



Dossier scientifico su probiotici e prebiotici

*a cura di Franca Marangoni e Andrea Poli,
Nutrition Foundation of Italy*

Milano, Luglio 2010



Dossier scientifico su probiotici e prebiotici

*a cura Franca Marangoni e Andrea Poli
Nutrition Foundation of Italy*

Indice

Premessa

*a cura di Anna Paonessa, responsabile area Integratori Alimentari di
AIIPA (Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari)*

1 I probiotici

1.1 Introduzione

1.2 Cenni storici

1.3 Caratterizzazione e dimostrazione di efficacia dei ceppi

1.4 Effetti sul sistema gastrointestinale

1.5 Sistema immunitario e malattie allergiche

1.6 Alimenti arricchiti e integratori

2 I prebiotici

3 Conclusioni

4 Bibliografia

PREMESSA

Abbiamo il piacere di presentare questo Dossier scientifico in tema di probiotici e prebiotici realizzato da Nutrition Foundation of Italy, che ha l'obiettivo di presentare una panoramica aggiornata e rigorosa degli studi più importanti su questo innovativo settore dell'integrazione alimentare.

Come AIIPA siamo da sempre impegnati a rispondere agli accresciuti bisogni di informazione da parte di consumatori e media, attraverso la realizzazione di numerosi strumenti informativi realizzati grazie al contributo e all'esperienza dei più qualificati esperti: nell'ultimo triennio abbiamo realizzato due Libri Bianchi sul comparto degli Integratori Alimentari, il sito informativo www.integratoriebenessere.it, diverse ricerche sociologiche e una continua attività di informazione/educazione al consumatore. Ci auguriamo che tali sforzi abbiano generato una migliore comprensione dell'universo degli integratori alimentari.

A Nutrition Foundation of Italy va il nostro più caloroso ringraziamento per l'impegno profuso e la preziosa collaborazione che hanno reso possibile questo progetto.



Anna Paonessa
Responsabile Area Integratori AIIPA

1. I PROBIOTICI

1.1 *Introduzione*

L'interesse nei confronti dei probiotici è in crescita: e non solamente da parte del mondo scientifico, ma anche da parte del pubblico dei consumatori. Un atteggiamento che trova probabilmente giustificazione, oltre che nell'ampia disponibilità di prodotti con queste caratteristiche e nei consistenti investimenti pubblicitari delle aziende più attive sul mercato, anche nel grande numero di studi scientifici pubblicati negli ultimi anni sull'argomento, che a sua volta testimonia una crescente attività di ricerca nel settore. La complessità scientifica dell'argomento stesso, e delle sue numerosissime sfaccettature, è emersa in particolare negli ultimi mesi, in seguito alla pubblicazione dei pareri dell'EFSA sulla valutazione di claims sulla salute relativi a diversi probiotici ai sensi dell'art.13 del Regolamento CE 1924/2006.

Nella maggior parte dei casi EFSA ha eccepito su aspetti di natura metodologica (e specialmente sulla caratterizzazione dei ceppi proposti), ma per alcuni probiotici il gruppo di lavoro EFSA (il cosiddetto NDA panel - Nutrition, Dietetics and Allergies) ha rilevato che le pubblicazioni citate nella domanda e i dati in esse descritti erano insufficienti o inadeguati a dimostrare la relazione tra il consumo del prodotto e i benefici per la salute. Obiettivo di questa breve messa a punto è di valutare criticamente, in questo contesto, le evidenze scientifiche che supportano effetti favorevoli sulla salute di ceppi probiotici.

1.2 *Cenni storici*

Il termine "probiotico", letteralmente "per la vita", viene utilizzato per definire i batteri ai quali sono associati benefici per la salute dell'uomo e degli animali fin dagli inizi del secolo scorso, quando il premio Nobel Eli Metchnikoff osservò che i batteri assunti con gli alimenti possono modificare la flora batterica intestinale, sostituendo microrganismi dannosi per l'organismo con altri utili. Successivamente l'osservazione, nelle feci di soggetti sani, di particolari batteri, assenti in quelle di soggetti con diarrea, ha suggerito che la somministrazione di batteri "buoni" potesse ripristinare una fisiologica microflora intestinale (Douglas et al., 2008).

Solo intorno al 1960, tuttavia, si è cominciato a parlare di probiotici, che nel 2001 sono stati definiti dalla FAO 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" (FAO/WHO, 2001). La stessa definizione è stata ripresa più recentemente da un documento pubblicato dal Ministero della Salute (2005).

Per essere definiti tali, i probiotici assunti per bocca devono infatti superare l'ambiente acido dello stomaco e sopravvivere fino all'intestino, dove possono modificare la microflora batterica (microbiota), un complesso ecosistema composto da circa 300-500 specie batteriche che, in condizioni di salute, si mantiene più o meno costante, ma che può cambiare con l'età, l'alimentazione e soprattutto con l'uso di antibiotici (Quigley, 2010).

Dalla composizione fisiologica del microbiota dipendono diverse funzioni dell'organismo che ospita il microbiota stesso: in particolare il rapporto con il sistema immunitario dell'ospite è fondamentale per la protezione dalla colonizzazione – ovvero la diffusione - delle specie patogene (quelle cioè che possono causare una malattia) (FAO/WHO, 2001; Corthésy et al., 2006).

1.3 Caratterizzazione e dimostrazione di efficacia dei ceppi

Come precedentemente accennato, un ceppo probiotico – così viene definito un tipo omogeneo di batteri - deve innanzitutto essere caratterizzato, e quindi ben definito. Ogni specie di batteri infatti (es. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, ecc.) comprende ceppi diversi (es. *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus johnsonii* LA1, *Lactobacillus rhamnosus* GG, ecc) con benefici diversi che solo la caratterizzazione consente di attribuire correttamente al probiotico che ne è responsabile. Infatti un effetto fisiologico descritto per un particolare ceppo può non essere ottenibile impiegando un altro ceppo della stessa specie: ad esempio il *Lactobacillus bulgaricus* non è un probiotico, mentre lo sono il *Lactobacillus* GG e il *Lactobacillus johnsonii*.

La corretta caratterizzazione non è però sufficiente per attribuire una particolare proprietà ad un probiotico. E' necessario infatti che il beneficio o i benefici per la salute vengano confermati da evidenze scientifiche ottenute mediante studi clinici di buona qualità, condotti cioè su un numero adeguato di soggetti, controllati (nei quali il prodotto allo studio è generalmente confrontato con un placebo – un prodotto simile, ma privo di probiotico), randomizzati (con l'assegnazione casuale ai soggetti del trattamento con probiotico o con placebo) e secondo un protocollo "in cieco" (senza cioè che i pazienti sappiano quale dei due prodotti – probiotico o placebo – stanno assumendo). La storia relativamente recente della ricerca clinica in tema di probiotici e salute fa sì che gli studi di questo tipo siano per il momento numericamente limitati. Alcune recenti revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi di dati forniscono comunque informazioni precise sulle indicazioni d'uso dei probiotici maggiormente supportate da evidenze scientifiche.

1.4 Effetti sul sistema gastrointestinale

I dati più solidi reperibili in letteratura riguardano sicuramente gli effetti dei probiotici sui disturbi del sistema gastrointestinale, come la stipsi e la diarrea.

In particolare nella stipsi infantile è stata dimostrata l'efficacia di *L. casei rhamnosus* Lcr35, analoga a quella di un tradizionale lassativo, nell'aumentare il numero di evacuazioni settimanali. Il *L. casei shirota* è efficace nel diradare la stipsi grave o modesta ed il *L. rhamnosus* GG (LGG), impiegato con un pane ricco di fibra, nell'aumentare la peristalsi (Chmielewska & Szajewska, 2010).

Lo stesso LGG è, con il *Saccharomyces boulardii*, il ceppo più studiato nella prevenzione della diarrea associata all'assunzione di antibiotici, un effetto indesiderato piuttosto comune che può essere pericoloso per la salute dei bambini quando è causato dal *Clostridium difficile* (Tung et al., 2009). I dati ad oggi disponibili sulla relazione tra probiotici e prevenzione di questo disturbo sono piuttosto promettenti, soprattutto per

quanto riguarda particolari miscele di ceppi diversi, nei bambini. Il numero limitato dei pazienti trattati tuttavia non permette di concludere un rapporto di causa - effetto tra l'uso di probiotici ed il rischio di diarrea associata alla terapia antibiotica.

Ancora il *Saccharomyces boulardii* è stato sperimentato per il controllo degli episodi di diarrea acuta dell'adulto, mentre per il LGG i benefici sono stati descritti soprattutto nei bambini dei Paesi occidentali, dove la diarrea stessa è causata prevalentemente dai rotavirus. In base a questa osservazione è stato suggerito che l'effetto positivo di questo tipo di trattamento dipenda dalla sua causa specifica, oltre che dalla tempestività dell'intervento (che è in genere tanto più efficace quanto più allo stadio iniziale della malattia) (Allen et al., 2004; Penner et al., 2004).

Più discordanti sono invece i risultati delle ricerche studi sulla cosiddetta "diarrea del viaggiatore": sebbene il *Saccharomyces boulardii* sembri il probiotico maggiormente efficace a tale proposito, i benefici dipenderebbero dalla destinazione del viaggio e quindi ancora una volta dalla causa della malattia nei diversi Paesi (McFarland, 2007; Weichselbaum, 2009).

Interessanti per l'impatto sulla popolazione generale sono i risultati degli studi che hanno valutato l'effetto dei probiotici sulla sindrome del colon irritabile, un disturbo che condiziona fortemente la qualità della vita, che riguarda una percentuale della popolazione generale variabile dal 3 al 25% e per il quale non esiste una vera e propria terapia. La sindrome del colon irritabile è caratterizzata da dolore addominale ricorrente e alterata funzionalità intestinale (stipsi e/o diarrea), spesso associati a sensazione di gonfiore e flatulenza, in assenza di anomalie strutturali dell'intestino. Benché le cause di questa patologia non siano completamente note, nella maggior parte dei casi viene descritta una crescita eccessiva del microbiota nell'intestino tenue, che potrebbe essere controllata dai probiotici.

I risultati della metanalisi di 20 studi, per un totale di 1.404 soggetti trattati, indicano che, tra tutti i ceppi testati, sia LGG che *Bifidobacterium infantis*, rispettivamente con 3 e 2 trials, sono i più efficaci nel controllo della sintomatologia, con una riduzione di più del 20% della probabilità di incorrere in dolori addominali. Il miglioramento clinico associato all'assunzione di probiotici rispetto al placebo è confermato da una metanalisi più recente: ma a causa della grande varietà dei tempi di trattamento adottati nei diversi studi non è ad oggi ancora possibile determinare con precisione la durata della supplementazione necessaria per ottenere la remissione dei sintomi (McFarland & Dublin, 2008; Brenner et al., 2009; Moayyedi et al., 2010).

Quindi, benché i risultati ad oggi disponibili a supporto dei benefici dei probiotici in pazienti con colon irritabile siano piuttosto promettenti, non vi sono evidenze sufficienti a favore di un unico ceppo. Alcuni autori hanno inoltre rilevato una notevole efficacia del placebo in questa situazione patologica (attribuendola alla soggettività della sintomatologia di questo disturbo): una considerazione che sottolinea l'esigenza di condurre studi adeguatamente controllati per ottenere risultati ben interpretabili.

Gli effetti positivi dei probiotici sono stati oggetto di studi anche per la cura delle malattie infiammatorie dell'intestino. In particolare, dati preliminari indicano che la probabilità della remissione della colite ulcerosa in pazienti che hanno assunto il ceppo probiotico

Escherichia coli Nissle (EcN) sarebbe analoga a quella con il farmaco di elezione, la mesalmina; la somministrazione combinata del probiotico con il farmaco potrebbe aumentare la probabilità di successo della terapia farmacologica standard nella malattia attiva (Penner et al., 2006; Weichselbaum, 2009).

L'uso dei probiotici sarebbe interessante anche per curare l'infezione da Helicobacter Pylori, tuttora diffusa nella nostra società, e soprattutto in quella percentuale di pazienti che resta positiva al batterio dopo la terapia farmacologica. Secondo una revisione sistematica della letteratura, l'assunzione di probiotici con prodotti a base di latte fermentato aumenterebbe del 5-15% circa la probabilità di eliminare questo tipo di infezione, che rappresenta un problema sanitario dilagante soprattutto nei Paesi in via di sviluppo (Sachdeva & Nagpal, 2009).

1.5 Sistema immunitario e malattie allergiche

Un altro sistema che potrebbe trarre benefici dalla somministrazione di probiotici è quello immunitario. La ricerca di base ha infatti evidenziato gli effetti dei probiotici su diversi "attori" del sistema immunitario, come i linfociti e le immunoglobuline.

Le possibili aree di impiego di questo effetto "immunomodulatore" dei probiotici sono molteplici, e dotate di qualche supporto sperimentale. Il trattamento con probiotici, per esempio, influenza non tanto l'incidenza degli episodi di raffreddore comune (cioè il loro numero o la loro frequenza), ma piuttosto la presenza e la gravità dei sintomi. In pratica sembra che il sistema immunitario sia più protetto dalle infezioni in coloro che assumono probiotici rispetto a coloro che assumono un placebo. Poiché non esiste ancora un trattamento farmacologico completamente efficace per i sintomi da raffreddamento, l'impiego dei probiotici in questa area della salute si prospetta come particolarmente interessante (Corthesy et al., 2006; Lomax & Calder, 2009).

I probiotici svolgerebbero un ruolo anche nella prevenzione delle malattie su base allergica. Si trovano infatti in letteratura evidenze che i probiotici stessi, se assunti sia dalle madri durante la gravidanza che dai figli nei primi mesi di vita, sarebbero in grado di prevenire l'eczema atopico in bambini con familiarità per questa malattia (Kalliomaki et al., 2010). Sono comunque necessari studi di dimensioni più ampie per identificare il ceppo maggiormente efficace in tal senso, nonché la dose ed il tempo di trattamento necessari per raggiungere l'effetto. Per quanto riguarda invece la rinite allergica nell'adulto, i pochi dati disponibili, relativi perlopiù alla popolazione giapponese, dovrebbero essere confermati da informazioni ottenute in altre popolazioni e con probiotici diversi (Vliagoftis et al., 2008).

1.6 Alimenti arricchiti e integratori

I prodotti a base di probiotici dominano il mercato degli alimenti arricchiti e funzionali, preparati cioè per apportare benefici all'organismo. Si tratta soprattutto di ceppi batterici integrati in cibi prevalentemente di derivazione casearia (es. yogurt, latte fermentato) e finalizzati al benessere intestinale.

L'ampio uso dei latticini in questo campo è giustificato da diversi elementi: in primo luogo dall'idea positiva per il benessere che il consumatore generalmente ha di questi prodotti, in secondo luogo dalle caratteristiche di composizione, di conservazione (4-8 °C con una durata relativamente breve) e di consumo (quotidiano) che li rendono ideali per garantire la stabilità e l'efficacia dei probiotici (FAO/WHO, 2001).

Infatti la sensibilità dei probiotici allo stress fisico e chimico, al calore e all'acidità ha reso difficile l'incorporazione in altri alimenti, anche se oggi il progresso delle tecnologie, ad esempio con i processi di incapsulazione, ha reso possibile l'aggiunta di probiotici ad altri prodotti come i succhi di frutta, che pure hanno una connotazione salutistica e possono essere assunti regolarmente (Saulnier et al., 2009).

In alternativa agli alimenti funzionali sono in commercio integratori di diverso tipo a base di probiotici, che possono essere assunti sotto forma di capsule, bustine, compresse o sospensioni. Questi supplementi sono caratterizzati da una conservazione più semplice (anche a temperatura ambiente) e più prolungata e da una maggiore facilità di assunzione alla dose utile per ottenere l'effetto benefico.

2. I PREBIOTICI

I probiotici non vanno confusi con i prebiotici, che non sono batteri, ma sostanze di origine alimentare, non digeribili dal nostro organismo che, somministrate in quantità adeguate, portano beneficio al consumatore grazie alla loro capacità di promuovere selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti contestualmente al prebiotico. Per essere definiti tali, i prebiotici devono infatti essere resistenti agli attacchi dell'acido cloridrico presente nello stomaco e dei processi enzimatici e idrolitici che hanno luogo nel duodeno, fungendo invece da substrato per processi di fermentazione da parte dei batteri intestinali e stimolando così selettivamente la crescita e/o l'attività di microorganismi a livello intestinale (Ministero della Salute, 2005).

Non tutti i cibi che forniscono fibre in grado di fermentare a livello del colon, e quindi di contribuire alla crescita dei batteri non patogeni, possono però essere definiti prebiotici: ma solo quelli che agiscono su batteri specifici, modulando i prodotti della fermentazione e quindi influenzando la salute dell'ospite.

Mentre i probiotici influenzano quindi direttamente la composizione della flora batterica intestinale, i prebiotici costituiscono il nutrimento per i batteri utili per l'organismo umano - soprattutto appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* anche non probiotici - e ne modificano la funzione, il metabolismo la crescita e la presenza intestinale. Infatti gli acidi grassi a corta catena prodotti per fermentazione dei prebiotici, alimentano il microbiota, favorendo la normalizzazione della la funzione intestinale e la colonizzazione dei batteri non patogeni (Quigley, 2010).

Sono prebiotici alcuni carboidrati resistenti alla digestione del nostro organismo, come gli oligosaccaridi non digeribili o i carboidrati a corta catena che arrivano all'intestino crasso

inalterati, alcune fibre alimentari solubili come l'inulina, e il lattulosio, i cosiddetti "amidi resistenti", che si trovano ad esempio nella patata e in alcuni frutti acerbi come le banane. Gli oligosaccaridi contenuti nel latte umano sono considerati il prototipo di prebiotico poiché facilitano la crescita di bifidobatteri e lattobacilli nel colon dei bambini allattati al seno, influenzando il sistema immunitario del bambino.

I fructani, pure ad azione prebiotica, costituiscono un gruppo di fruttooligosaccaridi (FOS) che sono contenuti in concentrazioni nell'ordine dei milligrammi in diversi vegetali (cipolla, banana, frumento, carciofo, aglio, cicoria, ecc.).

I prebiotici più comuni sono solubili in acqua e possono essere facilmente commercializzati come integratori e incorporati negli alimenti. Inoltre frutto-oligosaccaridi a corta catena, non viscosi, trovano impiego nella preparazione di prodotti per la nutrizione enterale ospedaliera (Saulnier et al., 2009).

La somministrazione contemporanea di una fibra prebiotica con un probiotico, intuitivamente, ne aumenta l'efficacia. Tale combinazione, definita sinbiotico, ha lo scopo sia di aumentare la sopravvivenza e quindi l'attività del probiotico che di stimolare la crescita di bifidobatteri e lattobacilli nel colon (Douglas & Sanders, 2008).

3. CONCLUSIONI

La modificazione della flora batterica intestinale (il microbiota), mediante l'uso di prebiotici e/o probiotici, rappresenta una strategia promettente per migliorare la salute.

Il regolare consumo di probiotici sembra infatti in grado di influenzare favorevolmente la comparsa o il decorso di disturbi (soprattutto le patologie intestinali e le malattie stagionali da raffreddamento) che, pur non gravi in assoluto, si traducono in una riduzione della qualità della vita, ed in costi sociali (per la perdita di giornate di studio o di lavoro) certamente non trascurabili.

La relativa difficoltà di documentare gli effetti salutistici di questi prodotti, che per la loro collocazione normativa non possono vantare effetti di natura terapeutica o preventiva, non ha rallentato la ricerca nel settore.

E' auspicabile che gli studi futuri siano caratterizzati da:

- Rigorosa definizione del probiotico impiegato
- Selezione di popolazioni, di adeguata consistenza numerica, portatori di condizioni sintomatologiche ben documentate (se possibile in modo obiettivo)
- Impiego di protocolli sperimentali rigorosi e replicabili

Con questi presupposti, la ricerca nel settore potrà definire in modo più obiettivo e preciso i benefici funzionali associati al consumo di pre- e pro-biotici, sia come alimenti funzionali che come integratori, definendo in maniera più accurata, in particolare, le occasioni di impiego, i soggetti che possono avvantaggiarsene, i ceppi da utilizzare e così via. Ciò permetterà certamente un uso più razionale di principi che appaiono ormai incorporati stabilmente nelle abitudini alimentari di quella parte del pubblico che è più attenta agli aspetti salutistici delle proprie scelte alimentari e di stile di vita.

BIBLIOGRAFIA

Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 2:CD003048.

Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):1033-49.

Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 7;16(1):69-75.

Corthésy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):781S-90S.

D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002, 324:1361.

Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc*. 2008 Mar;108(3):510-21.

Expert Consultation FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and nutrition paper 85, 2001.

Kalliomäki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr*. 2010, 140:713S-21S.

Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1428-518.

McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008 May 7;14(17):2650-61.

McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007 Mar;5(2):97-105.

Ministero della Salute. Linee guida probiotici e prebiotici, 2005.

Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar;59(3):325-32.

Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Dec;5(6):596-603.

Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol Res*. 2010 Mar;61(3):213-8.
Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009, 21(1):45-53.

Saulnier DM, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J. Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol*. 2009 Apr;20(2):135-41. Epub 2009 Feb 24.

Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2009 Dec;23(12):817-21.

Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008, 101:570-9.

Weichselbaum E. Probiotics and health: a review of the evidence. *Nutr Bull*. 2009, 34: 340-373.