**LA RIVOLUZIONE DEL MICROBIOTA UMANO:**

 **IMPLICAZIONI PER LA SALUTE DEL BAMBINO**

**Prof.ssa Mariella Baldassarre**

*Prof. Aggregato di Pediatria, Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana*

*Sezione di Neonatologia e TIN, Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari*

**IL MICROBIOTA INTESTINALE**

Il microbiota intestinale è un ecosistema complesso, caratterizzato da una dinamica e reciproca interazione con l'ospite: partecipa a numerosi processi biochimici e immunologici, che giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell’omeostasi (equilibrio) dell'organismo, e ha un’importante funzione di difesa. Comprende un **elevato numero di specie batteriche (circa 500)**, prevalentemente anaerobie (95%). I principali rappresentanti sono i Lattobacilli, i Bifidobatteri, i Batteriodi e gli Enterococchi. La composizione batterica del microbiota intestinale, tuttavia, **varia con il progredire dell'età**: fattori che possono influenzarla, nelle prime epoche della vita, sono l'età gestazionale, il tipo di parto, il tipo di allattamento, le misure igieniche, l'alimentazione e l'uso di antibiotici.

Lo sviluppo di un adeguato microbiota **è fondamentale per il mantenimento dello stato di salute**. Fenomeni di disbiosi o dismicrobismo intestinale (alterazioni della normale flora batterica intestinale o della risposta dell'ospite) possono rendere l'organismo suscettibile all'azione di patogeni e possono comportare l'insorgenza di sintomi quali nausea, vomito, gonfiore, dolori addominali e diarrea. Comune è l'alterazione del microbiota indotta da antibiotici. Altre cause dell’alterazione del microbiota intestinale possono essere ricondotte ad infezioni intestinali, infezioni respiratorie ricorrenti, infezioni urogenitali (cistiti ricorrenti e vaginosi).

L'alterazione dell'omeostasi intestinale è coinvolta nella patogenesi di molte patologie tra cui malattie infiammatorie croniche intestinali, intolleranze alimentari, gastrite cronica autoimmune, diabete mellito di tipo 1, epatopatie croniche, tireopatie (Hashimoto e Basedow), malattie reumatologiche, tra cui l’artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico.

**I PROBIOTICI E LE LORO APPLICAZIONI IN MEDICINA**

Il mantenimento di un corretto equilibrio del microbiota intestinale può essere favorito dall'azione dei probiotici. La definizione di probiotici (letteralmente “a favore della vita”, dal greco “Pro-Bios”) è quella emanata dal Ministero della Salute (1): “microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, forniscono all’ospite dei vantaggi in termini di salute”.

Tuttavia, il termine “probiotico” raggruppa una serie di microrganismi (la maggior parte batteri, ma anche funghi) fra loro differenti in termini di classificazione tassonomica, caratteristiche strutturali (es. capacità di resistere agli insulti esterni, quali l’acidità gastrica o i sali biliari) e funzioni. I *lattobacilli* ed i *bifidobatteri* sono i più comuni microrganismi utilizzati nelle preparazioni probiotiche.

L'effetto dei probiotici è, oltre che ceppo dipendente, dose dipendente. La quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell’intestino da parte di un ceppo di fermento lattico è di almeno 1 miliardo di cellule vive per ceppo e per giorno (1).

Le caratteristiche intrinseche di ciascun germe e le differenze nei processi di produzione influenzano sia la sicurezza che l’efficacia dei diversi prodotti, facendo sì che ciascun probiotico sia supportato da minori o maggiori evidenze per le diverse indicazioni cliniche.

L'**efficacia dei probiotici dipende dalla loro capacità di superare indenni il tratto gastrico, che rappresenta una barriera acida fisiologica contro la contaminazione batterica.** L'effetto positivo sulla salute umana dipende, in prima istanza, dal loro effetto inibitorio sulla proliferazione di patogeni a livello intestinale: si assiste, di conseguenza, a una diminuzione della flora ostile e dei suoi metaboliti tossici che, se presenti in concentrazioni eccessive, favoriscono l'infiammazione della mucosa e ne alterano la permeabilità, con ripercussioni negative sulla salute dell'intero organismo. Tra i metaboliti ricordiamo l'ammoniaca (tossica per il cervello), le amine biogene, le nitrosamine (epato-cancerogene) e gli acidi biliari secondari (potenti promotori del cancro del colon).

Per le loro proprietà, i probiotici hanno aperto nuove prospettive in numerosi ambiti della medicina. Prove certe di efficacia dei probiotici sono state fornite per la prevenzione e la cura delle **gastroenteriti acute**. L'uso dei probiotici, in aggiunta alla terapia reidratante orale, si è infatti dimostrato efficace nel ridurre la severità e la durata della **diarrea acuta infettiva**, con secondaria riduzione del rischio di trasmissione delle infezioni. Quest'ultimo aspetto è di notevole importanza nel mondo infantile, a causa dell'elevata diffusione delle gastroenteriti e in particolare di quella da Rotavirus. I vantaggi dei probiotici sulla riduzione della diarrea sono notevoli, considerato l'alto tasso di ospedalizzazione per gastroenterite nei primi anni di vita.

Altra area di applicazione dei probiotici è rappresentata dalla **diarrea da antibiotici (ADD)**, una condizione molto comune nei bambini, a causa dell'ampio uso di questi farmaci. Gli antibiotici, per definizione, mirano ad uccidere i microrganismi, nella fattispecie quelli di natura batterica. Come tali, essi agiscono in maniera indiscriminata contro tutti i germi in cui si imbattono, non risparmiando neppure la flora intestinale. Lo squilibrio che ne consegue facilita l’insediamento e la crescita di batteri patogeni normalmente presenti solo in minima parte: da qui l’insorgenza di una diarrea “iatrogena” (si stima che sia responsabile di 7 casi su 100 di diarrea), ossia “indotta dal medico” e, dunque, da farmaci. L’incidenza della AAD nella popolazione pediatrica varia dall’11% al 40%% a seconda dell’età, e può verificarsi in qualsiasi momento del trattamento (2).

**L'aumento della resistenza agli antibiotici ha portato ad analizzare il potenziale terapeutico e preventivo dei probiotici sulla modulazione della risposta immunitaria mediata dal microbiota, anche al di fuori dell'apparato gastroenterico e, in particolare, a livello respiratorio e genitourinario.**

**Vari studi hanno valutato l'efficacia dei probiotici nel ridurre la durata del normale raffreddore. L'uso di probiotici si è dimostrato efficace nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie. È stata infatti riscontrata una forte associazione tra cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale (es. decremento di lattobacilli) e aumento di infezioni urogenitali. L'uso dei probiotici si è dimostrato inoltre efficace nel mantenere basso il pH, rendendo difficile la colonizzazione da parte dell'Escherichia Coli, il maggiore responsabile delle infezioni delle vie urinarie (IVU). Queste ultime sono estremamente comuni nel bambino e hanno una storia clinica caratterizzata da frequenti ricadute; l'uso di antibiotici è spesso risolutivo per i singoli episodi ma è un approccio terapeutico fortemente gravato dall'instaurarsi di antibiotico-resistenza e recidive. Per tale motivo, sono stati avviati studi per la ricerca di nuove strategie terapeutiche.**

**I DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

I disturbi gastrointestinali funzionali (DFGI) (3) comprendono una combinazione variabile di sintomi gastrointestinali cronici o ricorrenti in assenza di anomalie strutturali o biochimiche.

Fino al **30% dei bambini di età inferiore ai 3 anni** è affetto da DFGI: **rigurgito del lattante**, **coliche infantili**, **diarrea funzionale**, **dischezia infantile**, **stitichezza funzionale**, **sindrome da ruminazione** **infantile** e **sindrome da vomito ciclico** (4).

La fisiopatologia dei DFGI rimane poco chiara e diversi fattori sono stati suggeriti come fattori determinanti: predisposizione genetica, fattori psicosociali, motilità intestinale anormale, iperalgesia viscerale, infiammazione intestinale, alterazioni del microbiota intestinale, eventi precoci stressanti e traumi. Alcuni autori hanno ipotizzato che il tipo di parto, l'alimentazione, l'assunzione precoce di antibiotici possano essere fattori predisponenti per lo sviluppo di DFGI, tutti fattori già citati a proposito della “disbiosi” intestinale (5).

**PROBIOTICI E DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

**L'uso dei probiotici si è dimostrato utile nella gestione delle coliche infantili, con un effetto diretto sulla motilità intestinale e sulla percezione del dolore.**

**Le coliche sono sindromi comportamentali, frequenti nei primi 3 mesi di vita, caratterizzate da pianto parossistico, eccessivo e inconsolabile senza cause identificabili. I** dati disponibili suggeriscono che questa condizione abbia più cause indipendenti. Recenti studi hanno sottolineato il ruolo della microflora intestinale. A sostegno di tale ipotesi, è stata riscontrata nei neonati con coliche una bassa conta di Lattobacilli intestinali ed aumento di coliformi (E. Coli). Queste osservazioni giustificherebbero, pertanto, il ricorso ai probiotici, come valida strategia terapeutica nel trattamento delle coliche infantili (6).

I probiotici trovano impiego anche nel trattamento della **Sindrome dell’intestino irritabile** (IBS), un disturbo funzionale che interessa bambini dall’età prescolare all’età adolescenziale (7) con sintomi variabili, tra cui dolore addominale, gonfiore, talvolta diarrea e/o stitichezza. **A sostegno della validità dei probiotici, una recente metanalisi ha dimostrato che l'uso del Lactobacillus Rhamnosus migliora moderatamente il dolore nei bambini con IBS, riducendone frequenza e intensità.**

**ABIFLOR BABY®**

Abiflor Baby® rappresenta una novità nel mondo dei probiotici, poiché **associa i 2 ceppi batterici più utilizzati e più studiati in pediatria**: Lactobacillus reuteri LRE02 (DSM 23878) e Lactobacillus rhamnosus LR04 (DSM 16605). I ceppi contenuti in Abiflor baby® hanno dimostrato di essere in grado di modulare, in modelli sperimentali “in vitro”:

a) la produzione di citochine antinfiammatorie, inducendone un aumento significativo (8). Le citochine sono messaggeri tra le cellule immunitarie e regolano la risposta ai germi estranei all’organismo;

b) di agire sullo stress ossidativo, riducendo la produzione di radicali liberi (8);

c) di riparare e prevenire il danno tissutale della membrana intestinale che difende l’organismo dall’ingresso dei batteri patogeni. Il ceppo Lactobacillus rhamnosus LR04 si è inoltre dimostrato efficace nell'inibire la crescita dei principali ceppi “diarrogeni” di Escherichia coli (9).

Grazie all’azione sinergica dei 2 ceppi, Abiflor baby® è utile per ripristinare l’equilibrio della flora intestinale fin dal primo giorno di vita, potenziando le difese immunitarie. In particolare, è indicato in caso di gastroenteriti acute, coliche, stipsi, dischezia e disbiosi associata a terapia antibiotica.

Due interessanti caratteristiche del nuovo probiotico, inoltre, sono:

– la **microincapsulazione**, una particolare tecnologia di rivestimento delle cellule batteriche che incrementa la resistenza dei microrganismi probiotici durante il transito gastro-duodenale, consentendo loro di arrivare vivi e attivi fino all’intestino, con una resa 5 volte superiore (10);

– il **brevetto “allergen-free”**, che garantisce l’esclusione totale di sostanze potenzialmente allergizzanti, come proteine del latte e della soia o cereali contenenti glutine, e l’assenza di fruttosio e saccarosio (intolleranza ereditaria al fruttosio) (11).

**Bibliografia**

1. Ministero della Salute, Commissione unica per la nutrizione e la dietetica, “Guidelines on probiotics and prebiotics”, http://www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1016\_allegato.pdf (2013).
2. Turck D, Bernet JP, Marx J et al., “[Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population”,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827001) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:22-6.
3. Drossman DA, “Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV”, *Gastroenterology* 2016;150:1262-79.
4. Benninga MA, Nurko S, Faure C et al., “Childhood functional gastrointestinal disorders:neonate/toddler”, *Gastroenterology* 2016;150:1443-55.

Baldassarre ME, Di Mauro A, Cintoli A et al., “Non-Communicable Chronic Diseases: The Role of Neonatal Characteristics”, *Iran J Pediatr.* 2017, 27:e9322.

1. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S et al., “Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal Real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis”, *Nutrients* 2018, 10.pii:E195.
2. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al., “Childhood functional gastrointestinal disorders: child adolescent”, *Gastroenterology* 2016;150:1456-68.
3. “Beneficial properties of the bacterial strain Lactobacillus reuteri CRE02 (DSM23878), Lactobacillus rhamnosus CR04 (DSM 16605)”, BioLab research.
4. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, Nicola S, Soattini L, Debiaggi R, Sforza F, Strozzi G, Mogna G, “Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains”, *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl:S29-S32.
5. Del Piano M, Carmagnola S, Andorno S. et al., “Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains”, *J Clin Gastroenterol,* 2010;44:S42-4S6.
6. Mogna G, Strozzi GP, Mogna L., “Allergen-free probiotics”, *J Clin Gastroenterol* 2008;42:S201-S204.