

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO 1 IPOTESI DELL'IGINE.....	6
CAPITOLO 2 MICROFLORA INTESTINALE.....	12
2.1 COMPOSIZIONE E DISTRIBUZIONE DELLA FLORA BATTERICA INTESTINALE NELL'ADULTO SANO.....	12
2.1.1 COMPOSIZIONE.....	13
2.1.2 DISTRIBUZIONE.....	15
2.1.3 COLONIZZAZIONE E SVILUPPO DELLA FLORA MICROBICA.....	15
2.1.4 FUNZIONI DELLA MICROFLORA.....	19
2.2 ALTERAZIONI A LIVELLO DELLA MICROFLORA INTESTINALE: DISBIOSI.....	23
CAPITOLO 3 I PROBIOTICI.....	28
3.1 DEFINIZIONE.....	28
3.2 CENNI STORICI.....	30
3.3 NORMATIVA VIGENTE.....	31
3.3.1 CARATTERISTICHE DEI PROBIOTICI.....	31
3.3.2 METODICHE DI RICONOSCIMENTO E CLASSIFICAZIONE DEI PROBIOTICI.....	32

3.4 CLASSIFICAZIONE DEI PROBIOTICI.....	36
3.4.1 I BATTERI LATTICI.....	36
3.4.2 I BIFIDOBATTERI.....	39
3.4.2 MICRORGANISMO NON LAB E NON BFB.....	39
3.4.4 PROBIOTICI DI USO COMUNE.....	40
3.5 SICUREZZA DEI PROBIOTICI.....	44
3.6 PROPRIETA' DEI PROBIOTICI	48
3.6.1 LEAKY GUT SYNDROME.....	50
3.7 UTILIZZO DEI PROBIOTICI.....	52
CAPITOLO 4 I PREBIOTICI.....	57
4.2 ATTIVITA' DEI PREBIOTICI.....	64
CAPITOLO 5 IL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE	67
5.1 ORGANIZZAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE E DELLA TOLLERANZA.....	73
5.2 SVILUPPO DEL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE NEL BAMBINO.....	74
5.3 RUOLO DEL LATTE MATERNO NELLO SVILUPPO DEL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE.....	76
5.3.1 FATTORI ANTINFETTIVI.....	78
5.3.2 FATTORI ANTINFIAMMATORI.....	79
5.3.3 FATTORI IMMUNOMODULANTI.....	80

CAPITOLO 6 TESTIMONIANZA DIRETTE E CASI PRATICI.....	82
BIBLIOGRAFIA	89

DEBORAH CLARO

INTRODUZIONE.

Era il 1998, in un tiepido pomeriggio di primavera discutevo la mia tesi di Laurea, descrivendo una ricerca basata sul riconoscimento molecolare di specifici ceppi batterici intestinali responsabili di emorragie e gravi diarree. In quegli anni l'opinione imperante considerava i batteri i *cattivi* da eliminare con ogni mezzo, di batteri *buoni*, amici dell'uomo non si facevano che timidi cenni riferiti alla microflora intestinale, così timidi da passare inosservati. Pertanto, quando, su due prestigiose riviste furono pubblicati articoli dal titolo "*Give us this day our daily germs*" , Rook GA ("Dacci oggi i nostri germi quotidiani") e "*Let them eat the dirt*", Stanford JL e Gary Hamilton ("Lasciate che mangino lo sporco") nella comunità scientifica si innalzò un aspro coro di dissensi. Quegli articoli risollevarono la provocatoria ipotesi enunciata nel 1989 dal microbiologo Strachan, rimasta fino ad allora pressoché ignorata, volta a dare una spiegazione al dilagare dei disturbi allergici nella popolazione occidentale negli ultimi decenni. Secondo tale ipotesi, nota come "ipotesi dell'igiene", l'eccesso di pulizia, disinfezione e sterilizzazione, insieme a pratiche chemioterapiche e preventive, oltre che la diminuzione dei nuclei familiari e l'abbandono delle campagne e dello stile di vita rurale sarebbero responsabili della mancata maturazione del sistema immunitario e di una sua sempre più marcata tendenza allergica.

In questo libro si descrivono i principi ispiratori e i fondamenti dell'ipotesi dell'igiene, rivisitata alla luce di evidenze attuali e di nuove ricerche, dando particolare risalto all'azione benefica e di

regolazione immunitaria che la microflora intestinale e i moderni probiotici sono in grado di esercitare.

La microflora intestinale è un ecosistema dinamico e complesso fortemente implicato nel benessere dell'organismo e nei processi che stanno alla base della maturazione del sistema immunitario, una sua alterazione è spesso la causa primaria di molte malattie, pertanto lo studio delle sue funzioni e le modalità per mantenerla in efficienza rappresenta un punto cruciale e determinante nel percorso verso la salute.

Il testo è arricchito di testimonianze e racconti tratti dalla mia esperienza pratica e di una autorevole fonte bibliografica.

DEBORAH CARRO

CAPITOLO 1

L'IPOTESI DELL'IGIENE.

Negli ultimi decenni si è verificato un aumento progressivo dei disturbi allergici, soprattutto in età pediatrica: a oggi il 20% della popolazione nei paesi industrializzati soffre di allergia. Nella mia infanzia era difficile incontrare bambini o compagni di scuola allergici, oggi ce ne sono diversi in ogni classe. L'eziologia, cioè la causa di questo incremento, non è chiara, ma svariate evidenze emergono sia dall'osservazione ambientale e sociale sia dall'approfondimento dello studio dell'ecosistema intestinale [236]. Iniziamo dallo stile di vita: le differenze tra passato e presente sono eclatanti. I bambini moderni trascorrono molte ore in luoghi chiusi; non è loro permesso sporcarsi: succhietti, biberon, e utensili che possano venir a contatto con il bebè (compreso il capezzolo da cui nutrirsi) sono preventivamente sterilizzati, disinfettati, igienizzati; ai bimbetti più grandi è fatto divieto di portare le manine alla bocca; lo sporco, la terra, la polvere sono considerati veleni. Noi, invece, correavamo in strada, nei prati, giocavamo a pallone fino a sera, pedalavamo in bicicletta (anche due insieme sulla stessa), portavamo al seguito fratellini e cuginetti, organizzavamo pic-nic e caccia alle lucertole in uno scenario di sana vita sudata, gridata, gustata. L'attività sportiva sincronizzata e programmata in cui impegniamo oggi i nostri giovani e promettenti atleti (tutti, nessuno

escluso) è perfetta nella forma, ma perde spontaneità incoraggiando la competitività, ed è comunque sempre gestita dalla supervisione di istruttori, di adulti. Vi ricordate il sapore e il profumo dei pomeriggi di gioco, di sfide, di partite a pallone, di corse infinite incontro alla vita? Potreste mai barattare quelle dispute con la maggior parte delle attività "organizzate" di oggi? Eravamo liberi di giocare, di azzuffarci, di far pace subito dopo e di esprimere il nostro potenziale di bambini, oggi il tempo dell'infanzia è scandito dai ritmi di una società adulta, che per presunte questioni di efficienza organizza decide modi e tempi dell'essere bambini.

Nell'era moderna si ha sempre meno il diritto di ammalarsi: si stronca sul nascere qualsiasi sintomo, anche una semplice e utile febbre; si impedisce al sistema immunitario l'incontro con le malattie infettive pediatriche vaccinando contro tutto e soprattutto non esiste più il periodo della "convalescenza" (ricordate come un banale raffreddore ci permetteva di saltare la scuola fino a che, sopraffatti dalla noia stressavamo talmente tanto la mamma da ottenere il permesso per una breve uscita in giardino "a patto di non farci sudare"); che pena fanno i nostri bambini, i quali ancora bebè sono costretti ad entrare in comunità giustificando la nostra impossibilità a tenerli con noi e a goderci quel magico e imperdibile momento che è la loro infanzia con un presunto loro bisogno di "socializzare"!!!. Le nostre famiglie sono ridotte a un figlio e mezzo (ma le statistiche riescono a spiegarmi il mio mezzo figlio dov'è?) riducendo ulteriormente il rischio di "contagio" e mentre una volta quando il cugino aveva la varicella venivi spedito a giocarci insieme

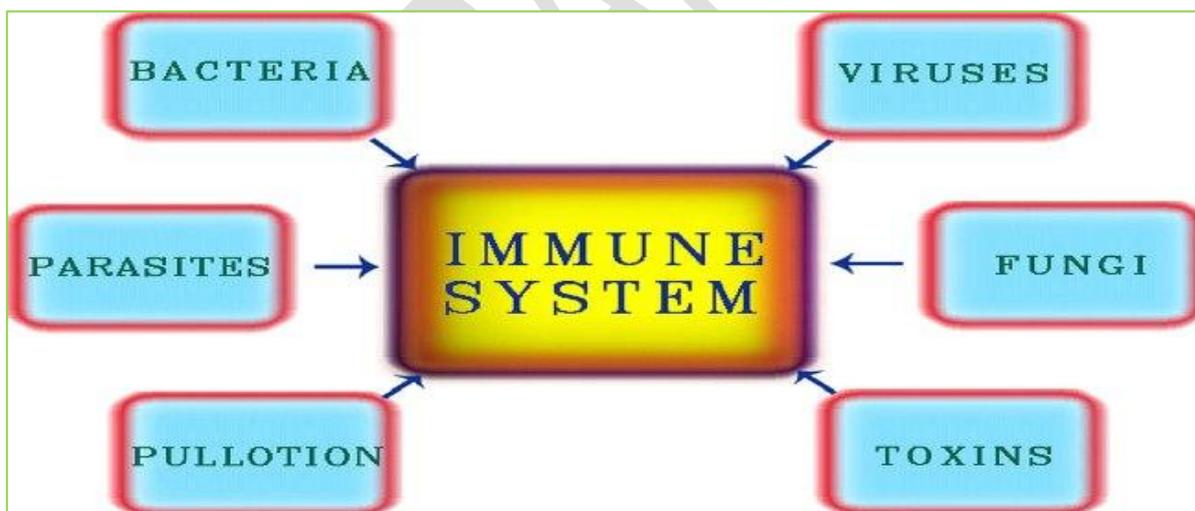
di proposito, nella speranza che avvenisse il contagio, oggi un bambino malato è additato come un emuntore del Manzoni e tutto intorno si mette in atto ogni sorta di stregoneria per allontanare il "male".

Ai miei tempi (e non sono ancora così vecchia) rientrati da scuola si indossava una tuta e puoi star certo che alla sera era lurida, ci si lavava le mani solo prima di sedersi a tavola, il bagno era un rito domenicale e la disinfezione la si praticava solo se la ferita si presentava profonda al punto da impedire la continuazione del gioco, oggi, di contro, la pulizia, l'igiene, l'ordine sono imperativi assoluti.

Secondo Strachan, e la sua "ipotesi dell'igiene", sarebbe proprio da ricercare in uno di questi aspetti della vita occidentalizzata l'incremento delle malattie allergiche. La riduzione della dimensione delle famiglie, l'utilizzo di antibiotici, la pratica indiscriminata delle vaccinazioni e l'eccesso di sterilizzazione e igiene avrebbero sì ridotto enormemente le infezioni in età pediatrica combattendo la mortalità neonatale, ma allo stesso tempo avrebbero privato il sistema immunitario del necessario incontro con germi e parassiti, il tutto peggiorato da uno stimolo ripetuto esercitato da inquinanti ambientali, tossine, allergizzanti. E' utile ricordare che il Sistema Immunitario, a seconda dell'agente verso cui rivolge la propria risposta, organizza competenze diverse che coinvolgono distretti distinti: il sistema Th1, sollecitato dallo stimolo antigenico fornito da virus, parassiti intracellulari e cellule tumorali e il sistema Th2 attivato da tossine, allergeni, parassiti extracellulari, vermi e batteri. In pratica, il nostro apparato difensivo è così competente da

attivare risposte diverse a seconda dell'agente contro cui deve difendersi. Non c'è una risposta giusta e una sbagliata, è tutta questione di equilibrio. Lo sbilanciamento del sistema in senso Th1 o Th2 si traduce in un profilo citochinico, umorale e cellulare differente che può favorire l'instaurarsi di una reazione citotossica, neoplastica o autoimmune, se prevale la risposta Th1 o allergie e sensibilizzazioni, se prevale la risposta Th2. Cosa significa questo? Che se lo stimolo fornito da tossine ambientali, inquinanti, allergeni è ripetuto e continuo (come di fatto si verifica nelle nostre moderne condizioni di vita) il sistema immunitario presenterà una risposta sbilanciata verso un profilo allergico.

La maturazione del sistema immunitario nel senso Th1 inizia dopo la nascita ed è un processo dinamico che si compie attraverso l'incontro con opportuni stimoli ambientali di tipo microbico.



Per esposizione ambientale intendiamo anche quella esercitata dall'ecosistema intestinale. In parole semplici, il Sistema

immunitario è in grado di rispondere in maniera diversa, utilizzando sostanze e modalità distinte a seconda dell'agente che incontra: siccome nelle società moderne il suo incontro con batteri è limitato dall'utilizzo di farmaci, antibiotici, vaccinazioni e siccome invece il contatto con agenti inquinanti e tossine è quotidiano, ecco che si verifica uno sbilanciamento delle sue competenze verso il distretto deputato a organizzare risposte di tipo allergico. L'incontro con germi ambientali è sicuramente auspicabile per i suoi benefici risvolti sulla maturazione del Sistema Immunitario, va da sé che sia però difficile da praticare volutamente (quanti di noi si metterebbero in coda per contrarre una malattia?) e non modulabile (come si fa a controllare il decorso in modo che una malattia non prenda il sopravvento?) pertanto se è ragionevole permettere al corpo di vivere in un ambiente naturale e non eccessivamente protetto è anche sensato sperimentare delle forme innocue di "allenamento" immunologico. I batteri dell'intestino ben si prestano a tale scopo poiché in grado di svolgere un'azione di stimolo a livello del sistema immunitario locale, inducendo una reazione infiammatoria fisiologica altamente opportuna per il corretto sviluppo delle risposte difensive. Come dire che producono una risposta contro un "nemico" che per fortuna nemico non è.

La "teoria dell'igiene" è stata quindi rivisitata, dando maggior rilievo alla stimolazione microbica dell'ecosistema intestinale, piuttosto che agli stimoli infettivi da patogeni. Negli ultimi anni sembra sempre più convincente il ruolo della composizione dell'ambiente microbico

intestinale dei primi anni di vita ai fini di una corretta stimolazione del sistema immune: la microflora intestinale condizionerebbe la risposta immune attraverso la regolazione del GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) ovvero del Sistema Linfoide Associato alle Mucose, cioè al Sistema Immunitario localizzato a livello intestinale. A sostegno di ciò alcuni importanti studi hanno confermato che esiste una sostanziale differenza nella composizione della flora microbica intestinale di bambini allergici e non allergici che consiste nella prevalenza di Clostridi nei primi e di Bifidobatteri negli altri (Bjorkesten, 2001) e che bambini ad alto rischio di atopia, la cui composizione microbica intestinale è prevalentemente costituita da Enterobatteri, anche patogeni, tendono poi realmente a sviluppare forme allergiche nel tempo (Kalliomaki, 2001). Ancora, nel 2005 in uno studio osservazionale condotto confrontando differenze di composizione nella microflora intestinale di bambini estoni (rurali), per i quali l'incidenza di fenomeni allergici è limitata, con bambini svedesi (urbani) ad alto rischio allergico, Sepp. 1997 evidenzia una prevalenza di Lattobacilli e Bifidobatteri nei primi e di Stafilococchi e Clostridi negli altri [208]. Riassumendo, sappiamo che i bambini allergici presentano una composizione a livello del microbiota intestinale diverso da quello di bambini sani, e in particolare bambini cresciuti in campagna con uno stile di vita rurale sono meno allergici dei loro coetanei di città, e infine è assodato che lo stile di vita occidentale influenzi lo sviluppo di allergie.

Di qui l'ipotesi che i probiotici possano, attraverso la corretta modulazione del sistema immunitario e del profilo citochinico Th2/Th1, essere utilizzati al fine di prevenire o trattare malattie

allergiche. L'osservazione che i microrganismi probiotici siano in grado di modulare la tendenza atopica arriva da numerosi e recenti studi condotti su bambini con dermatite atopica, eczema, asma, ipersensibilità alimentari e allergie.

2.2 ALTERAZIONI A LIVELLO DELLA MICROFLORA INTESTINALE: DISBIOSI

Con il termine di "eubiosi" si intende una condizione di equilibrio tra proporzioni, numero e tipo di specie autoctone popolanti il canale gastroenterico. Nell'eubiosi la microflora è prevalentemente costituita da specie non patogene in grado di esercitare un'azione di stimolo alla digestione e alla peristalsi, di stimolare il GALT, di prevenire infezioni e crescite abnormi da parte di patogeni e di esercitare una qualche potenziale azione detossificante e antineoplastica.

Si parla di "disbiosi" quando assistiamo a un sovvertimento tra proporzioni, numero e specie popolanti il canale gastroenterico. Nella disbiosi i normali rapporti e funzioni tra commensali, autoctoni, transienti, patogeni sono alterati e causa di malessere e disturbi. Le cause di disbiosi possono essere:

- ✓ endogene: stress fisici ed emozionali, disturbi neuroendocrini, patologie croniche, cancro, alterazioni dell'alvo, gravidanza...
- ✓ esogene: inquinanti, fumo, farmaci, alcolismo, dieta scorretta,...

La disbiosi può degenerare e coinvolgere siti anche distanti dall'intestino provocando disturbi che vanno da stipsi, sindrome da colon irritabile, cattiva digestione, diarrea a sindrome premestruale, candidosi, cistiti, alitosi, insufficienza epatica, ostruzioni biliari, cefalea, ecc. La disbiosi, se opportunamente corretta non avrà il tempo di dare complicazioni, ma se trascurata sarà causa di alterazioni della permeabilità della mucosa intestinale (leaky gut syndrome) con conseguente traslocazione batterica e effetti sistemici. Si tende a classificare la disbiosi in base alla gravità in:

- disbiosi lieve: comporta una iniziale alterazione dell'equilibrio del microbiota con comparsa di neocolonizzazioni di patogeni; i sintomi sono modesti e a stretta localizzazione intestinale (meteorismo, disturbi dell'alvo);
- disbiosi media: l'alterazione della flora si accentua pregiudicando la funzione di barriera dell'epitelio intestinale; la permeabilità è alterata e compaiono fenomeni di traslocazione batterica con interessamento sintomatico a carico di apparati contigui (cistiti, candidosi, stitichezza ostinata, fermentazione e putrefazione, alitosi, cefalea);
- disbiosi grave: l'equilibrio è sovvertito, i fenomeni fermentativi a livello locale sono accentuati, la permeabilità è fortemente compromessa e gli effetti sistemici si registrano a carico di vari

organi; si parla in questo caso di MODS (Sindrome da Disfunzione Multiorgano) con evidenti problematiche epatiche, biliari e pancreatiche.

La disbiosi può essere di tipo fermentativo, quando comporta un incremento nella metabolizzazione di substrati amidacei e polisaccaridici o di tipo putrefattivo, quando la fermentazione è a carico di peptidi. Nelle disbiosi fermentative prevalgono i microrganismi fermentanti i polisaccaridi, gli zuccheri e le fibre, vale a dire una flora saccarolitica; mentre nelle disbiosi putrefattive sono i microrganismi proteolitici a farla da padrone. La disbiosi putrefattiva si origina per eccessivo consumo di proteine e porta alla liberazione di amine tossiche tipo ptomaine; di conseguenza una disbiosi di questo tipo ha conseguenze più gravi per la salute. Esiste peraltro una particolare forma di disbiosi fermentativa da lieviti e Candida. La Candida albicans si insedia nell'intestino umano precocemente per rimanervi per tutta la vita; normalmente partecipa come commensale alla fermentazione degli zuccheri e come chelante di metalli pesanti; è un fungo dimorfico che in condizioni particolari può acquisire caratteri di patogenicità e dare vulvovaginiti, mughetto nel cavo orale e talora infezioni sistemiche. La Candida mostra un tropismo spiccato per le mucose, inoltre il suo stato dimorfico e di simbiote la "mimetizzano" permettendole di aggirare con facilità i controlli del Sistema Immunitario. Non solo, essa stessa costituisce un vero attacco al GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) e quindi al MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue) aprendo la via ad altre forme patologiche in cui è sempre implicata (disturbi digestivi, meteorismo, vaginosi, certi tumori,

intolleranze alimentari, disturbi nervosi, ecc). Il trattamento eradicante prevede sempre un intervento sul bacino di crescita della Candida e quindi sull'intestino, inoltre sarà opportuno seguire una dieta priva di lieviti, fermentati e zuccheri (alcol, aceto, pane, pizza, the, formaggi stagionati, zucchero, dolci, bevande dolcificate e nei casi gravi persino frutta troppo matura, miele, additivi alimentari, alcune spezie e così via).

Lo stato di salute del nostro organo nascosto è quindi un presupposto imprescindibile per garantirci salute e benessere.

CAPITOLO 3

I PROBIOTICI

3.1 DEFINIZIONE

Il termine "**probiotico**" deriva dal greco *pro* e *bios* e significa "a favore della vita".

Nel 1956 Kollath indicava con questo termine quelle cellule o molecole in grado di promuovere o migliorare la sopravvivenza di altri organismi viventi. Nel 1974 Parker definì probiotici quegli "organismi e sostanze che contribuiscono al bilancio



microbico intestinale", mentre il ricercatore inglese Fuller nel 1989 indicò il probiotico come "un organismo vivente che esercita un

effetto positivo sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale". È del 1995, invece, la definizione di Mac Farland che considera i probiotici come bioterapeutici, cioè "microrganismi in grado di esercitare un effetto antagonista verso patogeni".

Nel 2001 la Commissione di Esperti FAO/WHO ha adottato la seguente definizione per descrivere i probiotici ovvero **"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"**.

I probiotici sono dunque microrganismi che esercitano effetti positivi sulla salute umana.

3.2 CENNI STORICI

I primi studi di interesse per la comunità scientifica sui probiotici risalgono agli inizi del ventesimo secolo per opera di Elia Metchnikoff (1845-1916), attento ricercatore ucraino che enunciò una suggestiva teoria volta a dimostrare l'esistenza di una correlazione tra il costante consumo di lattici fermentati dei popoli balcanici e orientali e la loro longevità. Metchnikoff riuscì a isolare da numerosi campioni di latte acido un microrganismo che chiamò *Lactobacillus bulgaricus* e in seguito ipotizzò che alcuni batteri intestinali producessero sostanze tossiche che potevano essere neutralizzate dal latte acido. La teoria di Metchnikoff secondo cui il latte acido potesse prolungare la vita fu accolta favorevolmente e incoraggiò la nascita delle prime aziende produttrici di yogurt [150]. Lo yogurt è sempre stato considerato un alimento con effetti benefici, ma le sue proprietà risultano fortemente esaltate se la microflora è integrata con altre specie di batteri lattici di habitat intestinale.

In Francia nel 1906 la società "Le Fermente" iniziò a commerciare un latte fermentato "Lactobacilline" prodotto con ceppi batterici selezionati dallo stesso Metchnikoff, intanto, qualche anno dopo il termine "Yougourth" entrò nel dizionario "Petit Larousse". I contributi di Metchnikoff hanno permesso la conoscenza e la diffusione anche in Europa dei fermenti lattici, andando ad anticipare quella che diventerà l'era dei probiotici. L'evoluzione delle teorie di Metchnikoff è stata segnata da Zobel e Andersen nel 1936 con l'affermazione dell'esistenza

nel grosso intestino di una "*pellicola microbica*" costituita da numerose specie batteriche adese l'una all'altra e alla parete intestinale e con quest'ultima in grado di dare origine a un ecosistema complesso e dinamico implicato nella digestione, nella metabolizzazione dei nutrienti e nella modulazione del GALT; e dai veterinari Lilly e Stillwell che introdussero il termine "*probiotico*".

3.3 NORMATIVA VIGENTE

Le linee guida su probiotici e prebiotici emanate a dicembre 2005 dal Ministero della Salute si rifanno all'Expert Consultation FAO/WHO 2001. Tali linee definiscono il probiotico e il prebiotico, ne descrivono le caratteristiche, ne chiariscono l'identificazione e la determinazione della specie di appartenenza, ne delineano l'impiego e la sicurezza, ne illustrano l'attività biologica.

3.3.1 Caratteristiche dei probiotici

I microrganismi per essere considerati probiotici devono soddisfare i seguenti requisiti:

- ❖ Essere sicuri per l'impiego nell'uomo;
- ❖ I microrganismi probiotici non devono essere portatori di antibiotico-resistenze acquisite e/o trasmissibili.
- ❖ Essere attivi e vitali a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici osservati in studi di efficacia.

- ❖ Essere in grado di persistere e moltiplicarsi nell'intestino umano.
- ❖ Essere in grado di conferire un beneficio fisiologico dimostrato.

3.4 UTILIZZO DI PROBIOTICI

- ✓ **Nel trattamento eradicante dell'*Helicobacter pylori*.** Un'estesa revisione della letteratura ci mostra come la supplementazione di miscele probiotiche risulti utile sia come terapia eradicante alternativa, sia nel ridurre il rischio di diarrea e disturbi gastrointestinali della terapia antibiotica standard. Non esistono studi controllati che ne dimostrino l'efficacia terapeutica se somministrati come monoterapia, mentre si registrano le prime segnalazioni sul possibile ruolo adiuvante nell'eradicazione, quando associati alla terapia standard [7, 45, 71, 228].
- ✓ **Nel trattamento e prevenzione delle patologie gastrointestinali.** Il probiotico fino ad oggi più studiato è il *Lactobacillus rhamnosus* GG che, somministrato a bambini di diversa età, ospedalizzati e ambulatoriali, si è dimostrato in grado di ridurre la durata e la gravità della gastroenterite acuta e il rischio di decorso prolungato, in particolare nelle diarree virali da rotavirus [68, 70, 75, 91, 161, 201, 203, 238]. L'efficacia nelle diarree batteriche non è dimostrata in maniera conclusiva, ma in molti studi il LGG

è risultato efficace a prescindere dall'eziologia. Dati recenti hanno anche dimostrato che la somministrazione a lungo termine di LGG riduce l'incidenza di gastroenterite in bambini frequentanti l'asilo nido. La somministrazione di *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus* a lattanti ricoverati in ospedale ha ridotto significativamente l'incidenza di diarrea nosocomiale. Sempre LGG insieme a *Saccharomyces boulardi* si presenta utile nella prevenzione della diarrea del viaggiatore [19, 91]. Diversi studi hanno dimostrato l'utilità dei probiotici nella diarrea dopo terapia con antibiotici, condizione questa molto comune e che, in età pediatrica, registra una prevalenza compresa fra un 8 e un 30% (Johnston 2006; Szajewska 2006). Due metanalisi hanno dimostrato l'efficacia di alcuni lattobacilli nel ridurre il rischio di diarrea da antibiotico [109].

- ✓ **Intolleranza al lattosio.** L'intolleranza al lattosio è determinata dall'incapacità a scindere il disaccaride lattosio nei due monomeri componenti, glucosio e galattosio, per deficit della disaccaridasi specifica, la β -galattosidasi. Nel tenue questo zucchero non scisso transita velocemente, richiamando acqua e, talvolta, determinando malessere; nel colon il lattosio viene fermentato dai batteri anaerobi producendo metaboliti irritanti, causa di meteorismo, diarrea e crampi. Dai tempi antichi l'uomo ha imparato a utilizzare latti fermentati allo scopo di migliorare la digestione del lattosio: in questi alimenti tale zucchero è, infatti, già in parte metabolizzato, inoltre il latte fermentato o lo yogurt hanno un transito più lento, il che ne permette

una più efficiente digestione. Si sta ora valutando l'impiego di probiotici specifici produttori di β -galattosidasi per risolvere il problema.

- ✓ **Malattie croniche intestinali.** Diversi studi hanno evidenziato un'attiva partecipazione della flora batterica intestinale nella patogenesi delle malattie croniche intestinali [84]. I meccanismi sono ancora poco conosciuti, tuttavia alcuni dati risultano incoraggianti. Recentemente Rembacken *et al.* hanno descritto un'equivalenza di remissione tra trattamento con mesalazina e ceppi di *E.coli* non patogeni in pazienti affetti da colite ulcerosa [141]. I probiotici, oltre a un'attività metabolica di competizione (sia come produzione di prodotti antibatterici sia come inibizione dell'adesività dei batteri) nei riguardi di batteri patogeni, presentano un'attività antinfiammatoria e immunomodulante sia a livello locale che sistemico, tutte caratteristiche utili in condizioni di alterato equilibrio immunologico.
- ✓ **Enterocolite necrotizzante.** La NEC è una grave patologia ischemica che colpisce il tratto ileo-cecale di neonati pretermine. Il rischio di NEC aumenta in seguito a colonizzazione o infezione di patogeni come *Clostridium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*. L'allattamento al seno è l'intervento più efficace per prevenire l'enterocolite necrotizzante del nato pretermine. Siccome il latte materno favorisce lo sviluppo di una flora di

bifidi, si ritiene che supplementazioni mirate di prebiotici o bifidobatteri possano essere altrettanto efficaci [21, 132].

- ✓ **Nella prevenzione di malattie extraintestinali.** Diversi autori hanno evidenziato un'efficacia protettiva dei probiotici anche al di fuori del tratto gastrointestinale, in particolare infezioni respiratorie delle alte (otiti, sinusiti) e basse vie respiratorie (bronchiti, polmoniti), infezioni delle vie urinarie (cistiti, vaginiti), infezione da HIV, infezioni virali [159]. *L. rhamnosus* GG somministrato disperso nel latte per sette mesi, una volta al giorno, ha ridotto il numero e la gravità di episodi e infezioni respiratorie (Hatakka 2001); una miscela contenente *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC0705, *B. breve* e *P. freudenreichii* ssp. *Shermani* JS somministrata per sei mesi a bambini finlandesi ha dato un buon esito (Hatakka 2007); *Streptococcus thermophilus* più *Bifidobacterium lactis* dato per sette mesi a bambini americani ha ridotto il ricorso ad antibiotici (Saavedra 2004).
- ✓ **Nella prevenzione e trattamento delle malattie allergiche.** È stato dimostrato che la somministrazione di probiotici nei lattanti con dermatite atopica, determina, oltre al miglioramento del quadro clinico, 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 di condizione allergica [153]. Kalliomaki *et al.* hanno dimostrato che un'adeguata flora intestinale, anche con la somministrazione di alcuni lattobacilli, contribuisce a mantenere integra la barriera

intestinale, promuove la capacità da parte dei batteri di degradare le proteine allergizzanti e permette di modulare la risposta immune con produzione di IgE e IL-10 [1, 20, 31, 102, 172].

DEBORAH CLARO

CAPITOLO 4

I PREBIOTICI



Figura 29 FIBRE PREBIOTICHE
PREBIOTICHE

Figura 30 FIBRE

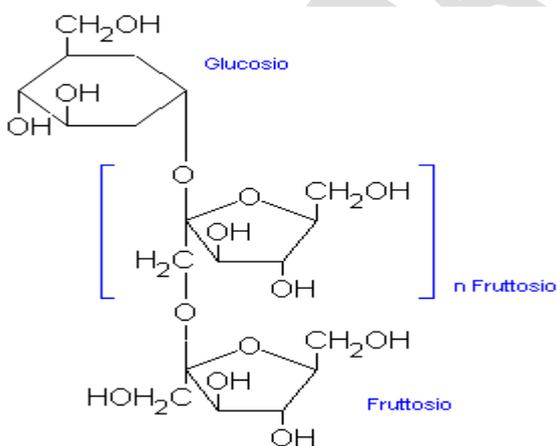


Figura 31 STRUTTURA DEI FOS

Secondo la definizione di Gibson e Roberfroid (1995) i prebiotici
"sono sostanze non digeribili di alcuni alimenti che

stimolano l'azione benefica sull'ospite promuovendo la crescita di una o più specie batteriche saprofiti del colon considerate utili per l'uomo".

La definizione di prebiotico si basa sulla non digeribilità e fermentescibilità selettiva da parte di alcuni gruppi batterici, senza porre limiti alla natura chimica, anche se la maggior parte dei prebiotici utilizzati sono carboidrati. Gli ingredienti prebiotici, anche all'interno della stessa famiglia biochimica, sono spesso formati da più composti diversi fra loro non solo per il grado di polimerizzazione ma anche per la tecnologia produttiva utilizzata, diversità che si riflette anche nella differente utilizzazione da parte di batteri intestinali [191].

La sostanza prebiotica deve presentare specifici requisiti:

- Resistenza ai succhi digestivi, mancata idrolisi, mancato assorbimento nel tratto gastrointestinale superiore.
- Essere un substrato selettivo per una o più specie batteriche saprofiti del colon: le specie maggiormente coinvolte appartengono al genere Bifidobatteri e Lattobacilli.
- Indurre direttamente o indirettamente effetti locali sul lume intestinale e/o effetti sistemici favorevoli alla salute dell'ospite.

Da quanto detto in precedenza risulta chiaro che il primo alimento dotato di attività prebiotica debba essere il latte materno: i bambini allattati al seno, infatti, presentano una

microflora costituita per un 90% di Bifidobatteri e Lattobacilli ("flora bifidogena") [253]. Il "fattore bifidogenico" del latte materno si suppone essere costituito da oligosaccaridi, come comprova un'ampia letteratura [142, 155], ma anche da lattoferrina e nucleotidi (Roberts 1992; Balmer, 1989). Nel 1926 Schonfeld e Kinderheilkd per primi correlarono l'effetto bifidogeno del latte materno ad "una frazione non proteica"; successivamente Gyorgy *et al.* spiegarono meglio che l'effetto prebiotico era dovuto ad una miscela di oligosaccaridi e Kuhn precisò che si trattava di oligosaccaridi contenenti N-acetilglucosamina [78]. Tali sostanze resistono alla digestione, raggiungono il colon immutate, venendo eliminate per gran parte senza essere assorbite (Coppa, 1991; Engfer, 2000; Chaturvedi, 2001). Durante il transito intestinale esplicano un chiaro effetto trofico sull'intestino fornendo materiale fermentabile per ceppi, quali Bifidobatteri e Lattobacilli dotati di β -glicosidasi, inoltre i processi di fermentazione portano alla produzione di acidi grassi a catena corta (acetato, propionato, butirato), che oltre ad essere utilizzati a scopo energetico, esercitano un effetto trofico sulla mucosa (Rechkemmer, 1988; Cummings, 1989) e facilitano il riassorbimento di acqua, Magnesio e Calcio (Gibson, 1995). La fermentazione libera però idrogeno, metano, anidride carbonica che può talvolta essere causa di distensione addominale. La quota di oligosaccaridi non fermentata rimane ad esercitare la funzione di fibra alimentare che stimola il transito intestinale. Nel latte umano gli oligosaccaridi rappresentano il terzo componente per importanza numerica, dopo lattosio e lipidi; raggiungono la

massima concentrazione nel colostro (oltre 20 g/L) stabilizzandosi, dopo circa due settimane, intorno a valori di 12-14 g/L nel latte maturo (Coppa,1993; Coppa,1999). Il latte artificiale è latte vaccino adattato che presenta un contenuto in oligosaccaridi inferiore a 1 g/L. Gli oligosaccaridi del latte umano vengono sintetizzati nella ghiandola mammaria partendo da una molecola di lattosio a cui, per opera dell'enzima glicosil-transferasi, vengono aggiunte unità monosaccaridiche (galattosio, fucosio, N-acetil-glucosamina, acido sialico) con formazione di molecole a struttura sia lineare che ramificata [26]. Gli oligosaccaridi così ottenuti presentano la caratteristica di indigeribilità perché possiedono un legame β -glicosidico non idrolizzabile dagli enzimi presenti nell'intestino del neonato e del lattante (lattasi, saccarasi-iso-maltasi, maltasi-glucoamilasi, trealasi, amilasi), pertanto riescono a raggiungere il colon immodificati. In natura non esistono sostanze di composizione identica agli oligosaccaridi del latte umano e non è al momento nemmeno pensabile una produzione industriale in quantitativi e costi accettabili; pertanto la ricerca sta lavorando al fine di scoprire o produrre sostanze oligosaccaridiche di simile effetto. I principali prebiotici attualmente disponibili sono ottenuti o per sintesi enzimatica partendo da zuccheri semplici (lattosio, saccarosio) o tramite parziale idrolisi di carboidrati naturali a lunga catena.

Troviamo anche numerose fibre idrosolubili, non gelificanti ampiamente diffuse nel mondo vegetale, di cui le formule più utilizzate comprendono:

✚ **Frutto-oligosaccaridi (FOS):** sono oligosaccaridi a catena corta costituiti da D-fruttosio e D-glucosio tipo GF₂, GF₃, GF₄ (dove G= molecola di glucosio e F = molecola di fruttosio); presentano un basso grado di polimerizzazione (tra 2-8); possono essere ottenuti sia per idrolisi dell'inulina, che per sintesi enzimatica partendo da una molecola di saccarosio.

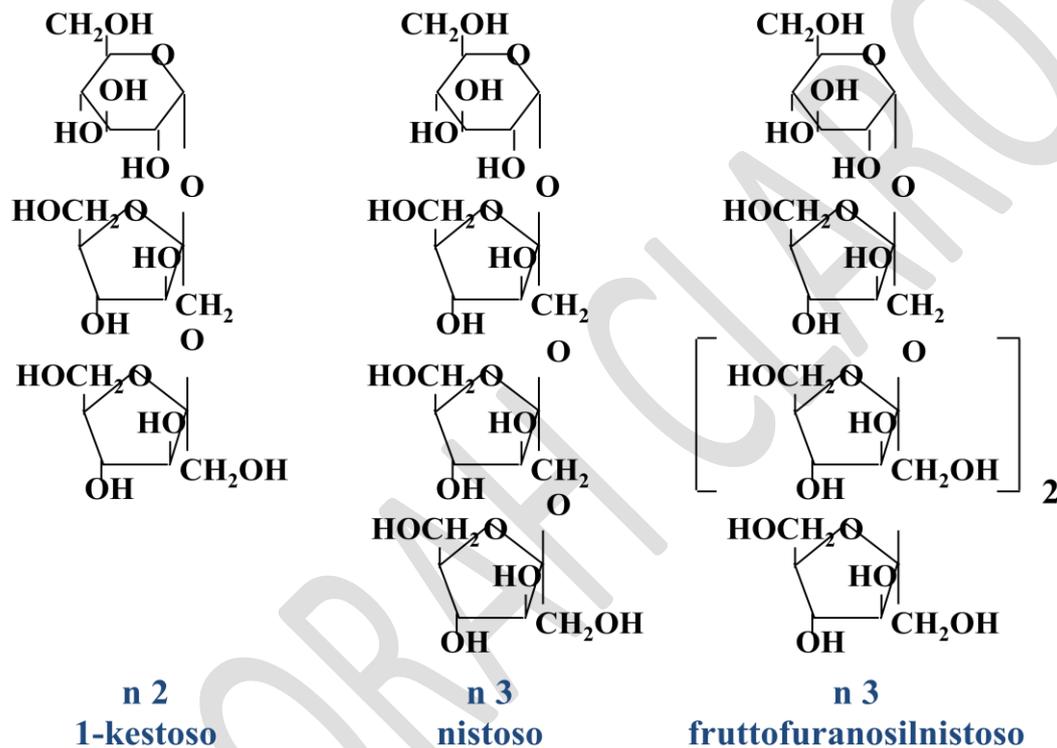
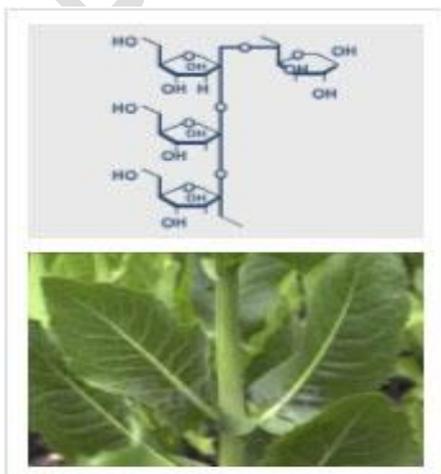


Figura 26 FOS

✚ **Inulina:** appartiene alla classe dei fruttani; si ritrova in Liliacee, Graminacee, Composite (cicoria, carciofi, girasole, tarassaco, porri, cipolle, aglio, banana, soia), ma a livello industriale si estrae quasi esclusivamente da *Chicorium intybus*. Dal punto di vista chimico l'inulina è



un α -D-glucopiranosil[β -D-fruttofuranosil] $_{n-1}$ - β -D-fruttofuranoside, o un β -D-fruttopiranosil-[β -D-fruttofuranosil] $_{n-1}$ - β -D-fruttofuranoside. Il grado di polimerizzazione dell'inulina varia da 2 a 60.

- ✚ Galatto-oligosaccaridi (GOS): catene di galattosio unite mediante sintesi enzimatica a una molecola base di lattosio; presentano grado di polimerizzazione tra 2 e 8 e legami di tipo β (1–6). Fanno parte di questo gruppo il **Lattitolo** e il **Lattulosio**, disaccaride formato da D-fruttosio e D-glucosio.
- ✚ **Xilo-oligosaccaridi**
- ✚ **Oligosaccaridi della soia**
- ✚ **Isomalto-oligosaccaridi**

CAPITOLO 5

IL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE

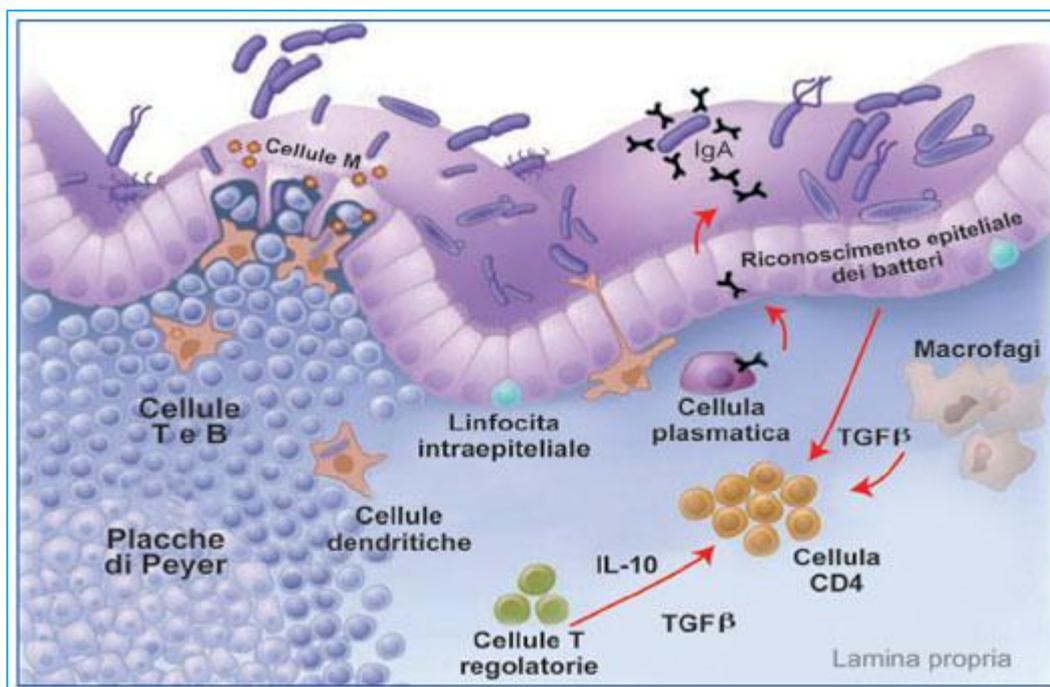


Figura 14 SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE

Il sistema immunitario a livello intestinale viene a coincidere con il tessuto linfoide associato alle mucose, che qui prende il nome di GALT e che fa parte del più esteso MALT.

Il **MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)** rappresenta il tessuto linfatico associato alle mucose dell'apparato respiratorio (BALT), gastro-intestinale (GALT), urogenitale, salivare, lacrimale e della lattazione. Dal punto di vista quantitativo il tessuto linfatico associato al MALT costituisce circa l'85% dell'intero tessuto linfatico dell'organismo, di questa

percentuale circa la metà è contenuta nel tratto gastro-intestinale, che con i suoi oltre 300 m² di superficie mucosa è il distretto più importante del MALT.

Il **GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)** contiene tutti gli elementi necessari a organizzare una risposta immunitaria completa e cioè: cellule presentanti l'antigene (APC), linfociti T helper, T suppressor, T citotossici e linfociti B.

Il GALT è composto dalle seguenti strutture:

- Placche di Peyer
- Epitelio follicolo-associato
- Linfociti intraepiteliali
- Cellule linfatiche della lamina propria.

Le placche del Peyer si trovano tra i villi del tenue; appaiono costituite da un centro germinativo di linfociti B circondato da linfociti T e presentano un epitelio infiltrato di cellule M, cellule epiteliali specializzate nel passaggio di alcune sostanze e non di altre. Una peculiarità di questo tessuto è che gli antigeni che vi giungono non vengono processati, ma passano fra le cellule M, che si aprono in modo graduale.

5.3 RUOLO DEL LATTE MATERNO NELLO SVILUPPO DEL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE



Il latte materno è l'alimento migliore per la crescita del bambino; l'alimentazione al seno è da preferire a qualsiasi altra forma di nutrizione, non solo per la qualità delle sostanze apportate ma soprattutto perché in grado di evocare un inimitabile, impagabile e irrinunciabile senso di appartenenza, unione e affetto.

Il latte materno è un alimento completo che offre numerosi vantaggi in confronto a qualsiasi latte sostitutivo: le proprietà biologiche del latte materno sono sempre superiori a quelle del latte di formula. I latti formulati vengono allestiti partendo da una base di latte vaccino, sottoposto poi a procedimento termico (ai fini della sterilizzazione) che ne degradano le molecole biologicamente attive (citochine, fattori di crescita, anticorpi e ormoni), ne distrugge le cellule (il latte è ricco di macrofagi e altre cellule) e ne modifica la composizione chimica. Il latte di formula è preparato, inoltre, cercando di copiare ciò che *Madre Natura* ha sapientemente miscelato in anni di evoluzione e che per molti fattori resta ad oggi un mistero di molecole. Il latte materno viene consumato al momento della "preparazione", senza subire modificazioni e presentando una composizione diversa e specifica alle richieste nutrizionali del lattante a ogni poppata [253].

- Nel 1996 si osservò che il timo di lattanti allattati al seno era di dimensioni maggiori rispetto al timo di bambini allattati con latte di formula [85], e ciò potrebbe essere dovuto alla presenza nel latte di IL-7, una citochina tipica dello sviluppo timico dei linfociti, o dal diverso modo di modulare lo sviluppo della flora batterica intestinale.
- Indagini epidemiologiche mostrano come i bambini allattati al seno presentino un minor rischio di infezioni gastroenteriche e respiratorie nei primi mesi di vita, sia per effetto diretto delle immunoglobuline contenute nel latte materno sia per una diversa influenza sulla maturazione del sistema immunitario. Il latte materno contiene grandi quantità di immunoglobuline IgA (circa 1 g/L) e fattori immunomodulanti in grado di bloccare antigeni patogeni senza provocare una rilevante reazione infiammatoria [12].
- L'allattamento al seno esercita un ruolo preventivo a lungo termine nei confronti di malattie immunomediate come allergie, malattia di Crohn, diabete mellito di tipo I [15, 18].
- Nei prematuri l'allattamento al seno è un fattore protettivo del rischio di enterocolite necrotizzante, forse grazie alla presenza nel latte materno del fattore di crescita degli epitelii (EGF) [21, 132].

Il latte umano si presenta come un complesso sistema immunitario che si compone di:

- ✓ Fattori antinfettivi;
- ✓ Fattori con attività antinfiammatoria;
- ✓ Fattori immunomodulatori.

CAPITOLO 6

TESTIMONIANZE DIRETTE E CASI PRATICI.

Emma, 24 anni affetta da cistite recidivante.

Emma è una bella ragazza, solare, espansiva e fortemente impulsiva. Mi racconta di soffrire ormai da tre anni di una forma ostinata di cistite: ha circa 3-4 episodi l'anno, ma ultimamente avverte un certo disagio vescicale e urgenza urinaria in prossimità di ogni ciclo mestruale.

Appartiene alla costituzione fosforica; presenta demineralizzazione e anelli di crampo dall'indagine iridologica.

Da circa un anno Emma vive una relazione con un coetaneo che purtroppo vede poco a causa dei gravi problemi di salute della madre di lui. Emma si trova in pratica a *condividere* il proprio "territorio" con un'altra donna, verso cui non può razionalmente rivolgere il proprio risentimento in quanto la malattia di quest'ultima giustifica la situazione. Il corpo viene così utilizzato quale zona concreta e tangibile su cui "risolvere" il conflitto emozionale di cui Emma è vittima: l'urgenza urinaria rievoca un

atteggiamento istintivo e primordiale di delimitazione del proprio territorio!

A questa causa se ne aggiungono anche di natura prettamente organica, in quanto Emma è fortemente stitica e segue un'alimentazione frettolosa, con eccessi di grassi, zuccheri raffinati e cibo da asporto. Lamenta spesso gonfiore e dolore addominale, nella parte sinistra, alitosi e sensazione di pesantezza allo stomaco.

Per i suoi disturbi le viene proposta una correzione delle abitudini alimentari, suggerendole in particolar modo cibi ad alto valore nutrizionale, freschi, di stagione e biologici e le viene consigliato un trattamento per la disbiosi intestinale e un rimedio sintomatico per la cistite.

Per la disbiosi si è operata una pulizia dell'intestino a mezzo di probiotici in grado di competere fortemente con le specie proteolitiche e patogene cresciute in sovrannumero nell'intestino di Emma (*Enterococcus faecium* + *Saccharomyces boulardii*) fatta poi seguire da un "reimpianto" di probiotici utili al ripristino dell'eubiosi (*Lactobacilli* tipici della flora genito-urinaria, bacilli di *Doderlein*). Le si è anche affiancato un trattamento per migliorare la situazione digestiva da assumere circa 15' prima dei 3 pasti a base di piante amare, in grado di stimolare la secrezione di acido a livello gastrico così da permettere un'idrolisi efficiente delle proteine, ridurre la putrefazione intestinale e migliorare l'alvo. Per i primi tempi la digestione potrebbe necessitare di un ulteriore sostegno di tipo enzimatico a mezzo di opportune miscele di enzimi proteolitici.

Durante l'attacco acuto e per prevenire le recidive si propongono diverse e tutte valide soluzioni della medicina naturale: succo di Cranberries (che si è dimostrato in grado di impedire l'adesione di *Escherichia coli* all'epitelio vescicale), miscele di piante ricche in idrochinone ad attività disinfettante, semi di pompelmo, *Tabebuia impetiginosa*, miscele di oli essenziali e tante altre.

Dimenticavo di dirvi che si è aiutata Emma anche con un supporto emozionale attraverso l'uso di specifiche miscele di fiori australiani per la risoluzione del "conflitto di territorio".

DEBORAH CLARO