

PROBIOTICI E NUTRIZIONE NEL LATTANTE

*G. Caramia - Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia -
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" – Ancona*

I microrganismi sono stati sempre collegati, nel nostro inconscio, a possibili condizioni patologiche: non sempre però essi svolgono un ruolo patogeno per la salute dell'uomo.

Tale concetto trova le sue radici in quanto affermato da Metchnikoff circa un secolo fa nel 1905, il quale per primo ipotizzò che alcuni batteri intestinali "producono sostanze utili contro un precoce invecchiamento" ⁽¹⁾.

Elia Metchnikoff, nato a Ivanovska in Ucraina il 16 Maggio 1845 e divenuto professore universitario di zoologia ed anatomia comparata all'università di Odessa, intorno al 1870 soggiornò lungo la costa atlantica e mediterranea nella speranza che il clima di tali regioni potesse essere benefico per la salute della moglie.

Nel 1874 in occasione di un viaggio a Messina studiando lo sviluppo embrionario degli organismi microscopici marini poté osservare al microscopio che se veniva introdotta nel corpo delle larve di stella marina una spina lontano dai vasi sanguigni e dalle strutture nervose, questa veniva ben presto circondata ed inglobata da numerosissime "Cellule mobili", i globuli bianchi, grazie a movimenti "ameboidi". Suppose pertanto che queste cellule potessero svolgere una chiara finalità protettiva requisendo l'agente esterno servendo così alla difesa dell'organismo contro gli intrusi proprio come si può osservare nell'uomo.

In quei giorni il patologo tedesco R.L. Virchow si trovò di passaggio a Messina e Metchnikoff poté esporgli le sue teorie sui sistemi di difesa dell'organismo. Virchow, benché colpito dalle tesi del ricercatore, gli fece osservare che l'opinione più accreditata tra i patologi era opposta a quanto egli affermava. Infatti, in quel periodo si pensava che i globuli bianchi inglobassero gli agenti patogeni per poi diffonderli in tutto l'organismo.

Metchnikoff lungo il viaggio di ritorno ad Odessa per diffondere le sue tesi, fece tappa a Vienna dal suo amico zoologo, Cari Claus, il quale gli propose di chiamare il fenomeno osservato con il termine di "fagocitosi" e la cellula che possedeva tale funzione "fagocita".

Nonostante Elia Metchnikoff avesse scoperto una tra le più importanti funzioni del sistema di difesa dell'organismo, che gli valse il Nobel nel 1908, il suo nome è legato alla scoperta dell'importanza

di un buon equilibrio nell'ambito della flora batterica intestinale, in particolare alla possibile importanza della batterioterapia orale.

Infatti, interessandosi anche dei fenomeni dell'invecchiamento, notò che le persone ultracentenarie che vivevano in Caucasia e Bulgaria facevano largo uso nell'alimentazione di latte acido.

Esaminò quindi un gran numero di campioni di latte acido al microscopio e osservò la presenza in essi di un bacillo, da lui denominato *Lactobacillus bulgaricus*: ipotizzò pertanto che alcuni batteri intestinali producessero delle tossine responsabili di un invecchiamento precoce che potevano essere neutralizzate da sostanze prodotte da tale lattobacillo.

La teoria di Metchnikoff che il latte acido potesse allungare la vita fu accolta favorevolmente non solo in Europa ma anche oltre Oceano per cui sorsero industrie per la produzione di yogurt in tutto il mondo. In realtà, già negli anni '20 ricerche microbiologiche dimostrarono che i lattobacilli presenti nell'intestino non erano gli stessi utilizzati per le produzioni di latte fermentato. La sua geniale ipotesi, nonostante fosse stata successivamente derisa dalla comunità scientifica dell'epoca, rimase però nell'immaginario collettivo e subì quindi, con il passare degli anni e con il progredire delle conoscenze, una lenta evoluzione scientifica. Questa è stata segnata da Zobel e Andersen nel 1936, con l'affermazione dell'esistenza nel grosso intestino di una "pellicola microbica" costituita da una popolazione di molte specie batteriche aderenti l'un l'altro, costituenti un complesso ecosistema sede di intense attività metaboliche, e, nel 1965 ad opera dei veterinari Lilly e Stillwell, con l'introduzione del termine "Probiotico", antinomio di antibiotico. Tale evoluzione è infine esplosa negli ultimi quindici anni.

Elia Metchnikoff morì a Parigi nel 1916 all'età di settantuno anni, per quei tempi longevo.

Dopo la prima affermazione di Metchnikoff si sono intensificate le ricerche soprattutto nel tentativo di evidenziare l'esistenza di un equilibrio dinamico tra nutrizione, microflora intestinale e salute dell'ospite.

Da tali indagini è emerso evidente che la digestione dei nutrienti, l'assorbimento, la tolleranza nei confronti di antigeni alimentari, la protezione contro agenti infettivi e la convivenza con i germi commensali, rappresentano il risultato di interazioni sofisticate tra flora batterica, mucosa e sistema immune della mucosa intestinale (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*). Si realizza così una

particolare barriera mucosale, la famosa “pellicola microbica” o biofilm di Zobell e Andersen del 1936⁽²⁾, che condiziona l’assorbimento, previene l’aggressione da parte di noxae patogene e modula le risposte immunitarie nei confronti di antigeni ubiquitari quali batteri commensali ed alimenti (tolleranza). La normale attività viene favorita in particolare dalla funzione biologica dei microrganismi probiotici che, aderendo agli enterociti, inibiscono l’attaccamento da parte dei ceppi enteropatogeni attraverso un meccanismo di esclusione competitiva. Danno così luogo alla produzione di batteriocine, citochine ed acidi grassi a corta catena, in particolare l’acido butirrico, che inibiscono la replicazione dei patogeni, promuovono la risposta immunitaria e l’azione anti-infiammatoria ed immunostimolante a livello locale e generale anche se, a tutt’oggi, l’effetto diretto di tale modulazione sulla salute non è, per moltissimi aspetti, ancora chiaro.

La terapia con probiotici si basa pertanto sul concetto di creare una condizione in cui si stabilisca una normale e salutare microflora intestinale che potrebbe svolgere una azione preventiva e terapeutica per varie condizioni clinico- patologiche.

Per tale motivo i probiotici, per decenni proposti nella terapia della gastroenterite pur mancando un reale fondamento scientifico, trovano oggi, per la migliore conoscenza dei diversi meccanismi d’azione, indicazioni che comprendono patologie intestinali ed extra intestinali.

Infatti nelle infezioni intestinali il meccanismo d’azione dei probiotici si basa sulla competizione, cioè sull’antagonismo tra microrganismi (buoni, bifidobatteri e lattobacilli, e cattivi, bacteroides, clostridi, E. coli), sull’inibizione competitiva di siti recettoriali di microrganismi patogeni, sulla produzione di acidi organici ad azione batteriostatica, sulla modificazione della composizione di mucine, sull’idrolisi di recettori e tossine, sulla stimolazione della risposta immune IgA mediata.

Nei soggetti che sviluppano patologie allergiche il meccanismo d’azione è alquanto diverso. Infatti in tali soggetti fin da neonati vi è una microflora intestinale con prevalenza di clostridi sui bifidobatteri⁽³⁾ per cui nei lattanti con dermatite atopica la somministrazione del *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), il probiotico più sperimentato e con i migliori risultati terapeutici (Tab.1), o di *Bifidobacterium lactis* determina oltre al miglioramento del quadro clinico⁽⁴⁾ una riduzione, nel siero e nelle urine, della forma

solubile dei CD4 e della proteina eosinofila X (EPX) molecole che rappresentano i marcatori di infiammazione cronica e, la proteina X, di quella allergica. Una ulteriore conferma e dimostrazione clinica del ruolo della flora intestinale nella genesi dell'eczema atopico e della dermatite atopica deriva dai lavori di Kalliomaki e coll.^(5,6) e di altri studiosi in base ai quali una adeguata flora intestinale, o la somministrazione di alcuni lattobacilli LGG o L casei Shirota, oltre a mantenere integra la barriera intestinale e la capacità da parte dei batteri di degradare le proteine allergizzanti, modulano la risposta immune come ad esempio la produzione di IgE e IL-10⁽⁷⁻⁸⁾.

Nei soggetti che sviluppano patologie infiammatorie croniche alcune recenti indagini, fra cui una condotta in soggetti in età pediatrica affetti da morbo di Crohn, hanno evidenziando che la somministrazione di LGG ha migliorato la sintomatologia clinica e la permeabilità intestinale⁽⁹⁻¹⁰⁾.

In tali condizioni patologiche il meccanismo d'azione dei probiotici consiste pertanto nel modificare la microflora, mantenere integra la barriera intestinale e nello stimolare e regolare la produzione di citochine, impedendo la produzione di citochine pro infiammatorie (es. IL-6 e IL-8), e la risposta immune locale contro antigeni alimentari⁽¹¹⁻¹²⁾.

Altri meccanismi d'azione sono inoltre ipotizzati per un insieme di condizioni patologiche quali le infezioni delle vie urinarie, le connettiviti, i tumori del colon, della vescica⁽¹³⁾ ecc., in cui la somministrazione dei probiotici solleva non pochi interessi per i possibili positivi effetti terapeutici ed i risvolti economici, in termine di riduzione dei costi, che ne possono derivare.

Nel tentativo di trarre dalla vasta letteratura oggi disponibile delle indicazioni conclusive sull'efficacia dei probiotici nelle varie patologie, si è cercato di prendere in considerazione soprattutto le indagini randomizzate in doppio cieco e le metanalisi più recenti e disponibili sull'argomento, tenendo sempre presente però che i probiotici non sono una panacea utile per tutte le condizioni patologiche⁽¹⁴⁾.

Dall'approfondito esame dei numerosi studi sono emerse non poche difficoltà di valutazione imputabili ai seguenti fattori: eterogeneità clinica per età, caratteristiche dei pazienti, caratteristiche della malattia; eterogeneità statistica per dimensione del campione, disegno dello studio, caso controllo, cieco, randomizzato, scelta di parametri di efficacia, eterogeneità dei prodotti utilizzati per tipo,

dosaggio, durata della somministrazione ed infine alle possibili interferenze della dieta e di altri trattamenti.

Ciò nonostante tenendo presente il concetto della “evidence-based medicine” possiamo affermare che oggi, in alcune condizioni cliniche e per alcuni quadri patologici, la somministrazione dei probiotici trova un reale razionale scientifico mentre per altri l'effetto dei probiotici e l'evidenza di efficacia deve essere ancora chiarita e confermata.

Il ruolo dei probiotici nella terapia di diverse condizioni patologiche dell'età evolutiva necessita pertanto di ulteriori ed approfondite indagini. Queste dovranno chiarire anche le specificità di interazioni tra le diverse specie e ceppi di probiotici da un lato e le cellule e i compartimenti del sistema immunitario dall'altro in quanto specifici ceppi possono essere più appropriati di altri nelle varie condizioni patologiche e possono innescare meccanismi e risposte diverse con effetti immunomediati specifici utili per una appropriata terapia ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

L'interazione tra sistema immune e probiotici, e soprattutto il possibile effetto specie/ceppo-specifico, apre infatti la strada ad un utilizzo mirato dei probiotici, in base alla risposta che si vuole attivare o modulare, allo scopo di realizzare obiettivi terapeutici selettivi e specifici in base al quadro patologico da trattare.

Va infine ricordato che se la terapia con probiotici, iniziata circa cento anni fa, tende a creare una condizione in cui si favorisce o ristabilisce una normale e salutare microflora intestinale, nel 1995 è stato evidenziato che tale condizione si realizza fisiologicamente nel bambino allattato al seno fin dalla nascita per la presenza nel latte materno di appropriati nutrienti, denominati “Prebiotici” ⁽¹⁹⁾, che vengono oggi addizionati ai lattini della prima infanzia e ad altri alimenti per favorire lo sviluppo di una microflora simile a quella del bambino allattato al seno.

Tali sostanze, che hanno sollevato nell'ultimo decennio un notevole interesse, non vengono digerite nell'intestino tenue e raggiungono immutate il crasso dove diventano nutrimento e stimolano la crescita selettiva e l'attività di un numero limitato di specie batteriche, in particolare i bifidobatteri. Alcuni prebiotici sono: oligosaccaridi contenuti nel latte o i galatto-oligosaccaridi (GOS) e frutto-oligosaccaridi (FOS), non contenuti nel latte, alcune fibre dietetiche, alcuni zuccheri come lattulosio, disaccaridi sintetici, derivati del latte vaccino, derivati della soia. Sono presenti in natura anche nell'aglio, carciofi, cicoria, porri e in misura minore nei cereali. Gli effetti fisiologici maggiormente evidenziati sono: attivazione del

metabolismo glucidico da parte della flora intestinale con assenza di effetti sul livello della glicemia (utile nei diabetici), aumento delle resistenze contro le infezioni e vari patogeni, stimolo aspecifico del sistema immunitario, aumento dell'assorbimento di calcio e magnesio (minor rischio di osteoporosi), ridotta sintesi epatica di colesterolo-VLDL e trigliceridi plasmatici (diminuito rischio di vasculopatie), modulazione del metabolismo carcinogenico (diminuito rischio di cancro) ⁽²⁰⁾.

L'azione dei prebiotici, soprattutto a livello preventivo, volta a creare e mantenere con i normali costituenti della dieta un ambiente microbiologico intestinale ottimale alla salute e al benessere dell'organismo, si interseca pertanto con quella dei probiotici tanto che sul mercato sono disponibili i cosiddetti simbiotici : prodotti che contengono una miscela di probiotici e prebiotici.

L'ampio spettro d'azione di alcuni elementi sulla salute dell'uomo ha dato pertanto origine ai così detti "Alimenti Funzionali" cioè a preparati commerciali che oltre al valore nutrizionale di base svolgono benefici effetti per la peculiarità di alcuni loro costituenti.

"Alimenti Funzionali" sono pertanto latti fermentati, yogurt e formaggi con colture probiotiche e/o prebiotici, latte, uova e formaggi con omega-3, cereali con acido folico, pane con isoflavonoidi, succhi di frutta vitaminizzati ecc. che oltre al valore nutrizionale contengono elementi in grado di recare benefici effetti a chi li consuma ⁽²¹⁻²²⁾.

Si aprono pertanto affascinanti prospettive di ricerca e di successo.

Tab. 1: Probiotici per i quali sono stati riportati, su riviste qualificate, risultati clinici significativi nelle varie patologie. A piede pagina sono elencati l'ambito d'azione dei vari probiotici.

| Ceppo | Condizione patologica |
|---|-------------------------------|
| Lactobacillus rhamnosus GG | 1-2-4-5-6-7-8-9-(12)-14-15-16 |
| Saccharomyces cerevisiae e Boulardii | 2-3-4-5-11-14 |
| Lactobacillus paracasei Shirota | 2-5-7-9-(10)-11-(12)-15 |
| Bifidobacterium lactis: BBI2 | 12-3-4-5-7-11-(12)-15 |
| Lactobacillus reuterii | 1-5-(10)-(12) |
| Lactobacillus rhamnosus GG + L.reuterii DSM | 1-5*** |
| Lactobacillus johnsoudi Lal | 6-7-11-15 |
| Enterococcus faecium SF68 | 2-5-10-(12)-15 |
| Lactobacillus acidophilus La5** | 2-4-5-7-11 |
| Bifidobacterium longum BB536 | 2-5*-11-(12)-(15) |
| Bifidobacterium breve | (1)-5 |
| Lactobacillus acidophilus NFCM | 1*-5-7-(12) |
| Lactobacillus plantarum 299v | 5-13 |

| | |
|--|---|
| 1. Diarrea da Rotavirus | 9. M.intest.infiam.(M.Crohn; Colite ulcer.) |
| 2. Diarrea da antibiotici | 10. Colesterolo |
| 3. Colite pseudo-membr.da Clost. difficile | 11. Costipazione cronica |
| 4. Diarrea del viaggiatore | 12. Tumore del colon |
| 5. Altre forme di diarrea batterica acuta | 13. Sindrome intestino irritabile |
| 6. Helicobacter pylory | 14. Vaginite batterica |
| 7. Intolleranza al lattosio | 15. Modulazione risposta immunitaria |
| 8. Eczema atopico e allergia alimentare | 16. Carie Dentarie |

() dati su animali e/o biomarcatori solamente; * dubbia evidenza

** dato incerto perché il ceppo è di solito somministrato insieme al B. lactis BB12

*** sperimentati solo nelle due condizioni patologiche

BIBLIOGRAFIA

- 1) Metchnikoff E.: The prolongation of life. Putman and Sons, 1908: 1-38
- 2) Probert H.M., Gibson G.R.: Bacterial biofilms in the human gastrointestinal tract: *Curr Issues Intest Microbiol.* 2002; 3: 23-27
- 3) Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:129-34
- 4) Iso1auri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, et al.: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604- 10
- 5) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, et al.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. [Lancet. 2001; 357:1057-9](#)
- 6) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, et al. : Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:1869-71
- 7) Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T.: The effect of oral feeding of lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J Dairy Sci* 1998;81:48-53
- 8) Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E.: Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1804-8
- 9) Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S.: Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3 1:453-7
- 10) Steidler L, Hans W, Schotte L, Neyrinck S, et al.: Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-5
- 11) Morita H, He F, Fuse T, Ouweland AC. et al.: Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 293-7
- 12) Lammers K.M., Helwing U., Swennen F., Rizzello A. et al.: Effect of probiotic strains on interleukin 8 production by Ht 9/19 A cells. *Am J Gasrtoenterol* 2002; 97: 1182-6
- 13) Cenci G.: Antigenotoxicity: a new tool for probiotics. *Atti 2nd Probiotics & Prebiotics ew Foods. Roma 7-9 Settembre 2003*; pg 12-14
- 14) Markowitz JE, Bengmark S.: Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Ped Clin North Am.* 2002; 49: 127-41
- 15) Isolauri E., Costa Ribeiro H., Gibson G., Saavedra J. et al.: Functional foods and probiotics: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gasrtoenterol Nutr* 2002; 35-S2:106-109
- 16) Pelosini I., Molina E., Scarpignato C.: Utilizzazione clinica dei probiotici in gastroenterologia: stato attuale e prospettive. *Gastroenterol.* 2003; S: 28-40

- 17) Isolauri E.: Probiotics for infectious diarrhoea. Gut 2003; 52: 436-7.
- 18) Tannock GW.: Probiotics and Prebiotics: Where Are We Going? J. Antimicrob. Chemother. 2003 52: 143
- 19) Gibson GR, Roberfroid MB.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995; 125: 1401-12
- 20) Mizzoni A.: I prebiotici e new foods. Atti 2nd Probiotics & Prebiotics & Foods. Roma 7-9 Settembre 2003; pg 31-35
- 21) Meucci S, Cannella C.: Yogurt e lattici fermentati: Probiotici e prebiotici. Atti 2nd Probiotics & Prebiotics & Foods. Roma 7-9 Settembre 2003; pg 36-44
- 22) Cagnasso P.: Nutrition and well being: the role of the foods industry. Atti 2nd Probiotics & Prebiotics & Foods. Roma 7-9 Settembre 2003; pg 45-46