

ZARDZEWIĄŁY, Witold, BERNACKI, Radosław, BERNACKI, Piotr, ZAREMSKYI, Oleksii, DUTKA, Martyna, SZAWICA, Dominik, KUŹNIAR, Aleksandra, OLESZKO, Michał and WĄSIEWICZ, Edward. The role of the gut microbiota in understanding functional gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;30(1):96-105. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.30.01.009> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44762> <https://zenodo.org/record/8187392>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 27.06.2023. Revised: 26.07.2023. Accepted: 26.07.2023. Published: 01.08.2023.

The role of the gut microbiota in understanding functional gastrointestinal disorders

Rola mikrobioty jelitowej w zrozumieniu czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego

Witold Zardzewiały Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0000-0003-4459-0535> witold.zardzewialy@gmail.com

Radosław Bernacki Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0009-0000-1554-2724> rbernacki97@gmail.com

Piotr Bernacki Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0009-0002-9324-9632> pbernacki73@gmail.com

Oleksii Zaremskyi Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0009-0003-5111-3339> ozaremskii@gmail.com

Martyna Dutka Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0009-0006-4747-677X> martynadutka810@gmail.com

Dominik Szawica CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łącut. <https://orcid.org/0009-0004-7089-9266> dominik.szawica@gmail.com

Aleksandra Kuźniar Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów. <https://orcid.org/0009-0007-8759-2633> kuzniar.aleksandra1@gmail.com

Michał Oleszko Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów. <https://orcid.org/0000-0002-2635-0856> michaloleszkoole@gmail.com

Edward Wąsiewicz CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łącut. <https://orcid.org/0000-0002-0339-6202> edward.wasiewicz@op.pl

Witold Zardzewiały, Radosław Bernacki, Piotr Bernacki, Martyna Dutka, Dominik Szawica, Aleksandra Kuźniar, Michał Oleszko, Edward Wąsiewicz, Oleksii Zaremskyi

Abstract

One of the most prevalent digestive diseases worldwide, functional gastrointestinal dysfunction (FGID) places a substantial strain on healthcare resources and causes significant morbidity. A study using Rome IV diagnostic criteria estimates the prevalence of FGID is about 40% worldwide. Most people with FGID exhibit symptoms from the realm of psychopathology, most often anxiety and depression, making patients' quality of life lower compared to even those with chronic organic diseases. By elucidating the causes and consequences of qualitative and quantitative changes between the microbiota of a healthy person and the microbiota of a person with FDIG, incredible progress has been made in understanding the role of the gut microbiota in FGID. However, the exact cellular and molecular pathogens of FGID that are directed by the gut microbiota remain unknown, and learning more about them will result in non-empirical, but targeted therapies.

Keywords: functional disorders; irritable bowel syndrome; gastrointestinal; fecal microbiota dysbiosis

Abstrakt

Jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu pokarmowego na świecie, czynnościowa dysfunkcja przewodu pokarmowego (FGID), stanowi znaczne obciążenie dla zasobów opieki zdrowotnej i powoduje znaczną zachorowalność. Badanie wykorzystujące kryteria diagnostyczne rzymskie IV ocenia częstość występowania FGID wynosi około 40% na całym świecie. Większość osób z FGID wykazuje objawy z obszaru psychopatologii, najczęściej lęk i depresję, przez co jakość życia pacjentów jest niższa w porównaniu nawet do osób chorujących na przewlekłe choroby organiczne. Wyjaśniając przyczyny i skutki zmian jakościowych oraz ilościowych między mikrobiotą zdrowego człowieka i mikrobiotą człowieka chorującego na FDIG, osiągnięto niesamowity postęp w zrozumieniu roli mikrobioty jelitowej w FGID. Jednakże dokładne komórkowe i molekularne patogeny FGID, które są kierowane przez mikrobiotę jelitową, pozostają nieznane, a ich poznanie będzie skutkowało już nieempiryczną, a celowaną terapię.

Słowa kluczowe: zaburzenia czynnościowe; zespół jelita drażliwego; żołądkowo-jelitowy; dysbioza mikroflory kałowej

Wstęp

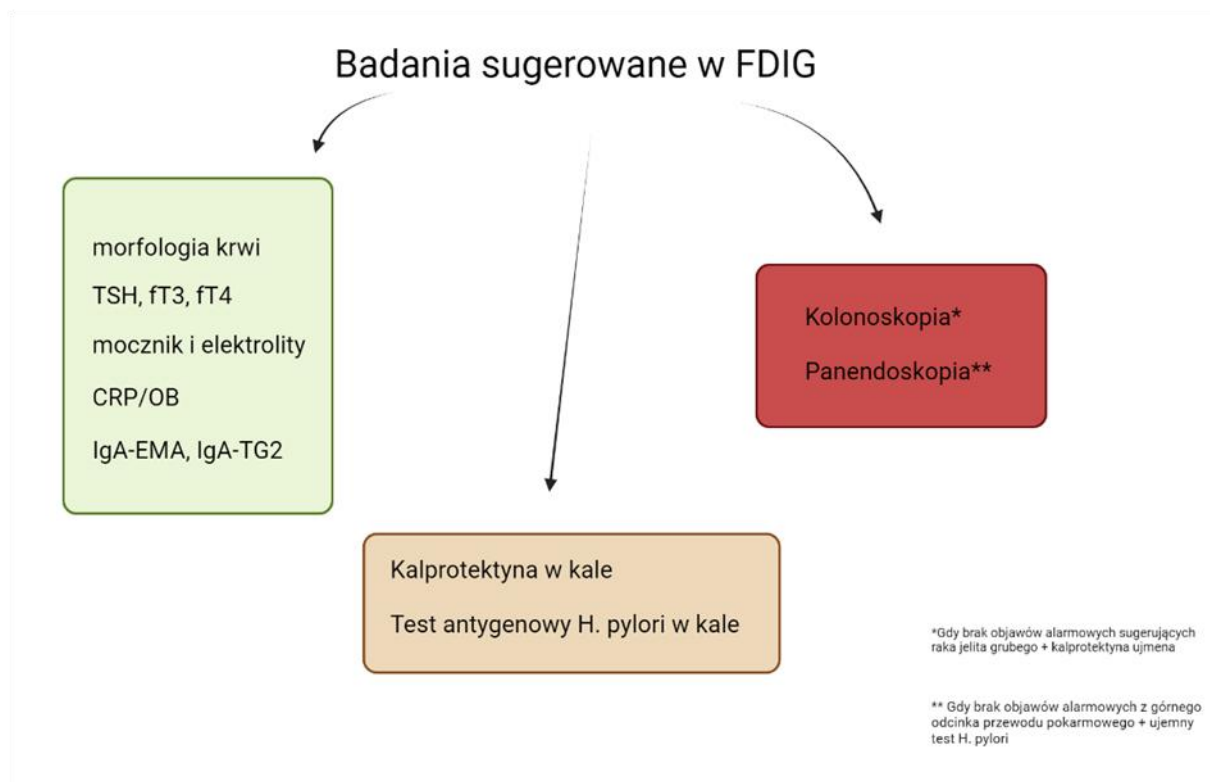
Patofizjologia czynnościowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (FGID) jest złożona i powiązana z zaburzeniem motoryki jelit, nadwrażliwością trzewną, nieprawidłowym wydzielaniem hormonów, zmienioną funkcją immunologiczną jelit i osłabioną funkcją bariery jelitowej, na które wpływa mikrobiota jelitowa i związane z jej metabolizmem cząsteczki. Wyjaśniając zmiany między sytuacjami zdrowymi i patologicznymi, takimi jak FGID, poczyniono niesamowite postępy w zrozumieniu roli mikrobioty jelitowej w FGID [29]. Zespół jelita drażliwego (IBS) i dyspepsja czynnościowa (FD), dwie powszechnie występujące choroby przewodu pokarmowego, to czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (FGID), znane jako zaburzenia interakcji na osi jelito-mózg [12].

Epidemiologia

Według niedawnego badania wykorzystującego kryteria diagnostyczne Rome IV, częstość występowania FGID wynosi około 40% na całym świecie [23]. IBS jest najczęstszym zaburzeniem czynnościowym jelit na świecie, które dotyka od 7 do 10% populacji [6]. Tylko 40% osób z FGID regularnie przyjmuje leki, a ponad dwie trzecie z nich było u lekarza w ciągu ostatniego roku. Dwie trzecie osób z FGID wykazuje objawy z obrębu psychopatologii, najczęściej lęk i depresję. Występowanie FGID jest często związane z przewlekłym bólem (na przykład fibromialgią) bądź zespołem przewlekłego zmęczenia. Dlatego nie jest zaskakujące, że osoby te mają bardzo niską jakość życia [2, 17, 24].

Postępowanie diagnostyczne

W celu wykluczenia chorób organicznych u pacjentów z FDIG powinno wykonać się szereg badań (ryc. 1). Dodatkowo w celu wykluczenia przyczyny pozajelitowej, np. raka jajnika przydatnym może być ultrasonografia jamy brzusznej. Niektóre źródła zalecają przeprowadzenie badania SeHCAT w celu oceny wchłaniania soli kwasów żółciowych [27].



Rys. 1. Badania sugerowane w FDIG [9].

Zaburzenia psychiczne obniżające jakość życia u osób z FDIG

Rosnąca liczba dowodów w ostatnich latach sugeruje rzeczywisty związek między współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi a FGID. Ten związek między FGID a zaburzeniami psychicznymi istnieje również w społeczności i podstawowej opiece zdrowotnej. W jednym ze szwedzkich badań wykazano, że lęk, ale nie depresja, jest związany z dyspepsją czynnościową z zespołem dolegliwości poposiłkowych, ale nie z zespołem bólu w nadbrzuszu [1]. Co więcej w badaniu populacyjnym Hong Kongu uogólnione zaburzenia lękowe występowały kilkakrotnie częściej u osób z IBS, aniżeli u osób bez IBS (16,5% vs 3,3%) [15]. Pacjenci, u których współistnieją zarówno FGID, jak i zaburzenia psychiczne, częściej wykazują somatyzację. Ponadto zauważono, że pacjenci z IBS z chorobą psychiczną wykazują niski próg bólu w przypadku zwiększenia ciśnienia w odbytnicy, wysoki wskaźnik konsultacji lekarskich oraz problemy interpersonalne [13].

Zmiany w mikrobiocie jelitowej jako punkt spustowy FDIG

Mikrobiota jelitowa zmienia się stosunkowo szybko w wyniku zmian w nawykach w diecie, leków, trybu porodu, wieku, płci i warunków psychologicznych. Aż do 10% pacjentów z udokumentowanym IBS miało zapalenie żołądka i jelit, po którym nastąpiła dysbioza mikrobioty jelitowej, co doprowadziło do rozwoju IBS, co pokazuje patogeny potencjał mikrobioty jelitowej. U pacjentów z FGID wyraźnie wykazano związek pomiędzy zmianami

w mikrobiocie jelitowej [29]. Według kilku badań profil mikrobioty jelitowej pacjentów z IBS znacznie różni się od profilu osób zdrowych. Pacjenci z IBS mieli niższy poziom bakterii utrzymujących stosunki komensalne z gospodarzem z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz wyższy poziom bakterii patogennych z gatunku *Enterobacter* niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej. Stwierdzono, że mikrobiom pacjentów z IBS miał obniżony poziom różnorodności drobnoustrojów, a obecność gatunków z rodzaju *Clostridiales* i/lub mikroorganizmów metanogenne była powiązana z bardziej nasilonymi objawami [12]. W badaniach klinicznych dowiedziono również trwały związek pomiędzy występowaniem IBS, a SIBO ($\geq 10^5$ CFU/ml aspiratu jelita czczego). Udokumentowano wyższe względne ryzyko SIBO wśród pacjentów z IBS w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również istotne zmiany składu mikrobioty dotyczące pacjentów zgłaszających się ze wzdęciami, bólem brzucha lub biegunką, u których podejrzewano SIBO. Stwierdzono również istotne zmniejszenie liczby beztlenowych bakterii z rodzajów *Prevotella*, *Actinomyces* i *Veillonella* w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [12, 22].

Wpływ metabolitów mikrobioty jelitowej na kurczliwość mięśniówki przewodu pokarmowego

Stopień kurczliwości jelit, a substancje chemiczne jako metabolity mikrobioty jelitowej są ze sobą ściśle związane. Co więcej liczne badania wykazały, że substancje chemiczne pochodzące z mikrobioty jelitowej wpływają bezpośrednio na ruchliwość jelit. Te substancje chemiczne uczestniczą w transdukcji sygnałów, które wpływają na funkcję komórek gospodarza co następnie zmienia sposób, w jaki reaguje układ pokarmowy [29].

Tryptamina i serotonina

Wykazano, że komórki błony śluzowej okrężnicy mogą wytwarzać serotoninę, gdy są w kontakcie z bakteriami tworzącymi przetrwalniki. Wydaje się, że sygnalizacja serotoninowa przynosi korzyści zarówno gospodarzowi, jak i mikroorganizmom. Podwyższony poziom serotoniny w świetle jelita zwiększał liczebność bakterii mikroflory jelitowej wytwarzaj formy przetrwalnikowe [29]. *Turicibacter sanguinis* koduje białko związane z eukariotycznym symporterem sodowym, który ma strukturalne podobieństwa do transportera serotoniny u ssaków [10]. Inny zespół badaczy odkrył istnienie sygnału stymulującego uwalnianie serotoniny i następcza aktywacja receptora serotoninowego typu 4 (5-HT₄), który kontroluje skurcz i rozluźnienie mięśni gładkich. Świadczy to o bezpośredniej interakcji mikrobioty jelitowej z komórkami jelit gospodarza [7].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) są głównymi produktami ubocznymi fermentacji błonnika pokarmowego przez drobnoustroje jelitowe. Związki znane jako SCFA -

w szczególności maślan, octan i propionian - modyfikują stan fizjologiczny gospodarza poprzez różne szlaki, w tym interakcje z określonymi receptorami sprzężonymi z białkiem G. SCFA w układzie pokarmowym wywierają wpływ na wydzielanie i integralność bariery jelitowej, kurczliwość, czucie trzewne [5, 19]. Jedno z badań wykazało również, że u myszy skolonizowanych materiałem kałowym pochodzącym od pacjentów z zaparciami wolno przechodzącymi, opóźniona motoryka jelit została skorygowana przez leczenie maślanem [11]. U pacjentów z IBS, poziomy maślanów i propionianów były zmniejszone u pacjentów z IBS-C, podczas gdy poziom maślanów był podwyższony u pacjentów z IB-D w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Jedno z badań wykazało, że stymulacja maślanem komórek enterochromafinowych (EC), specyficznego podtypu komórek enteroendokrynych, zwiększała ekspresję genu hydroksylazy tryptofanu 1 (Tph1) i syntezę serotoniny w biopsjach okrężnicy. Wyniki przytoczonych wyżej badań potwierdzają koncepcję, że SCFA kontrolują motorykę jelit [21, 25].

Kwasy żółciowe

Wykazano, że na produkcję soków trawiennych wpływ ma rodzaj biotransformacji kwasów żółciowych [3]. Znanym faktem jest, że upośledzone wchłanianie kwasów żółciowych zaangażowane jest w patogenezę IBS-D (z dominującą biegunką), z tego względu częściej obserwuje się pogorszenie wchłaniania kwasów żółciowych u pacjentów z IBS-D, aniżeli z IBS-C (z dominującymi zaparciami) [14]. W badaniu przekrojowym metaanaliza danych wykazała, że około 10% pacjentów z IBS-D miało ciężkie zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, 26 % pacjentów wykazywało łagodne zaburzenia, natomiast 32 % pacjentów umiarkowane zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych [28]. Zaobserwowano znaczną zmienność w stężeniu kwasów żółciowych związanej z IBS, ze znacznie podwyższonym poziomem niesprzężonych podstawowych kwasów żółciowych w próbkach kału od pacjentów z IBS-D i niższymi ilościami u pacjentów z IBS-C [4].

Potencjalne terapeutyczne punkty uchwytu

Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT)

Uważa się, że FMT jest pomocna w leczeniu dysbiozy jelitowej. Jednak skuteczność FMT jako leczenia FGID jest nadal dyskusyjna, co wymaga szczegółowego opisu dysbiozy drobnoustrojów jelitowych i składu korzystnych mikroorganizmów. Zgodnie z niedawnymi doniesieniami FMT nie miało zauważalnego wpływu na objawy pacjentów z IBS w porównaniu z placebo. Z kolei podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie pacjentów z IBS wykazało, że FMT zmniejszyło intensywność symptomatologii w porównaniu z grupą kontrolną. W tej kwestii konieczne są jednak większe, dokładniejsze badania [8, 20, 22].

Ryfaksymina i neomycyna

W randomizowanych badaniach (n=1260) pacjentów z IBS oceniano ryfaksyminę, która jest legalnie stosowana w większości krajów świata. W porównaniu z grupą placebo wykazano, że zmniejsza ona wzdęcia i objawy ogólne. Rifaksymina była dobrze tolerowana i jej stosowanie gwarantowało odpowiednie leczenie objawów dyspeptycznych w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo w badaniu na pacjentach z FD [26]. Kolejne badanie wykazało, że neomycyna z ryfaksyminą lub sama ryfaksymina zmniejszyła stężenie CH₄ w wydychanym powietrzu i zmniejszyła objawy u pacjentów z IBS-C i zaparciami czynnościowymi [16, 18].

Zalecenia dietetyczne

Zalecenia dietetyczne są najbezpieczniejszą metodą przywrócenia prawidłowego składu mikroflory jelitowej. Diety o niskiej zawartości fermentujących polioli, monosacharydów, disacharydów i oligosacharydów (FODMAP) okazały się skuteczne w leczeniu IBS. Według innych badań bogate w błonnik diety wegetariańskie zwiększają produkcję SCFA, co dodatkowo zmniejsza prawdopodobieństwo kolonizacji jelit przez bakterie chorobotwórcze [29].

Probiotyki

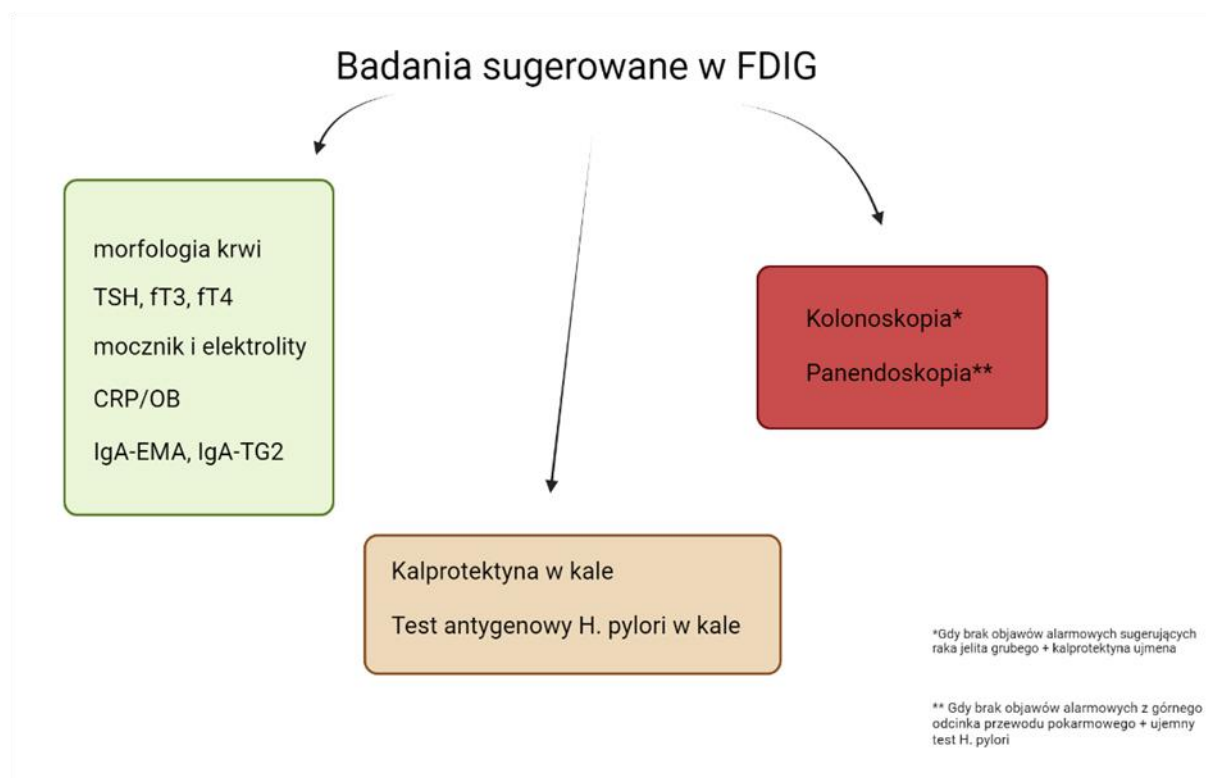
Wykazano, że stosowanie probiotyków skutkuje zmniejszeniem objawów FGID, ale brak jest spójności w doniesieniach na ten temat. Jednakże większość badań sugeruje, że pacjenci z IBS mogą odnieść korzyści z przyjmowania określonych szczepów probiotycznych, w tym *Bifidobacterium lactis* DN173, *Bifidobacterium animalis* DN173010154 i probiotyków wielogatunkowych. Inne badania wykazały, że podawanie pacjentom z IBS-C probiotyku zawierającego *Bifidobacterium lactis* przyspieszyło pasaż żołądkowo-jelitowy i zmniejszyło objawy [29].

Podsumowanie i wnioski

Badania wykazały znaczenie mikrobioty jelitowej i wytwarzanych przez nią metabolitów w regulacji kluczowych szlaków patofizjologicznych w FGID. Aby wyjaśnić dokładną funkcję bakterii jelitowych, która może być terapeutycznie ukierunkowana na każdą patologię w FGID, wymagane są rygorystyczne, wielośrodkowe i niezależnie prowadzone badania na zwierzętach i ludziach. Rozpowszechnienie czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego okazało się znacznie większe po wprowadzeniu zaktualizowanych kryteriów rzymskich IV. Czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego będąc w zdecydowanej większości nieuchwytnymi w standardowych badaniach

laboratoryjnych/obrazowych/endoskopowych stanowią znaczne obciążenie psychiczne oraz powodują istotny dyskomfort dla osób na nie chorujących. Dotychczasowe metody leczenia nie wykazują oczekiwanej skuteczności i wciąż w znacznej części rozpoznań sugerowanych przez kryteria rzymskie IV pozostają nieefektywne.

Materiały dodatkowe



Rysunek S1: Badania sugerowane w FDIG [9].

Wkład autorski

Konceptualizacja, Witold Zardzewiały; metodologia, Radosław Bernacki; oprogramowanie Piotr Bernacki; analiza formalna, Martyna Dutka; dochodzenie, Oleksii Zaremskyi; zasoby, Dominik Szawica; przechowywanie danych, Aleksandra Kuźniar; pismo - przygotowanie zgrubne, Michał Oleszko; pisanie - recenzja i redakcja, Edward Wąsiewicz; wizualizacja, Witold Zardzewiały; nadzór, Witold Zardzewiały. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Badanie nie otrzymało finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology*. 2009;137:94–100.
2. Aziz I, Palsson OS, Tornblom H, et al. The prevalence and impact of overlapping rome iv-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol* 2018;113:86–96.
3. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1305–1318.e8.
4. Camilleri M, Oduyebo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016; 311: G777–84.
5. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 16: 461–78.
6. De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*. 2014 May-Jun;5(3):419-29. doi: 10.4161/gmic.29417. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24921926; PMCID: PMC4153782.
7. De Vadder F, Grasset E, Manneras Holm L et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2018; 115: 6458–63.
8. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020; 69: 859–67.
9. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):44-52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980. PMID: 33479067; PMCID: PMC7850201.
10. Fung TC, Vuong HE, Luna CD et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat. Microbiol*. 2019; 4: 2064–73.
11. Ge X, Zhao W, Ding C et al. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility. *Sci. Rep*. 2017; 7: 441.
12. Ghoshal UC, Singh R. Frequency and risk factors of functional gastro-intestinal disorders in a rural Indian population. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 32: 378–87.
13. Guthrie E, Creed F, Fernandes L, et al. Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52:1616–1622.

14. Hegyi P, Maleth J, Walters JR et al. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 1983–2023.
15. Lee S, Wu J, Ma YL, Tsang A, Guo WJ, Sung J. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:643–651.
16. Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 547–50.
17. Petersen MW, Schroder A, Jorgensen T, et al. Irritable bowel, chronic widespread pain, chronic fatigue and related syndromes are prevalent and highly overlapping in the general population: DanFunD. *Sci Rep* 2020;10:3273.
18. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1297–301.
19. Priyadarshini M, Kotlo KU, Dudeja PK, Layden BT. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology. *Compr. Physiol.* 2018; 8: 1091–115.
20. Pulipati P, Sarkar P, Jakkampudi A et al. The Indian gut microbiota-Is it unique? *Indian J. Gastroenterol.* 2020; 39: 133–40.
21. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015; 29: 1395–403.
22. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome-what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology.* 2021; 160: 483–94.
23. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021; 160: 99–114 e3.
24. Spiegel B, Harris L, Lucak S, et al. Developing valid and reliable health utilities in irritable bowel syndrome: results from the IBS PROOF Cohort. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1984–91.
25. Sun Q, Jia Q, Song L, Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e14513.
26. Tan V. P., Liu K. S., Lam F. Y., Hung I. F., Yuen M. F., Leung W. K. (2017). Randomised Clinical Trial: Rifaximin versus Placebo for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 45 (6), 767–776. 10.1111/apt.13945
27. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:349–57.
28. Wedlake L, A'Hern R, Russell D et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 707–17.
29. Wei L, Singh R, Ro S, Ghoshal UC. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open.* 2021 Mar 23;5(9):976-987. doi: 10.1002/jgh3.12528. PMID: 34584964; PMCID: PMC8454481.