

Leaky Gut

Stato dell'arte della ricerca
sul ruolo del microbiota intestinale
e nuove evidenze cliniche



Editore

Clorofilla srl – editoria scientifica

In collaborazione con  **mb**
microbioma.it

Publishing director

Massimo Barberi

Art Director

Stefania Maffoni

Direzione e redazione

Clorofilla srl - editoria scientifica

Via Podgora 12A, 20122 Milano

Tel 02 39523784

www.clorofillaweb.it

Iscrizione al ROC n. 25358

Stampa

Arti grafiche alpine

Via Luigi Belotti, 14 - 21052 Busto Arsizio (VA)

www.artigrafichealpine.it

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: VectorMine

Immagini interne di Adobe Stock: ivector, VectorMine, Natallia, Анастасия Трембач.

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.

Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.

Realizzato con il contributo incondizionato di Biocure Gruppo Pileje.

La barriera intestinale: anatomia e fisiologia

Che la salute passi dall'intestino non è solo un modo di dire particolarmente in voga, ma è anche e soprattutto, ben documentato. L'apparato gastrointestinale è il principale responsabile del metabolismo, ma è anche l'interfaccia che l'organismo utilizza per assorbire i nutrienti che introduciamo con la dieta. L'interazione tra il nostro organismo e ciò che arriva "da fuori", richiede inoltre la presenza di un'adeguata difesa immunitaria capace di proteggerci da agenti esterni potenzialmente dannosi e, nel contempo, di distinguerli dai microbi fisiologicamente presenti nell'ambiente gastrointestinale, il cosiddetto microbiota.

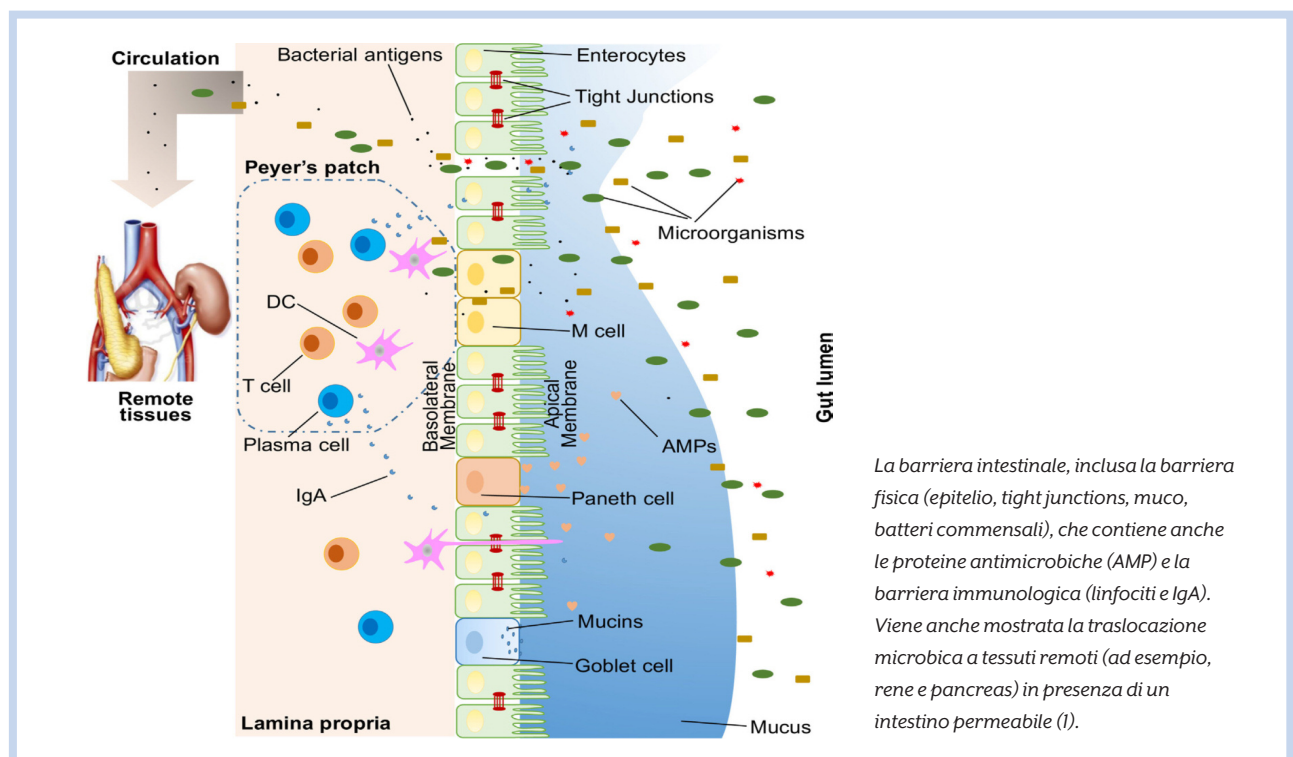
A giocare un ruolo fondamentale in questo delicato equilibrio troviamo la barriera intestinale, un'unità funzionale composta da più strati che, nel complesso, vanno a formare [1, 2]:

- la barriera superiore o fisica, con il compito di prevenire l'adesione di microrganismi esterni e regolare la diffusione verso i tessuti più profondi grazie alla presenza di cellule epiteliali specializzate (permeabilità transcellulare), di giunzioni strette (permeabilità paracellulare) e del muco, il nostro primo scudo. Oltre ad essere un impedimento fisico, il muco contiene anche molecole biochimiche ad at-

tività antimicrobica (defensine, lisozimi, enzimi vari);

- la barriera funzionale profonda, caratterizzata dalla presenza di cellule immunologiche organizzate a formare il cosiddetto "tessuto linfonodale associato all'intestino" o GALT. Contenendo fino al 70% delle cellule immunitarie del nostro organismo, il GALT è attivamente in grado di riconoscere i microrganismi commensali dai patogeni e, in questo ultimo caso, innescare la risposta immunitaria principalmente mediata da cellule dendritiche e cellule M per contrastarne la colonizzazione e proliferazione.

L'integrità di queste strutture, associata all'equilibrio della componente microbica locale (microbiota), è fondamentale per il mantenimento della funzionalità e permeabilità di tutta la barriera intestinale. Una loro alterazione, conosciuta anche come "leaky gut", comporta infatti un passaggio non più controllato e bidirezionale sia di microrganismi esterni verso il lume intestinale, con compromissione dell'equilibrio del microbiota commensale, sia del contenuto del lume intestinale nel circolo sanguigno, con induzione di infiammazione e, nel caso di traslocazione batterica, di sepsi.



Cause della “Leaky Gut”

La corretta funzionalità e l'equilibrio delle diverse componenti della barriera intestinale, ossia: muco, cellule epiteliali (giunzioni strette) e microbiota, sono fondamentali nel garantirne la giusta permeabilità anche, e soprattutto, in presenza di patogeni esterni. Ma quali sono le cause principali di un'alterazione della barriera intestinale?

- Predisposizione genetica con, ad esempio, varianti di geni coinvolti nella regolazione della permeabilità
- Il consumo abituale di alimenti processati e/o poveri di fibre, ma dall'alto contenuto di grassi e zuccheri, tipico dell'attuale dieta occidentale. A dimostrarlo recentemente anche lo studio di Snelson M. et al, 2021, [3] nel quale viene evidenziato non solo un maggior rischio di patologie intestinali per rilassamento delle giunzioni epiteliali strette normalmente deputate alla gestione del “traffico” a livello di barriera, ma anche, come ulteriore conseguenza dell'iper-permeabilità, di disturbi microvascolari a livello renale; ulteriori studi [4] indicano poi una correlazione negativa tra il genere *Oscillospira*, che per esempio aumenta nei topi esposti al dolcificante alimentare Neotamo [5] e l'espressione di zonulina ZO-1 (proteina di giunzione). Nel contesto della leaky gut un'alimentazione scorretta ha poi mostrato di impattare negativamente

anche sulla componente batterica della barriera, incentivando la proliferazione di ceppi degradanti il nostro primo scudo, il muco, quali *Akkermansia muciniphila* e *Bacteroides caccae*. Da un assottigliamento dello strato mucosale ne deriva una maggior suscettibilità all'invasione di patogeni e allo sviluppo di infiammazione [6]; a questi si associa un parallelo aumento di *Oscillibacter* e, di contro, un decremento di *Lactobacillus* con complessivo aumento di permeabilità a livello del colon. [4]

- Alcol e farmaci aggressivi per la mucosa gastrointestinale (antinfiammatori non steroidei o immunosoppressori ad esempio) o nemici della flora batterica, quali gli antibiotici ad ampio spettro che, pur essendo assunti per debellare il patogeno responsabile dell'infezione in corso, impattano anche sui ceppi commensali provocando disbiosi e, in alcuni casi, antibiotico-resistenza [7]
- Patologie croniche preesistenti (diabete di tipo 1, fibrosi cistica, HIV/AIDS ecc.), [8] intolleranze/allergie alimentari o infezioni quali, ad esempio, quelle da *Helicobacter pylori*, [9] in grado di influire sulla distribuzione delle proteine claudina e zonulina, e quindi sulle giunzioni strette, o da *Salmonella enterica*, [10] altrettanto coinvolta nella distruzione dell'integrità della barriera



- Stress prolungato o disturbi depressivi. [11] Attraverso l'asse intestino-cervello infatti, questi due organi così distanti e diversi tra loro sono in costante comunicazione. Situazioni di compromissione psicologica possono quindi mediare cambiamenti nella componente microbica, con attivazione della risposta immunitaria. In riferimento al-

l'iper-permeabilità intestinale, in questa situazione è più facile la traslocazione di lipopolisaccaridi [11, 12] - molecole espresse nella barriera esterna di gram-negativi - nel circolo con conseguente "risveglio immunitario" e rilascio di citochine pro-infiammatorie, con peggioramento del quadro clinico.

LA DIAGNOSI

La diagnosi clinica di leaky gut viene eseguita mediante un test di permeabilità intestinale, un semplice esame delle urine attraverso il quale è possibile verificare le concentrazioni di sostanze attivamente metabolizzate dall'intestino (saccarosio, lattulosio, mannitolo o sucralosio).

La diversa quantità presente nelle urine, rispetto a quella somministrata, darà un'indicazione riguardo la permeabilità gastrointestinale a vari livelli. Il mannitolo, infatti, fornisce informazione sulla situazione dei villi apicali, il saccarosio sulla permeabilità gastrica e il sucralosio (zucchero artificiale) su quella del colon. In alternativa, la permeabilità può essere verificata utilizzando altri metodi: la determinazione della calprotectina fecale, 51 Cr-EDTA/99mTc-DTPA (composti radiomarcanti, non tossici e diffusi per via paracellulare attraverso l'epitelio intestinale), analisi istologiche da biopsie intestinali [14], endoscopie [15] o analisi del sangue. In quest'ultimo caso è possibile misurare, per esempio, i livelli di zonulina [16], proteina coinvolta nella modulazione delle giunzioni epiteliali strette, e/o della proteina di legame per gli acidi grassi intestinali (I-FABP) [17], la cui espressione sistemica è stata direttamente correlata al danno a carico degli enterociti dell'intestino tenue.

Il test di determinazione di leaky gut segue, solitamente, una manifestazione sintomatologica potenzialmente collegata a questa sindrome. Tra i principali segnali ne troviamo di locali, ossia di interesse intestinale, quali irritabilità intestinale, diarrea o costipazione e dolore addominale, ma anche di meno sospettabili come depressione [17], ansia, dolori muscolari, eruzioni cutanee o mal di testa.



KEY POINT

Le cause della leaky gut includono: predisposizione genetica, dieta, patologie gastroenteriche, stress e disturbi depressivi.

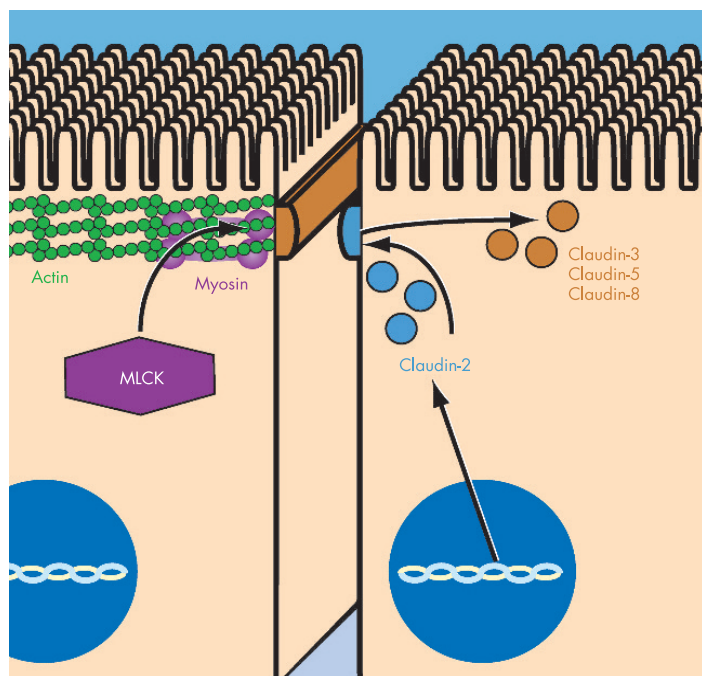
Il test per la diagnosi di leaky gut viene in genere eseguito in presenza di sintomi potenzialmente collegati alla sindrome.

Conseguenze

Sono molte e diverse tra loro le patologie o i disturbi associati direttamente o indirettamente alla disfunzione della barriera intestinale, alla disbiosi o alla traslocazione batterica.

Tra questi ne troviamo di "locali" come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS, *Irritable Bowel Syndrome*), le malattie infiammatorie croniche (IBD, *Inflammatory Bowel Diseases*), tra cui il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, la sindrome da sovra-crescita batterica del piccolo intestino (SIBO, *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*), la comparsa di allergie o sensibilizzazioni alimentari (celiachia ad esempio), ma anche di extra-sede, tra cui Alzheimer, tumori, artrite reumatoide e svariate patologie autoimmuni, diabete di tipo uno e lupus eritematoso sistemico sono tra i più documentati [1, 18].

Vista l'interconnessione tra l'iper-permeabilità e queste patologie è talvolta difficile capire quale sia la causa e quale la conseguenza. Un esempio sono i disturbi dell'umore, che possono essere interpretati sia come fattori predisponenti sia come conseguenza, vista l'interconnessione tra apparato gastrico e sistema nervoso centrale, il cosiddetto asse intestino-cervello. In caso di IBD, invece, al momento la leaky gut sembrerebbe essere un fattore centrale per il suo sviluppo dal momento che spesso precede la patologia. Nei pazienti con morbo di Crohn, soprattutto se asintomatici, l'incremento della permeabilità ha mostrato infatti di precedere di circa un anno il riaccutizzarsi della malattia, suggerendo un suo ruolo come fattore predittivo e precoce del progredire del disturbo intestinale [19].



Modello di patogenesi della disfunzione della barriera nella malattia infiammatoria intestinale (IBD). Difetti di barriera acuti e rapidamente reversibili si verificano tramite l'attivazione della chinasi della catena leggera della miosina (MLCK) e la contrazione dell'actomiosina (esemplificata dalla cellula a sinistra). Uno dei principali mediatori di tali cambiamenti acuti è il fattore di necrosi tumorale, che influenza l'attivazione trascrizionale ed enzimatica di MLCK. I cambiamenti acuti possono poi evolvere in difetti di barriera cronici più stabili (esemplificati dalla cellula a destra). L'interleuchina 13 è una delle citochine che può avere un ruolo nel modificare l'espressione e la distribuzione delle isoforme della proteina claudina. Le singole isoforme di claudina possono essere aumentate o diminuite. Ad esempio, nell'IBD attivo, l'espressione di claudina-2 (blu) è aumentata nell'epitelio delle cripte intestinali. Al contrario, l'espressione delle claudine 3, 5 e 8 (marrone) è ridotta nella malattia attiva. Ciò modifica la composizione complessiva dell'isoforma claudina in corrispondenza della giunzione stretta e può comportare un importante cambiamento nella funzione barriera (19).

In ogni caso, è molto probabile che in molti soggetti si instauri il cosiddetto "circolo vizioso". La disfunzione della barriera intestinale comporta infatti un iniziale passaggio di contenuto luminale che, a sua volta, va ad attivare la ri-

sposta immunitaria (interferone, citochine, fattore di necrosi tumorale ecc.) con il mantenimento dell'iper-permeabilità e il cronicizzarsi (e talvolta il peggiorare) della malattia [20].



IBS, DIARREA E LEAKY GUT

Nonostante la sindrome dell'intestino irritabile o IBS, caratterizzata principalmente da dolore addominale e alterazioni della funzionalità intestinale, sia uno dei disturbi gastrointestinali più comuni, la sua eziopatogenesi rimane ancora non del tutto compresa. Si individuano tre tipologie principali di IBS sulla base della disfunzione intestinale caratterizzante. Abbiamo quindi la forma diarroica (IBS-D), quella, di contro, caratterizzata da costipazione (IBS-C) e la forma mista (IBS-M). Grazie all'avanzare delle ricerche è ormai chiaro come siano molte le condizioni secondarie potenzialmente correlate a IBS, leaky gut inclusa. L'aumentata permeabilità intestinale è stata infatti correlata a uno stato infiammatorio blando e a ipersensibilità viscerale, sottolineandone il ruolo centrale nella patologia. A ciò si associa una maggiore infiltrazione di cellule immunitarie nella mucosa intestinale, sia in pazienti IBS-D sia IBS-C, quali CD3+, CD4+ o CD8+, non registrata invece in controlli sani [21, 22]. A questi mediatori se ne aggiungono altri [23], correlati invece a situazioni di stress come il fattore di rilascio della corticotropina, o CRF, in grado di aumentare la permeabilità intestinale stimolando a sua volta il fattore di crescita nervosa (NGF).

L'aumento della permeabilità della barriera intestinale, comporta poi una maggiore penetrazione di composti tossici o sensibilizzanti assunti con l'alimentazione o derivati dal metabolismo del microbiota intestinale, con peggioramento del quadro clinico. A tal proposito, Gecse et al. [24] hanno correlato la sintomatologia clinica di pazienti con IBS-D con i livelli di permeabilità del colon. I sintomi maggiormente associati in questo studio all'iper-permeabilità del colon sono il dolore e la distensione addominale, seguiti dall'entità del gonfiore, dalla qualità di vita (associazione negativa) e dalla frequenza di defecazione.

KEY POINT

Le conseguenze di una sindrome dell'intestino permeabile possono essere diverse e non necessariamente gastroenteriche. Tuttavia in molti casi è ancora difficile stabilire un nesso causale tra questi fenomeni.

Modulare il microbiota per ridurre la permeabilità intestinale

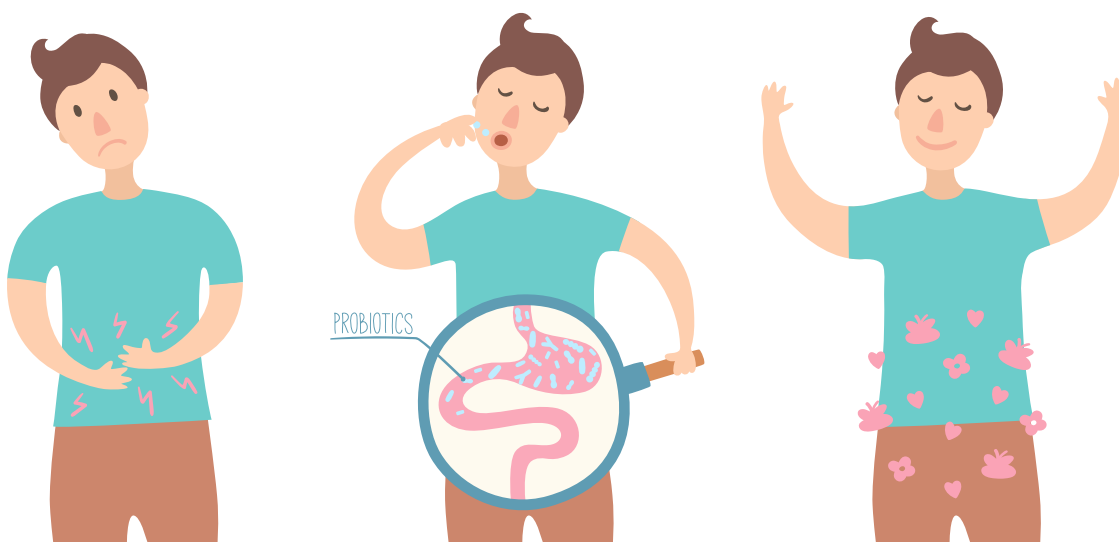
Nonostante la leaky gut sembri essere il fattore scatenante o, se non altro, attivamente implicata in numerose malattie, non è ancora riconosciuta come vera e propria sindrome dalla comunità medica e non è inserita nell'ICD-10 (decima revisione della Classificazione internazionale delle malattie). Non c'è perciò un approccio terapeutico ben definito, nonostante l'utilizzo di probiotici e prebiotici abbiano dimostrato risultati incoraggianti [25].

In materia di probiotici (microrganismi vivi che se somministrati in quantità adeguate sono in grado di apportare benefici all'ospite), sono diversi infatti i ceppi che hanno mostrato una certa capacità di proteggere la barriera intestinale agendo sui batteri commensali, l'epitelio dell'ospite, la sensibilità viscerale e molteplici target del sistema immunitario mucosale. Tra questi troviamo ad esempio il commensale *Bacteroides fragilis* [26]. Il suo supplemento in modelli murini di autismo caratterizzati da disfunzione della barriera intestinale, disbiosi e traslocazione del metabolita batterico 4-etilfenilsulfato, ha infatti migliorato il quadro clinico modulando la composizione batterica e regolando le giunzioni epiteliali. Non solo, *B. fragilis* ha fatto registrare effetti positivi in modelli di infiammazione intestinale (colite ulce-

rosa) ed encefalopatia autoimmune, andando a prevenire l'iper-permeabilità e contrastando l'eccessiva risposta immunitaria [27].

Oltre alla somministrazione di microrganismi vivi o momentaneamente neutralizzati (probiotici), un aiuto importante viene dalle fibre prebiotiche ossia componenti fermentati in grado di apportare determinati cambiamenti al microbiota gastrointestinale in termini di composizione e/o funzionalità.

Un esempio lo troviamo nell'inulina, un carboidrato della famiglia dei fruttani [28]. Soggetti sani ai quali è stata addizionata alla dieta hanno infatti mostrato livelli di zonulina sierica significativamente inferiori al gruppo controllo o al baseline con, di contro, maggiori valori di GLP-2 (*glucagon-like peptide 2*), suggerendo quindi un ulteriore miglioramento della permeabilità intestinale con, potenzialmente, un effetto protettivo da eventuali disturbi gastrointestinali e/o metabolici. Le fibre di tipo inulinico sono bifidogenetiche e mostrano impatti positivi sulla crescita di *Faecalibacterium prausnitzii* [1], noto per i suoi effetti protettivi nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) [29]

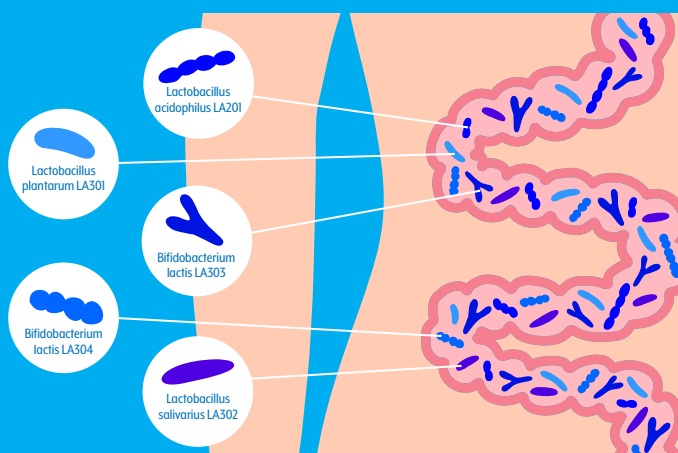


COMBINAZIONE DI PROBIOTICI NELLA PROTEZIONE DELLA BARRIERA INTESTINALE

Alcuni studi in vivo su modello animale hanno dimostrato un effetto positivo della supplementazione di specifici probiotici nel contrastare e/o prevenire la leaky gut.

Per esempio il mix dei cinque ceppi *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302, *Bifidobacterium lactis* LA303 e *Bifidobacterium lactis* LA304 è stato studiato in vitro, in vivo su modello murino e nell'uomo. Nébot-Vivinus M. e collaboratori, dopo aver dimostrato l'attività antinfiammatoria di questo mix probiotico [30] ne hanno verificato (e confermato), nello stesso studio, anche gli effetti sulla barriera epiteliale. L'incubazione in vitro con il mix probiotico ha infatti mostrato di prevenire completamente e in maniera dose-dipendente l'aumento di permeabilità indotto da lipopolisaccaridi (LPS) osservato invece nell'altro set di controllo. Questo risultato è in linea con esperimenti in vivo su modelli murini, nei quali il blend di probiotici citati ha contrastato la distruzione epiteliale indotta dall'infusione di surnatante fecale prelevato da pazienti con IBS, andando, di contro, a sostenere l'espressione di occludina, proteina di giunzione stretta. Per confermare queste interessanti evidenze sperimentali, utilizzando lo stesso mix dei 5 ceppi probiotici sopra citati, è stato recentemente condotto uno studio pilota nell'uomo coordinato dal prof. Antonio Gasbarrini del Policlinico Gemelli di Roma, in soggetti con IBS-D e affetti da leaky-gut (identificati tramite 51Cr-EDTA e 99mTc-DTPA) [31].

I primi highlights, di questo studio tra i primi nell'uomo, presentati in anteprima al congresso "Probiotics, prebiotics new foods, nutraceuticals and botanicals for nutrition & human and microbiota health - Roma 2021", mostrano una riduzione significativa della permeabilità intestinale in tutta la popolazione di pazienti trattata con il blend probiotico, e una completa normalizzazione nel 37% dei casi trattati. Anche i principali parametri correlati alla qualità della vita, come la frequenza delle scariche diarroiche e dei dolori addominali, migliorano in modo significativo [31]



Al supplemento probiotico e/o prebiotico si aggiungono più consolidati interventi dietetici finalizzati prevalentemente all'eliminazione delle fonti del disturbo (glutine per i celiaci). Più in generale però, da ridurre è il consumo di cibi ricchi in zuccheri, cereali raffinati, sostanze irritanti (spezie, alcol) e cotture particolarmente aggressive (frittura, griglia). Consigliati invece tutti quegli alimenti amici della flora batterica quali frutta, verdura, cereali grezzi, yogurt.

Al di fuori dell'alimentazione, tra le buone abitudini per un intestino felice c'è senza dubbio l'interruzione del fumo, uno tra i principali induttori di infiammazione, e all'abuso di farmaci quali antiinfiammatori non steroidei (FANS), tipicamente noti per alterare l'ambiente gastrico con conseguenze sulla componente batterica. Non da ultimo, lo stress, nemico dell'equilibrio intestinale.

KEY POINT

Tra i diversi approcci terapeutici volti a ripristinare una corretta permeabilità intestinale, i probiotici e le fibre prebiotiche sono al momento gli strumenti più promettenti.

Referenze

1. Mu Q, Kirby J, Reilly CM and Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.*, 2017; 8:598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598>
2. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, & Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *Journal of clinical gastroenterology*, 2012; 46: Suppl:S12-17
3. Snelson M, Coughlan MT, Clarke R, de Pasquale C et al. Processed foods drive intestinal barrier permeability and microvascular disease. *Science Advances*, 2021; 7(14):eabe4841 DOI: 10.1126/sciadv.abe4841
4. Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One*, 2012; 7(3):e34233. doi:10.1371/journal.pone.0034233
5. Rinninella E et al. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(23), 8816; <https://doi.org/10.3390/ijerph17238816>
6. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*, 2016; 167(5):1339–53 e21. doi:10.1016/j.cell.2016.10.043
7. <https://www.nhs.uk/conditions/leaky-gut-syndrome/>
8. Odenwald & Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017; 14:9-21
9. Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, Sherman PM, Buret AG. *Helicobacter pylori* activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability. *Infect. Immun.*, 2005; 73(12):7844–52. doi:10.1128/IAI.73.12.7844-7852.2005
10. Tetz G, Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog.*, 2016; 8:33. doi:10.1186/s13099-016-0109-1
11. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011; 12:453–466
12. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol. Cell. Biochem.*, 2014; 388:203–210
13. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci.*, 2015; 9:392
14. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147:1012–20. e4
15. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol. Rev.*, 2011; 91:151–175
16. Adriaanse MP, Tack GJ, Passos VL et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013; 37:482–490
17. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, Ljunggren L, Lindqvist, D. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2018; 139(2):185–193. doi.org/10.1111/acps.12978
18. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019; 68(8):1516–1526. doi:10.1136/gutjnl-2019-318427
19. Weber CR & Turner JR. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? *Gut*, 2007 56(1):6–8
20. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2012; 42(1):71–78
21. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver physiol.*, 2012; 303(7):g775–g785. doi.org/10.1152/ajpgi.00155.2012
22. Piche T. Tight junctions and IBS - the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.*, 2014; 26(3):296–302. doi: 10.1111/nmo.12315. PMID: 24548256.
23. Barreau F, Cartier C, Leveque M, Ferrier L, Moriez R, Laroute V, Rosztoczy A, Fioramonti J et al. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin releasing factor and nerve growth factor interplay. *J. Physiol.* 2007; 580:347–56.
24. Gecse K et al. Leaky Gut in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Inactive Ulcerative Colitis. *Digestion*, 2012; 85:40–46. doi:10.1159/000333083
25. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, Steinbauer K, Fankhauser F, Hallstroem S et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 2012; 9(1):45. doi:10.1186/1550-2783-9-45
26. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 2013; 155(7):1451–63. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024
27. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107(27):12204–9. doi:10.1073/pnas.0909122107
28. Russo F, Linsalata M, Clemente C, Chiloiro M, Orlando A, Marconi E, Chimienti G, Riezzo G. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr. Res.*, 2012; 32(12):940–6.
29. Sokol H et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6. doi: 10.1073/pnas.0804812105
30. Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Pichon-Dainese R, Moussa L, Eutamene H, Pishvaie D, Holowacz S, Seyrig C, Piche T, Theodorou V. Multi-species probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol*. 2014(14); 20(22):6832–43. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6832
31. S. Ait-Abdellah et al. Effect of a multistrain probiotic on leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Probiotics, prebiotics new foods, nutraceuticals and botanicals for nutrition & human and microbiota health, Rome september 2021.

DALLA RICERCA PiLeje

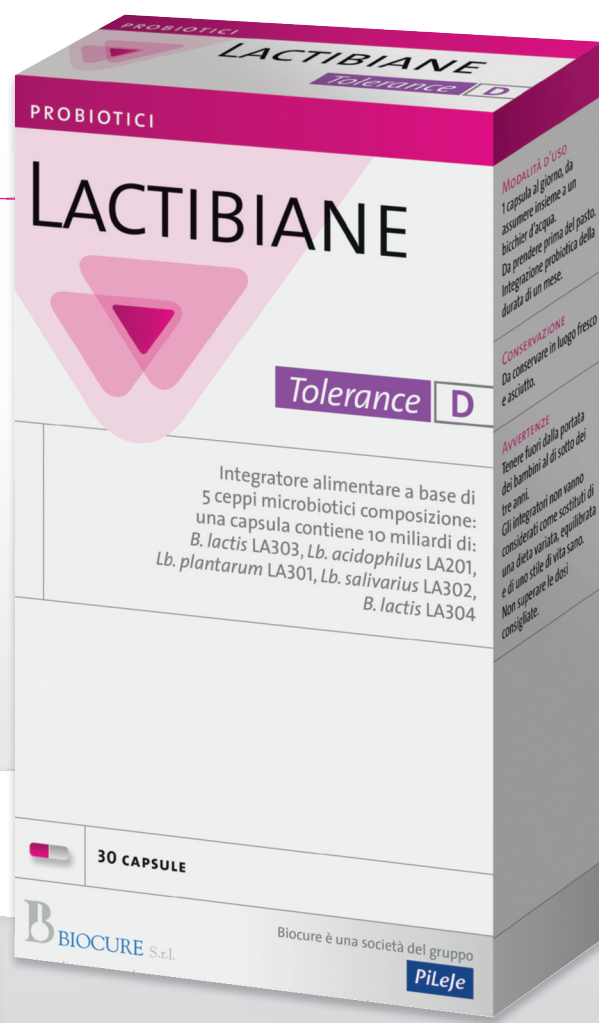
LACTIBIANE Tolerance

5 ceppi probiotici dosati pari a **10 miliardi per capsula**:

- *Bifidobacterium lactis* LA303
- *Lactobacillus acidophilus* LA201
- *Lactobacillus plantarum* LA301
- *Lactobacillus salivarius* LA302
- *Bifidobacterium lactis* LA304



La carta HQM (Haute Qualité Microbiotique) garantisce una selezione rigorosa dei ceppi probiotici PiLeJe e una produzione che soddisfa gli standard qualitativi più elevati.



PERMEALINE

Integratore alimentare a base di **INULINA** (fibra prebiotica), **L-GLUTAMMINA**, **ESTRATTO DI TÈ VERDE**, **ZINCO** E **VITAMINA A**