



Iritabilni kolon i povezanost sa anksioznim poremećajima i depresijom

Dr Sofija Lugonja

spec. interne medicine, gastroenterohepatolog

Opšta bolnica „Đorđe Jovanović“ Zrenjanin

Interno odeljenje, odsek Gastroenterohepatologije



Iritabilni crevni sindrom (ICS)

- Psihosomatski poremećaj, nejasne etiologije, karakteriše se abdominalnim bolom koji je udružen sa poremećajem defekacije.

- Češći kod žena, značajno utiče na kavalitet života





Iritabilni crevni sindrom (ICS)

Rekurentna abdominalna **bol** minimalno **1 dan/nedeljno u protekla 3 meseca**, koja je povezana sa **2 ili više** od sledećih kriterijuma:

- - sa defekacijom
- - sa promenama u učestalosti stolice
- - sa promenama u izgledu stolice.

*Kriterijum mora biti ispunjen u poslednja 3 meseca sa početkom simptoma najmanje 6 meseci pre dijagnoze



ROMA IV (2016.)

- 8 gupa funkcionalnih poremećaja
(dve podgrupe 1. neonatus, odojče, 2. deca, adolescenti)
- **C1 iritabilni crevni sindrom (sa dominantnom konstipacijom, dijarejom, miksno crevno pražnjenje)**
- C2 funkcionalna konstipacija
- C3 funkcionalna dijareja
- C4 funkcionalna adominalna nadutost
- C5 nespecifični funkcionalni crevni poremećaji
- C6 opioidima indukovana konstipacija





Razlike u odnosu na Roma III kriterijume

- Ne zove se više funkcionalni gastrointestinalni poremećaj već **poremećaj osovine mozak – crevo** čime se ističe značaj **psihomotorike**
- Uvršćeni dečji poremećaji
- Pri definisanju ICS-a značaj se pridaje smao **BOLU**, a ne i nelagodnosti , koja je ranije bila kriterijum za ICS. Nelagodnost je isključena jer je vrlo subjektivna.



Razlike u odnosu na Roma III kriterijume

- U ICS kao poseban entitet je uvršteno miksno crevno pražnjenje
- U okviru crevnih poremećaja uključena je opioidima indukovana konstipacija



Epidemiologija ICS-a

- Globalna prevalenca 3-11%
- Češći kod žena (2:1 Ž:M)
- Učestaliji u Zapadnoj Evropi i Severnoj Americi (poslednjih godina porast učestalosti u Azijskim zemljama i zemljama u razvoju)
- početak tegoba pre 35. godine života, imaju vemensku evoluciju (kod svih pre 50-te godine života)



Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*. 2021;13(9):3061.

Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients*. 2023 ;15(7):1647.



Iritabilni crevni sindrom (ICS)

- Patogeneza: abnormalan motilitet tankog i debelog creva, visceralna hipersenzitivnost, abnormalna propulzija i ekspuzija gasa, lokalna inflamacija, stres



Izmenjen motilitet tankog i debelog creva

- **Dijareja** - povećan broj snažnih propagirajućih kontrakcija (HAPC), pojačan gastrokolični odgovor (produžena motorna aktivnost rektosigmoidnog kolona posle obroka) ili rektalna hipersenzitivnost. Tranzit kroz tanko i debelo crevo ubrzan
- **Konstipacija** - povećanje segmentnih (nepropulzivnih) kontrakcija, smanjenog broja HAPC i redukovane rektalne senzacije. Tranzit kroz tanko i debelo crevo usporen
- **Autonomna disfunkcija** (simpatička adrenergička disfunkcija kod ICS-D i vagalna disfunkcija kod ICS- C).
- Motorne abnormalnosti pre sekundarni nego primarni fenomen.



Visceralna hipersenzitivnost

- Balon distenzija rektuma kod ICS izaziva bol sa manjim volumenima
- Visceralna hipersenzitivnost biološki marker za ICS.
- Svesniji prisustva gasa i intestinalnih kontrakcija posle obroka ili stresa.
- Javlja se kod oko 60% ICS i odnosi se na crevo, obzirom da je prag za somatski bol normalan.
- Suprotno zdravoj populaciji, pacijenti sa ICS i normalnom bazalnom visceralnom senzitivnošću mogu da imaju rektalnu hipersenzitivnost, izazvanu ponavljanim distenzijama sigmoidnog kolona.



Abnormalna propulzija i ekspulzija gasa

- Kod ICS fenomen povećanja obima trbuha je znatno izraženiji.
- Zadržavanje gasa u tankom crevo veće je kod ICS, što izaziva više nelagodnosti. Često vrše pritisak na prednji zid trbuha, što odražava abnormalan intestinalno-somatski refleksni odgovor.
- Nadimnju u ICS doprinosi i bakterijska kolonizacija tankog creva (SIBO) jer je ustanovljeno umereno povećanje bakterija i abnormalan laktuloza izdisajni test (surogat marker za SIBO) u ICS.
- Fizička aktivnost može da pojača tranzit gasa.



Lokalna inflamacija

- Inflamatorne ćelije, kao što su mast ćelije i aktivirani T-limfociti, povećane su u mukozi nekih pacijenta sa ICS, što ukazuje na prisustvo inflamacije creva niskog stepena.
- U teškoj formi ICS uočava se limfocitna infiltracija mijenteričnog pleksusa, povećanje mastocita u spoljašnjem muskularnom sloju i degeneracija neurona.
- Uzroci ovih abnormalnosti su nepoznati, ali se smatra da bi ove poremećaje mogli da izazovu infekcije, žuč ili antigeni hrane.



XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



ICS

- Razvija kod skoro trećine bolesnika koji su se oporavili od dokazanog bakterijskog enteritisa.
- Ako je infekcija trajala više od tri nedelje i ako su bakterije toksigene, povećava se rizik od postinfektivnog ICS.
- Kod takvih pacijenta nađeni su povećani CD3, CD4 i CD8 T-limfociti, makrofazi i enterohromafine ćelije, kao i povećana permeabilnost tankog creva.



Centralna disregulacija



- Abnormalna modulacija visceralnih aferentnih signala na različitim nivoima - visceralnim, spinalnim i centralnim.
- Kod tih pacijenta zabeležena veća aktivnost **srednjeg cingularnog korteksa**, oblasti gde se obrađuju visceralni signali posle rektalne distenzije ili njene anticipacije.
- Ovi nalazi bi mogli da objasne zašto anksioznost ili stres mogu da pojačaju, a relaksacija da smanji percepciju visceralnog bola u ICS.
- Depresija, anksioznost i somatizacija najčešća su psihijatrijska stanja koja se javljaju u sklopu ICS-a.
- Češće žrtve seksualnog, fizičkog i emcionalnog zlostavljanja.
- Odvajanja od majke



Genetski faktori



- Postoji nekoliko kandidata gena koji mogu da budu značajni u patogenezi ICS.
- Otkrivena je značajno niža frekvencija genotipova interleukina (IL)-10.
- Manja količina ovog antiinflamatornog citokina može da stvori predispoziciju za veću inflamaciju u odgovoru na infekciju u ICS.
- Genetski faktori ne objašnjavaju udruženost ICS sa depresijom.



XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



- 75% pacijenata sa ICS ima psihosocijalne komorbiditete
- 30-50% pacijenata sa ICS pate od anksioznosti i beznada
- 30% pacijenata sa ICS pati od poremećaja raspoloženja
- 15-30% pacijena sa ICS je doživelo suicidalne misli
- Pojava somatizacije je učestalija u psihosocijalnom stresu pacijenata sa ICS-om





XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



ICS

- Prevalenca depresivnih simptoma 28,8%
- Prevalenca anksioznih simptoma 39,1%





Iritabilni crevni sindrom

- Mikrobota ne objašnjava samo abdominalne simptome ICS-a već i psihijatrijske komorbiditete kod velikog broja pacijenata sa ICS-om.
- Još uvek nisu poznati koji su to mikrobi u pitanju kod ICS-a, iako je izmenjena GIT mikrobiota i disbioza dokumentovana kod ICS-a.
- Populacije mikroba – *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Faecalibacterium* su značajno osiromašene kod ICS.



Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*. 2021;13(9):3061.

Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients*. 2023 Mar 28;15(7):1647.



Uloga mikroba u organizmu



- ***Lactobacillus*** - povećava proizvodnju mucina u mukozi creva, koja sprečava prijanje mikroba (bakterije - *P.aeruginosa*, *H.pylori*; parazite- *E.histolytica*; gljivice – *Candida albicans*)
- ***Bifidobacterium*** – omogućava mukoznu barijeru koja je neophodna za celokupno održavanje homeostaze creva.
- ***Faecalibacterium prausnitzii*** – služi kao glavni proizvođač butirata u ljudskom crevu, koji je ključni u održavanju homeostaze creva , često je snižena kod ICS-a



XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Abdominalni simptomi sekundarno utiču na anksioznost i depresiju (model odozdo prema gore) i sami psihološki faktori utiču na fiziološke faktore kao što su motoričke funkcije, senzorni prag i stres reaktivnost creva preko autonomne inervacije (model odozgo prema dole).





XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



- Depresija je snažno povezana sa kognitivnom disfunkcijom
- Predpostavlja se da pacijenti sa ICS sa depresijom imaju i neki oblik kognitivnog oštećenja.
- Smanjenje verbalnog koeficijenta inteligencije? (Neki istraživači primetili, drugi nisu)



Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*. 2021;13(9):3061.



Klinička prezentacija ICS

- Iščezavanje bola u trbuhu posle defekacije
- Pojačavaju ga ishrana i neke stresne životne situacije.
- U 1/3 pacijenta sa ICS postoje simptomi dispepsije i GERB-a.
- Česti ekstraintestinalni simptomi - glavobolje, bolovi u leđima, hronični umor, učestalo mokrenje, pelvični bol, fibromijalgija, poremećaj temporomandibularnog zgloba, dispareunija.
- Simptomi ICS su česti i u glutenskoj enteropatiji.
- Tegobe se često potpuno izgube tokom godišnjeg odmora i vraćaju se sa početkom radnih aktivnosti.





XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Dijagnoza ICS

- Anamneza i fizikalni pregled (nema karakterističnih znakova)
- Laboratorijske analize (KKS, biohemija, koprokultura, FKP, stolica na *C. Difficile* toxin A, B; At za GSE, hormoni štitaste žlezde)
- Ultrazvučni pregled abdomena
- Kolonoskopija





Alarmni simptomi

- Krv u stolici
- Naglo nastala anemija
- Nagli neželjeni gubitak u telesnoj masi
- Izmene u dinamici crevnog pražnjenja
- Palpabilna tumefakcija u trbuhu
- Porodična anamneza kolorektalnog i/ili ovarijalnog Ca





Terapija ICS

- Kombinacija više terapijskih postupaka, kako bi se postigao zadovoljavajući odgovor
- Osnovni cilj je poboljšanje kvaliteta života
- HDR (ne kafa, masti, šećeri, mahunarke, meleko, dosta tečnosti, fizička aktivnost, redovni obroci, izbegavanje stresnih situacija)
- Spazmolitici, karminativi
- Prokinetici, laksativi ako dominira konstipacija
- Prebiotici, Probiotici, Simbiotici, Postbiotici
- Anksiolitici i antidepresivi





Higijensko dijeteski režim

- Oko 40 % pacijenata sa ICS ima intoleranciju na laktozu
- Manja grupa pacijenata ima osetljivost na pšenicu
- Većina pacijenata sa ICS ipak nema specifičnu osetljivost na hranu, ali unošenje hrane, naročito većih količina, može da podstakne nastanak simptoma
- Istraživanja o ulozi dijetalnih vlakana u obliku mekinja, pšenice ili druge zrnaste hrane u lečenju ICS pokazala su da vlakna zauzimaju značajno mesto u terapijskom algoritmu ICS, naročito kod grupe sa konstipacijom, iako neki mogu da proizvedu značajnu količinu gasa
- Trećina pacijenata oseća dikomfor povećanjem dijetalnih vlakana u ishrani, da bi kod 85% taj osećaj nestao posle tri nedelje.





XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Ishrana kao pomoć u terapiji

FODMAPs ishrana



Necelijačna glutenska intolerancija u 0,6-10,6% slučajeva

Alergijske reakcije na hranu koje nisu posredovane IgE imunim odgovor – dalja ispitivanja



Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients*. 2023 Mar 28;15(7):1647.

Wang J, Yang P, Zhang L, Hou X. A Low-FODMAP Diet Improves the Global Symptoms and Bowel Habits of Adult IBS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:683191.



Drugi lekovi

- Cisaprid može da poboljša i konstipaciju i bol kod ICS-C
- Antidijarealni lekovi (diphenoxylat, loperamid i holestiramin) mogu kod ICS-D - mogu da uzrokuju i konstipaciju kod ICS-M.



Visceralni analgetici

- Kappa opioidni agonisti (fedotozin) mogu da poboljšaju i želudačno pražnjenje i intestinalni tranzit, smanjujući senzitivnost želuca pri balon distenziji, da ubrzaju pražnjenje želuca izazvano stresom i smanjebol u ICS.
- ICS-D preporučuju se 5-HT₃ receptor antagonisti (aloksetron, ondansetron, granisetron), zato što serotoninergična inervacija utiče i na motornu aktivnost debelog creva i na visceralnu senzaciju. Poboljšavaju konzistenciju stolice, ali nemaju povoljne efekte na frekvenciju stolica i abdominalni bol.
- ICS-C ordiniraju se laksativi (polietilen-glikol - PEG, lubiproston) i 5-HT₄ agonisti (tegaserod i prukaloprid).



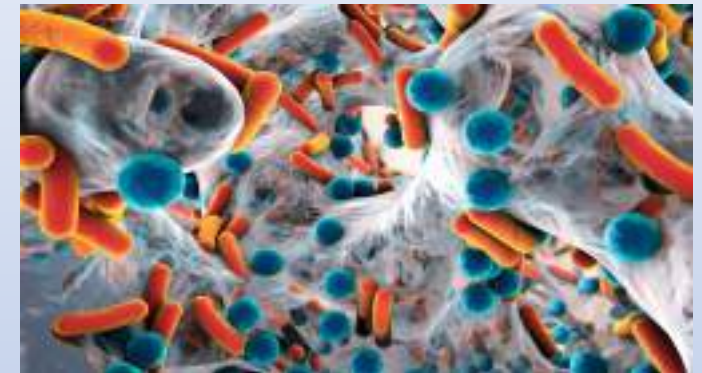
Terapija ICS-a probitskim preparatima

- Pобољшанје тежине болести и болова у трбуху

L. platarum

- Pобољшанје квалитета живота особа са ICS-D

S. boulardii





Lekovi sa centralnim dejstvom

- Triciklični antidepresivi (TCA) u manjim dozama (amitriptilin, nortriptilin, 25 mg pred spavanje) svojim antiholinergičnim i analgetičnim efektima poboljšavaju intestinalne simptome.
- Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina- SSRI (paroxetin, fluoxetin) ili selektivni inhibitori norepinefrina (desipramin), kao i kombinovani inhibitor serotonina i kateholamina (venfalaxin) pokazuju analgetična svojstva slična tricikličnim lekovima.





Anksiolitici i antidepresivi

- Mogu direktno delovati na enterički nervni sistem što podrazumeva percepciju bola, visceralnu preosetljivost i GI motilitet.
- TCAs i SSRIs
- Skoro 90% serotonina proizvode enterohromatske ćelije mukoze creva i izazivaju nadimanje, mučninu i povraćanje
- SSRIs – mogu da promene psihološki proces, tj. da smanje somatizaciju



Anksiolitici i antidepresivi

- Sve je više dokaza o antiinflamatornom i antioksidativnom efektivima antidepresiva
- Primena SSRIs ne samo da otklanja tegobe, već i poboljšava kvilтет života!



XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



- Pacijenti sa iritabilnim crevnim sindromom su se izjasnili da su spremni da koriste hipotetički lek, sa šansom od smrtnog ishoda od 10%, ukoliko imaju šansu izlečenja od 99%

