihologice la pacienții cu IBS, recomandare care este păstrată și în cazul pacienților cu boli inflamatorii intestinale. Medicamentele neuromodulatorii prescrise la pacienții cu afecțiuni digestive urmăresc axa intestin-creier și ținesc deopotrivă atât ameliorarea simptomelor psihiatrice, cât și a celor digestive. Ca urmare, utilizarea acestor neuromodulatori permite în final ameliorarea calității vieții acestor pacienți (29).

Într-un mod similar, disbioza afectează și statusul mental al pacienților cu steatohepatită etanolică sau non-etanolică. Există dovezi care arată că anxietatea și depresia apărute la pacienții cu sindrom metabolic pot fi ușor ameliorate adeseori prin refacerea compoziției microbiotei intestinale sanogene.

În ciuda unor dovezi existente, nu se pot face recomandări puternice pentru utilizarea probioticelor la pacienții cu afecțiuni hepatice fără encefalopatie (31). Totuși, asocierea de probiotice în astfel de situații patologice poate fi recomandată ca terapie adjuvantă.

10. Rifaximina- α reface microbiota intestinală

În declarațiile anterioare a fost evidențiat că Rifaximina- α este antibioticul de ales pentru refacerea microbiotei în patologii precum sindromul de intestin iritabil și encefalopatie hepatică, boală diverticulară simptomatică necomplicată și stadiile incipiente ale diverticulitei. Sunt numeroase studii care au dovedit beneficiile Rifaximinei- α în toate aceste patologii ca urmare a acțiunii sale de modulare a microbiotei intestinale (11). Drept urmare, Rifaximina- α poate fi considerată un antibiotic non-absorbabil cu efect eubiotic. Rifaximina- α este un antibiotic cu administrare orală care nu este absorbit de la nivel intestinal datorită structurii sale polimorfice α ce limitează acțiunea sa strict la nivel enteral și exclude astfel orice efect sistemic. Rifaximina- α are un spectru larg de acțiune asupra multor tulpini patogene și o foarte bună toleranță ca urmare a faptului că nu determină efecte sistemice. Totuși, unii pacienți pot acuza fenomene de intoleranță fără însă a se putea dovedi dacă sunt real legate de administrarea produsului. Proprietatea Rifaximinei de a nu se absorbi de la nivel intestinal (de unde și efectele sale terapeutice dovedite) a fost investigată și demonstrată numai pentru forma sa polimorfică α . De aceea, dacă vreodată un medicament generic va ajunge să fie sintetizat, acesta va trebui să demonstreze atât lipsa absorbției intestinale asemeni structurii originale a Rifaximinei- α (11, 32), cât și efecte similare în patologii în care molecula originală de Rifaximină- α și-a dovedit eficacitatea. Rifaximina- α modulează microbiota intestinală și astfel axa intestin-creier. Are în același timp și un rol prebiotic pentru că stimulează creșterea la nivel intestinal a unor bacterii benefice, precum *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* (33).

11. Probiotice, prebiotice, sinbiotice, simbiotice și eubioza intestinală

Este evident că pentru a reface starea de eubioză de la nivel intestinal, cea mai bună metodă este de a influența compoziția microbiotei enterale prin eradicarea germenilor patogeni și condiționat patogeni și înlocuirea lor cu specii benefice care pot prezerva statusul sanogen de la nivel intestinal și, în acest fel, la nivelul întregului organism. Abordările posibile țin de distrugerea microbilor patogeni cu ajutorul unor antibiotice de preferat non-absorbabile sau înlocuirea competitivă a agenților patogeni cu tulpini sanogene prin utilizarea de probiotice, prebiotice, sinbiotice și simbiotice (34).

Utilizarea probioticelor este o modalitate extrem de provocatoare în restaurarea integrității microbiotei intestinale. În literatura de specialitate există multe articole publicate privind varii încercări în acest sens (studii originale, meta-analize, revizuirii). Utilizarea probioticelor este una logică, însă doar unele specii sau tulpini au reușit să-și demonstreze eficacitatea și toleranța foarte bună. Totuși, chiar dacă nivelul de dovezi este destul de bun, nivelul de recomandare este destul de scăzut în marea majoritate a cazurilor pentru că diferențele înregistrate în cursul studiilor comparative nu au avut de regulă o semnificație statistică între grupurile active și cele de control. Multe erori provin fie din faptul că nu au fost selectate probioticele potrivite, fie pentru că durata administrării a fost mult prea scurtă, fie pentru că nu au fost respectate indicațiile de utilizare ale fiecărui probiotic. În plus, mai trebuie ținut seama și de faptul că nu toate probioticele sunt similare din punct de vedere al compoziției, acțiunii directe la nivel intestinal și, nu în ultimul rând, al calității extrem de variabile de la un produs la altul. Totuși, folosirea unor probiotice selecționate reprezintă soluții adjuvante în tratamentul multor afecțiuni, între care cele gastro-intestinale sunt poate cele mai importante. Dar și medicii din alte specialități medicale, precum cardiologii, neurologii, psihiatrii, endocrinologii, diabetologii, ginecologii, etc, au ajuns să recomande cu mai mult sau mai puțin succes probiotice sau prebiotice în afecțiuni care privesc aria lor de competență.

O altă alternativă menită să refacă eubioza intestinală este transplantarea unei microbiote intestinale sanogene prin intermediul transplantului de materii fecale (FMT). Această soluție terapeutică a acumulat însă un nivel înalt de dovezi și recomandare doar în câteva condiții patologice, precum colita pseudomembranoasă severă cu *Clostridium difficile* (35).

Recent, dezvoltarea intensivă și pe scara largă a inteligenței artificiale va deschide noi oportunități de cercetare și cunoaștere a structurii și funcției microbiotei intestinale ceea ce va conduce în final și la soluții terapeutice noi de refacere a statusului eubiotic enteral (36).

Concluzii

Aceste declarații elaborate și agreate de către grupul prezent de experți gastroenterologi români și italieni reprezintă o sinteză a rolului microbiotei intestinale în prezervarea stării de sănătate a organismului uman. Utilizarea unor antibiotice atent selecționate, precum Rifaximina- α , este susținută de dovezi clare în ceea ce privește ameliorarea condițiilor clinice în multe afecțiuni gastro-intestinale (și nu numai!) ca urmarea a refacerii eubiozei intestinale. Pe de altă parte, trebuie luată în considerare în astfel de situații și utilitatea recomandării unor probiotice, prebiotice, simbiotice și sinbiotice atent selecționate. Deși nivelul de cunoștințe în domeniul microbiotei intestinale înregistrează o dezvoltare exponențială, se impun tot mai multe dovezi solide pentru acoperirea nevoii unor recomandări practice.

References

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Champomier Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020 8:103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0
2. Lazar V, Holban AM, Curutiu C, Ditu LM. Modulation of Gut Microbiota by Essential Oils and Inorganic Nanoparticles: Impact in Nutrition and Health. *Front Nutr.* 2022 Jul 8;9:920413. doi: 10.3389/fnut.2022.920413. PMID: 35873448; PMCID: PMC9305160.

3. Dai H, Han J, Wang T, Yin WB, Chen Y, Liu H. Recent advances in gut microbiota-associated natural products: structures, bioactivities, and mechanisms. *Nat Prod Rep*. 2023 Apr 4. doi: 10.1039/d2np00075j. Epub ahead of print. PMID: 37013809
4. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;27(1):5-16. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.006. PMID: 23768548.
5. Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med*. 2013;64:145-63. doi: 10.1146/annurev-med-010312-133513. PMID: 23327521; PMCID: PMC3731629.
6. Marano G, Mazza M, Lisci FM, Ciliberto M, Traversi G, Kotzalidis GD, De Berardis D, Laterza L, Sani G, Gasbarrini A, Gaetani E. The Microbiota-Gut-Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. *Nutrients*. 2023 Mar 20;15(6):1496. doi: 10.3390/nu15061496. PMID: 36986226; PMCID: PMC10059722
7. Knight R, Callewaert C, Marotz C, Hyde ER, Debelius JW, McDonald D, Sogin ML. The Microbiome and Human Biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2017 18:1, 65-86
8. Thaïss, C.A.; Zeevi, D.; Levy, M.; Zilberman-Schapira, G.; Suez, J.; Tengeler, A.C.; Abramson, L.; Katz, M.N.; Korem, T.; Zmora, N.; et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014, 159, 514–529
9. Stark, P.L.; Lee, A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J. Med. Microbiol*. 1982, 15, 189–203
10. Tengeler, A.C.; Kozicz, T.; Kiliaan, A.J. Relationship between diet, the gut microbiota, and brain function. *Nutr. Rev*. 2018, 76, 603–617
11. Dumitrascu DL, Bakulin I, Berzigotti A, Cravo M, Gombošová L, Lukas M, Pietrzak A, Remes-Troche JM, Romero-Gómez M, Balmori MA, Gonçalves TC, Hamzaoui L, Juricek R, Moreira L, Neubauer K, Surdea-Blaga T, Tikhonov IN, Trna J, Ianiro G, Ponziani FR, Gasbarrini A. Update on the Role of Rifaximin in Digestive Diseases. *J Gastrointest Liver Dis*. 2023 Apr 1;32(1):92-109. doi: 10.15403/jgld-4871. PMID: 37004222.
12. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schulle-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 24;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14. PMID: 27159638; PMCID: PMC5001845.
13. Sabo CM, Dumitrascu DL. Microbiota and the irritable bowel syndrome. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021 Dec;67(4):377-384. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02923-5. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34515452.
14. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1161-8. doi: 10.1111/apt.12735. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24697851; PMCID: PMC4112801
15. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, Lembo A. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Sep;10(9):689-699. doi: 10.1177/1756283X17726087. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28932270; PMCID: PMC5598815.

16. Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, Pimentel M. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Mar;11(3):e00144. doi: 10.14309/ctg.000000000000144. PMID: 32352714; PMCID: PMC7145050.
17. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
18. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpinar H, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:556-584. doi: 10.1002/ueg2.12259.
19. De Bastiani R, Sanna G, Bertolusso L, Casella G, De Polo M, Zamparella M, et al. General practitioners' management of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon by using rifaximin, a non-adsorbable antibiotic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:423-430. doi: 10.26355/eurrev_202101_24410.
20. Tursi A, Picchio M, Elisei W, Di Mario F, Scarpignato C, Brandimarte G. Current Management of Patients With Diverticulosis and Diverticular Disease: A Survey From the 2nd International Symposium on Diverticular Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S97-S100. doi: 10.1097/MCG.0000000000000645.
21. Cameron R, Duncanson K, Hoedt EC, Eslick GD, Burns GL, Nieva C, Keely S, Walker MM, Talley NJ. Does the microbiome play a role in the pathogenesis of colonic diverticular disease? A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb 12. doi: 10.1111/jgh.16142. Epub ahead of print. PMID: 36775316.
22. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):192-202. doi: 10.1111/apt.14397. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29083037.
23. Acharya C, Bajaj JS. Chronic Liver Diseases and the Microbiome-Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):556-572. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.056. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33253686; PMCID: PMC9026577.
24. Moldovan DC, Ismaiel A, Fagoonee S, Pellicano R, Abenavoli L, Dumitrascu DL. Gut microbiota and cardiovascular diseases axis. *Minerva Med*. 2022 Feb;113(1):189-199. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07527-3. Epub 2021 May 10. PMID: 33969961.
25. Di Ciaula A, Bonfrate L, Baj J, Khalil M, Garruti G, Stellaard F, Wang HH, Wang DQ, Portincasa P. Recent Advances in the Digestive, Metabolic and Therapeutic Effects of Farnesoid X Receptor and Fibroblast Growth Factor 19: From Cholesterol to Bile Acid Signaling. *Nutrients*. 2022 Nov 22;14(23):4950. doi: 10.3390/nu14234950. PMID: 36500979; PMCID: PMC9738051.
26. Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, Barouki R, Bansal A, Blanc E, Cave MC, Chatterjee S, Chevalier N, Choudhury M, Collier D, Connolly L, Coumoul X, Garruti G, Gilbertson M, Hoepner LA, Holloway AC, Howell G 3rd, Kassotis CD, Kay MK, Kim MJ, Lagadic-Gossmann D, Langouet S, Legrand A, Li Z, Le Mentec H, Lind L, Monica Lind P, Lustig RH, Martin-Chouly C, Munic

- Kos V, Podechard N, Roepke TA, Sargis RM, Starling A, Tomlinson CR, Touma C, Vondracek J, Vom Saal F, Blumberg B. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochem Pharmacol.* 2022 May;199:115015. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115015. Epub 2022 Apr 5. Erratum in: *Biochem Pharmacol.* 2022 Aug;202:115144. PMID: 35395240; PMCID: PMC9124454.
- 27 Bajaj JS, Barbara G, DuPont HL, Mearin F, Gasbarrini A, Tack J. New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases. *Dig Liver Dis.* 2018;50:741-749. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.020.
- 28 Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2021;74:1660-1673. doi: 10.1002/hep.31708
- 29 Fadgyas Stanculete M, Dumitrascu DL, Drossman D. Neuromodulators in the Brain-Gut Axis: their Role in the Therapy of the Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021 Nov 23;30(4):517-525. doi: 10.15403/jgld-4090. PMID: 34812436.
- 30 Ismaiel A, Spinu M, Leucuta DC, Popa SL, Chis BA, Fadgyas Stanculete M, Olinic DM, Dumitrascu DL. Anxiety and Depression in Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *J Clin Med.* 2022 Apr 28;11(9):2488. doi: 10.3390/jcm11092488. PMID: 35566616; PMCID: PMC9102968
- 31 St-Amant A, Bergdahl A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of probiotics on oxidative stress in healthy adults. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Apr;54:180-186. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.01.016. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36963861.
- 32 DuPont HL. Introduction: understanding mechanisms of the actions of rifaximin in selected gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43 Suppl 1:1-2. doi: 10.1111/apt.13406
- 33 Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4491-4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
- 34 Yadegar A, Nabavi-Rad A, Ochoa-Repáraz J, Ohkusa T and Wang Y-D Editorial: Gut microbiota and gastrointestinal disorders. *Front. Med.* 2022, 9:1079787. doi: 10.3389/fmed.2022.1079787
- 35 Mazzawi T, Hausken T, Hov JR, Valeur J, Sangnes DA, El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG, Lied GA. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Jun;54(6):690-699. doi: 10.1080/00365521.2019.1624815. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31190584.
- 36 Giuffrè M, Moretti R, Tiribelli C. Gut Microbes Meet Machine Learning: The Next Step towards Advancing Our Understanding of the Gut Microbiome in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 9;24(6):5229. doi: 10.3390/ijms24065229. PMID: 36982303; PMCID: PMC10049444.