

SIMBIOTICI per la salute intestinale



10 domande e risposte
su come modulare
il microbiota enterico

Prof. Lucio Capurso

Indice

1	Quali sono le attività più note e studiate del microbiota intestinale?	pag. 4
2	Il microbiota intestinale ha un ruolo centrale anche sul sistema immunitario, in quali termini?	pag. 6
3	Quali sono le cause più frequenti di disbiosi intestinale?	pag. 8
4	Quali sono le conseguenze principali di una disbiosi intestinale?	pag. 10
5	Quali strumenti abbiamo per ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale?	pag. 12
6	Quali sono le differenze tra probiotici, prebiotici e simbiotici?	pag. 14
7	Quali sono i vantaggi delle formulazioni <i>multistrain</i> ?	pag. 16
8	Quali sono i criteri di scelta generali per un probiotico di qualità?	pag. 18
9	Quali sono le evidenze più solide sul <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG?	pag. 20
10	Quale attività svolgono i frutto-oligosaccaridi (FOS) sul microbiota intestinale?	pag. 22

Editore
Clorofilla Srl
editoria scientifica

Direttore editoriale
Massimo Barberi

Art director
Stefania Maffoni

Autore
Prof. Lucio Capurso
Primario Emerito Gastroenterologia,
Ospedale San Filippo Neri Roma

Direzione e redazione
Clorofilla Srl – editoria scientifica
Via Podgora 12/A, 20122, Milano
Tel 02 39523784 | www.clorofillaweb.it |
Iscrizione al ROC n. 25358
Copyright © 2021

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Immagine di copertina di Adobe Stock:
Kateryna_Kon.

Immagini interne di Adobe Stock: bit24,
Anatomy Insider, sonyakamoz, Pixelbliss,
Kateryna_Kon, Christoph Burgstedt.

Nota dell'Editore
La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.



1 Quali sono le attività più note e studiate del microbiota intestinale?

Il microbiota intestinale è una popolazione di microbi estremamente utile per il benessere dell'organismo umano. Non è l'unica popolazione microbica con cui conviviamo: anche la pelle è abitata da numerosi microrganismi, così come anche altri distretti corporei (per esempio il cavo orale, oppure la vagina). Fra tutte, però, quella intestinale è la comunità più popolosa, nonché la più studiata.

Oggi sappiamo molte cose sul microbiota intestinale. Le sue attività più note riguardano senza dubbio l'utilizzazione di alcune componenti del cibo che arrivano nell'intestino, il controllo della proliferazione di potenziali patogeni e la sintesi e l'assorbimento di nutrienti e altre sostanze che influenzano la salute.

Infatti i microbi intestinali possono contribuire all'assorbimento di diversi minerali: il calcio, il fosforo, il magnesio e il ferro. Inoltre sono responsabili della sintesi di vitamina K e di vitamine del gruppo B (tiamina, riboflavina, niacina, acido pantotenico, piridossina, biotina, acido folico e cobalamina). Quando si pensa al microbiota in relazione all'alimentazione umana è però probabile che venga in mente prima di tutto un'altra sua attività: la fermentazione della fibra alimentare.

Spesso questa componente del cibo, che non

può essere aggredita dagli enzimi digestivi prodotti dall'apparato digerente umano, viene associata alla possibilità di combattere la stitichezza. In realtà le fibre esercitano anche altri benefici e trattarle come se fossero tutte uguali non sarebbe corretto. Infatti solo le cosiddette fibre fermentabili possono essere digerite dal microbiota intestinale – e per questo vengono dette “prebiotiche”. Sono prebiotici, per esempio, i frutto-oligosaccaridi (FOS) presenti naturalmente all'interno di alcuni cibi, come gli asparagi e le cipolle.

Cibandosi di queste e di altre sostanze presenti



negli alimenti, i microbi intestinali proliferano producendo sostanze in grado di svolgere diverse funzioni all'interno dell'organismo. Le più studiate sono gli acidi grassi a catena corta (SFCA), molecole che le cellule umane possono utilizzare come fonte di energia, ma che non si limitano a rappresentare carburante per organi e tessuti. Infatti gli acidi grassi a catena corta riescono anche a influenzare il metabolismo di tessuto adiposo, fegato e muscoli, l'accumulo di tessuto adiposo, l'assorbimento dei nutrienti e la sintesi degli ormoni che regolano la sazietà. Ma non finisce qui, perché queste molecole inibiscono l'attività di geni responsabili della virulenza di microrganismi patogeni. È questo uno dei meccanismi attraverso cui il microbiota intestinale costituisce una linea di difesa da microbi potenzialmente pericolosi per la salute. Gli altri includono la produzione di sostanze che ne inibiscono la crescita, il mantenimento del pH intestinale a livelli inadatti alla proliferazione dei patogeni e la competizione per i nutrienti; infatti, un microbiota sano consuma le sostanze di cui i microbi indesiderati avrebbero bisogno per sopravvivere e moltiplicarsi. Accanto a queste attività, ve ne sono altre più

o meno note, alcune studiate con interesse crescente. È noto il ruolo giocato dalla flora intestinale nella detossificazione di diverse sostanze, fra cui molecole cancerogene e alcuni farmaci. Inoltre, l'effetto di alcuni principi attivi può dipendere dalla presenza di specifici microbi; è il caso della ciclofosfamide, principio attivo utilizzato nel trattamento del cancro al seno.

Altre attività del microbiota intestinale interessanti per la salute umana sono la conversione del colesterolo e degli acidi biliari in forme meno facilmente assorbibili e la regolazione dei livelli di trigliceridi, mediata, ancora una volta, dagli acidi grassi a catena corta e dagli acidi biliari modificati dalla flora intestinale.

Infine, un settore in cui la ricerca è molto attiva è quello della psicobiotica, che studia l'influenza del microbiota intestinale sulle funzioni cerebrali. L'associazione si svolge attraverso il cosiddetto asse intestino-cervello; in particolare, interagendo con le cellule intestinali e le terminazioni nervose presenti a livello enterico, i microbi influenzerebbero la reattività allo stress, comportamento e cambiamenti d'umore.

Punti chiave



I microbi intestinali proliferano producendo sostanze in grado di svolgere diverse funzioni all'interno dell'organismo. Le più studiate sono gli acidi grassi a catena corta (SFCA).



È noto il ruolo giocato dal microbiota intestinale nella detossificazione di diverse sostanze, fra cui molecole cancerogene e alcuni farmaci.



2 Il microbiota intestinale ha un ruolo centrale anche sul sistema immunitario, in quali termini?



Il microbiota intestinale interagisce con il sistema immunitario sin dai primi mesi di vita. In questo modo svolge due azioni molto importanti: da un lato, allena le armi di difesa dell'organismo a riconoscere elementi estranei; dall'altro, insegna al sistema immunitario a tollerare la sua presenza e a riconoscere le sostanze che non rappresentano un pericolo per la salute.

Infatti tutti gli elementi estranei all'organismo umano rappresentano delle potenziali minacce per la sua incolumità. Tuttavia, non tutte sono realmente pericolose.

I microbi che fermentano le fibre, quelli che sintetizzano vitamine e quelli che detossificano i farmaci sono esempi di microrganismi che portano con loro vantaggi per la salute e che quindi non devono essere aggrediti ed eliminati da parte delle armi di difesa di cui è dotato l'organismo. È la loro stessa presenza a insegnare al sistema immunitario a non attaccarli. Sembra paradossale, ma per farlo il microbiota rinforza tutti quei meccanismi che gli consentono di tenerlo a bada: lo strato di muco che lo tiene ad adeguata distanza dall'epitelio intestinale; la produzione di so-

stanze antimicrobiche da parte delle cellule dell'intestino; e l'attività delle cellule dell'immunità presenti nella parete del tubo digerente. Il sistema immunitario intestinale, continuamente allertato dalla presenza del microbiota "amico" della salute, è così pronto a tenere a bada anche eventuali patogeni.

Anche numerosissime sostanze con cui è possibile entrare quotidianamente in contatto sono del tutto innocue; ne sono un esempio molte molecole che vengono assunte con il cibo, così come anche i pollini. Sappiamo, però, che può capitare che alcune di queste sostanze vengano riconosciute come pericolose e che scatenino, di conseguenza, una reazione immunitaria. È quello che succede in caso di allergia, e non solo. Anche le patologie autoimmuni hanno alla loro base una reazione ingiustificata del sistema immunitario contro dei fattori (in questo caso appartenenti allo stesso organismo) del tutto innocui.

La presenza del microbiota intestinale è fondamentale anche perché le difese immunitarie imparino a riconoscere tutte queste sostanze contro cui non dovrebbero scatenare alcuna reazione. In altre parole, i microbi che vivono

nell'intestino aiutano l'organismo a sviluppare la cosiddetta "immuno-tolleranza".

A dimostrare l'importante ruolo del microbiota in questi processi è l'associazione fra la disbiosi e la comparsa di allergie, non solo di origine alimentare ma anche, per esempio, ai pollini o agli acari della polvere. Anche gli eczemi e l'asma allergica possono essere associati a disbiosi.

Infine, il microbiota può modulare le risposte immunitarie influenzando l'attività di alcuni geni umani.

I microbi che abitano nell'intestino continuano a essere fondamentali per le difese immunitarie durante tutta la vita. In condizioni di buona salute, ne garantiscono il buon funzionamento; quando il sistema immunitario si attiva, evitano che l'infiammazione raggiunga livelli potenzialmente pericolosi.



Al contrario, una disbiosi intestinale può far aumentare significativamente l'infiammazione, esponendo la salute a rischi oggi giorno assolutamente non trascurabili. Infatti molte delle patologie croniche che compaiono nell'elenco delle principali cause di decesso e di disabilità nel mondo occidentale sono associate proprio all'infiammazione. Fra quelle in cui è stata osservata un'associazione con la composizione del microbiota intestinale sono per esempio incluse diverse forme tumorali, il diabete di tipo 2 e l'obesità.

Punti chiave



I microbi che abitano nell'intestino sono fondamentali per le difese immunitarie durante l'intero arco della vita.



Una disbiosi intestinale può far aumentare significativamente l'infiammazione, esponendo la salute a rischi oggi giorno assolutamente non trascurabili.



3 Quali sono le cause più frequenti di disbiosi intestinale?

Le disbiosi sono condizioni caratterizzate dalla compromissione dell'omeostasi del microbiota. Tale compromissione è dovuta a squilibri nella composizione della flora intestinale, a cambiamenti nelle sue attività metaboliche e all'alterazione della distribuzione dei microbi nell'intestino.

A causa di questi fenomeni, il numero dei batteri benefici presenti nell'intestino può diminuire, i potenziali patogeni possono proliferare e la diversità del microbiota può risultare ridotta. Nella maggior parte dei casi questi tre tipi di alterazione sono presenti contemporaneamente. Ciascuno dei fattori, interni ed esterni all'organismo, che influenzano la composizione del microbiota intestinale può contribuire alla comparsa di disbiosi. Per questo risalire agli esatti meccanismi alla base dei disequilibri del microbiota intestinale può essere difficile.

Fra tutte le possibili cause di disbiosi, l'alimentazione è una delle più importanti. In alcuni casi quello che si mangia può portare a modificazioni transitorie della composizione del microbiota, ma alcune alterazioni possono essere durature. Il consumo di carne e quello di fibre, per esempio, può modificare stabilmente il microbiota, causando variazioni nei livelli di specifici gruppi di batteri. Se considerato nel lungo termine, un

introito elevato di proteine e di grassi di origine animale aumenta i livelli di *Bacteroides*; viceversa, il consumo limitato di proteine e una dieta ricca di carboidrati aumentano la presenza di *Prevotella*.

A volte i cambiamenti non sono eclatanti, ma le variazioni nei prodotti della fermentazione microbica sono piuttosto evidenti. Fra di essi sono inclusi composti dall'attività antimicrobica, come l'ossido nitrico, che influenzano a loro volta la composizione del microbiota.

Un eccesso di grassi porta invece alla riduzione della diversità del microbiota e dei livelli di *Bacteroidetes*, promuovendo, viceversa, un aumento dei *Firmicutes*. Alcuni grassi possono essere più pericolosi rispetto ad altri. Studi sui topi hanno per esempio dimostrato che il consumo di grassi saturi aumenta i livelli di lipopolisaccaride, l'endotossina associata all'infiammazione.

Una dieta ricca di fibre e amidi promuove invece un microbiota più ricco e più diverso, in grado di produrre quantità maggiori di acidi grassi a catena corta. Tuttavia, diversi studi hanno associato le diete a elevato contenuto di carboidrati ad alterazioni della flora intestinale associate a malattie metaboliche e a malattie infiammatorie intestinali. Ad oggi, l'associazione tra un con-

sumo elevato di zuccheri e disfunzioni metaboliche sembra essere sempre più evidente.

Infine, la composizione della flora intestinale può essere alterata anche dal consumo di alcol. Altri fattori in grado di modificare significativamente la composizione del microbiota sono farmaci di uso estremamente comune, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS). Se assunti quotidianamente per mesi, i FANS possono influenzare i livelli di *Bacteroidaceae* e di *Enterobacteriaceae*. Per di più anche gli inibitori di pompa protonica (PPI), spesso prescritti in combinazione con gli antinfiammatori non steroidei per alleviare i loro effetti collaterali a livello della mucosa gastrica e intestinale, possono modificare la composizione del microbiota intestinale.

Altri farmaci molto comuni che possono contribuire alle disbiosi sono la metformina utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 2, la cui assunzione è associata all'aumento dei livelli di *Escherichia coli*, e gli antibiotici.

In effetti, l'attività antimicrobica della maggior parte degli antibiotici assunti per via orale altera la composizione del microbiota intestinale. A

volte l'alterazione è transitoria e dura solo per il tempo della somministrazione; altre volte, invece, ha un impatto a lungo termine sulla flora intestinale. Nei bambini, per esempio, l'assunzione di macrolidi causa una riduzione duratura nei livelli di *Firmicutes* e di *Actinobacteria* e un aumento di *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. Negli adulti, invece, la ciprofloxacina riduce solo temporaneamente la diversità del microbiota intestinale mentre aumenta i livelli di Gram-positivi aerobi anche nel lungo termine. Infine, l'esposizione ripetuta ad antibiotici può promuovere la proliferazione di patogeni antibiotico-resistenti. Un terzo fattore in grado di influenzare la composizione del microbiota provocando delle disbiosi è lo stress. In particolare, sperimentazioni condotte su modelli animali e sperimentazioni cliniche hanno associato le disbiosi indotte dallo stress a una riduzione nei livelli di lattobacilli, a una minore ricchezza e a una minore diversità. Infine, le disbiosi possono essere causate da disturbi gastrointestinali. Episodi di diarrea, per esempio, possono compromettere la composizione della popolazione di microbi che vive nell'intestino.

Punti chiave



Quello che si mangia può portare a modificazioni transitorie della composizione del microbiota, ma alcune alterazioni possono essere durature.



Altri fattori in grado di modificare significativamente la composizione del microbiota sono farmaci di uso estremamente comune, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS).



4 Quali sono le conseguenze principali di una disbiosi intestinale?



Le alterazioni del microbiota intestinale possono avere conseguenze molto diverse fra loro. Le disbiosi possono per esempio essere associate ad alterazioni del metabolismo del microbiota intestinale che portano alla produzione di sostanze potenzialmente tossiche. È questo quello che succede quando la flora batterica si arricchisce di specie che proliferano in presenza di quantità elevate di proteine e, di conseguenza, i livelli di ammonio e di idrogeno solforato possono aumentare.

A volte i problemi restano confinati all'interno dell'apparato digerente. In altri casi a fare le spese della disbiosi sono altri organi e apparati, come quello urogenitale. Le alterazioni della flora batterica possono per esempio promuovere l'insorgenza di disturbi associati alla proliferazione di patogeni, come l'alterazione delle feci da *Clostridium difficile* e quella dipendente dall'assunzione di antibiotici, oppure compromettere l'integrità della barriera intestinale, favorendo infezioni intestinali e sistemiche.

L'elenco dei disturbi associati alle disbiosi intestinali potrebbe sorprendere. Ai già citati disturbi a carico dell'intestino si affiancano le malattie infiammatorie croniche intestinali ma anche disturbi metabolici, malattie autoimmuni e disturbi neurologici. Distinguere i casi in cui la

disbiosi è la causa del problema da quelli in cui ne è una conseguenza non è sempre facile. Tuttavia, anche dal solo punto di vista teorico il vasto numero di funzioni che oggi sappiamo essere svolte dal microbiota intestinale permette di giustificare un possibile coinvolgimento della flora intestinale nel loro sviluppo. Il ruolo delle disbiosi nella genesi di disturbi che coinvolgono il sistema immunitario e fenomeni infiammatori può per esempio essere spiegato dalla partecipazione del microbiota alla modulazione dell'immunità e dell'infiammazione. Per di più, non mancano affatto i casi in cui il ruolo giocato dalla disbiosi nella comparsa o nell'aggravamento di questi disturbi è stato scientificamente dimostrato.

Dato il ruolo svolto dal microbiota intestinale nella regolazione di molte funzioni intestinali, non sorprende il fatto che le disbiosi possano prima di tutto aumentare la vulnerabilità dell'intestino.

Nei polipi e nelle iperplasie del colon retto sono state identificate alterazioni significative, come l'aumento di *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Roseburia* e la riduzione di *Lachnospiraceae* produttrici di butirrato.

Nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intesti-

nali (MICI) è stata riportata una minor abbondanza di *Firmicutes* e un incremento di *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*. In particolare, in pazienti con morbo di Crohn è stato riportato un decremento di *F. prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, e *C. lavalense*, tutti del genere *Firmicutes*.

Sia nella colite ulcerosa che nel morbo di Crohn è stata anche segnalata una diminuita abbondanza di *Akkermansia muciniphila*, microbo in grado di indurre attività anti-infiammatoria e di ristorare la barriera mucosa.

Nella etiopatogenesi della sindrome dell'intestino irritabile il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale. Singoli pazienti possono avere a che fare con disbiosi di diverso tipo. Alcuni hanno un microbiota ricco di *Firmicutes* e povero di *Bacteroidetes*. In altri – in particolare, in quelli che presentano feci alterate come sintomo principale – i livelli di batteri aerobi, *Bifidobacterium* e *Verrucomicrobium* sono ridotti, mentre quelli di *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella* e *Parasporo* sono aumentati. Per di più, l'aumento di alcune specie è associato a un incremento degli acidi biliari presenti nelle feci, che agendo come lassativi aggravano ulteriormente i sintomi del disturbo.

A livello sistemico, le disbiosi sono associate a diversi disturbi organici, fra cui spiccano l'anomalo aumento di peso, l'alterato metabolismo

degli zuccheri, disturbi cardiovascolari ed epatici. Molti disturbi metabolici sono associati all'infiammazione cronica indotta dal lipopolisaccaride, che può aumentare in caso di disbiosi. Altri fattori a entrare in gioco sono disfunzioni della barriera intestinale, alterazioni del funzionamento del sistema immunitario o della produzione di acidi grassi a catena corta o di altri metaboliti e alterazioni delle vie metaboliche coinvolte nell'assunzione di energia o nutrienti. L'anomalo aumento di peso, per esempio, è associato all'incremento dei *Bacteroidetes* e alla riduzione dei *Firmicutes*. Anche l'alterato metabolismo degli zuccheri è associato a livelli ridotti di *Firmicutes*; inoltre è stato associato alla riduzione di diverse specie di bifidobatteri. L'alterazione epatica non alcolica, invece, è associata alla proliferazione anomala di batteri all'interno dell'intestino tenue; per di più un microbiota obesiogeno può alterare la funzionalità epatica e promuovere l'accumulo di acidi grassi proprio nel fegato.

Infine, così come lo stress può influenzare il microbiota intestinale, le disbiosi possono avere conseguenze anche a livello psicologico. I meccanismi alla base di questa correlazione non sono stati ancora chiariti, e lo studio dell'asse intestino-cervello è uno dei campi in cui i ricercatori che studiano il microbiota sono oggi più attivi.

Punti chiave



Distinguere i casi in cui la disbiosi è la causa del problema da quelli in cui ne è una conseguenza non è sempre facile.



5 Quali strumenti abbiamo per ripristinare l'equilibrio del microbiota intestinale?

Quando la causa della disbiosi è individuabile, rimuoverla rappresenta il primo passo verso il riequilibrio del microbiota intestinale. Per riequilibrare una disbiosi provocata dall'assunzione di un farmaco, per esempio, è necessario, se possibile, sospenderlo. Nel caso in cui, invece, a giocare un ruolo determinante è lo stress, è possibile tentare di rimuovere la causa della disbiosi utilizzando tecniche di rilassamento e altri approcci utili alla gestione delle situazioni stressanti.

Dato, poi, il ruolo determinante svolto dall'alimentazione nel determinare la composizione del microbiota intestinale, la dieta rappresenta uno strumento fondamentale per aiutare la flora batterica a ritrovare l'equilibrio perduto. Seguire i principi di un'alimentazione sana ed equilibrata è il primo passo verso il raggiungimento di questo obiettivo. Eventualmente può essere utile anche perdere del peso; in questo caso, la soluzione ideale è una dieta ipocalorica.

Infatti, la restrizione calorica può modificare positivamente la composizione del microbiota, incrementando la presenza di microbi considerati alleati del benessere (bifidobatteri, lattobacilli e diversi produttori di butirrato) e riducendo quella di batteri associati ai

processi infiammatori. D'altra parte, ridurre l'introito energetico non è l'unica strategia utile al riequilibrio del microbiota intestinale: anche i nutrienti che si mettono nel piatto possono fare la differenza.

Per quanto riguarda i grassi, oltre a eliminare gli eccessi è anche indispensabile preferire i monoinsaturi e i polinsaturi (in particolare gli omega 3), in modo da favorire l'aumento di bifidobatteri e di altri batteri utili, come *Bacteroidetes* e *Akkermansia muciniphila*. Anche i trigliceridi a catena media (MTC) sembrano essere utili.

Anche gli eccessi di proteine sono da evitare. Quali siano le fonti più adatte per migliorare la composizione del microbiota intestinale non è ancora stato chiarito. Secondo i dati a disposizione la caseina e le proteine del siero del latte potrebbero favorire la proliferazione di lattobacilli, bifidobatteri e *Akkermansia*. I frutti di mare, fonti di taurina, potrebbero invece aiutare a ridurre i *Proteobacteria*.

Nel caso delle fibre, invece, il rischio è di non assumerne abbastanza e non del tipo utile. Non tutte, infatti, possono essere fermentate dai batteri intestinali. Per questo motivo né le fibre insolubili né quelle solubili viscosi aiutano a riequilibrare una flora batterica alte-

rata. Piuttosto, quelle su cui fare affidamento sono i prebiotici, come i fruttoligosaccaridi (FOS).

Tenendo conto di tutti questi aspetti, un modello alimentare ideale per correggere le di-



sbiosi è quello offerto dalla dieta mediterranea. Oltre a fornire dosi adeguate di proteine e di grassi di buona qualità, questo regime alimentare è ricco di fibre e di altre sostanze utili per il benessere della flora intestinale, come gli steroli vegetali e il resveratrolo.

Un'alimentazione adeguata consente di nutrire in modo specifico il microbiota, favorendo la proliferazione di alcune specie a scapito di altre. Un aiuto in più può arrivare dall'assunzione di specifici integratori alimentari contenenti sostanze, per esempio prebiotici, in grado di promuovere la crescita dei batteri alleati della salute.

Anche un'azione più diretta, basata sull'assunzione di batteri che aiutino a ripristinare l'equilibrio alterato, può essere efficace. Caso tipico è quello del microbiota alterato da episodi di diarrea o all'assunzione di antibiotici.

Punti chiave

→ *Seguire i principi di un'alimentazione sana ed equilibrata è il primo passo verso il raggiungimento dell'equilibrio del microbiota intestinale.*

→ *Secondo i dati a disposizione la caseina e le proteine del siero del latte potrebbero favorire la proliferazione di lattobacilli, bifidobatteri e Akkermansia.*

→ *Un aiuto in più può arrivare dall'assunzione di specifici integratori alimentari contenenti sostanze, per esempio prebiotici, in grado di promuovere la crescita dei batteri alleati della salute.*



6 Quali sono le differenze tra probiotici, prebiotici e simbiotici?



Probiotici, prebiotici e simbiotici sono tutti potenziali alleati del benessere del microbiota intestinale e, di conseguenza, dell'organismo che la ospita. I meccanismi su cui si fondano i loro benefici possono essere diversi, ma il risultato che si mira a ottenere con la loro assunzione è lo stesso: arricchire la flora di microbi la cui presenza è associata a benefici per la salute umana.

Secondo la definizione corrente, i probiotici sono microrganismi vivi che, consumati in quantità adeguate, producono un effetto sulla salute di chi li assume. In effetti, il loro nome non lascia adito a dubbi: "probiotico" significa infatti "in favore della vita". Fra i più utilizzati sono inclusi lattobacilli, bifidobatteri e il lievito

Saccharomyces cerevisiae.

Quando l'obiettivo è agire sulla flora intestinale, è molto importante che questi microrganismi, che per definizione vengono assunti per via orale, riescano ad arrivare vivi fin nell'intestino. Anche per questo è necessario assumerne le dosi elevate che caratte-

rizzano i migliori integratori oggi in commercio. Al momento non si sa con certezza quale sia il destino dei probiotici che riescono a giungere nell'intestino. Secondo alcuni studi lo colonizzerebbero, e quindi potrebbero diventando parte stabile del microbiota. Secondo altre ricerche, invece, riuscirebbero a esercitare i loro effetti benefici senza stabilirsi definitivamente nell'organismo.

Oltre che sotto forma di supplementi, i probiotici possono essere assunti negli alimenti. Tipico è il caso dello yogurt del latte e degli alimenti fermentati; per dare un reale contributo al benessere della flora intestinale è però necessario che questi alimenti contengano al loro interno batteri vivi.



Contrariamente ai probiotici, i prebiotici non sono microrganismi che possono vivere nell'intestino, ma sostanze di cui questi ultimi possono nutrirsi. Lo scopo della loro assunzione è quindi far arrivare nell'intestino molecole che favoriscano la proliferazione dei microbi alleati della salute.

Pensando ai prebiotici il pensiero corre subito alle fibre di cui sono ricche frutta, verdura e cereali integrali, ma in realtà anche altre molecole hanno mostrato la capacità di promuovere la crescita dei componenti desiderabili della flora intestinale. Per questo gli integratori a effetto prebiotico possono contenere sostanze anche molto diverse fra loro: fruttoligosaccaridi (FOS), destrine resistenti, lattulosio, β -glucani, arabinoxilani e molti altre ancora. Anche a sostanze come i flavanoli del cacao, il resveratolo e il calcio sono state associate proprietà prebiotiche; gli studi sui loro benefici sono però in una fase meno avanzata

rispetto a quelli condotti sull'uso di molecole come i FOS.

Infine, i simbiotici apportano contemporaneamente probiotici e prebiotici. Lo scopo di questi prodotti è quindi fornire i microrganismi alleati della salute e sostenerne allo stesso tempo la proliferazione.

Le prove della loro efficacia non mancano. Agli studi *in vitro* si stanno aggiungendo i dati positivi raccolti nel corso di sperimentazioni cliniche. Sembra addirittura che la loro assunzione possa portare a vantaggi rispetto a quella di probiotici e prebiotici considerati separatamente.

Non tutte le combinazioni sono però ugualmente utili. Può addirittura succedere che l'assunzione combinata di un probiotico e di un prebiotico annulli i benefici ottenibili somministrandoli separatamente. Per questo è importante considerare con attenzione i dati disponibili riguardo l'efficacia dei prodotti attualmente in commercio.

Punti chiave

→ *I probiotici sono microrganismi vivi che, consumati in quantità adeguate, producono un effetto sulla salute di chi li assume.*

→ *Contrariamente ai probiotici, i prebiotici non sono microrganismi che possono vivere nell'in-testino, ma sostanze di cui questi ultimi possono nutrirsi.*

→ *I simbiotici apportano contemporaneamente probiotici e prebiotici. Lo scopo di questi prodotti è quindi fornire i microrganismi alleati della salute e sostenerne allo stesso tempo la proliferazione.*



Quali sono i vantaggi delle formulazioni *multistrain*?

Per mantenere un'ottimale situazione di benessere il microbiota deve essere formato da una collezione complessa e diversa di microbi e il tentativo di influire sulla sua composizione con l'apporto di probiotici deve porre innanzi tutto, il quesito su quanti batteri probiotici debbano essere somministrati e per quanto tempo.

In realtà non è ancora chiaro quale debba essere la quantità di batteri probiotici vivi da somministrare nelle diverse indicazioni, ma sembra convincente il fatto che dosi più alte possano avere maggiore efficacia. E una pratica comune per ottenere un risultato accettabile consiste nel riunire all'interno dello stesso prodotto più ceppi probiotici.

Le combinazioni oggi disponibili sul mercato possono contenere sia microbi appartenenti a generi o specie diverse, sia ceppi differenti di una stessa specie batterica. Per questo motivo può capitare di ritrovarsi tra le mani un supplemento a base di probiotici che viene definito "multispecie" o "*multistrain*".

I motivi per cui l'industria degli integratori alimentari si sta muovendo sempre più in questa direzione dipendono dai possibili benefici derivanti dall'assunzione di più ceppi di probiotici contemporaneamente.

Il primo principio alla base della loro formulazione è aumentare la probabilità che l'utilizzo

del probiotico si traduca in benefici concreti per la salute di chi lo assume. Non tutte le persone, infatti, rispondono allo stesso modo all'assunzione di probiotici. Nei cosiddetti "*non-responders*" i prodotti *multistrain* aumentano la probabilità di ottenere benefici da almeno uno dei ceppi assunti.

Il secondo motivo per cui scegliere un probiotico *multistrain* è aumentare lo spettro di effetti benefici ottenibili mediante la sua assunzione. Un singolo ceppo probiotico può influenzare un solo o pochi aspetti della salute. Combinare fra loro più ceppi dotati di azioni differenti può aumentare il raggio di azione dell'integratore.

Infine, più probiotici assunti contemporaneamente potrebbero esercitare effetti additivi o sinergici. In particolare, si pensa che possano favorire la creazione di un ambiente favorevole dalla loro sopravvivenza, aumentare l'adesione al muco intestinale e ridurre l'azione antagonista esercitata dal microbiota endogeno.

Gli studi oggi a disposizione non permettono di dimostrare o smentire in termini assoluti i possibili benefici dei probiotici *multistrain*. Il fattore che impedisce di giungere a una conclusione definitiva risiede della natura stessa di questi prodotti, la cui composizione può essere molto diversa non solo in termini di generi, specie e ceppi di microbi presenti al loro interno, ma

anche del dosaggio di ogni singolo ceppo. Da un lato ciò rende difficoltoso paragonare fra loro gli studi disponibili nella letteratura scientifica, dall'altro sottolinea l'importanza di valutare attentamente il probiotico *multistrain* con cui si ha a che fare e i dati a disposizione sulla sua efficacia.

Per esempio, non tutti i probiotici *multistrain* testati contro la diarrea associata all'uso di antibiotici sono risultati efficaci. Non mancano però i prodotti che hanno dimostrato di ridurre la durata degli episodi di diarrea o la loro gravità. Fra questi è incluso un simbiotico contenente *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis* e *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* abbinati a frutto-oligosaccaridi (FOS). Un recente studio pubblicato su *Beneficial Microbes* da un gruppo di ricercatori spagnoli ha esteso i suoi benefici anche alla popolazione adulta, dimostrando che la sua assunzione può aiutare a ridurre la frequenza, la durata e la gravità degli episodi di diarrea associati all'assunzione di antibiotici per trattare infezioni del cavo orale o come profilassi in caso di procedure odontoiatriche.

Oltre ai possibili benefici, non manca nemmeno qualche timore sui possibili effetti negativi della scelta di assumere più ceppi prebiotici contemporaneamente. In particolare, è stato sollevato il dubbio che i diversi ceppi presenti in un prodotto *multistrain* possano esercitare effetti antagonisti l'uno sull'altro.

Il possibile antagonismo deriverebbe dalla capacità di alcuni probiotici di produrre sostanze antimicrobiche. Le batteriocine, per esempio, potrebbero agire su batteri strettamente correlati a quelli che li producono.

Uno studio pubblicato su *Microbial Ecology in Health and Disease*, condotto su 4 diversi probiotici (*L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. animalis ssp. lactis* BL-04 e *B. animalis ssp. lactis* Bi-07), ha però dimostrato che la sopravvivenza dei singoli ceppi non è compromessa dalla loro assunzione contemporanea. Risultati simili sono stati ottenuti anche in uno studio, pubblicato su *Randomized Controlled Trial*, che ha valutato la somministrazione di *L. rhamnosus* GG da solo o in combinazione con altri 3 ceppi probiotici.

Sulla base dei dati a disposizione, il rischio di antagonismo sembra quindi non sussistere.

Punti chiave



Il primo principio alla base della loro formulazione è aumentare la probabilità che l'utilizzo del probiotico è utile per la salute.



Scegliere un probiotico multistrain è aumentare lo spettro di effetti benefici ottenibili mediante la sua assunzione.



Quali sono i criteri di scelta generali per un probiotico di qualità?

I criteri da seguire per scegliere probiotici di qualità sono dettati dalla definizione stessa di probiotico. Secondo *Food and Agriculture Organization* (FAO) e Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si tratta di «microrganismi vivi che quando somministrati in quantità adeguate conferiscono all'ospite benefici per la salute». La definizione data dalla Commissione Europea («supplementi alimentari vivi che conferiscono benefici alla salute del consumatore») non è molto diversa.

In Italia, il Ministero della Salute ha definito, in modo simile, i probiotici come “microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo”. In genere, i microrganismi utilizzati come probiotici hanno una lunga storia di utilizzo sicuro e sono considerati GRAS (Generally Recognised As Safe); devono essere di origine umana, resistenti al pH acido dello stomaco e a quello alcalino della bile e dell'intestino tenue. Devono inoltre essere capaci di aderire alla mucosa e di esercitare la loro attività metabolica. Sulla loro base, è possibile concludere che la presenza di microrganismi vivi, un dosaggio adeguato di tali microbi e la capacità di esercitare effetti benefici sulla salute dell'ospite

sono proprietà fondamentali di un integratore di probiotici.

La strada per arrivare a definire cosa sia esattamente un probiotico è stata però lunga e in passato ai probiotici sono state associate anche altre importanti caratteristiche, alcune delle quali hanno aiutato a classificare numerosi organismi come probiotici.

La prima è l'origine umana del ceppo batterico. In passato questa caratteristica era considerata sinonimo di sicurezza; oggi sappiamo invece che il fatto che un microbo possa trovarsi naturalmente nell'organismo umano non è sufficiente a escludere rischi associati alla sua assunzione. Integratori di qualità contengono sempre microrganismi sicuri.

Un'altra caratteristica considerata a lungo una discriminante è la capacità di aderire all'epitelio intestinale. In passato era ritenuta un requisito necessario perché si pensava che per esercitare i loro benefici i probiotici dovessero stabilirsi permanentemente nell'intestino dell'ospite, senza dover essere assunti periodicamente. Ad oggi non è stato ancora dimostrato che i probiotici riescano a colonizzare stabilmente l'intestino; ciononostante, la capacità di aderire all'epitelio è spesso considerata una proprietà utile.

Infine, i microbi che devono esercitare i loro benefici a livello intestinale devono arrivare vivi nel colon. Ciò significa che un probiotico di qualità deve contenere microbi resistenti all'azione del pH acido dello stomaco ed al pH alcalino del tenue. In caso contrario, per far sì che un microbo arrivi salvo fino all'intestino devono essere utilizzati degli stratagemmi, come l'uso di capsule resistenti all'azione dei succhi digestivi. *Escherichia coli* Nissle, per esempio, non è resistente agli acidi gastrici e alla bile, ma viene utilizzato a scopo terapeutico somministrandolo proprio in questa modalità.

Le Linee Guida del Ministero della Salute stabiliscono che i microrganismi utilizzabili negli alimenti e negli integratori alimentari devono:

- essere usati tradizionalmente per integrare il microbiota intestinale umano;
- essere considerati sicuri per l'uso umano;
- arrivare attivi a livello intestinale in una quantità tale da moltiplicarsi in tale sede.

Quest'ultimo requisito fa sì che possano essere considerati prodotti di qualità solo gli integratori che forniscono ogni giorno almeno 10^9 cellule vive di almeno uno dei ceppi probiotici presenti. È questa, infatti, la quantità minima sufficiente per ottenere la colonizzazione temporanea dell'intestino da parte di un prebiotico. Dosaggi inferiori sono consentiti solo a fronte di studi scientifici che ne supportino l'efficacia.

La quantità di cellule vive deve essere riportata in etichetta per ogni singolo ceppo presente e deve essere garantita, per il prodotto conservato come suggerito, fino al termine della *shelf-life* (l'incertezza ammessa è 0,5 log).

La capacità di esercitare effetti benefici per l'ospite è invece certificata dalla letteratura scientifica. Prodotti contenenti probiotici con solide prove di efficacia sono da considerare di qualità più elevata.

Punti chiave

→ *La prima caratteristica da tener presente in un probiotico di qualità è l'origine umana del ceppo batterico.*

→ *Un'altra caratteristica considerata a lungo una discriminante è la capacità di aderire all'epitelio intestinale.*

→ *I microbi che devono esercitare i loro benefici a livello intestinale devono arrivare vivi nel colon.*



9 Quali sono le evidenze più solide sul *Lactobacillus rhamnosus* GG?

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) è un probiotico caratterizzato dalla capacità di metabolizzare e fermentare il ramnosio, da cui prende il nome. Resistente ai succhi gastrici e ai sali biliari, questo lattobacillo ha tutte le caratteristiche necessarie per essere considerato un probiotico ideale: riesce ad arrivare vivo nell'intestino, ad aderire alla sua mucosa e a formare colonie piuttosto persistenti.

Oggi LGG è un probiotico ampiamente caratterizzato. Isolato per la prima volta alla fine degli anni '80 del secolo scorso dalle feci di adulti sani, è stato il primo lattobacillo a essere brevettato. Il suo genoma è stato completamente sequenziato, e il confronto con il DNA di altre specie di *Lactobacillus* ha permesso di identificare le aree contenenti i geni codificanti per le molecole coinvolte nei meccanismi di adesione alla mucosa intestinale. Fra le azioni svolte da LGG nell'organismo umano sono inclusi diversi effetti antinfiammatori. A mediarli sono la stimolazione della produzione di citochine da parte dei macrofagi (in particolare il *Tumor Necrosis Factor* α - TNF- α - e le interleuchine IL-10 e IL-12) e dell'espressione di marcatori dell'infiammazione e dell'attivazione dei monociti. Inoltre LGG produce una proteina, p40, che riduce l'in-

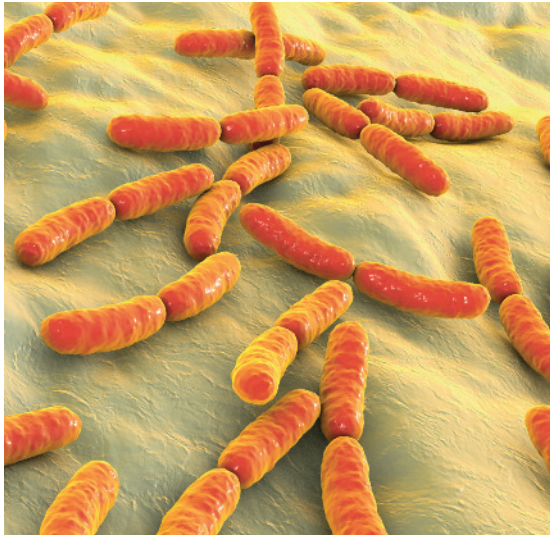
fiammazione e l'apoptosi nelle cellule dell'epitelio intestinale. Infine, LGG modula l'attività della cicloossigenasi-2 (COX-2).

I fattori solubili prodotti da questo probiotico hanno effetti positivi sulle cripte intestinali e sul citoscheletro. Altre sue molecole inibiscono la crescita di patogeni, per esempio alcune specie di *Salmonella*. Inoltre LGG forma un biofilm che conferisce alla mucosa una protezione meccanica.

Per tutti questi motivi LGG è considerato un alleato del buon funzionamento del sistema immunitario e una naturale arma di difesa dai patogeni intestinali.

Le prove della sicurezza della somministrazione di LGG non mancano, così come anche studi clinici che hanno dimostrato i suoi effetti benefici per la salute. In particolare, LGG è stato ampiamente studiato nella prevenzione e nel trattamento delle disbiosi intestinali.

Il motivo per cui la ricerca si è concentrata su questo lattobacillo è facilmente intuibile dalle sue azioni: migliorare la barriera epiteliale, aderire alla mucosa intestinale e inibire quella dei patogeni, produrre di sostanze dall'effetto antimicrobico e modulare l'attività del sistema immunitario sono tutte capacità che lo rendono un probiotico ideale per prevenire e



affrontare questo tipo di problematiche.

Molti studi clinici sono stati condotti sulla popolazione pediatrica. I loro risultati non lasciano spazio a dubbi sull'efficacia di LGG nella prevenzione e nel trattamento della diarrea. In particolare, l'assunzione di questo probiotico è stata associata alla prevenzione e alla riduzione della durata del disturbo associato a infezioni gastrointestinali, soprattutto quelle dovute al rotavirus. Inoltre LGG si è dimostrato il probiotico più efficace nella prevenzione della diarrea associata all'assunzione di antibiotici.

In generale, diversi dati suggeriscono che LGG potrebbe essere utile per contrastare diversi disturbi intestinali (come la sindrome dell'intestino irritabile e la colite ulcerosa) non solo nei bambini ma anche nella popolazione adulta.

Accanto ai risultati di questi studi ce ne sono altri, più preliminari, che suggeriscono che LGG potrebbe essere utile anche per contrastare altri problemi di salute. Per esempio, potrebbe aiutare a combattere l'enterocolite necrotizzante. Inoltre secondo sperimentazioni condotte su modello animale potrebbe essere efficace contro i disturbi associati al consumo di alcol.

Altri interessanti studi preclinici lo hanno messo in correlazione con la riduzione dell'infiammazione cronica associata allo sviluppo dei tumori. E, sempre a proposito di cancro, la sua assunzione sembra potenzialmente utile contro la prevenzione della diarrea associata ad alcuni trattamenti antitumorali, a conferma che ad oggi i risultati più convincenti restano proprio quelli ottenuti nel trattamento e nella prevenzione della diarrea.

Punti chiave



LGG è considerato un alleato del buon funzionamento del sistema immunitario e una naturale arma di difesa dai patogeni intestinali.



Diversi dati suggeriscono che LGG potrebbe essere utile per contrastare diversi disturbi intestinali (come la sindrome dell'intestino irritabile e la colite ulcerosa) non solo nei bambini, ma anche nella popolazione adulta.



10



Quale attività svolgono i frutto-oligosaccaridi (FOS) sul microbiota intestinale?

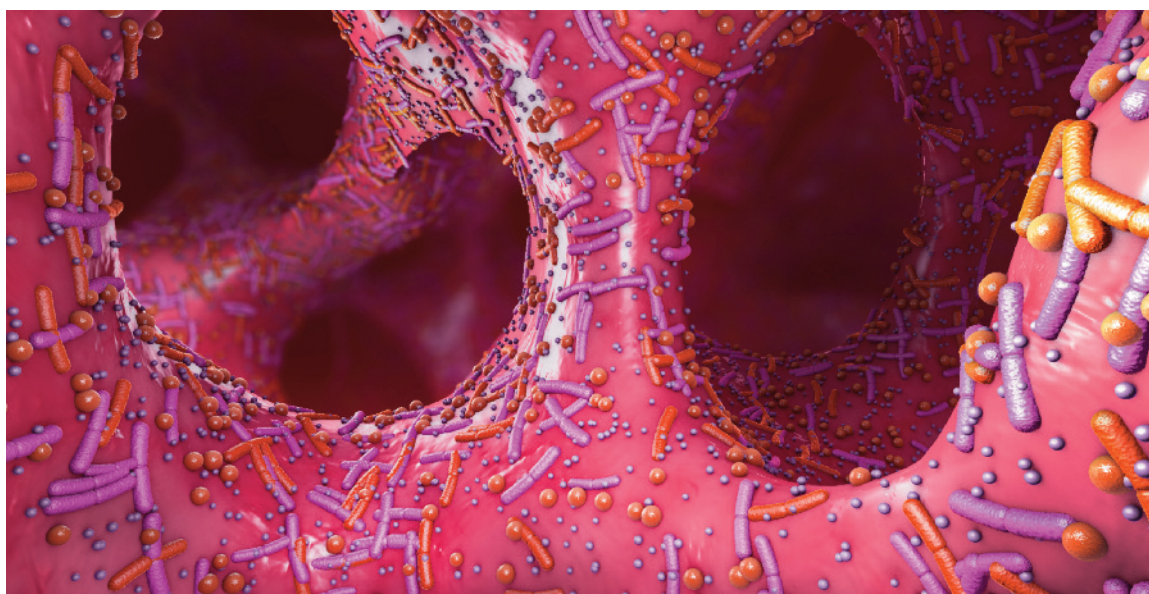
I frutto-oligosaccaridi (FOS) sono fra i prebiotici più studiati. Dal punto di vista chimico sono fruttani, quindi polimeri del fruttosio. Si tratta di molecole altamente fermentabili ritrovabili in natura in alimenti come le cipolle, le banane, i pomodori, l'aglio e il frumento; oggi sono però disponibili anche addizionati ad alimenti industriali e all'interno di integratori alimentari.

Una volta ingeriti non vengono aggrediti dagli enzimi digestivi, ma giungono intatti nel colon, dove vengono fermentati con produzione di acidi grassi a catena corta.

Studi condotti in modelli sperimentali, su animali e nell'essere umano hanno dimostrato la capacità dei FOS di promuovere la crescita di

diversi microbi alleati della salute. In generale, ai prebiotici vengono attribuite proprietà bifidogeniche.

Fra le ricerche più recenti condotte nell'essere umano è incluso uno studio randomizzato in doppio cieco in cui l'effetto dell'assunzione di FOS a tre diversi dosaggi è stato confrontato con quello di un placebo. Dai dati, pubblicati su *Scientific Reports*, è emerso che l'assunzione di FOS aumenta la diversità del microbiota e, allo stesso tempo, l'abbondanza relativa di microbi appartenenti ai generi *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. In particolare, i dosaggi più elevati arricchiscono il microbiota di lattobacilli. Ma non solo, lo stesso studio ha permesso di associare



l'assunzione di FOS alla promozione della crescita di altri microbi interessanti per via della loro capacità di produrre un importante acido grasso a catena corta, il butirrato; tra questi sono inclusi *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* e *Oscillospira*.

I risultati di questa sperimentazione confermano quanto emerso da analisi precedenti. Uno studio pubblicato sul *Journal of Medicinal Food* aveva, per esempio, rilevato un aumento di lattobacilli e bifidobatteri e della produzione di acidi grassi a catena corta (in particolare acetato e butirrato) in un modello sperimentale in cui l'effetto dei FOS sul microbiota è stato analizzato all'interno di un simulatore dell'ecosistema microbico intestinale umano. Nei topi obesi, invece, la

loro somministrazione è stata associata alla variazione dei livelli di oltre 100 tipi di batteri. L'azione prebiotica dei FOS è particolarmente selettiva nei confronti di microbi considerati alleati della salute. Già i primi studi condotti sul tema hanno rilevato come siano fermentati preferenzialmente dai bifidobatteri, mentre la proliferazione di *Escherichia coli* non è influenzata significativamente dalla loro disponibilità. La crescita dei clostridi sembra addirittura inibita dalla presenza di queste fibre. Per queste loro caratteristiche, i FOS sono considerati un prebiotico ideale per nutrire il microbiota intestinale arricchendolo di specie in grado di produrre acidi grassi a catena corta ed esercitare effetti benefici sulla salute dell'ospite.

Punti chiave



Studi condotti in modelli sperimentali, su animali e nell'essere umano hanno dimostrato la capacità dei FOS di promuovere la crescita di diversi microbi alleati della salute.



i FOS sono considerati un prebiotico ideale per nutrire il microbiota intestinale.



Bibliografia

- Al-Assal K et al. Gut microbiota and obesity. *Clin Nutr Exp*. 2018 Aug;20:60-64. doi: 10.1016/j.clnex.2018. 03.001
- Banna GL et al. Lactobacillus rhamnosus GG: An Overview to Explore the Rationale of Its Use in Cancer. *Front Pharmacol*. 2017 Sep 1;8:603. doi: 10.3389/ fphar.2017.00603
- Barreiro Guridi C et al. Clinical evaluation of the synbiotic Prodefen Plus® in the prevention of the antibiotic-associated diarrhoea in subjects requiring antibiotic treatment. *Benef Microbes*. 2020 Oct 12;11(6):535-545. doi: 10.3920/BM2020.0062
- Belkaid Y and Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014 March 27; 157(1): 121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011
- Bull MJ and Plummer, NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Dec; 13(6): 17-22. PMID: 26770121
- Capuco A et al. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Adv Ther*. 2020; 37(4): 1328-1346. doi: 10.1007/s12325-020-01272-7
- Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Mar;53 Suppl 1:S1-S41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170
- Carlson JL et al. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Mar; 2(3): nzy005. doi: 10.1093/cdn/nzy005
- Castaner O et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 22;2018:4095789. doi: 10.1155/2018/4095789
- Chan YK. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28-40. doi: 10.1159/000354902
- Chaplin A et al. Calcium supplementation modulates gut microbiota in a prebiotic manner in dietary obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Feb;60(2):468-80. doi: 10.1002/mnfr.201500480
- Chaplin A et al. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2018 Nov; 10(11): 1651. doi: 10.3390/nu10111651
- Chapman CMC et al. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011 Feb;50(1):1-17. doi: 10.1007/s00394-010-0166-z
- Danneskiold-Samsøe NB et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Res Int*. 2019 Jan;115:23-31. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.043
- Davani-Davari D et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 Mar; 8(3): 92. doi: 10.3390/foods8030092
- De Filippis F et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1812-1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957
- De Palma G et al. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*. 2014 May- Jun;5(3):419-29. doi: 10.4161/gmic.29417
- Dordevića D et al. Hydrogen sulfide toxicity in the gut environment: Meta-analysis of sulfate-reducing and lactic acid bacteria in inflammatory processes. *Journal of Advanced Research*. Available online 17 March 2020. In Press, Corrected Proof. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.003
- Drakoularakou A et al. Functional foods for the gut: probiotics, prebiotics and synbiotics. *Functional Foods*. 2011. 449-470. doi:10.1533/9780857092557.3.449
- Everard A et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):2775-86. doi: 10.2337/db11-0227
- Finucane TE. 'Urinary Tract Infection' and the Microbiome. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):e97-e98. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.018
- Forssten SD and Ouwehand AC. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis*. 2017; 28(1): 1378061. doi: 10.1080/16512235.2017.1378061
- Foster JA et al. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017 Mar 19;7:124-136. doi: 10.1016/j.yynstr.2017.03.001
- Gagliardi A et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 7;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679
- Garcia-Mantrana I et al. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018 May 7;9:890. doi: 10.3389/fmicb.2018.00890
- Guarner F et al. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr*. 2005 Jun;93(6):783-6. doi: 10.1079/bjn20051428
- Horta-Baas G et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 4835189. doi: 10.1155/2017/4835189
- Iacob S and Iacob DG. Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1676. doi: 10.3389/fmicb.2019.01676
- Imhann F et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 May; 65(5): 740-748. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376
- Kajander K et al. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):463-73. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03391.x

- Kolida S and Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011;2:373-93. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133739
- Konturek PC et al. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011 Dec;62(6):591-9
- Kris-Etherton P et al. CHAPTER 18 - Dietary Macronutrients and Cardiovascular Risk. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*, 2001. Chapter 18, Pages 279-290.
- Kumpu M et al. Recovery of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in tonsil tissue after oral administration: randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Randomized Controlled Trial - Br J Nutr.* 2013 Jun 28;109(12):2240-6. doi: 10.1017/S0007114512004540
- Magnúsdóttir S et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet.* 2015 Apr 20;6:148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148
- Mangiola F et al. Modulation of gut microbiota: nutraceuticals in gastroenterology. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2017; 9 (1): 74-80
- McRorie JW Jr and McKeown NM. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2017 Feb;117(2):251-264. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021
- Meissner HC. Can probiotics change the gut's microbiome? *AAP News.* January 29, 2020
- Ministero della Salute. Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione – Ufficio 4. Linee guida su probiotici e prebiotici. Revisione marzo 2018.
- Morelli L and Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl:S1-2. doi: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5
- Nielsen KL et al. Faecal *Escherichia coli* from patients with *E. coli* urinary tract infection and healthy controls who have never had a urinary tract infection. *J Med Microbiol.* 2014 Apr;63(Pt 4):582-9. doi: 10.1099/jmm.0.068783-0
- Oliphant K and Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 7, 91 (2019). doi: 10.1186/s40168-019-0704-8
- Ouwehand AC et al. Effectiveness of Multistrain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol.* Nov/Dec 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S35-S40. doi: 10.1097/MCG.0000000000001052.
- Parolini C and Amedei AA. Editorial: Gut Microbiota and Inflammation: Relevance in Cancer and Cardiovascular Disease. *Front. Pharmacol.* Accepted on 28 October 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.613511
- Patel R and DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60 Suppl 2(Suppl 2):S108-21. doi: 10.1093/cid/civ177
- Rea D et al. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget.* 2018 Apr 3;9(25):17915-17927. doi: 10.18632/oncotarget.24681
- Remely M et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes.* 2015;6(4):431-9. doi: 10.3920/BM2014.0104
- Rial SA et al. Gut Microbiota and Metabolic Health: The Potential Beneficial Effects of a Medium Chain Triglyceride Diet in Obese Individuals. *Nutrients.* 2016 May; 8(5): 281. doi: 10.3390/nu8050281
- Rogers GB et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016 Jun;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50
- Rogers MAM and Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Feb;22(2):178.e1-178.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003
- Sabater-Molina M et al. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem.* 2009 Sep;65(3):315-28. doi: 10.1007/BF03180584
- Segers ME and Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG—host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014 Aug 29;13 Suppl 1(Suppl 1):S7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7
- Seo YS et al. Dietary Carbohydrate Constituents Related to Gut Dysbiosis and Health. *Microorganisms.* 2020 Mar; 8(3): 427. doi: 10.3390/microorganisms8030427
- Sivieri K et al. Prebiotic effect of fructooligosaccharide in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME® model). *J Med Food.* 2014 Aug;17(8):894-901. doi: 10.1089/jmf.2013.0092
- Sun L et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell.* 2018 May;9(5):397-403. doi: 10.1007/s13238-018-0546-3
- Sung MM et al. Improved Glucose Homeostasis in Obese Mice Treated With Resveratrol Is Associated With Alterations in the Gut Microbiome. *Diabetes.* 2017 Feb;66(2):418-425. doi: 10.2337/db16-0680



- Sun Y et al. Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019; 7: 432. doi: 10.3389/fped.2019.00432
- Szajewska H and Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgrad Med.* 2020 Jun;132(5):441-451. Doi: 10.1080/00325481.2020.1731214
- Szulińska M et al. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2018 Jun; 10(6): 773. doi: 10.3390/nu10060773
- Syngai GG et al. Probiotics - the versatile functional food ingredients. *J Food Sci Technol.* 2016 Feb; 53(2): 921-933. doi: 10.1007/s13197-015-2011-0
- Tandon D. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep.* 2019; 9: 5473. doi: 10.1038/s41598-019-41837-3
- Tetel MJ et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol.* 2018 Feb;30(2):10.1111/jne.12548. doi: 10.1111/jne.12548
- Tzounis X et al. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):62-72. doi: 10.3945/ajcn.110.000075
- Valles-Colomer M et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x
- Yu Y et al. The Role of the Gut Microbiota in Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Clin Med.* 2019 Dec; 8(12): 2227. doi: 10.3390/jcm8122227
- Weiss GA and Hennek T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x
- Zhang YJ et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015 Apr 2;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493
- Zheng X et al. Calorie restriction and its impact on gut microbial composition and global metabolism. *Front Med.* 2018 Dec;12(6):634-644. doi: 10.1007/s11684-018-0670-8
- Zimmermann P et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Feb;143(2):467-485. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.025
- Zmora N et al. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;16(1):35-56. doi: 10.1038/s41575-018-0061-2
- Zou H et al. Effect of Caloric Restriction on BMI, Gut Microbiota, and Blood Amino Acid Levels in Non-Obese Adults. *Nutrients.* 2020 Mar; 12(3): 631. doi: 10.3390/nu12030631

