

L'ECOSISTEMA INTESTINALE ED I PROBIOTICI

Prevenzione
e stili di vita

ENZO UBALDI

Responsabile Area Gastroenterologica SIMG

PRESENTAZIONE

La richiesta di salute da parte della popolazione sana ha subito un forte incremento negli ultimi anni sia in termini quantitativi che qualitativi.

Pazienti sempre più informati ed attenti ai temi della salute e della prevenzione si rivolgono ai propri medici curanti per informazioni ed aspetti decisionali. Ne deriva la necessità di acquisire nuove competenze da parte dei Medici di Medicina Generale che rivestono un ruolo chiave nella applicazione e divulgazione di adeguate strategie di prevenzione.

L'attività di prevenzione e di gestione delle cronicità, caratteristica della Medicina Generale, ha grosse ricadute in termini di salute della popolazione.

Uno degli aspetti di rilievo nell'ambito della prevenzione è quello dell'alimentazione. Quotidianamente il Medico di Medicina Generale si trova a dover rispondere alle domande di pazienti sempre più attenti alla propria salute e a dispensare consigli alimentari.

Nell'ambito dell'alimentazione, un argomento di attualità è sicuramente quello dei "probiotici". Questo termine, coniato molti anni fa ma sulla cui definizione solo di recente si è raggiunto un consenso internazionale, va a sostituire il vecchio termine di "fermenti lattici" con il quale si è formata gran parte dell'attuale classe medica. I fermenti lattici per lungo tempo hanno indicato i batteri responsabili della fermentazione lattica e corrispondevano al termine anglosassone *Lactic Acid Bacteria*, che comprende tutti i batteri che producono acido lattico a partire da vari substrati (es. lattobacilli, bifidobatteri, streptococchi, lattococchi). Già un secolo fa, gli effetti benefici dei batteri lattici sono stati ipotizzati dal premio Nobel Elia Metchnikoff nel suo libro dal titolo *The prolongation of life* (1907). Metchnikoff, partendo dall'osservazione della longevità delle popolazioni balcaniche che consumavano grandi quantità di yogurt, ipotizzava un effetto benefico protettivo della flora batterica nell'uomo, così come la fermentazione lattica arrestava i fenomeni putrefattivi delle matrici alimentari (es. latte, carne, vegetali). Questa felice intuizione ha trovato solo successivamente la validazione scientifica e il numero ridotto di studi clinici controllati ha contribuito al perdurare di un certo scetticismo nella classe medica riguardo l'efficacia clinica dei probiotici, considerati dai più ad effetto placebo. Nell'ultimo decennio gli studi di biologia molecolare hanno permesso una migliore caratterizzazione delle specie batteriche e della loro funzione; studi clinici di fase 2 e 3 hanno dimostrato l'efficacia in diverse condizioni cliniche di ceppi con le caratteristiche richieste per essere definiti probiotici.

Risulta sempre più evidente che l'azione dei probiotici non va vista solo in termini clinici ma va valutata anche dal punto di vista degli effetti benefici sulla salute delle persone; il termine probiotico del resto deriva dal greco *pro bios* e significa "favorevole alla vita". Oggigiorno un numero crescente di preparati farmaceutici e di alimenti funzionali sono arricchiti di probiotici e per i pazienti risulta sempre più importante ricevere le informazioni necessarie per sapersi orientare nella scelta. Per questi motivi abbiamo deciso di pubblicare, a partire da questo numero, alcuni articoli volti alla formazione dei Medici di Medicina Generale su queste tematiche. Tale iniziativa, organizzata in collaborazione con Yakult, azienda specializzata nella produzione di probiotici, è finalizzata a fornire gli strumenti scientifici adeguati per rispondere alle esigenze dei "nuovi pazienti", in termini di salute e di prevenzione.

Claudio Cricelli
Presidente SIMG

L'ECOSISTEMA INTESTINALE

Un termine introdotto di recente in campo medico è quello di ecosistema intestinale. Con esso si intende l'insieme delle funzioni e delle interazioni tra la barriera mucosale, il sistema immunitario locale e la microflora intestinale.

La mole crescente di ricerche e di lavori clinici effettuati negli ultimi decenni hanno ampliato le conoscenze sulle funzioni dell'intestino allargando l'attenzione, in particolare, alla microflora intestinale, le cui dimensioni ed attività ne fanno un vero e proprio organo metabolicamente attivo molto importante per la salute del nostro organismo.

LA MICROFLORA INTESTINALE

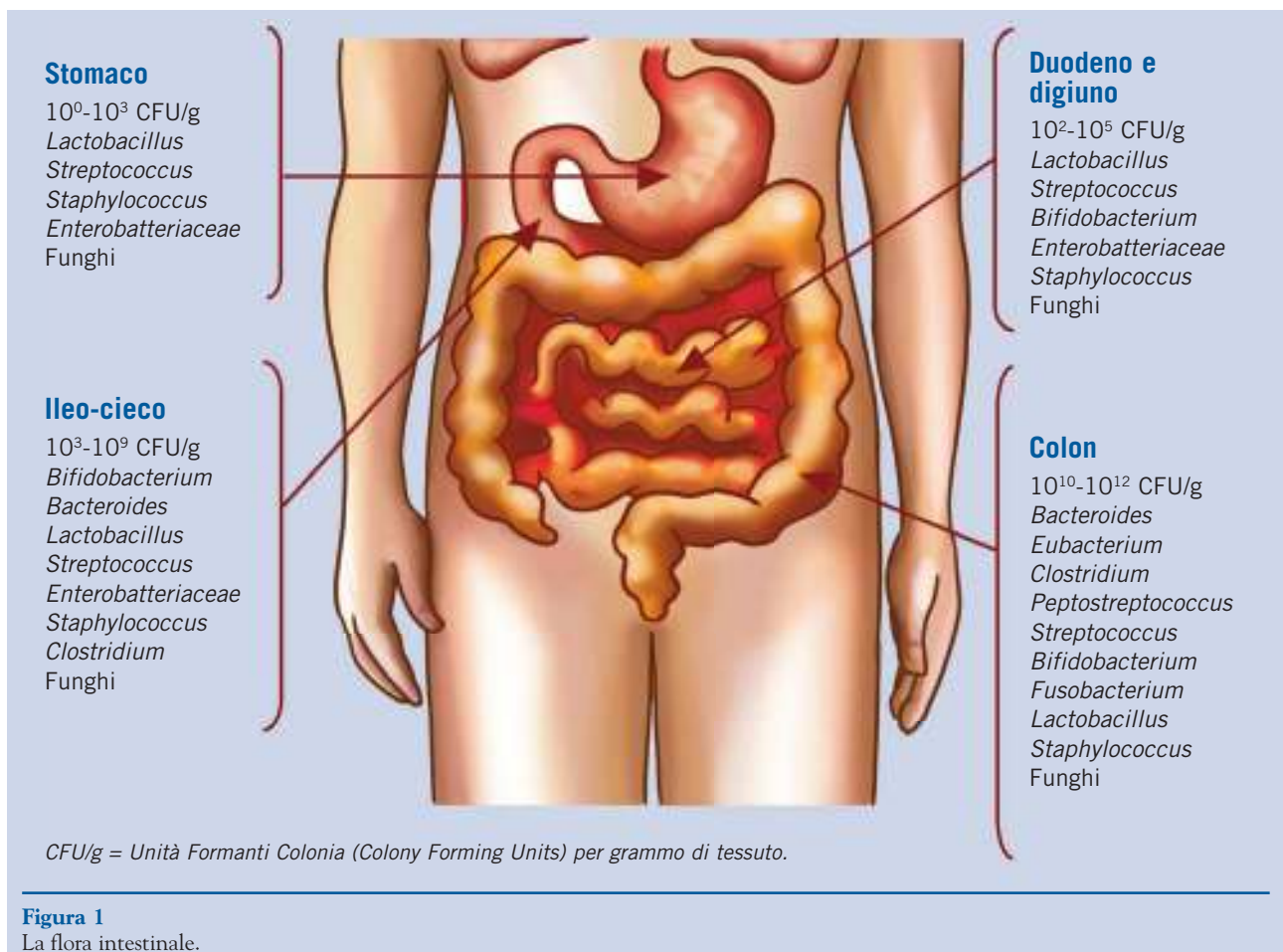
Per comprendere l'importanza che la flora batterica può avere nell'omeostasi del nostro organismo è di interesse conoscere l'entità e la complessità della sua composizione, oltre alle numerose attività ed interazioni da essa svolte.

Nel nostro intestino sono stati ad oggi identificati fino a 500 specie di batteri diversi con un contenuto luminale complessivo di cellule microbiche circa dieci volte superiore al numero di cellule somatiche. In un grammo di feci si possono isolare 100-200 miliardi di batteri la

cui massa costituisce fisiologicamente circa il 60% del peso delle feci ¹.

La concentrazione della flora batterica varia lungo il tubo digerente aumentando in modo esponenziale in senso oro-fecale. Nello stomaco e nel primo tratto del tenue si ha una bassa concentrazione di batteri (10^1 - 10^4 per grammo di contenuto) dovuta essenzialmente alla presenza di acido, bile e succo pancreatico non favorevole al loro sviluppo ed all'attività motoria propulsiva che impedisce una colonizzazione stabile spingendo il contenuto del lume verso l'ileo. La concentrazione batterica aumenta via via lungo l'intestino per arrivare a 10^{11} - 10^{12} microrganismi/g nel colon (Fig. 1).

La colonizzazione del lume intestinale avviene al momento della nascita e il pattern iniziale di batteri è condizionato dal tipo di parto, di alimentazione e da condizioni socioambientali. A poche ore dalla nascita iniziano a svilupparsi batteri aerobi (coliformi, streptococchi, lattobacilli, enterococchi) mentre a 10-11 giorni dalla nascita compaiono i *Bacteroides*. Questi ultimi sono i costituenti principali della flora batterica definitiva che si delinea già a 3-4 settimane di vita e che in seguito non si modifica in modo rilevante in condizioni normali. Quindi la colonizzazione iniziale è fondamentale nel determinare la composizione definitiva della microflora intestinale dell'adulto che varia da individuo a individuo e rimane costante nel tempo pur



se la concentrazione delle varie specie può temporaneamente variare in diverse condizioni patologiche a cui si può andare incontro. La flora definitiva è costituita principalmente da microrganismi anaerobi (es. appartenenti ai generi *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*) che sono 100-1000 volte più numerosi degli aerobi (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Proteus*, ecc.).

LE FUNZIONI DELLA MICROFLORA INTESTINALE

Numerosi studi, eseguiti essenzialmente su animali a contenuto intestinale sterile (*germ-free*), hanno dimostrato le molteplici attività svolte dalla flora batterica intestinale, che sono raggruppate in funzioni metaboliche, trofiche e protettive.

La **funzione metabolica** più rilevante è costituita dalla digestione (fermentazione) dei carboidrati non digeribili dall'uomo (cellulosa, emicellulosa, pectine, gomme, amido non digeribile) ad opera degli enzimi batterici con la conseguente produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) e gas (H_2 , CO_2 , metano, idrogeno solforato). Gli SCFA sono fonte di energia per i batteri, per i colonociti e, una volta assorbiti, per le cellule somatiche; intervengono poi nel metabolismo degli zuccheri migliorando la sensibilità all'insulina, acidificano l'ambiente intestinale impedendo la proliferazione di germi patogeni, aumentano il flusso ematico e la motilità intestinale e favoriscono il riassorbimento di acqua e di ioni.

La digestione di peptidi e proteine (putrefazione), costituiti da elastina, collagene alimentare, enzimi pancreatici, mucina, cellule epiteliali sfaldate e batteri lisati porta anch'essa alla produzione di SCFA ma anche di sostanze potenzialmente tossiche, quali ammoniaca, amine, fenoli, tioli, indoli e gas.

La fermentazione avviene essenzialmente nel cieco e nel colon ascendente dove l'ambiente è più acido in quanto prevale la flora saccarolitica a rapida crescita. La putrefazione invece è prevalente nel colon distale dove la flora è più statica e il pH è più vicino alla neutralità.

Un'altra attività metabolica dei batteri intestinali è la produzione di vitamine (acido pantotenico, biotina, piridossina, riboflavina) di cui però non è noto il reale utilizzo da parte del nostro organismo.

La **funzione trofica** della microflora intestinale si esplica attraverso la proliferazione e la differenziazione delle cellule epiteliali (ad opera dei SCFA) ed attraverso la maturazione e la stimolazione del sistema immunitario intestinale (*gut associated lymphoid tissue*, GALT – circa il 25% della mucosa intestinale). Molti studi hanno evidenziato la complessa interazione tra la flora batterica ed il GALT che è di fondamentale importanza, già nelle fasi precoci della vita, per lo sviluppo dei nostri sistemi immunoregolatori.

La **funzione protettiva** si esplica principalmente attraverso un effetto fisico di barriera che impedisce l'adesio-

ne e la penetrazione tissutale di germi patogeni e di sostanze nocive. I meccanismi di protezione possono comprendere il legame competitivo con recettori delle cellule epiteliali intestinali e la competizione nell'utilizzo di substrati (*space and food*), la produzione di sostanze antimicrobiche (batteriocine, ammonio, H_2O_2), l'abbassamento del pH luminale attraverso la produzione di SCFA.

La funzione protettiva si esplica anche attraverso l'immunomodulazione con aumento della risposta anticorpale specifica e la regolazione della produzione di citochine pro- e anti-infiammatorie. L'immuno-sorveglianza controlla le infezioni e l'immuno-tolleranza impedisce lo sviluppo di allergie ².

LE ALTERAZIONI DELL'ECOSISTEMA INTESTINALE

Il mantenimento dell'ecosistema intestinale è basato sulla integrità e sulla collaborazione stabile tra la microflora, il sistema immunitario e la barriera costituita dalla mucosa intestinale. Qualsiasi evento che intervenga ad alterare ognuna di queste componenti crea uno squilibrio con il conseguente instaurarsi di patologie locali e/o sistemiche.

Di fondamentale importanza è l'equilibrio tra le diverse specie della flora batterica in cui sono presenti batteri ad azione nociva (*Pseudomonas aeruginosa*, i batteri appartenenti ai generi *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*, *Veillonella*), batteri ad azione protettiva che diventano nocivi in particolari condizioni (*Escherichia coli*, enterococchi, streptococchi, batteroidi) e batteri ad azione protettiva (appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*) ³. I ceppi patogeni sono caratterizzati dalla capacità di produrre tossine, possono essere invasivi e produrre sostanze ad azione cancerogena; in condizioni di salute la loro crescita e le loro attività metaboliche vengono inibite dalla flora protettiva.

Nella Tabella I sono riportate alcune condizioni capaci di alterare la composizione della microflora intestinale ⁴. Molte di queste condizioni possono anche determinare un'eccessiva crescita batterica nei primi tratti del piccolo intestino (duodeno e digiuno) con un quadro clinico che è attualmente definito con l'acronimo SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*). Sono note le alterazioni della flora batterica intestinale anche in corso di terapia antibiotica, con l'avanzare dell'età e con modificazioni dell'alimentazione.

In letteratura sono riportate sempre più evidenze che indicano l'esistenza di una relazione tra alimentazione e incidenza di alcune tipologie di cancro, in particolare al colon. Una dieta ricca di grassi e di carne rossa sembra associata ad un alto rischio di cancro colon-rettile e questo effetto carcinogenico potrebbe essere mediato dalla modificazione della microflora intestinale con la conseguente selezione di germi produttori di sostanze carcinogene (cocarcinogeni o procarcinogeni). È noto che alcuni batteri possono indurre delle altera-

Tabella I
Principali cause di alterazione
della flora batterica intestinale ^{4 6}.

| ALTERAZIONI ANATOMICHE |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia gastrica • Diverticoli • Stenosi e ostruzioni |
| ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi sistemica progressiva • Neuropatia diabetica • Pseudo-ostruzione intestinale • Accelerato svuotamento gastrico • Incontinenza valvola ileo-cecale |
| ALTERAZIONI POST-CHIRURGICHE |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ansa cieca • Resezioni gastriche e intestinali • Resezioni valvola ileo-cecale • By-pass digiuno-ileale |
| ALTRE CONDIZIONI |
| <ul style="list-style-type: none"> • Malnutrizione • Immunodeficienza • Età avanzata • Prolungate terapie con antisecretori (anti-H₂ o IPP) • Terapie antibiotiche • Stress |

zioni al DNA dei colonociti producendo molecole come amine eterocicliche che invece possono essere rimosse da altri batteri ⁵. Alcuni studi condotti su animali modello hanno osservato come i batteri appartenenti ai generi *Bacteroides* e *Clostridium* possono contribuire ad aumentare l'incidenza e la crescita dei tumori del colon, mentre lattobacilli e bifidobatteri, al contrario, sembrano prevenire la tumorigenesi ⁶.

Lesioni della barriera intestinale possono permettere il passaggio attraverso la mucosa di batteri contenuti nel lume (generalmente batteri aerobi gram-negativi come *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*), fenomeno che è definito come translocazione. Dopo aver attraversato la mucosa, i batteri vitali possono raggiungere i linfonodi mesenterici, la milza ed il fegato attraverso i vasi linfatici e quindi disseminarsi nell'organismo provocando sepsi. In soggetti sani si ritiene che la positività della coltura di linfonodi mesenterici non superi il 5%, mentre sale al 15-40% in malattie come l'insufficienza multiorgano, la pancreatite acuta grave, la cirrosi epatica avanzata, l'ostruzione intestinale, le malattie infiammatorie croniche intestinali ⁷.

Il fenomeno della traslocazione è stato dimostrato in soggetti sottoposti a laparotomia, nella sepsi post-operatoria, nella peritonite batterica spontanea di pazienti con cirrosi epatica.

Le lesioni della parete intestinale sono una caratteristica frequente delle malattie infiammatorie intestinali (quali colite ulcerosa, morbo di Crohn), la cui eziologia ad oggi non è ancora nota. Anche se l'origine infettiva di queste malattie resta per ora una delle ipotesi, numerosi studi hanno dimostrato che la flora intestinale contribuisce allo sviluppo e al mantenimento dell'infiammazione; per questo gli studi attuali sono orientati a valutare l'effetto dei probiotici nel trattamento di queste malattie ⁸.

I PROBIOTICI: COSA SONO E QUALI I LORO BENEFICI

I probiotici sono definiti come "microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore" (vedi *I probiotici: definizione e aspetti regolatori*, pag. 30).

Sembra opportuno ricordare in questa sede un termine molto simile, i "prebiotici", che indica i componenti alimentari non assorbibili che stimolano la crescita di uno o più batteri protettivi della flora intestinale e, in questo modo, apportano un effetto positivo alla salute umana. Per "simbiotico" invece si intende la somministrazione combinata di specifici prebiotici con probiotici per determinare effetti benefici attraverso un'azione sinergica dei due componenti ⁹.

L'autorizzazione all'utilizzo dei probiotici è oggi basata sul rispetto di criteri definiti dalle linee guida internazionali ¹⁰ quali identificazione, sicurezza, efficacia (vedi box pag. 30).

È importante considerare che le proprietà probiotiche sono caratteristiche del singolo ceppo studiato e non possono essere estese ad altri individui batterici, anche se appartenenti alla stessa specie.

Per quanto riguarda gli altri criteri richiesti, i test *in vitro* e *in vivo* sono necessari per determinare la sicurezza e le caratteristiche funzionali richieste ad un probiotico: resistenza all'acidità gastrica ed alla bile, adesione al muco e/o alle cellule intestinali, attività antimicrobica contro ceppi patogeni, riduzione dell'adesione dei patogeni, attività idrolasica dei sali biliari, resistenza agli spermicidi (per i probiotici utilizzati a livello vaginale).

L'attestazione della sicurezza dei probiotici è necessaria per evitare l'insorgenza di eventuali infezioni sistemiche, attività metaboliche nocive, eccessiva stimolazione immunitaria, trasferimento di geni. I generi batterici più utilizzati e studiati (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) sono di provata sicurezza in quanto sono comuni commensali della nostra microflora e da lungo tempo sono utilizzati per la fermentazione di molti alimenti. Ad oggi sono rarissimi i casi riportati in cui si può ipotizzare che il probiotico, addizionato alla dieta, abbia dato luogo ad infezioni intestinali, e sono tutti descritti in soggetti defedati e sottoposti ad ampie terapie antibiotiche.

I probiotici: definizione e aspetti regolatori

Per batteri "probiotici", si intendono quei batteri capaci di svolgere, una volta arrivati nell'intestino, azioni di regolazione dei vari processi che si svolgono in questo organo (digestione, difesa immunitaria, difesa batteriologica ecc.) e, più in generale, un'azione di tutela del benessere. La parola è stata coniata circa 50 anni fa e ha avuto diverse modificazioni nel corso degli anni, ma in questo contesto sembra opportuno riferirsi a quella adottata nel dicembre 2005 dal Ministero della Salute: i probiotici sono "microorganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore" (<http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/>). Questa definizione ricalca quella fornita da un documento FAO/WHO pubblicato nel 2001 (*Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*, <http://www.fao.org>) e ha quindi rispondenza anche a livello internazionale.

Nelle linee guida che definiscono cosa siano i probiotici adottate dagli enti internazionali e dal nostro Ministero della Salute si prendono in considerazione la *corretta identificazione del ceppo batterico, la dose effettiva, la sicurezza e la valutazione dell'efficacia*.

L'*identificazione*: i batteri sono tanti e sono diversi fra loro; anche quelli appartenenti ad una stessa "famiglia batterica". La specie batterica è identificata dall'uso del latino e dalla doppia denominazione genere + specie. Ad esempio nel binomio *Lactobacillus casei*, il primo termine indica il genere batterico, mentre il secondo epiteto specifica qual è la specie di appartenenza. Potremmo paragonare la specie batterica alla famiglia e il genere al *clan*, cioè ad un insieme di famiglie. È importante sottolineare che la capacità di essere *probiotico* è una proprietà del ceppo, cioè del singolo individuo batterico; più ceppi formano la specie, più specie formano il genere. Ma all'interno di una specie, non tutti i ceppi sono probiotici. Per questo è cruciale sia negli studi scientifici, sia nei prodotti commerciali, che sia indicato il ceppo probiotico a cui si fa riferimento e non solamente la specie di appartenenza (ad esempio *Lactobacillus casei* Shirota, o *Bifidobacterium lactis* Bb12).

La *dose effettiva*, cioè la quantità di cellule batteriche vive e vitali da somministrare ad un individuo, affinché possano esprimersi le proprietà probiotiche, è sicuramente un dato essenziale da stabilire.

La *sicurezza* deve essere comprovata *in vitro* e *in vivo* su animali. La maggior parte dei probiotici attualmente noti sono organismi inclusi nella lista GRAS (*Generally Recognized As Safe*) e pertanto il loro utilizzo è considerato sicuro.

L'*efficacia* di un ceppo probiotico è valutata con prove *in vivo*, durante le quali dei volontari consumano il prodotto sotto controllo medico e si sottopongono poi a test specifici (ad esempio il profilo delle loro cellule immunitarie). Una caratteristica tipica dei batteri probiotici è la loro capacità di arrivare vivi e attivi nel colon in quantità elevate. Per i probiotici contenuti negli alimenti questo implica necessariamente che essi devono superare la barriera gastrica e tollerare la presenza di acidi biliari in modo tale da arrivare vivi nell'intestino in quantità molto superiori a quelle riscontrate per i batteri normalmente usati nella produzione dello yogurt.

Studi indipendenti sono necessari per provare la sicurezza del ceppo probiotico (studi *in vitro* e/o in animali; studi sull'uomo di fase 1). L'efficacia e gli specifici benefici di ogni ceppo devono essere comprovati anche *in vivo*, prima su animali e poi con trial clinici sull'uomo (fase 2), preferibilmente randomizzati in doppio cieco verso placebo – DBPC – (ripetuti da centri indipendenti). Infine, studi di fase 3 che mettono a confronto i probiotici con i trattamenti standard e che mirano a dimostrare il grado di *effectiveness*¹⁰.

Un esempio pratico: il ceppo probiotico *Lactobacillus casei* Shirota

Un batterio per essere considerato probiotico deve quindi poter disporre di studi scientifici che ne dimostrino la vitalità nell'intestino umano e la capacità di svolgere un'attività positiva nei confronti del consumatore. Il ceppo *Lactobacillus casei* Shirota (LcS, Fig. 2) è stato oggetto di ricerche scientifiche per dimostrare le sue proprietà probiotiche e la sicurezza del suo utilizzo per più di 70 anni.



Figura 2
Lactobacillus casei Shirota (concessione di Yakult Honsha).

(segue)

Superamento della barriera gastrica e sopravvivenza nell'intestino

In vitro è stato osservato che questo ceppo *LcS* è in grado di tollerare i fluidi gastrici e la presenza di sodio deossicolato molto più di altri ceppi utilizzati per la produzione di yogurt ¹¹. Uno studio recente riporta la presenza del ceppo *LcS* nelle feci di volontari sani, dopo tre settimane di assunzione giornaliera di latte fermentato contenente 6,5 miliardi di questo batterio ¹². Questo risultato dimostra come questo ceppo può tollerare il passaggio attraverso lo stomaco e giungere vivo e attivo nell'intestino, prerequisito fondamentale per definire un ceppo batterico probiotico.

È stato osservato che *LcS* non aderisce in modo permanente alle pareti intestinali e pertanto, dopo 2-3 settimane dall'ultima assunzione, esso non è più isolato dalle feci ¹³. Questo suggerisce la necessità di continuare a ripristinare quotidianamente il probiotico al fine di mantenerlo in quantità sufficientemente elevate all'interno dell'intestino.

Efficacia

Numerosi studi scientifici, *in vitro*, su animali ma anche studi clinici, attestano la capacità di questo ceppo di apportare molteplici benefici all'organismo, dalla modulazione della microflora intestinale, alla funzionalità dell'intestino e alla stimolazione di alcune attività del sistema immunitario (es. attività delle cellule *Natural Killer*) ¹³⁻¹⁸.

Già negli '60 gli studi che ne dimostravano la vitalità nell'intestino e gli effetti benefici erano molteplici e sono stati pubblicati in un libro (*Lactobacillus casei strain Shirota - Intestinal Flora and Human Health - Edited by Yakult Central Institute for Microbiological Research 1999*).

Lorenzo Morelli

Ordinario di Biotecnologie della fermentazione, Facoltà di Agraria, Università Cattolica S. Cuore di Piacenza

I dati ottenuti con gli studi *in vitro* debbono essere seguiti dalla valutazione di efficacia e di utilità *in vivo*. Sempre *in vivo*, su volontari sani, può essere determinata la dose effettiva, cioè la quantità di cellule batteriche vive e vitali da somministrare ad un individuo affinché possano esprimersi le proprietà probiotiche.

I lavori pubblicati negli ultimi 5 anni evidenziano una

serie di effetti benefici forniti dai probiotici sull'organismo umano (Tab. II).

I benefici apportati dai probiotici sono molteplici e vanno dalla modulazione della microflora intestinale (stimolazione dei batteri benefici e inibizione dei patogeni) al supporto della funzionalità intestinale, fino alla stimolazione del sistema immunitario. Questo ampio spettro di benefici effetti contribuisce a mantenere efficiente l'ecosistema intestinale. In questo modo i probiotici rappresentano uno strumento utile per ostacolare la formazione di disordini e/o vere e proprie patologie legate a questo organo.

Tabella II
Meccanismi tramite i quali i probiotici esercitano effetti benefici nell'uomo ¹⁹.

INIBIZIONE DELLA CRESCITA DI BATTERI PATOGENI:

- riduzione del pH luminale
- produzione di batteriocine
- resistenza alla colonizzazione
- blocco dell'adesione epiteliale

INCREMENTO DELL'EFFETTO PROTETTIVO DI BARRIERA:

- produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA)
- aumento della produzione di muco
- stimolo della produzione di zoludina (componente delle *tight junctions*)
- regolazione della permeabilità mucosa
- competizione con i siti di adesione dei patogeni e con i recettori delle tossine

MODIFICAZIONE DELL'IMMUNOREGOLAZIONE:

- incremento di IL-10 e TGF- β e decremento del TNF
- incremento della secrezione di IgA

I PROBIOTICI NEI PRODOTTI ALIMENTARI

I ceppi probiotici presenti oggi sul mercato italiano, sotto forma di alimenti e con buona dimostrazione di efficacia, appartengono essenzialmente a due soli generi batterici (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) e a circa una decina di specie.

Ogni ceppo probiotico dovrebbe avere un suo dossier scientifico che supporta i suoi peculiari benefici, in modo da permettere una migliore conoscenza di questi prodotti e dei loro benefici. Tuttavia, anche un consumatore attento, in genere, fa fatica ad orientarsi. L'importanza di una corretta informazione su questo tipo di alimenti è chiaramente indicata nelle linee guida compilate da FAO e WHO. Qui si trovano una serie di raccomandazioni per i produttori di alimenti probiotici riguardo i dati che dovrebbero essere riportati nelle etichette dei prodotti in vendita: l'indicazione del genere, della specie e del ceppo contenuto, il numero minimo di cellule vitali alla data di

scadenza, la dose effettiva di probiotico, le indicazioni derivanti da evidenze scientifiche, i metodi di conservazione appropriata, le informazioni sul produttore ¹⁰.

Bibliografia

- ¹ Guarner F, Malagelada JR. *Gut flora in health and disease*. Lancet 2003;360:512-9.
- ² MacDonald TT, Monteleone G. *Immunity, inflammation and allergy in the gut*. Science 2005;307:190-28.
- ³ Gibson GR, Roberfroid MB. *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics*. J Nutr 1995;125:1401-12.
- ⁴ Gasbarrini A. *Oltre la malattia diverticolare: SIBO (small intestinal bacterial overgrowth)*. Congress Reports XI Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, 14 marzo 2005.
- ⁵ Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. *Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer*. Am J Clin Nutr 2001;73 (Suppl 2):S451-45.
- ⁶ Capurso G, Marignani M, Delle Fave GD. *Probiotics and the incidence of colorectal cancer: when evidence is not evident*. Dig Liv Dis 2006;38:S277-82.
- ⁷ O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. *Microbiology of bacterial translocation in humans*. Gut 1998;42:29-35.
- ⁸ Böhm SK, Kruis W. *Probiotics: do they help to control intestinal inflammation?* Ann N Y Acad Sci 2006;1072:339-50.
- ⁹ Harish K, Varghese T. *Probiotics in humans – evidence based review*. Calicut Med J 2006;4:e3.
- ¹⁰ Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada, 30 aprile - 1 maggio, 2002.
- ¹¹ Kobayashi Y, Toyama K, Terashima T. *Studies on biological characteristics of Lactobacillus. II. Tolerance of the multiple antibiotic resistant strain, L. casei PSR3002, to artificial digestive fluids*. Jpn J Microbiol 1974;29:691-7.
- ¹² Tuohy K M, Pinart-Gilberga M, Jones M, Hoyles L, McCartney A L, Gibson G R. *Survivability of a probiotic Lactobacillus casei in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora*. J Appl Microbiol 2007;102:1026-32.
- ¹³ Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. *The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans*. Eur J Clin Nutr 1998;52:899-907.
- ¹⁴ Hori T, Kiyoshima J, Yasui H. *Effect of an oral administration of Lactobacillus casei strain Shirota on the natural killer activity of blood mononuclear cells in aged mice*. Biosci Biotechnol Biochem 2003;67:420-2.
- ¹⁵ Morimoto K, Takeshita T, Nanno M, Tokudome S, Nakayama K. *Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing Lactobacillus casei in habitual smokers*. Prev Med 2005;40:589-94.
- ¹⁶ Nagao F, Nakayama M, Muto T, Okumura K. *Effects of a fermented milk drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on the immune system in healthy subjects*. Biosci Biotechnol Biochem 2000;64:2706-08.
- ¹⁷ Takeda K, Okumura K. *Effects of a fermented milk drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on the human NK-Cell Activity*. J Nutr 2007;137:791S-3.
- ¹⁸ Yuki N, Watanabe K, Mike A, Tagami Y, Tanakara R, Ohwaki M, Morotomi M. *Survival of a probiotic, Lactobacillus casei strain Shirota, in the gastrointestinal tract: selective isolation from faeces and identification using antibodies*. Int J Food Microbiol 1999;48:51-7.
- ¹⁹ Moretti A, Papi C, Koch M, Capurso L. *Impiego dei probiotici in gastroenterologia: quali evidenze?* Argomenti di Gastroenterologia Clinica 2006;19:31-9.

