

Linee Guida Pratiche della World Gastroenterology Organisation

Probiotici e Prebiotici

Maggio 2008



Team di revisione

Francisco Guarner (Presidente, Spagna)

Aamir G. Kahn (Pakistan)

James Garish (Sud Africa)

Rami Eliakim (Israele)

Alfred Gangl (Austria)

Alan Thomson (Canada)

Justus Krabshuis (Francia)

Ton Le Mair (Olanda)

Esperti esterni invitati

Pedro Kaufmann (Uruguay)

Juan Andrei de Paula (Argentina)

Richard Fedorak (Canada)

Fergus Shanahan (Irlanda)

Mary Ellen Sanders (USA)

Hania Szajewska (Polonia)

Contenuti

- 1 Probiotici – il concetto
- 2 Prodotti, indicazioni sulla salute e aspetti commerciali
- 3 Probiotici – la scienza
- 4 Applicazioni cliniche
- 5 Probiotici ed evidenza – il quadro globale
- 6 Ricerca automatica e ulteriori letture
- 7 Siti web utili
- 8 Domande e feedback

1 - Probiotici – il concetto

Storia e definizioni

Circa un secolo fa, Elie Metchnikoff (uno scienziato russo, premio Nobel e professore presso l'Istituto Pasteur di Parigi) ipotizzò che i batteri lattici (LAB) potessero conferire benefici salutari in grado di favorire la longevità. Egli suggerì che "l'autointossicazione intestinale" e il conseguente invecchiamento potessero essere eliminati modificando il microbiota intestinale e sostituendo i microbi proteolitici come il *Clostridium* – che produce sostanze tossiche dalla digestione delle proteine, come fenoli, indoli e ammoniaca,– con microbi utili. Egli realizzò una dieta a base di latte fermentato con il batterio che lui stesso chiamò "Bacillo bulgaro".

Nel 1917, prima che Sir Alexander Fleming scoprisse la penicillina, il professore tedesco Alfred Nissle isolò una specie non patogena di *Escherichia coli* dal volto di un soldato della Prima Guerra Mondiale che non aveva contratto l'enterocolite durante una grave epidemia di dissenteria bacillare. Le malattie dell'intestino erano generalmente trattate con batteri vivi non patogeni per modificare o sostituire il microbiota intestinale. La specie Nissle di *Escherichia coli* del 1917 è uno dei pochi esempi di probiotici non LAB.

Un *Bifidobacterium* è stato isolato per la prima volta da un neonato allattato al seno da Henry Tissier (dell'Istituto Pasteur), e fu chiamato *Bacillus bifidus communis*. Tissier sosteneva che i bifidobatteri potessero sostituire i batteri proteolitici responsabili della diarrea e ne raccomandava la somministrazione ai neonati con questa patologia.

Il termine "probiotici" è stato introdotto per la prima volta nel 1965 da Lilly e Stillwell; contrariamente agli antibiotici, i probiotici erano definiti fattori derivati da microbi che stimolano la crescita di altri organismi (Tab. I). Nel 1989, Roy Fuller enfatizzò il requisito di vitalità dei probiotici e introdusse l'idea che essi hanno un effetto benefico sull'ospite.

TABELLA I - DEFINIZIONI (1)

Probiotici	Microrganismi vivi e vitali che, se somministrati in quantità adeguata, conferiscono benefici alla salute dell'ospite
Prebiotici	Sostanze non digeribili che producono un effetto fisiologico benefico sull'ospite stimolando in maniera selettiva la crescita favorevole o l'attività di un numero limitato di batteri indigeni.
Simbiotici	Prodotti che contengono sia probiotici che prebiotici.

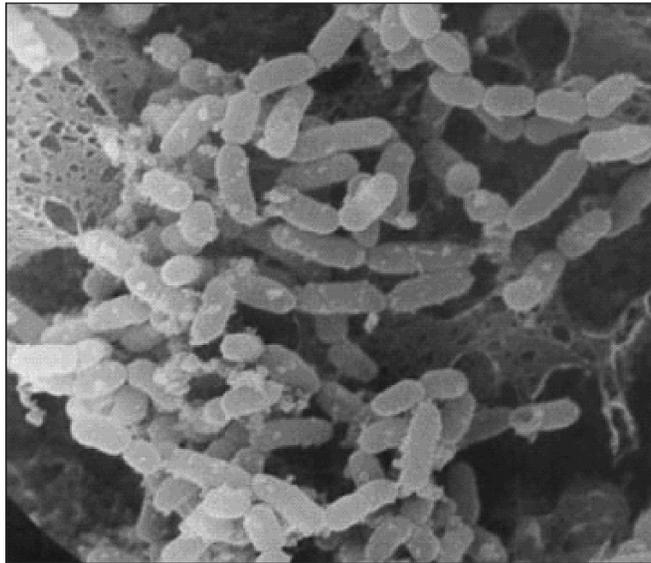


Fig. 1 - Micrografia elettronica del *Lactobacillus salivarius* 118 che aderisce alle cellule Caco-2.
(Riprodotta con l'autorizzazione di Quigley e Flourie, *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:166-72)

Cosa sono i probiotici?

I probiotici sono microrganismi viventi che possono essere integrati in vari tipi di prodotti, quali alimenti, medicinali e supplementi dietetici. Le specie di *Lactobacillus* (Fig. 1) e di *Bifidobacterium* sono quelle che vengono utilizzate più comunemente come probiotici, ma possono essere usati come tali anche il lievito *Saccharomyces cerevisiae* e alcune specie di *E. coli* e *Bacillus*. I batteri lattici, incluse le specie di *Lactobacillus*, che per milioni di anni sono stati utilizzati nella conservazione degli alimenti per mezzo della fermentazione, possono avere una duplice ruolo di agenti per la fermentazione alimentare e agenti benefici per la salute. Più precisamente, il termine “probiotico” deve essere riservato ai microrganismi viventi che hanno dimostrato, negli studi umani controllati, di avere effetti benefici sulla salute. La fermentazione conferisce agli alimenti un gusto particolare e ne riduce il pH, prevenendo la contaminazione di agenti patogeni potenziali. La fermentazione viene utilizzata a livello mondiale su una vasta gamma di prodotti agricoli (cereali, radici, tuberi, frutta e verdura, latte, carne, pesce, ecc.).

TABELLA II - DEFINIZIONI (2)

Batteri lattici (LAB)	Una classificazione funzionale di batteri non patogeni, non tossici, Gram-positivi associati alla produzione di acido lattico partendo dai carboidrati utilizzati per la fermentazione degli alimenti. Sono incluse in questo gruppo specie di <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> . Poiché il genere <i>Bifidobacterium</i> non è associato alla fermentazione degli alimenti ed è tassonomicamente distinto dagli altri LAB, non è generalmente incluso in questo gruppo. Molti probiotici sono LAB, ma alcuni (come certe catene di <i>E. coli</i> , produttori di spore, e lieviti usati come probiotici) non lo sono.
Fermentazione	Un processo attraverso il quale un microrganismo trasforma gli alimenti in altri prodotti, generalmente attraverso la produzione di acido lattico, etanolo e altri prodotti finali del metabolismo.

Prebiotici e simbiotici

I prebiotici sono sostanze dietetiche (soprattutto polisaccaridi non-amidacei e oligosaccaridi mal digeriti dagli enzimi umani), che nutrono un gruppo selezionato di microrganismi che vivono nell'intestino. Favoriscono lo sviluppo dei batteri benefici rispetto a quelli nocivi.

A differenza dei probiotici, la maggior parte dei prebiotici sono utilizzati come ingredienti alimentari – per esempio in biscotti, cereali, cioccolato, creme e prodotti caseari. I prebiotici comunemente conosciuti sono:

- Oligofruuttosio
- Insulina
- Galacto-oligosaccaridi
- Lattulosio
- Oligosaccaridi del latte materno

Il lattulosio è un disaccaride sintetico utilizzato come medicinale nel trattamento della stipsi e dell'encefalopatia epatica. L'oligofruuttosio in natura si trova in molti alimenti, come frumento, cipolle, banane, miele, aglio e porri. L'oligofruuttosio può essere isolato dalla radice della cicoria o sintetizzato enzimaticamente a partire dal saccarosio. La fermentazione dell'oligofruuttosio all'interno del colon dà origine a numerosi effetti fisiologici, quali:

- Aumento del numero di bifidobatteri nel colon
- Aumento dell'assorbimento di calcio
- Aumento del peso fecale
- Riduzione del tempo di transito gastrointestinale
- Possibilità di riduzione del livello di lipidi nel sangue

Si presuppone che l'aumento di bifidobatteri nel colon conferisca benefici alla salute grazie alla produzione di composti che inibiscono i patogeni potenziali, alla riduzione dei livelli di ammoniaca nel sangue e alla produzione di vitamine ed enzimi digestivi.

I simbiotici sono combinazioni appropriate di prebiotici e probiotici. Un prodotto simbiotico produce un effetto sia prebiotico che probiotico.

Generi, specie e ceppi

La ricerca sui probiotici suggerisce una serie di effetti benefici potenziali sulla salute. Tuttavia, gli effetti descritti possono essere attribuiti solo al ceppo o ai ceppi testati, e non alle specie o all'intero gruppo di LAB o di altri probiotici.

La specificità degli effetti di ogni ceppo presenta le seguenti implicazioni:

- Gli effetti sanitari di ogni ceppo presente nel prodotto in vendita devono essere documentati.
- Risultati e review di studi condotti su ceppi specifici non possono essere utilizzati come evidenza per supportare gli effetti sanitari di ceppi non testati.
- Studi che documentano l'efficacia di ceppi specifici in una determinata dose non sono sufficienti per provare gli effetti sanitari di un dosaggio minore.

È importante esaminare il ruolo delle sostanze veicolo che conferiscono effetti benefici. Alcuni effetti non possono essere riprodotti per mezzo di altre sostanze, per esempio a causa della ridotta vitalità del ceppo.

Un ceppo di probiotici è classificato in base al genere, alla specie e ad un codice alfanumerico. Nella comunità scientifica esiste una nomenclatura riconosciuta per i microrganismi – per esempio, *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG (Tab. III).

TABELLA III - NOMENCLATURA PER I MICRORGANISMI

Genere	Specie	Identificazione del ceppo
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001

Non esiste un regolamento per i nomi commerciali e per le marche, pertanto le ditte produttrici possono chiamare i loro prodotti come preferiscono – per esempio LGG.

2 - Prodotti, indicazioni sulla salute e aspetti commerciali

Potenziale commerciale

I prodotti di alto profilo contenenti probiotici hanno avuto un grande successo in Europa, in Asia, e, di recente, in altre regioni del mondo. Questo successo commerciale promuoverà il consumo, lo sviluppo del prodotto e la ricerca. I probiotici sono spesso raccomandati dai nutrizionisti e a volte dai medici; esiste una vasta gamma di prodotti presenti sul mercato (Fig. 2).

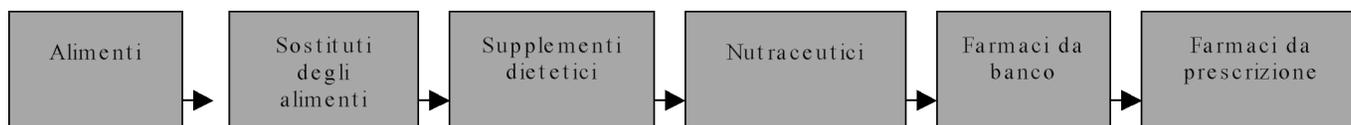


Fig. 2 - Spettro di intervento per la salute e la malattia.

Indicazioni sulla salute

I probiotici hanno il compito di aiutare il microbiota naturale dell'intestino. Alcune preparazioni di probiotici sono state utilizzate per prevenire la diarrea causata dagli antibiotici o come parte del trattamento della disbiosi dovuta all'uso di antibiotici. Alcuni studi hanno dimostrato gli effetti dei probiotici su una varietà di disturbi gastrointestinali ed extraintestinali, incluse le malattie infiammatorie intestinali (MII), la sindrome dell'intestino irritabile (SII), le infezioni vaginali e il rinforzo del sistema immunitario. Alcuni probiotici sono stati studiati anche in relazione all'eczema atopico, alle artriti reumatoidi ed alle cirrosi epatiche. Sebbene esista una evidenza clinica sul ruolo dei probiotici nella riduzione del colesterolo, i risultati sono ancora contraddittori.

In generale, la maggiore evidenza clinica dei probiotici è legata al loro uso nel miglioramento della salute intestinale e nella stimolazione della funzione immunitaria.

Giustificazione – ricerca ed evidenze

Le dichiarazioni sugli effetti benefici dei probiotici sono di varia natura, a seconda dell'uso previsto del prodotto. Le dichiarazioni più comuni sono quelle che legano i probiotici alla normale struttura e funzione del corpo umano, conosciute come

“dichiarazioni di struttura-funzione”. Spesso considerate dichiarazioni “leggere”, poiché non fanno riferimento a malattie o disturbi, devono essere dimostrate da risultati consistenti derivati da studi umani placebo-controllati in doppio-cieco ben progettati. Studi in vitro e condotti su animali, sebbene siano importanti nello sviluppo di strategie cliniche, non sono considerati sufficienti per dimostrare tali dichiarazioni.

Il Consiglio per la Scienza e la Tecnologia Agricola (www.cast-science.org) ha pubblicato un documento sui probiotici che afferma i seguenti punti:

- Esiste la possibilità che alcuni prodotti possano essere etichettati come probiotici senza essere stati definiti o testati con studi umani controllati.
- Il ritmo della ricerca sui probiotici è stato accelerato negli ultimi anni: tra il 2001 e il 2005 è stato pubblicato il quadruplo degli studi clinici umani sui probiotici pubblicati dal 1996 al 2000.
- Per alcuni prodotti esiste una differenza sostanziale tra l’efficacia dimostrata dalla ricerca e quanto viene affermato sul mercato.
- Sono stati documentati casi in cui i prodotti non erano conformi alle prescrizioni riportate sulle etichette relative al numero e alla tipologia di microrganismi vitali presenti e al dosaggio necessario per ottenere effetti salutari benefici.
- La linee guida scientifiche sugli aspetti funzionali e di sicurezza dei probiotici negli alimenti [FAO/WHO 2002] devono essere utilizzate dai governi come punto di partenza per l’introduzione di ceppi di probiotici nell’uso umano.
- È consigliabile che i produttori indichino sulle etichette il genere, la specie e il ceppo di ogni probiotico presente nel prodotto, così come il numero delle cellule vitali di ogni ceppo di probiotico che resteranno tali per tutta la durata del prodotto.

TABELLA IV - ESEMPI DI CEPPI DI PROBIOTICI PRESENTI IN UN PRODOTTO

Ceppo (Identificazione alternativa)	Marca	Produttore
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods

Ceppo (Identificazione alternativa)	Marca	Produttore
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	Reuteri	BioGaia Biologics
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit and others	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>bouardii</i>) Iyo	DiarSafe, Ultralevure, and others	Wren Laboratories, Biocodex, and others
Tested as mixture: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Tested as mixture: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Tested as mixture: VSL#3 (mixture of 1 strain of <i>Streptococcus thermophilus</i> , four <i>Lactobacillus</i> spp., & three <i>Bifidobacterium</i> spp. strains	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Tested as mixture: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Tested as mixture: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 & <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica and others	Institut Rosell
Tested as mixture: <i>Bacillus clausii</i> strains O/C, NR, SIN, and T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

Prodotti: dosaggi e qualità

Le forme più comuni di probiotici sono i prodotti caseari e gli alimenti fortificati con probiotici (Tab. IV). Tuttavia sono disponibili anche compresse, pillole e bustine che contengono batteri in forma liofilizzata.

La dose necessaria di probiotici varia notevolmente a seconda del ceppo e del prodotto. Sebbene molti farmaci da banco contengano una quantità di 1-10 miliardi cfu/dose, è stato dimostrato che alcuni sono efficaci in dosi più basse, altri invece richiedono dosi sostanzialmente più alte. Per esempio, il *Bifidobacterium infantis* risultava efficace nell'alleviare i sintomi di SII a 100 milioni cfu/die, mentre studi con VSL#3 hanno utilizzato bustine da 300-450 miliardi cfu, tre volte al giorno. Non è possibile stabilire un dosaggio generale necessario di probiotici; il dosaggio deve essere determinato basandosi su studi umani che hanno dimostrato effetti benefici sulla salute.

Nonostante l'attuale consenso scientifico, non esiste una definizione legale del termine "probiotico". I requisiti minimi che i prodotti probiotici devono rispettare, sono i seguenti:

- devono essere specifici nel genere e nel ceppo – la ricerca su specifici ceppi di probiotici non può essere applicata a qualsiasi prodotto commercializzato come probiotico.
- devono contenere batteri vivi
- devono essere somministrati in dosi adeguate entro la scadenza (con una variabilità minima da un gruppo all'altro)
- devono dimostrare di essere efficaci in studi umani controllati.

Poiché non esistono degli standard universali stabiliti o applicati per il contenuto delle etichette dei prodotti, l'industria (Tab. V) deve conservare una certa integrità nel formulare ed etichettare il prodotto, in modo che il consumatore possa avere confidenza con la categoria di prodotto.

TABELLA V - ESEMPI DI CEPPI DI PROBIOTICI PRESENTI IN UN PRODOTTO

Azienda	Descrizione	URL
BioGaia	La cultura di <i>Lactobacillus reuteri</i> esiste in tre forme differenti e pratiche per i consumatori: polvere liofilizzata, DVS liofilizzato in granuli (Direct Vat Set), granuli congelati	www.biogaia.com
Bio K +	Produttori e venditori di miscele di probiotici, inclusi <i>L. acidophilus</i> e <i>L. Casei</i>	www.biokplus.com
Chr. Hansen	La coltura di probiotici di marca "nu-trish" comprende Probio-Tec, Yo-Fast, e altre miscele di coltura nu-trish con un profilo di viscosità ben definito che fermenta velocemente	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	Produttore di <i>Enterococcus</i> LAB SF 68	www.cerbios.ch
Danisco	La divisione delle colture produce, sviluppa e commercializza colture starter, mezzi, coagulanti ed enzimi per formaggi, latticini freschi, e altri prodotti. Inoltre fornisce colture probiotiche per alimenti, supplementi e protettori di alimenti naturali	www.danisco.com
Danone	Produttore di numerose marche di prodotti caseari fermentati contenenti probiotici	www.danone.com
DSM	La linea Lafti di probiotici è formulata per garantire stabilità, sopravvivenza, e concentrazione ed include <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L. casei</i> (Lafti L26), e <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	I fruttoligosaccaridi a catena corta NutraFlora (ScFOS) sono fibre naturali prebiotiche derivate da canna da zucchero o da barbabietola da zucchero	www.gtcnutrition.com
Lallemand	Produttore canadese che fornisce probiotici e biosupplementi per nutraceutici, alimenti funzionali e industrie farmaceutiche	www.lallemand.com

Azienda	Descrizione	URL
National Starch	I prodotti Hi-Maize a base di amido resistente presenta numerosi effetti benefici e agisce come prebiotico nella salute digestiva	www.hi-maize.com
Orafti	BeneoSynergy1 è l'unico prebiotico brevettato arricchito di oligofruttosio e insulina usato nel progetto SynCan sulla simbiosi e sul cancro del colon	www.orafiti.com
Probi	Questa azienda di biotecnologia produce ceppi di probiotici brevettati, incluso <i>L. plantarum</i> 299v <i>L. rhamnosus</i> 271. <i>L. plantarum</i> 299 sarà commercializzato a breve.	www.probi.com
Procter & Gamble	"Align" è un supplemento probiotico prodotto da P&G. Le capsule di Align contengono <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	www.alingni.com
Sanofi-Aventis	Produttore dei ceppi di <i>Bacillus clausii</i> O/C, NR SIN e T venduti in Europa, Asia, e Sud America con il nome di Enterogermina	www.sanofi-aventis.com
Sensus	L'insulina Frutafit e i fruttoligosaccaridi Frutalose (FOS) sono fibre dietetiche solubili con proprietà bifidogeniche e prebiotiche, adatte a numerosi casi, come per esempio arricchire le fibre, ridurre le calorie e sostituire zuccheri e grassi	www.sensus.us
Solvay	Produttore di lattulosio (Duphalac) per il trattamento della stitichezza e della encefalopatia epatica	www.solvay.com
Valio	Il probiotico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG è il più richiesto sul mercato mondiale. Recentemente la Danone ha ricevuto la licenza per inserirlo sul mercato di yogurt americano. Le famiglie GEFILUS che contengono LGG sono commercializzate in tutto il mondo	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 è una miscela di otto ceppi con 450 miliardi di batteri vivi per confezione	www.vsl3.com
Winclove	L'azienda vende miscele di ceppi di probiotici per diverse indicazioni	www.winclove.com

Sicurezza del prodotto

- Alcune specie di lactobacilli e bifidobatteri risiedono o transitano normalmente nell'apparato digestivo umano senza provocare infezioni o tossicità.
- I batteri acido lattici tradizionali associati alla fermentazione alimentare sono generalmente considerati sicuri per la somministrazione orale e come parte di alimenti e supplementi somministrati ad una popolazione sana nei dosaggi abituali.
- Regolamenti per i supplementi dietetici non esistono in molti paesi o sono meno rigidi di quelli applicati ai farmaci da prescrizione.
- Attualmente la FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti non ha approvato alcuna dichiarazione che attesti che i probiotici possano ridurre il rischio di malattie. Dichiarazioni sulla struttura e sulla funzione dei probiotici sono comunemente utilizzate, ma non necessitano l'approvazione della FDA.

- La produzione di supplementi dietetici varia a seconda dei produttori e, a volte, nel tempo, anche per lo stesso produttore. L'efficacia e gli effetti indesiderati variano a seconda dei ceppi, dei prodotti, delle marche o anche all'interno di lotti differenti della stessa marca. I prodotti commercializzati potrebbero non essere identici a quelli utilizzati dalla ricerca.
- Gli effetti a lungo termine della maggior parte dei supplementi dietetici, eccetto vitamine e minerali, non sono conosciuti. Molti supplementi dietetici non sono utilizzati a lungo termine.
- La questione della sicurezza è stata sollevata con l'uso recente di ceppi isolati di batteri intestinali somministrati in grandi quantità a pazienti gravi. L'uso dei probiotici nei malati è limitato ai ceppi e alle indicazioni di provata efficacia descritti nella sezione 5. La sperimentazione e l'uso di probiotici in altre patologie possono essere effettuati solo se approvati da una commissione etica indipendente.
- Sulla base della prevalenza di lactobacilli in alimenti fermentati come normali colonizzatori del corpo umano, e del basso livello di infezioni a loro attribuite, la sicurezza di questi microbi è stata rivalutata e il loro potenziale patogenico è stato considerato molto basso.
- Secondo il rapporto della FAO/WHO del 2002, è necessario un approccio multidisciplinare per esaminare gli aspetti patologici, genetici, tossicologici, immunologici, gastroenterologici, microbiologici e di sicurezza dei nuovi ceppi di probiotici. Una valutazione convenzionale in materia di tossicologia e sicurezza non è sufficiente, in quanto si presuppone che un probiotico sopravviva e/o si sviluppi per il beneficio umano.

Dal punto di vista scientifico, una descrizione adeguata di un probiotico da riportare sull'etichetta deve includere:

- Identificazione del genere e della specie, con la nomenclatura stabilita secondo il sistema internazionale
- Designazione dei ceppi
- Valutazione della vitalità di ogni ceppo alla scadenza del prodotto
- Modalità di conservazione del prodotto raccomandata
- Sicurezza nelle condizioni di uso raccomandato
- Dosi raccomandate basate sull'induzione dell'effetto fisiologico
- Descrizione accurata dell'effetto fisiologico nei limiti previsti dalla legge
- Contatti per la farmacovigilanza post-vendita

3 - Probiotici – La scienza

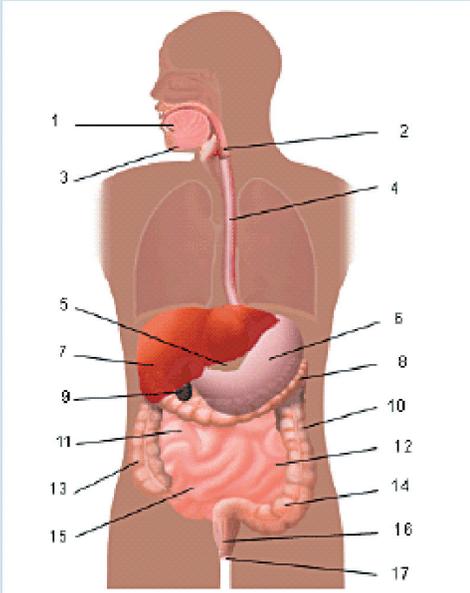
Ecosistema microbiologico e immunità mucosale

Le informazioni disponibili sulla composizione microbica dell'ecosistema intestinale nel soggetto sano o malato sono molto limitate (Tab. VI).

- L'intestino contiene un microbiota molto vasto – 100.000 miliardi di batteri localizzati soprattutto nel colon che comprendono centinaia di specie diverse. Molte cellule batteriche di origine fecale non possono essere riprodotte in coltura.

- A livello delle specie e dei ceppi, la diversità macrobiotica tra gli individui è notevole: ogni individuo ospita la propria composizione batterica, determinata in parte dal genotipo dell'ospite e dalla colonizzazione verificatasi alla nascita per trasmissione verticale.
- Negli adulti sani, la composizione fecale è stabile nel tempo. Nell'ecosistema intestinale dell'uomo dominano tre tipi di batteri: Bacteroidetes, Firmicutes e, a livello più basso, Actinobacteria.

TABELLA VI - MICROBIOTA INTESTINALE UMANO. IL MICROBIOTA INTESTINALE FORMA UN ECOSISTEMA DIVERSO E DINAMICO CHE INCLUDE BATTERI, ARCHAEA ED EUKARYA CHE SI SONO ADATTATI A VIVERE SULLA SUPERFICIE DELLA MUCOSA INTESTINALE O ALL'INTERNO DEL LUME INTESTINALE

Stomaco e duodeno	<ul style="list-style-type: none">• Ospitano un numero molto basso di microrganismi: $< 10^3$ cellule batteriche per grammi di contenuto• Fondamentalmente lactobacilli e streptococchi• L'acido, la bile e le secrezioni pancreatiche sopprimono la maggior parte dei microbi ingeriti• L'attività motrice fasica propulsiva impedisce la colonizzazione stabile del lume	
Digiuno e ileo	<ul style="list-style-type: none">• Il numero di batteri aumenta progressivamente da circa 10^4 cellule nel digiuno a 10^7 cellule per grammi di contenuto nell'ileo distale	
Intestino crasso	<ul style="list-style-type: none">• Densamente popolato da anaerobi: 10^{12} cellule per grammo di contenuto del lume	

Fonte: www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_digest/images/ei_0132.gif.

1, bocca; 2, faringe; 3, lingua; 4, esofago; 5, pancreas; 6, stomaco; 7, fegato; 8, colon trasverso; 9, cistifellea; 10, colon discendente; 11, duodeno; 12 digiuno; 13, colon ascendente; 14, colon sigmoideo; 15, retto; 16, ano.

La normale interazione tra i batteri intestinali e il loro ospite è una relazione simbiotica. Un'importante influenza dei batteri dell'intestino superiore sulla funzione immunitaria è stata suggerita dalla presenza nell'intestino tenue di un grande numero di strutture linfoidi organizzate (Placche di Peyer). L'epitelio è specializzato nell'assorbimento e nel trasporto degli antigeni che contengono centri germinali linfoidi per l'induzione di una risposta immunitaria adattiva. Nel colon i microrganismi possono proliferare con la fermentazione dei substrati disponibili partendo dall'alimentazione o dalle secrezioni endogene.

L'intestino è l'organo più importante nell'ambito della funzione immunitaria: circa il 60% delle cellule immunitarie del corpo sono presenti nella mucosa intestinale.

Il sistema immunitario controlla la risposta immunitaria contro:

- Proteine alimentari
 - Prevenzione delle allergie agli alimenti

- Microrganismi patogeni
 - Virus (rotavirus, poliovirus)
 - Batteri (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, ecc.)
 - Parassiti (*Toxoplasma*)

Meccanismi d'azione

I prebiotici agiscono sui batteri intestinali incrementando il numero di batteri anaerobi benefici e riducendo la popolazione di microrganismi patogeni potenziali (Fig. 3). I probiotici agiscono sull'ecosistema intestinale stimolando i meccanismi immunitari della mucosa e i meccanismi non immunitari entrando in competizione con i patogeni potenziali (Tabella 7). Si ritiene che questi fenomeni abbiano effetti benefici, incluso la riduzione dell'incidenza e della severità della diarrea, che rappresenta una delle patologie per le quali è consigliato la somministrazione di probiotici. I probiotici riducono il rischio del cancro del colon nei modelli animali, probabilmente perché inibiscono l'attività di alcuni enzimi batterici che possono incrementare il livello di procancerogeni, ma questo non è ancora stato provato sugli umani. Ulteriori studi randomizzati ben progettati sono necessari per definire il ruolo dei probiotici come agenti terapeutici nelle malattie infiammatorie intestinali.

TABELLA VII - MECCANISMI DI INTERAZIONE PROBIOTICO/OSPITE. LA SIMBIOSI TRA MICROBIOTA E OSPITE PUÒ ESSERE OTTIMIZZATA CON INTERVENTI FARMACOLOGICI O NUTRIZIONALI SUL SISTEMA DEI MICRORGANISMI INTESTINALI ATTRAVERSO L'USO DI PROBIOTICI E PREBIOTICI

Probiotici

Benefici immunologici

- Attivare i macrofagi locali per incrementare la presentazione dell'antigene ai linfociti B e per incrementare la produzione locale e sistematica di immunoglobulina secretoria A (IgA)
- Modulare i profili delle citochine
- Indurre un'iporisposta agli antigeni alimentari

Benefici non immunologici

- Digerire gli alimenti e competere per i nutrienti con i patogeni
- Alterare il pH locale per creare un ambiente sfavorevole per i patogeni
- Produrre batteriocini per inibire i patogeni
- Eliminare i radicali superossidi
- Stimolare la produzione di mucina epiteliale
- Intensificare la funzione della barriera intestinale
- Competere per adesione con i patogeni
- Modificare le tossine derivate dai patogeni

Prebiotici

- Effetti metabolici: produzione di acidi grassi a catena corta, metabolismo dei grassi, assorbimento di ioni (Ca, Fe, Mg)
- Rafforzare l'immunità dell'ospite (produzione di IgA, modulazione della citochina, ecc.)

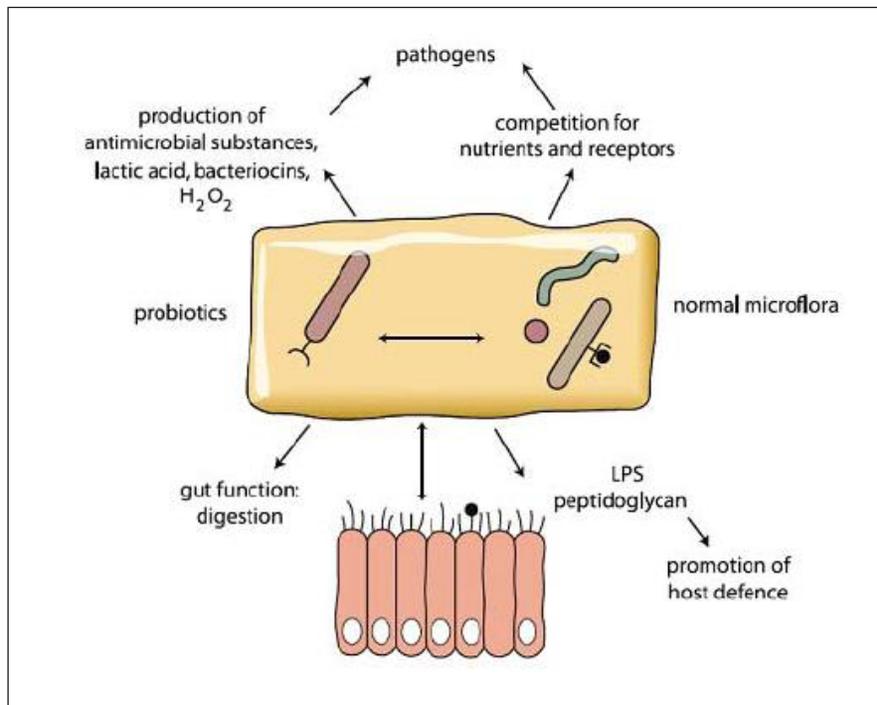


Fig. 3 - Il microbiota e i probiotici interagiscono con l'ospite nelle attività metaboliche e nella funzione immunitaria e prevengono la colonizzazione di microrganismi opportunisti e patogeni (Riprodotta con l'autorizzazione di Sullivan e Nord [2005].)

4 - Applicazioni cliniche

Le attuali applicazioni cliniche dei probiotici e dei prebiotici sono riassunte qui di seguito.

Patologia cardiovascolare

- L'uso di probiotici/prebiotici per la prevenzione medica e la riduzione del rischio di patologia cardiovascolare non è ancora stato provato.

Cancro del colon

- Lo studio SYNCAN ha testato l'effetto dell'oligofruztosio arricchito con due ceppi di probiotici nei pazienti a rischio di cancro del colon. Lo studio dimostra che una preparazione simbiotica può ridurre l'espressione dei biomarcatori per il cancro del colon retto.

Diarrea

Trattamento della diarrea acuta:

- È stato dimostrato che diversi ceppi di probiotici (Tabella 8), che includono *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, e *Saccharomyces cerevisiae* (*bouardii*), sono utili per ridurre la severità e la durata della diarrea acuta infettiva nei bambini. La somministrazione orale dei probiotici riduce di circa 1 giorno la durata della malattia diarroica acuta nei bambini.

- Sono state pubblicate numerose metanalisi e studi clinici che mostrano risultati omogenei nelle revisioni sistematiche e che suggeriscono che i probiotici sono sicuri ed efficaci. I risultati degli studi sulla gastroenterite virale sono più convincenti di quelli sulle infezioni batteriche o parassitarie. I meccanismi di azione sono specifiche per ogni ceppo: è stata provata l'efficacia di alcuni ceppi di lactobacilli (per esempio *Lactobacillus casei* GG e *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) e del *Saccharomyces boulardii*. Il tempo di somministrazione è anche importante.

Prevenzione della diarrea acuta:

- Nella prevenzione della diarrea nell'adulto e nel bambino, è stato dimostrato solo che *Lactobacillus* GG, *L. casei* DN-114 001 e *S. boulardii* sono efficaci in alcuni casi specifici (Tab. VIII).

Diarrea associata agli antibiotici:

- Nella diarrea associata agli antibiotici è stata dimostrata l'efficacia di *S. boulardii* o *L. rhamnosus* GG negli adulti o bambini sottoposti ad una terapia antibiotica. Una recente ricerca ha dimostrato che *L. casei* DN-114 001 è efficace nei pazienti adulti ricoverati per prevenire la diarrea associata agli antibiotici e la diarrea da *C. difficile*.

Diarrea indotta da radiazioni:

- Non ci sono prove sufficienti per dimostrare con certezza che il VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longo*, *B. breve*, *B. infantis* e *Streptococcus thermophilus*) sia efficace nel trattamento della diarrea indotta da radiazioni.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

- Molti ceppi di lactobacilli e bifidobatteri, incluso il *Bacillus clausii*, sembrano ridurre gli effetti collaterali delle terapie antibiotiche e migliorare la compliance dei pazienti. Molti ceppi risultavano essere efficaci nella riduzione degli effetti collaterali, ma non avevano alcun effetto sul tasso di eradicazione. Una metanalisi recente condotta su 14 studi randomizzati suggerisce che l'integrazione di antibiotici anti-*H. pylori* con alcuni probiotici può essere efficace nell'incrementare il tasso di eradicazione e può essere di supporto ai pazienti con mancata eradicazione. I dati attuali non sono sufficienti a supportare il concetto che i probiotici da soli, senza una terapia antibiotica concomitante, siano efficaci. In breve, la letteratura suggerisce che alcuni probiotici possono essere di supporto come terapia adiuvante agli antibiotici nella eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

Allergia

- L'evidenza maggiore si ha nella prevenzione delle dermatiti atopiche somministrando alcuni probiotici a donne in stato di gravidanza e neonati di età superiore ai sei mesi. Tuttavia, uno studio clinico recente non ha confermato questi risultati. Riguardo il trattamento di allergopatie, pochi studi ben progettati hanno dimostrato che specifici ceppi di probiotici possono essere efficaci nel trattamento dei pazienti con eczema atopico. Non ci sono prove sufficienti sull'efficacia dei probiotici nella prevenzione delle allergie agli alimenti.

Encefalopatia epatica

- Prebiotici come il lattulosio sono comunemente utilizzati nella prevenzione e nel trattamento di questa complicanza della cirrosi. L'Encefalopatia epatica minima è stata ridotta nel 50% dei pazienti trattati con una preparazione simbiotica (quattro ceppi di probiotici e quattro fibre fermentabili, incluso l'inulina e gli amido resistenti) per 30 giorni.

Risposta immunitaria

- C'è una significativa evidenza che numerosi ceppi di probiotici e l'oligofruttosio sono utilizzati per stimolare la funzione immunitaria. Una evidenza indiretta è stata ottenuta negli studi che mirano a prevenire le malattie infettive acute (diarrea nosocomiale nei bambini, casi di influenza in inverno) e negli studi che testano la risposta degli anticorpi ai vaccini.

Malattia infiammatoria intestinale (MII)

Pouchite:

- C'è un'alta evidenza che dimostra l'inutilità dei probiotici nel prevenire attacchi di pouchite (VSL#3), e nel prevenire ulteriori recidive di pouchite in seguito a induzione della remissione con antibiotici. I probiotici possono essere consigliati in pazienti con pouchite lieve, o come terapia di mantenimento per i pazienti in remissione.

Colite ulcerativa:

- Il ceppo probiotico *E. coli* Nissle può essere equivalente alla mesalazina nel mantenere la remissione della colite ulcerativa. Non c'è un'adeguata evidenza che dimostri che altre preparazioni probiotiche siano efficaci nella colite ulcerativa.

Morbo di Crohn:

- Gli studi condotti sul morbo di Crohn sono risultati contraddittori. Una recente review sistematica di Cochrane ha dimostrato che non esiste alcuna evidenza che suggerisca che i probiotici siano benefici per il mantenimento della remissione del morbo di Crohn.

Sindrome dell'intestino irritabile (SII)

- Molti studi hanno dimostrato significanti miglioramenti terapeutici ottenuti con i probiotici rispetto ai placebo. Gli studi pubblicati dimostrano costantemente che il trattamento a base di probiotici riduce il gonfiore addominale e la flatulenza; alcuni ceppi possono anche ridurre il dolore e conferire un sollievo generale (*B. infantis* 35624). Il *Lactobacillus reuteri* può migliorare i sintomi delle coliche nella prima settimana di trattamento, come dimostrato in uno studio recente su 90 bambini allattati al seno con colica infantile. In breve, la letteratura suggerisce che alcuni probiotici possono migliorare i sintomi principali nei pazienti con SII.

Malassorbimento del lattosio

- Lo *Streptococcus thermophilus* e il *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* migliorano la digestione del lattosio e ne riducono i sintomi di intolleranza. Questo è stato confermato in numerosi studi controllati su pazienti che hanno consumato yogurt con culture viventi.

Enterocolite necrotizzante

- Studi clinici hanno dimostrato che i supplementi probiotici riducono il rischio di enterocolite necrotizzante in neonati prematuri con meno di 33 settimane di gestazione. Una review sistematica di studi controllati randomizzati ha dimostrato una riduzione del rischio di morte in gruppi trattati con probiotici. In breve, esiste una forte evidenza dei benefici conferiti dall'uso di alcuni ceppi di probiotici nei neonati prematuri.

Epatopatia steatosica non alcolica

- L'utilità dei probiotici come trattamento per questa patologia non è stata sufficientemente confermata dagli studi clinici randomizzati.

Prevenzione delle infezioni sistematiche

- Non ci sono prove sufficienti che dimostrino l'efficacia dell'uso dei probiotici e dei simbiotici in malati critici adulti ricoverati in unità di terapia intensiva.

5 - Probiotici ed evidenza – il quadro globale

La Tabella VIII riassume una serie di condizioni cliniche per le quali si dimostra che, almeno in uno studio clinico ben progettato, la somministrazione orale di un ceppo di probiotici specifico sia efficace e benefica per un risultato sanitario o terapeutico. Il livello di evidenza può variare tra le differenti indicazioni. Le dosi raccomandate sono quelle che sono risultate utili negli studi. L'ordine dei prodotti elencati è casuale e non basato sul livello di efficacia. Attualmente non ci sono prove sufficienti di studi comparativi che permettano di classificare i prodotti sulla base dell'efficacia provata.

TABELLA VIII - INDICAZIONI BASATE SULL'EVIDENZA PER L'USO DI PROBIOTICI E PREBIOTICI IN GASTROENTEROLOGIA

Malattia, azione	Prodotto	Dose raccomandata	Bibl.
Trattamento della diarrea acuta infettiva nei bambini	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ - 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	1
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ¹⁰ - 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	1
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Ceppo Infloran)	10 ⁹ cfu ciascuno, tre volte al giorno	2
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Iyo	200 mg, tre volte al giorno	1
Trattamento della diarrea acuta infettiva negli adulti	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁹ cfu, tre volte al giorno	1
Prevenzione della diarrea associata agli antibiotici nei bambini	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Iyo	250 mg, due volte al giorno	3
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ cfu, una o due volte al giorno	3
	<i>B. lactis</i> Bb12 +	10 ⁷ + 10 ⁶ cfu/g di formula	3
	<i>S. thermophilus</i>		

Malattia, azione	Prodotto	Dose raccomandata	Bibl.
Prevenzione della diarrea associata agli antibiotici negli adulti	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ cfu, due volte al giorno	2
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Iyo	1 g o 3 x 10 ¹⁰ cfu al giorno	3
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ – 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	3
	<i>L. casei</i> DN-114 001 nel latte fermentato con	10 ¹⁰ cfu, due volte al giorno	4
	<i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>		
	<i>B. clausii</i> (ceppo Enterogermina)	2 x 10 ⁹ spore, tre volte al giorno	5
	<i>L. acidophilus</i> CL 1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r	5 x 10 ¹⁰ cfu, una volta al giorno	6
Prevenzione della diarrea nosocomiale nei bambini	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ – 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	3
	<i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁹ + 10 ⁷ cfu/g della formula	3
	<i>B. lactis</i> BB12	10 ⁹ cfu, due volte al giorno	3
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ⁹ cfu, due volte al giorno	3
Prevenzione della diarrea da <i>C. difficile</i> negli adulti	<i>L. casei</i> DN-114 001 nel latte fermentato con	10 ¹⁰ cfu, due volte al giorno	4
	<i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>		
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (ceppo Cultech)	2 x 10 ¹⁰ cfu ciascuno, una volta al giorno	7
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Iyo	2 x 10 ¹⁰ cfu al giorno	3
Terapia adiuvante per l'eradicazione dell' <i>H. pylori</i>	Oligofruztosio	4 g, tre volte al giorno	8
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 x 10 ⁹ cfu due volte al giorno	9
	<i>B. clausii</i> (ceppo Enterogermina)	2 x 10 ⁹ spore, tre volte al giorno	9
	yogurt AB con lactobacilli non specificati e bifidobatteri	5 x 10 ⁹ batteri vitali, due volte al giorno	9
	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> Iyo	1 g o 5 x 10 ⁹ cfu al giorno	9
	<i>L. casei</i> DN-114 001 nel latte fermentato con	10 ¹⁰ cfu, due volte al giorno	10
Riduzione dei sintomi associati alla maldigestione del lattosio	<i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	Lo yogurt non sottoposto a trattamento termico dopo la pastorizzazione contiene colture adatte a migliorare la digestione del lattosio dello yogurt	11
	Yogurt regolare con		
Riduzione di alcuni sintomi della sindrome dell'intestino irritabile	<i>B. infantis</i> 35624	10 ⁹ cfu, una volta al giorno	12
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 x 10 ⁹ cfu, due volte al giorno	13
	miscela VSL#3	4,5 x 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	14

Malattia, azione	Prodotto	Dose raccomandata	Bibl.
	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ cfu, una volta al giorno	15
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 nel latte fermentato con <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ cfu, due volte al giorno	16
Mantenimento della remissione della colite ulcerativa	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5 x 10 ¹⁰ batteri vitali, due volte al giorno	17
Prevenzione e mantenimento delle remissione nella pouchite	miscela VSL#3 di 8 ceppi (1 <i>S. thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacilli</i> , 3 <i>Bifidobatteri</i>)	4,5 x 10 ¹¹ cfu, due volte al giorno	18
Trattamento della stitichezza	Lattulosio Oligofruuttosio	20-40 g al giorno > 20 g al giorno	19 20
Prevenzione della enterocolite necrotizzante in neonati prematuri	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> e <i>B. bifidum</i>	0,35 x 10 ⁹ cfu di ogni ceppo, una volta al giorno	21
Prevenzione delle infezioni postoperative	Simbiotico 2000: 4 ceppi di batteri e fibre inclusa l'inulina prebiotica	10 ¹⁰ cfu ciascuno, due volte al giorno	22
Trattamento della encefalopatia epatica	Lattulosio	45-90 g al giorno	19

Bibliografia della Tabella VIII

1. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. PMID 15106189
2. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:301–5. PMID 11729708
3. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. PMID 16728323
4. Hickson M, D’Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335(7610):80. PMID 17604300
5. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181–8. PMID 15569121
6. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2007;21:732–6. PMID 18026577
7. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004;7:59–62. PMID 15179608
8. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:442–8. PMID 15880313
9. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68. PMID 17229240
10. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692–8. PMID 16082279
11. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12:187–91. PMID 16482616
12. O’Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. PMID 15765388
13. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84. PMID 17229242
14. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687–96. PMID 16185307
15. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94. PMID 16128676
16. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–86. PMID 17635382
17. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23. PMID 15479682
18. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9. PMID 12730861
19. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41(Suppl 1): 17–25. PMID 12420112
20. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 2):S163–8. PMID 12088514
21. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. PMID 17499603
22. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation—a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5:125–30. PMID 15636620

6 - Ricerca automatica e ulteriori letture

Ricerche automatiche su Pubmed



Ricerca 1

← CTRL +
click sull'icona
per effettuare
la ricerca

Ricerca accurata della letteratura pubblicata sui probiotici negli ultimi tre mesi nelle migliori riviste cliniche

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=\(%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+probiotics%5BText+Word%5D\)+AND+\(%222007%2F10%2F16%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=09JxOvUx8kswm4-6DMXq9xe4_oShrXlrj4jN3Hg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=(%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+probiotics%5BText+Word%5D)+AND+(%222007%2F10%2F16%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D&WebEnv=09JxOvUx8kswm4-6DMXq9xe4_oShrXlrj4jN3Hg)



Ricerca 2

← CTRL +
click sull'icona
per effettuare
la ricerca

Ricerca sensibile della letteratura pubblicata sui probiotici negli ultimi tre anni in tutte le riviste

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+AND+\(%222005%2F01%2F14%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D\)&WebEnv=0qr79t5_FnJjRk2YFULCxJoLrMCnofqGFBRxqvJio8IH3K80OzNxxv50bA1VGBL-B8-6UKhd241Fax8%4026410F9F7396D7F0_0144SID&WebEnvRq=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=%22probiotics%22%5BMeSH+Terms%5D+AND+(%222005%2F01%2F14%22%5BPDat%5D+%3A+%222008%2F01%2F13%22%5BPDat%5D)&WebEnv=0qr79t5_FnJjRk2YFULCxJoLrMCnofqGFBRxqvJio8IH3K80OzNxxv50bA1VGBL-B8-6UKhd241Fax8%4026410F9F7396D7F0_0144SID&WebEnvRq=1)

Bibliografia e ulteriori letture

- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. PMID 15106189
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20. PMID 17499603
- FAO/WHO. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London (Ontario), 2002 (available at http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf and <http://www.fermented-foods.net/wgreport2.pdf>).
- Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:146–55. PMID 15703637
- Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:275–8. PMID 16633136
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12. PMID 7782892
- Giralt J, Regadera JP, Verges R, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; Feb 1 [Epub ahead of print]. PMID 18243569
- Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80. PMID 17604300
- Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004827. PMID 17443557
- Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007;43:331–6. PMID 17489821

- Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev* 2007;65:469–89. PMID 18038940
- Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005165. PMID 17253543
- Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573. PMID 17943867
- Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007;13:443–51. PMID 17714346
- O'Mahony LJ, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. PMID 15765388
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. PMID 17943912
- Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:166–72. PMID 17300285
- Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826. PMID 17054217
- Sazawal SG, Hiremath U, Dhingra P, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. PMID 16728323
- Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med* 2005;257:78–92.
- Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367–72. PMID 16939749
- Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64. PMID 17269987
- Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:871–81. PMID 17402990
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68. PMID 17229240
- Van Loo JV, Gibson GR, Probert HM, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004;17:259–75.

7 - Siti utili

- <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>
Azienda Danone: una delle principali organizzazioni di ricerca nel campo dei probiotici
- <http://www.isapp.net>
ISAP: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
Scopo dell'organizzazione è quello di produrre e diffondere informazioni su indagini scientifiche multidisciplinari di alta qualità nel campo dei probiotici e dei prebiotici e di portare avanti nel mondo lo sviluppo dei prodotti probiotici e prebiotici scientificamente validi e utili alla salute.

- <http://www.usprobiotics.org>
Webcast:
Probiotics: Applications in Gastrointestinal Health & Disease
Presentato in collaborazione con il 72° Meeting Scientifico Annuale dell'American College of Gastroenterology nell'autunno 2007
- http://www.fao.org/ag/agns/micro_probiotics_en.asp
Sito della FAO dedicato alla sicurezza e alla qualità dei probiotici.
- <http://www.nestlefoundation.org/>

8 - Domande e Feedback

La Practice Guidelines Committee accoglie qualsiasi commento e domanda dei lettori. Se credete che abbiamo tralasciato qualche aspetto relativo all'argomento o che alcune procedure siano associate ad altri rischi, raccontateci la vostra esperienza. Per comunicarci la vostra opinione, cliccate sul link e-mail riportato di seguito.



e-mail: guidelines@worldgastroenterology.org