

VI Congresso Nazionale **B&M** Nutrizione e Neurodegenerazione

SESSIONE IV: RELATORI



• ***Prebiotici e Probiotici: è possibile modificare la flora intestinale?***

Dott. Fabio Pace

Primario di gastroenterologia ed endoscopia digestiva all'ospedale Bolognini di Seriate (Bergamo)

Prebiotici e Probiotici: è possibile modificare la flora intestinale?

Fabio Pace

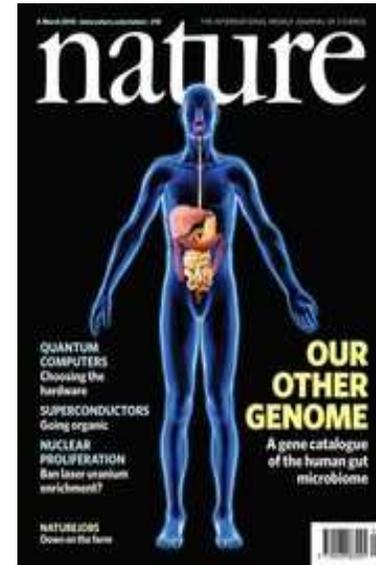
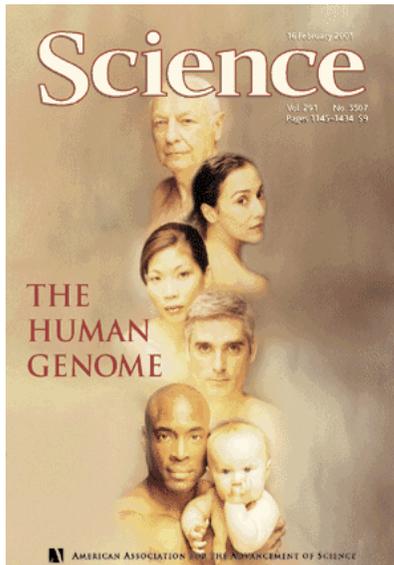
UOC di Gastroenterologia ed
Endoscopia Digestiva,
ASST Bergamo Est, Seriate (BG)



Indice della lettura

- La Rivoluzione del Microbiota: cosa abbiamo imparato
- Breve storia del probiotico
- Meccanismi d'azione dei probiotici
- Il prebiotico
- Risultati clinici

La rivoluzione del microbiota: cosa abbiamo imparato ?



- Numero di geni del microbiota > 100 volte più dei geni umani
- 1000-1150 specie batteriche identificate
- Molte funzioni fisiologiche svolte nell'intestino e "intorno"
- "Organo" silente con elevata attività metabolica (biomassa \approx fegato)

Gill SR, et al. Science 2006;312:1355

REVIEW ARTICLE

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., *Editor*

The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease

Susan V. Lynch, Ph.D., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

Gut Microbiota Functions

Influences

- Immune maturation and homeostasis
- Host cell proliferation
- Vascularization
- Neurologic signaling
- Pathogen burden
- Intestinal endocrine functions
- Bone density
- Energy biogenesis

Biosynthesis

- Vitamins
- Steroid hormones
- Neurotransmitters

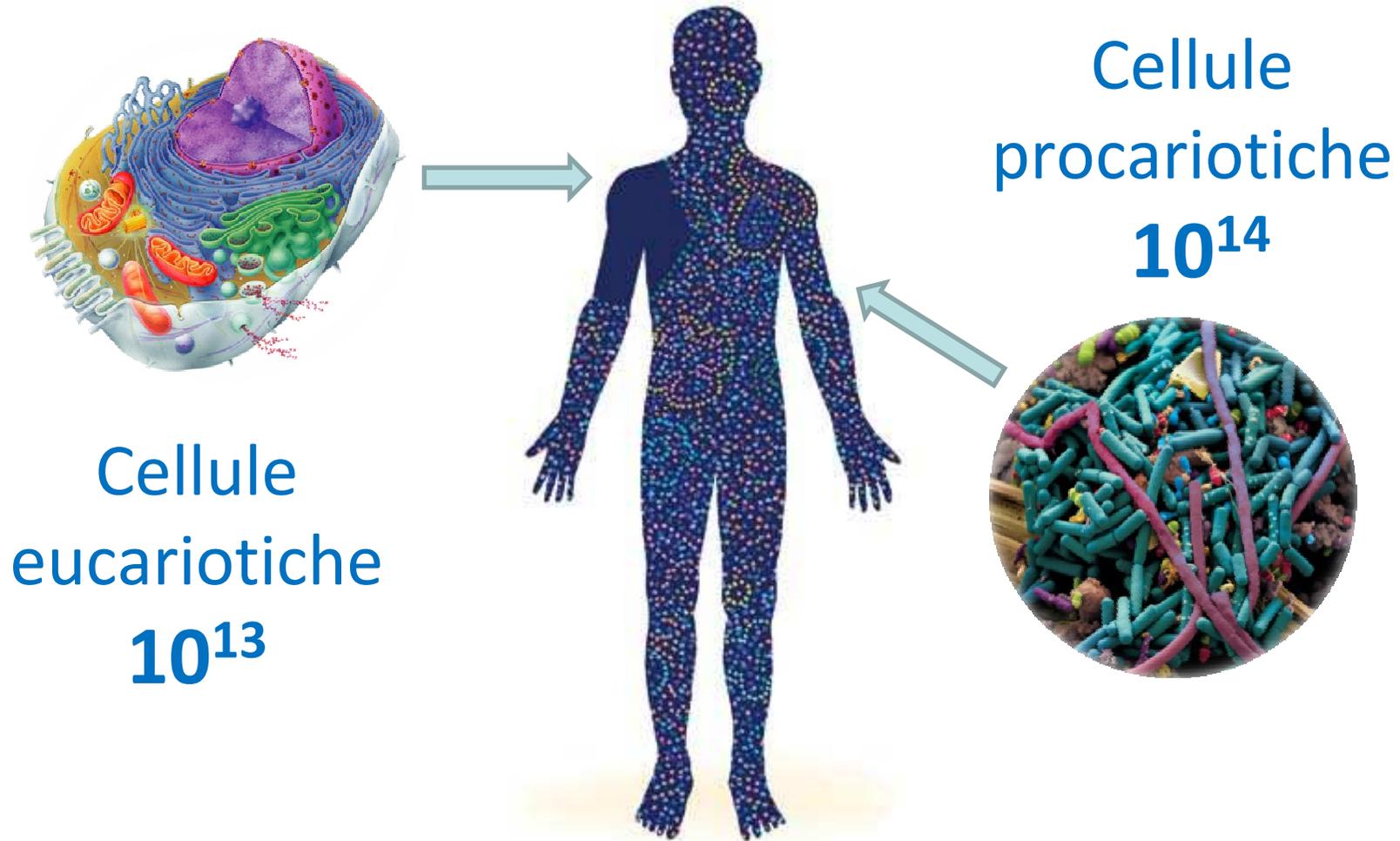
Metabolism

- Branched-chain and aromatic amino acids
- Dietary components
- Bile salts
- Drugs
- Xenobiotics

Disease Indications

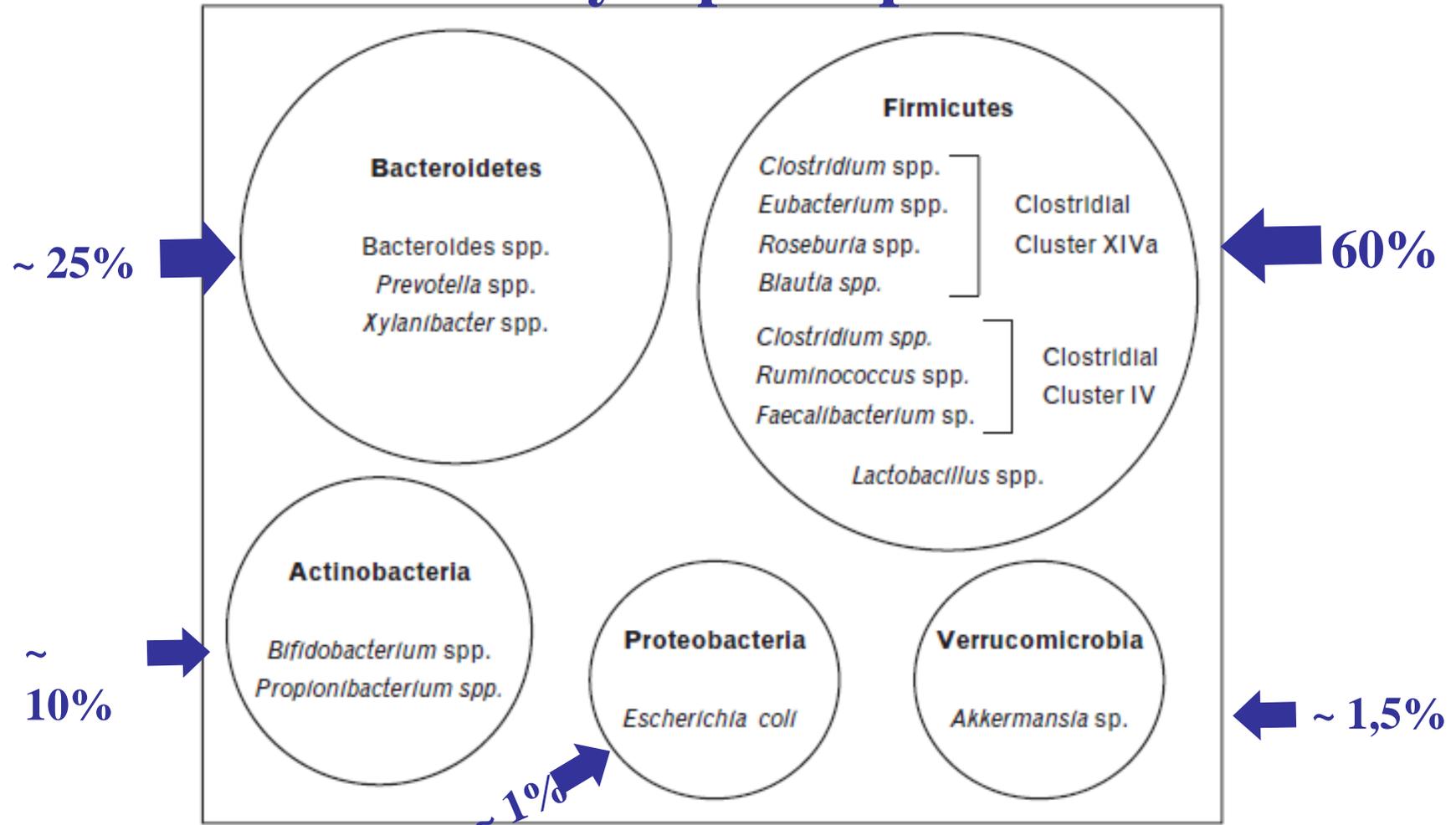
- Neurologic
- Psychiatric
- Respiratory
- Cardiovascular
- Gastrointestinal
- Hepatic
- Autoimmune
- Metabolic
- Oncologic

Homo sapiens = Superorganismo = Olobionta
umano (Cellule umane + Microbiota)

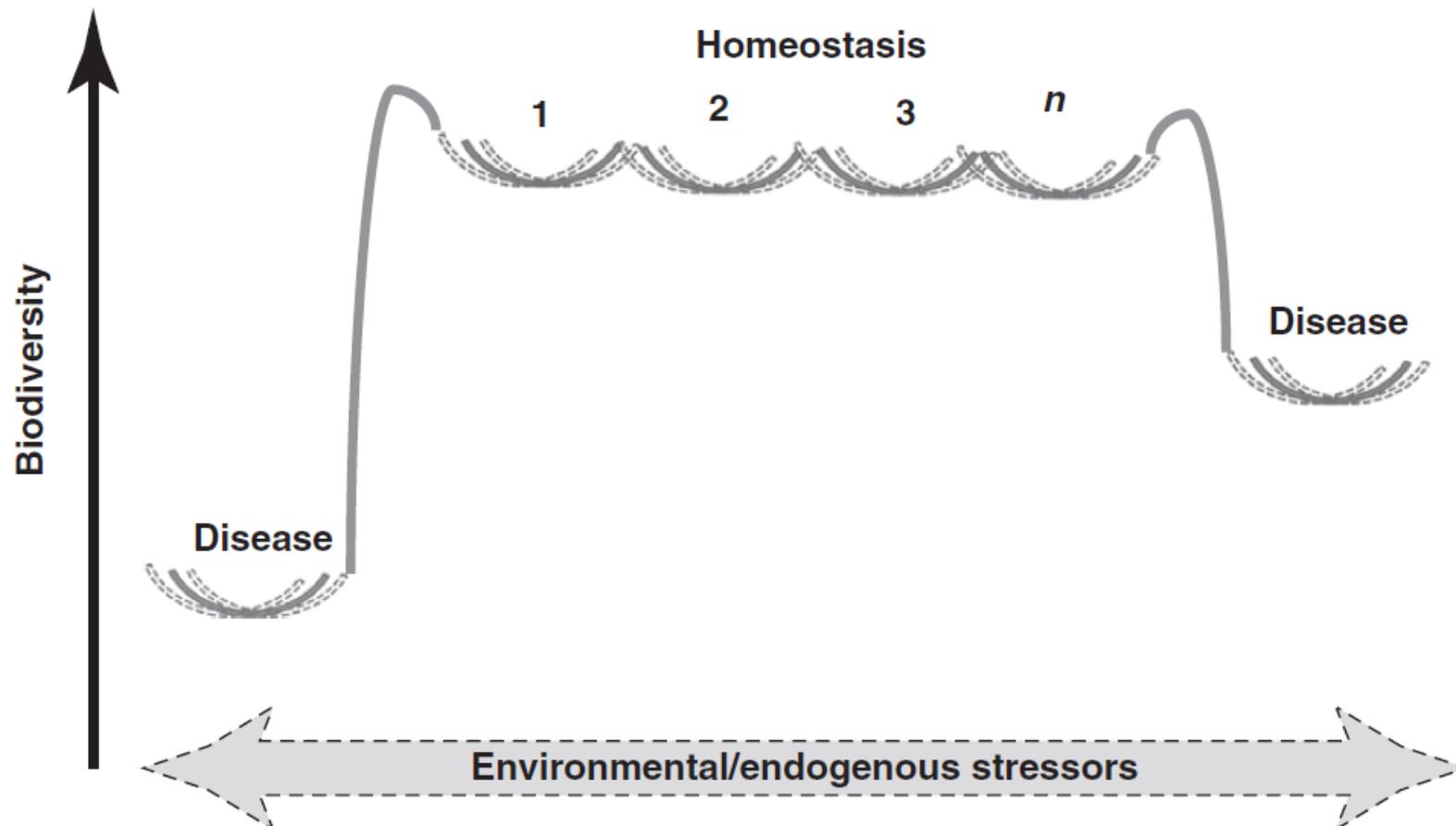


Il microbiota intestinale adulto umano

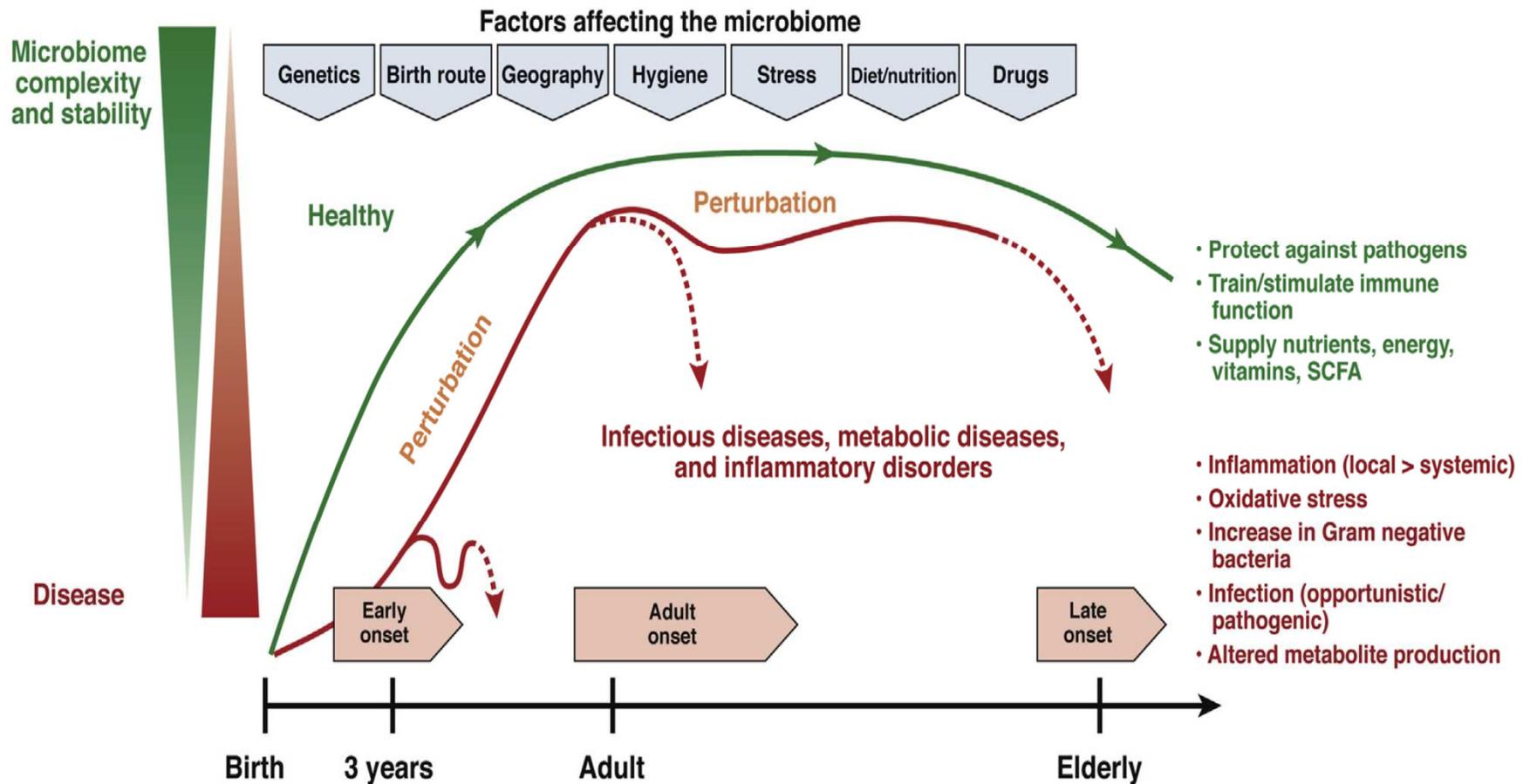
Phyla principali



Il MI è un sistema dinamico che fornisce una veloce risposta adattativa ambientale

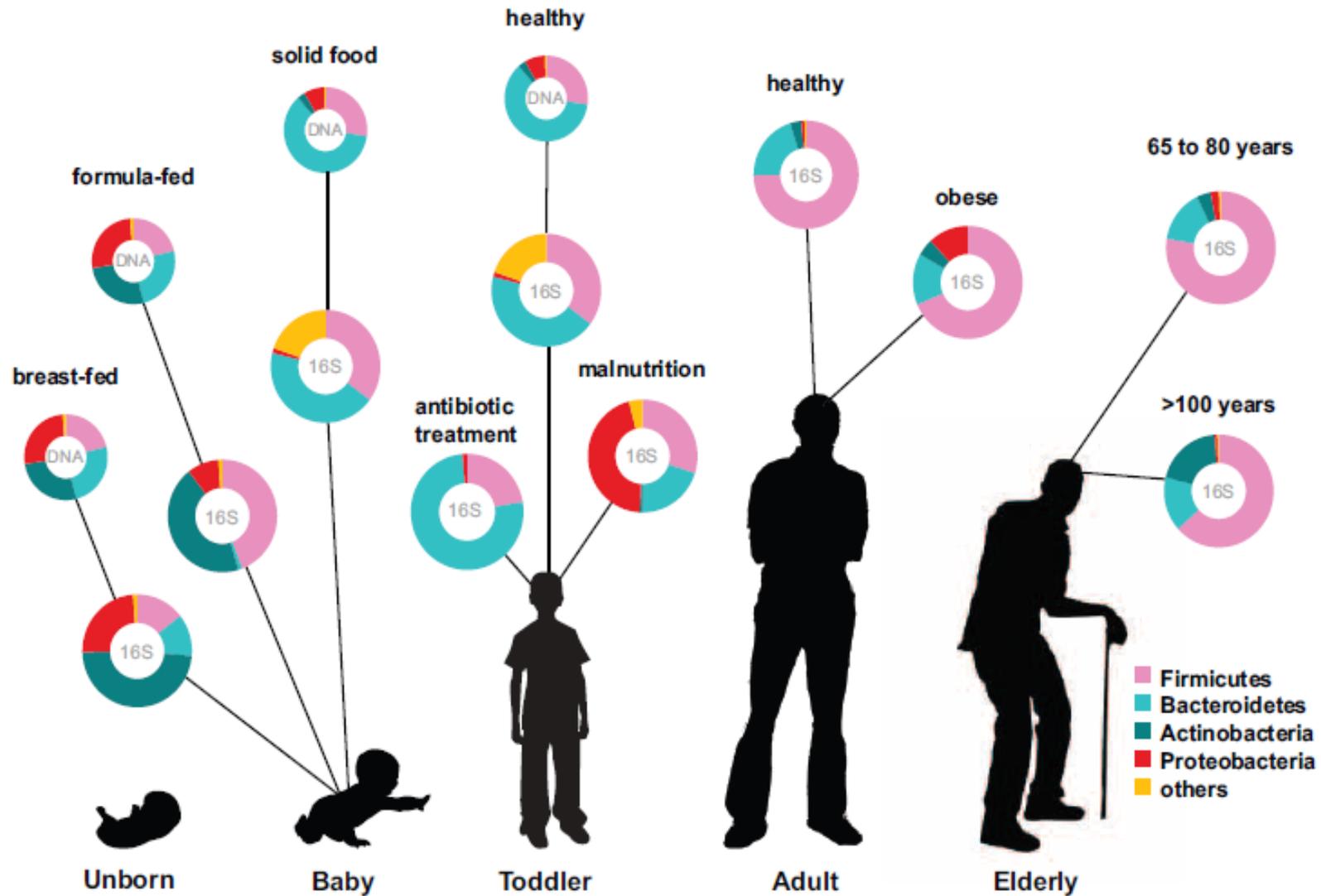


Fattori influenzanti stabilità e complessità del microbiota



Kostic et al, Gastroenterology 2014;146:1489–99

Microbiota, età & salute

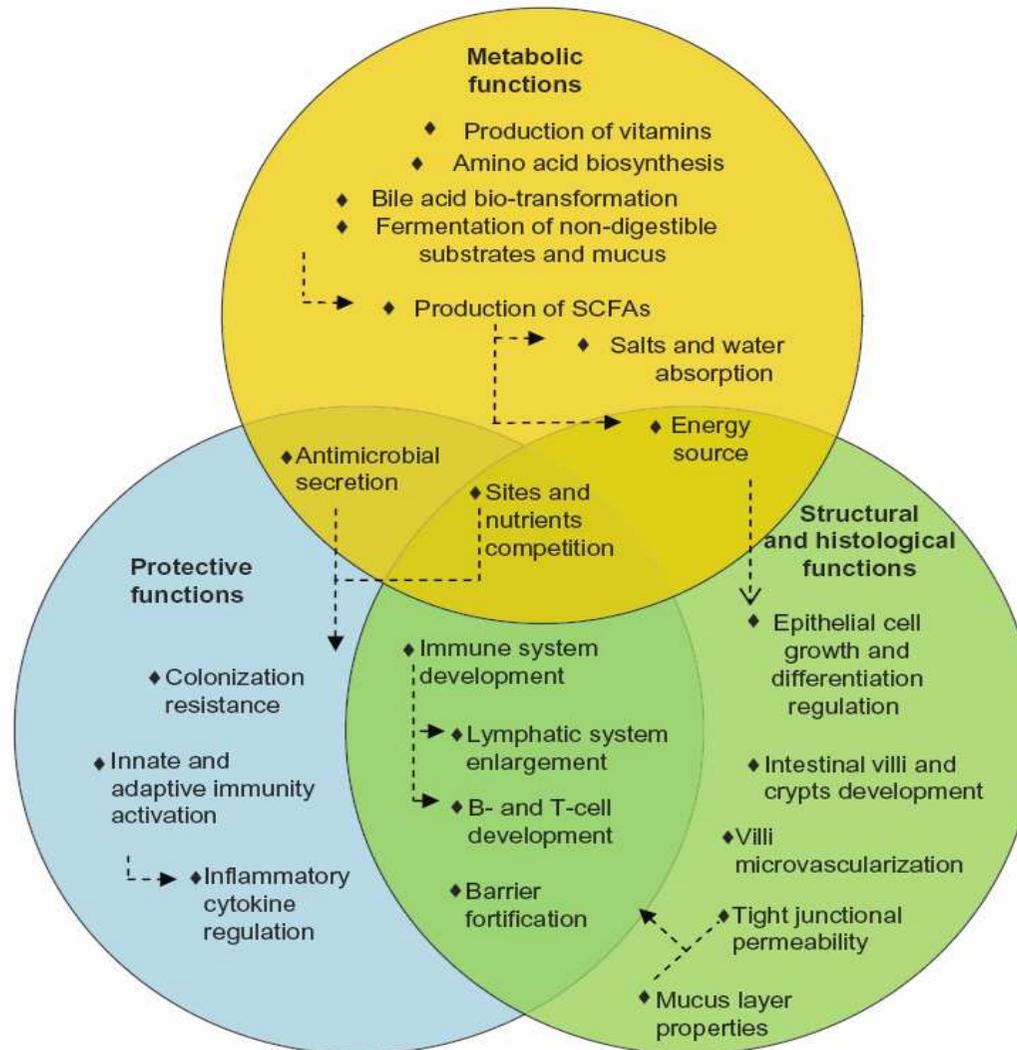


Il Microbiota nelle varie sezioni digestive

	Taxonomy (phylum level)	Resident bacteria (number/ml or g)	Transit time ^a	Relative abundance of ingested bacteria compared to resident bacteria ^b
Stomach^c		10^2 – 10^4	15 min–3 h	100 to 10 000-fold
Small intestine (ileum)^d		10^6 – 10^8	2–5 h	0.01 to 1-fold
Colon (feces)^e		10^{10} – 10^{11}	12–24 h	0.0001 to 0.00001-fold

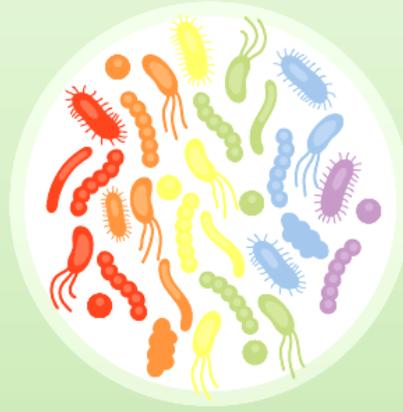
■ Firmicutes
 ■ Bacteroidetes
 ■ Proteobacteria
 ■ Actinobacteria
 ■ Other

Funzioni del microbiota intestinale

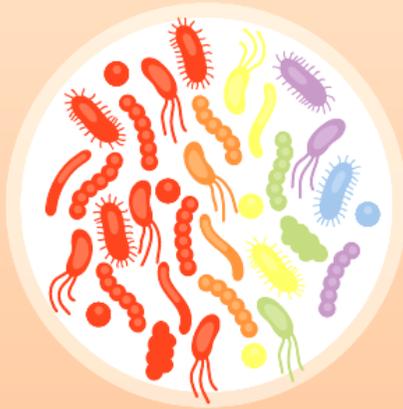


Eubiosi vs disbiosi

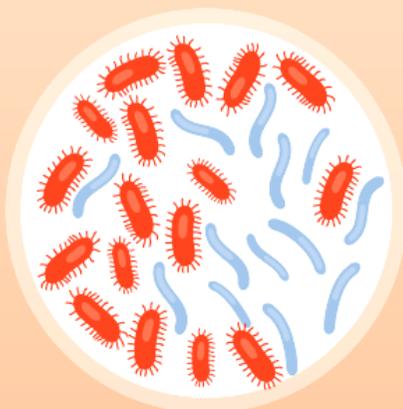
Homeostasis



Dysbiosis



Pathobiont expansion

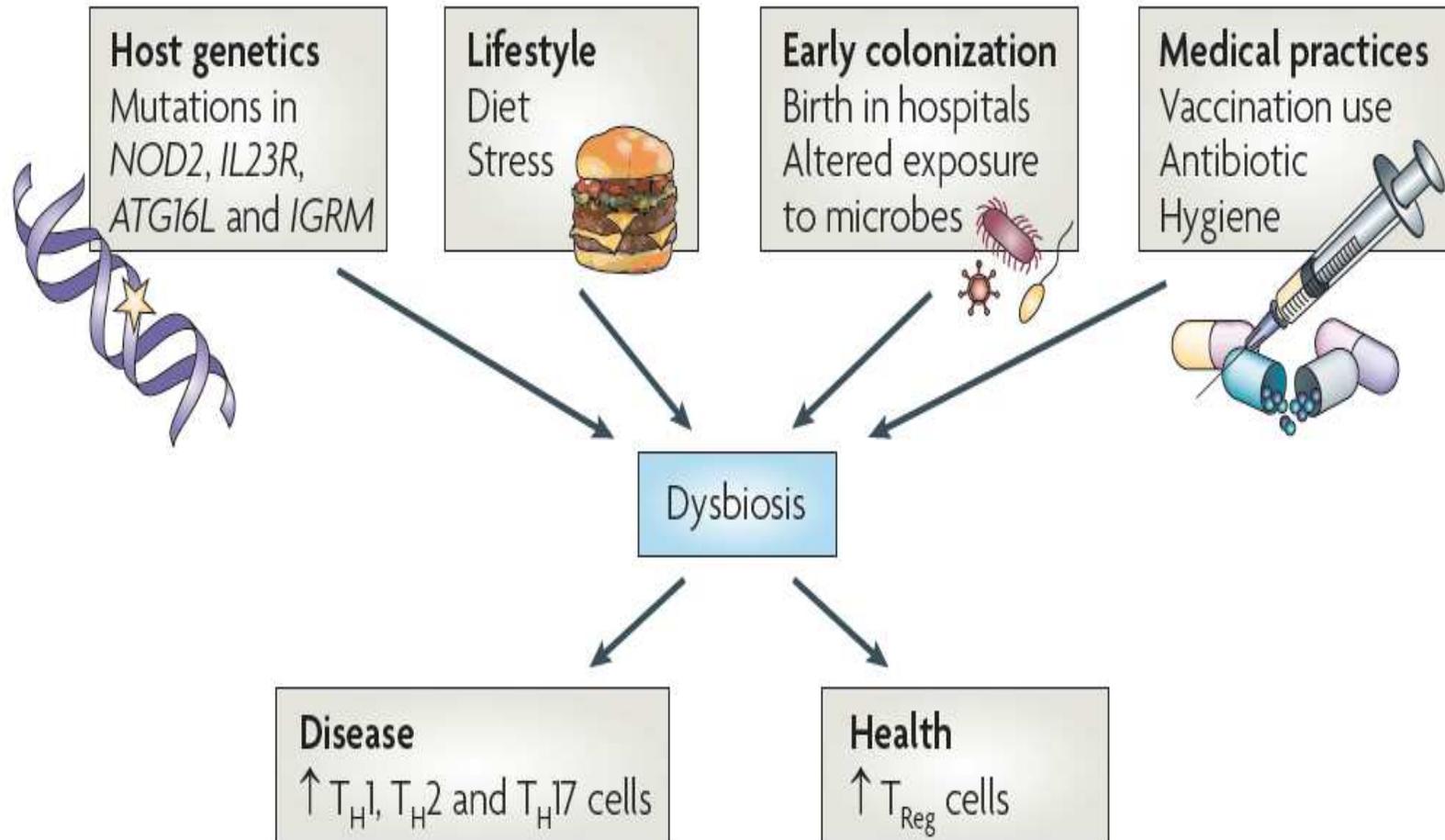


Reduced diversity

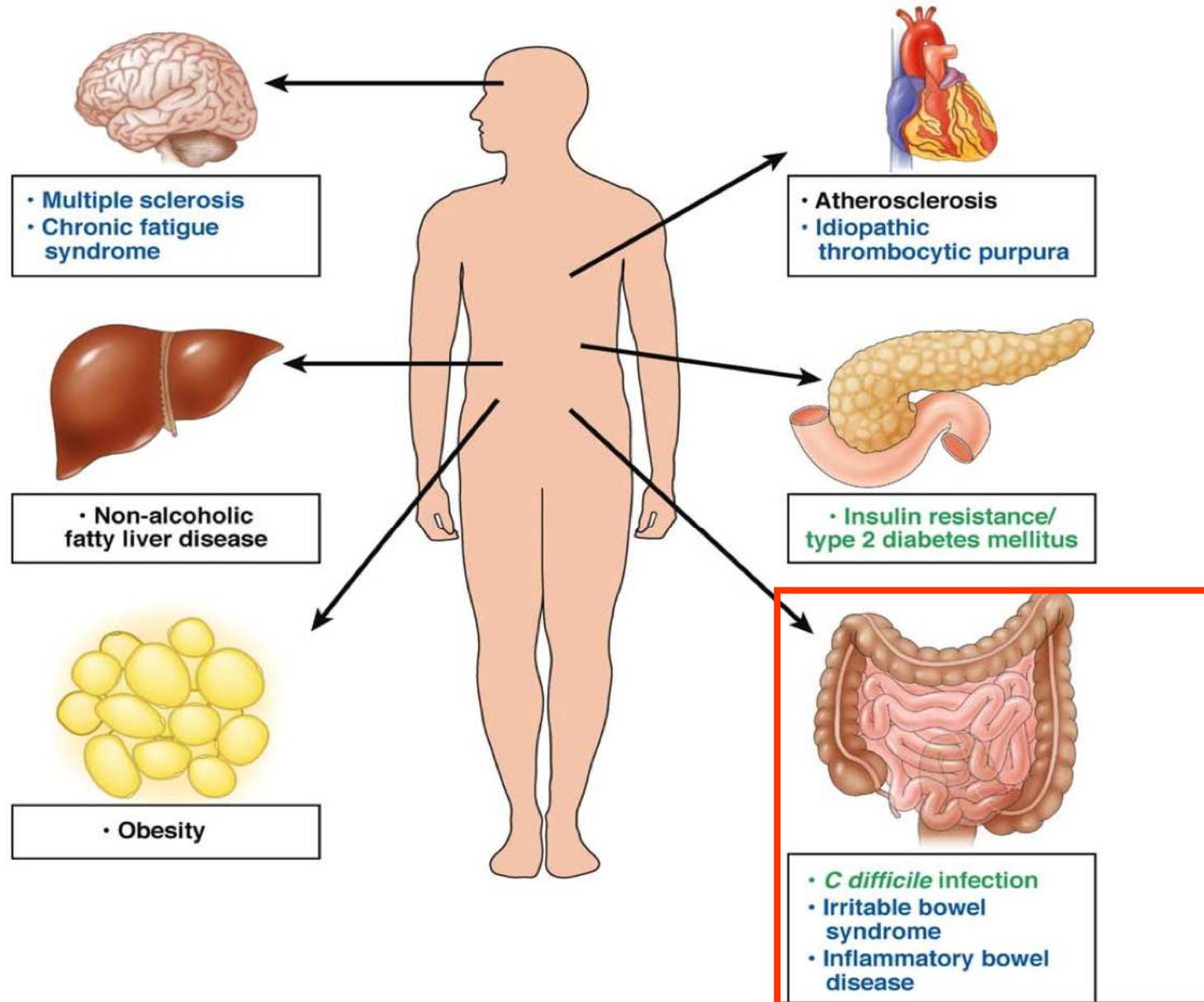


Loss of beneficial microbes

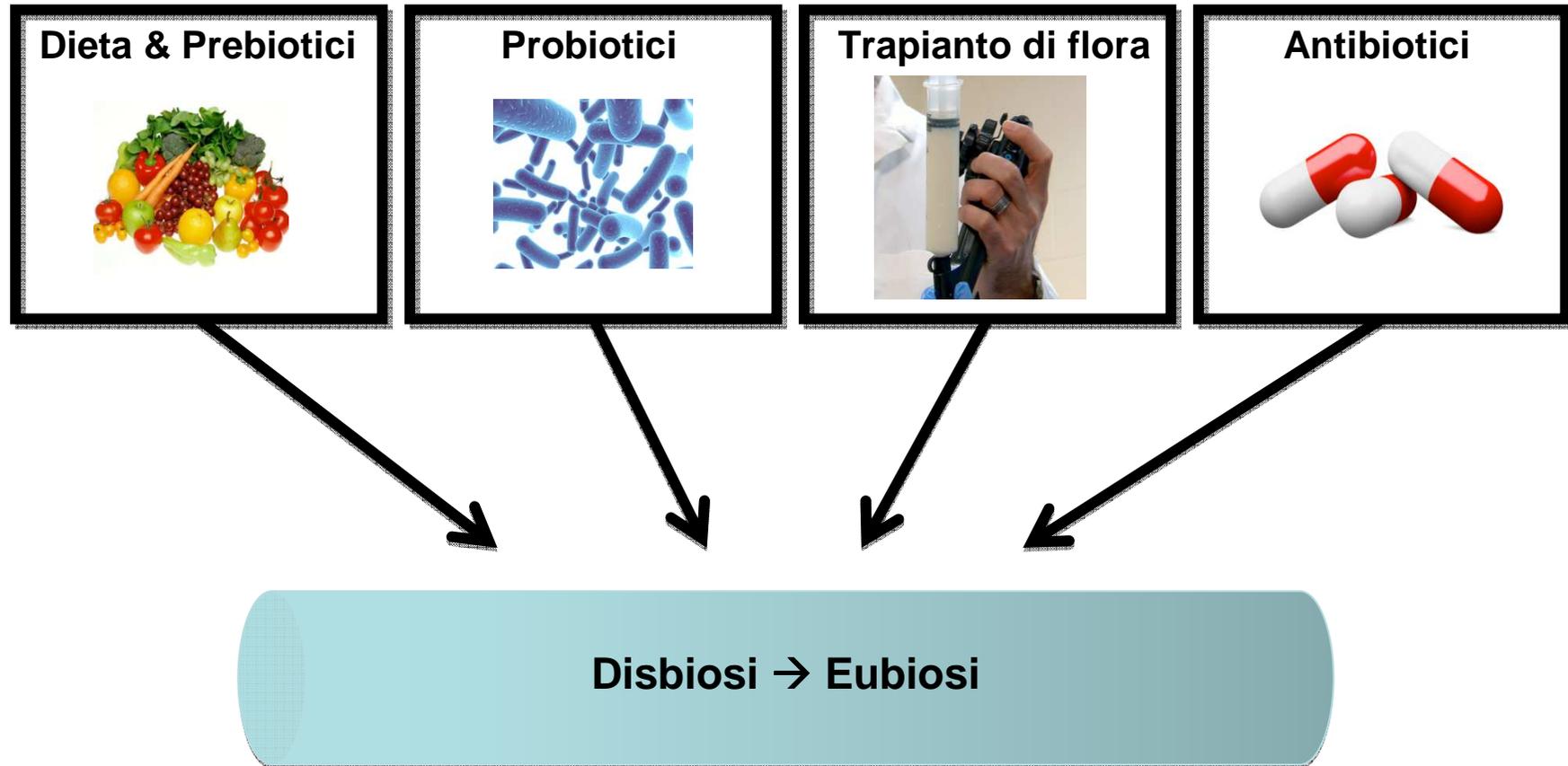
Cause di disbiosi intestinale



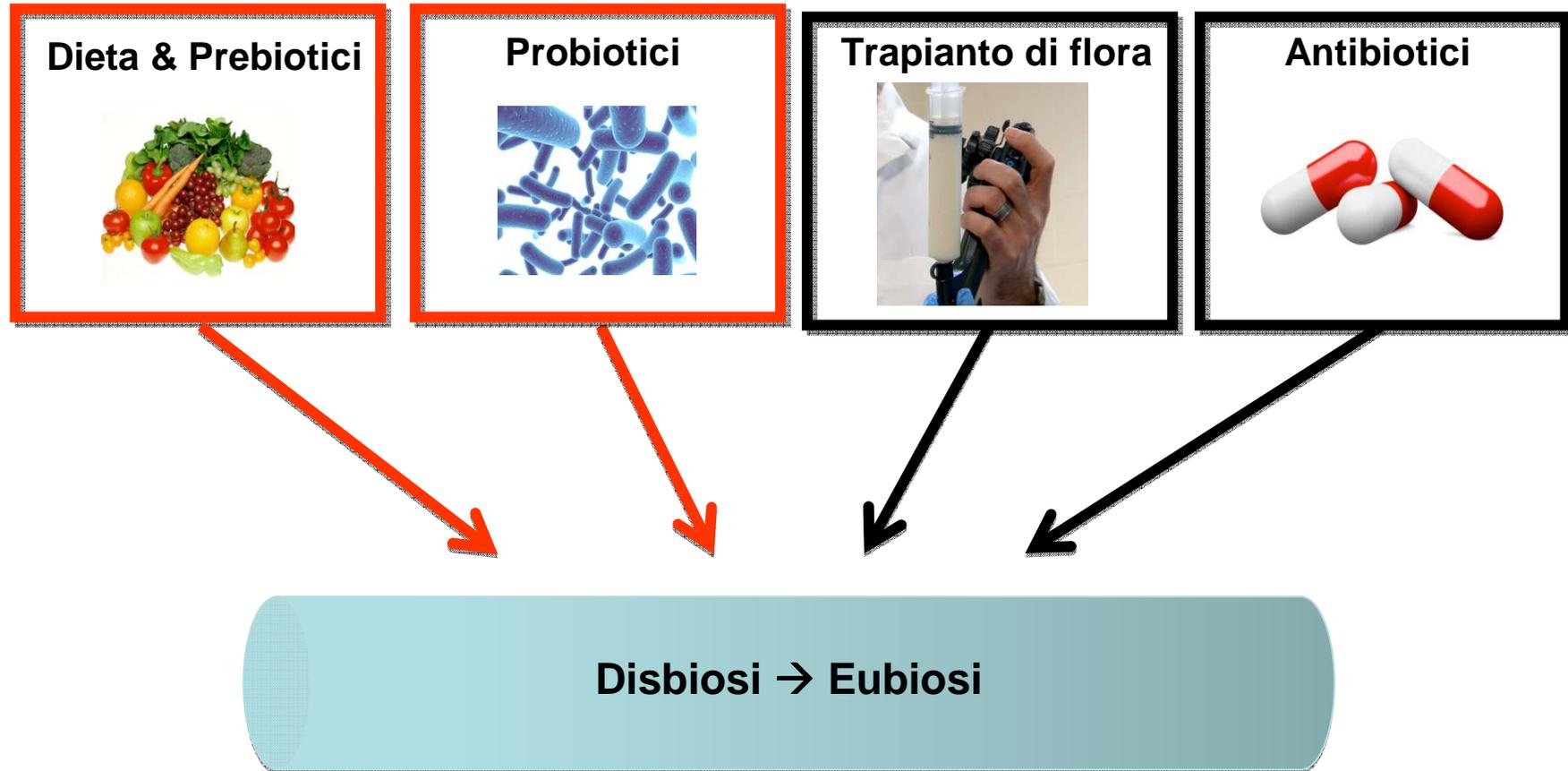
Malattie associate con disbiosi



Approcci terapeutici alla disbiosi



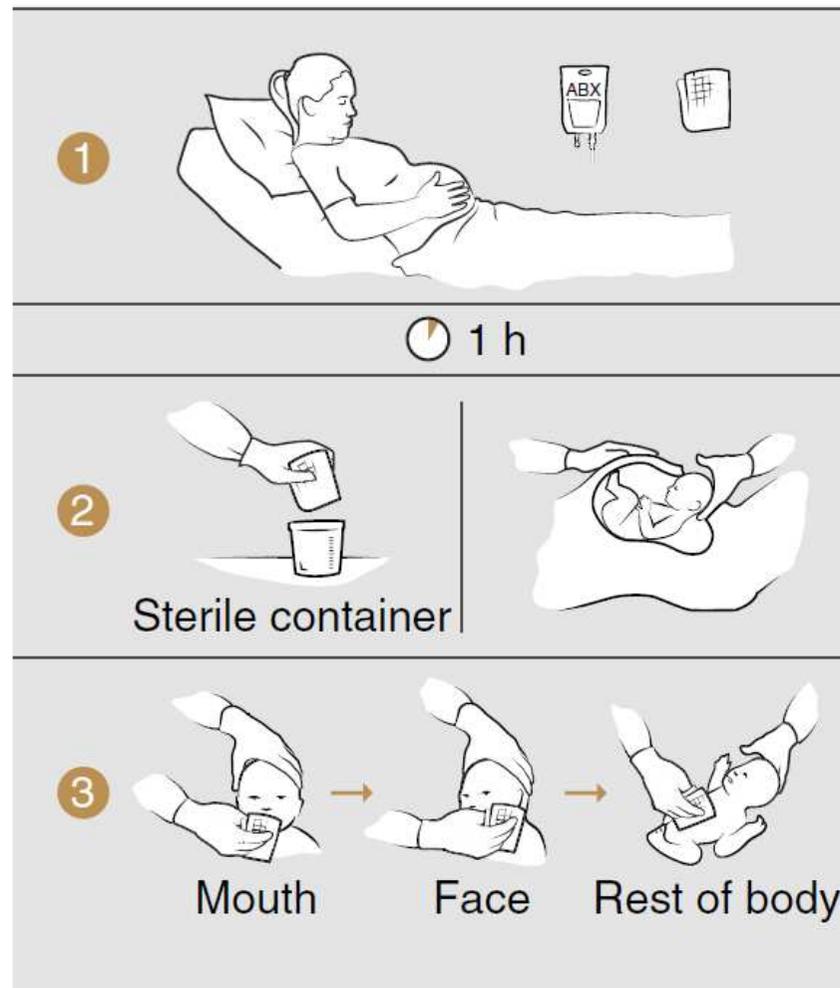
Approcci terapeutici alla disbiosi



Trapianto di Microbiota Intestinale



Trapianto di flora vaginale in neonati dopo parto cesareo



Probiotici: definizione

Definizione FAO/OMS: Organismi viventi, che se assunti in adeguata quantità, conferiscono effetti benefici all'ospite e che colonizzano l'intestino umano.

Prebiotici: definizione

- Prebiotico = ogni sostanza (nella maggior parte oligosaccaridi tipo FOS e GOS) che, presente nel cibo, non viene assorbita dall'organismo (tipicamente le fibre vegetali), ma è utilizzata dalla flora intestinale che la fermenta selettivamente, determinando modificazioni specifiche nella composizione/attività del Microbiota gastrointestinale, le quali conferiscono benefici di benessere e salute per l'ospite (*Gibson et al., 2004*)

= Cibo per i micro-organismi intestinali

Criteri per eligibilità di un prebiotico

- 1) Resistenza all'acidità gastrica, all'idrolisi da parte degli enzimi digestivi e all'assorbimento intestinale
- 2) Stimolo selettivo alla crescita e/o attività della flora batterica intestinale eubiotica
- 3) Fermentazione da parte della flora batterica intestinale con produzione di SCFA
- 4) Capacità di apportare benefici locali o sistemici.

(Gibson et al., 2007)

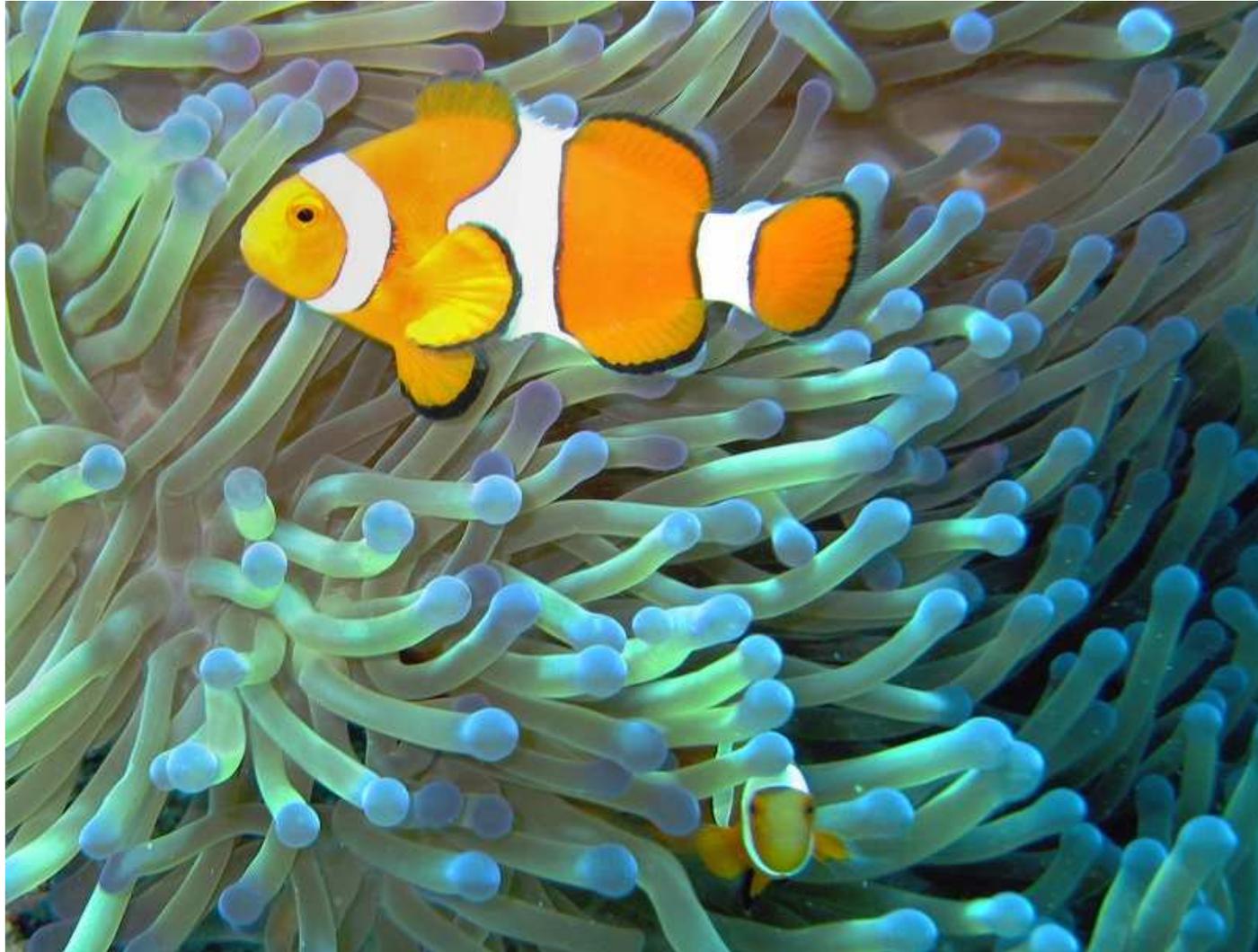
Esempi di prebiotici

- **FOS** (frutto-oligosaccaridi): **inulina** (cipolle, aglio, porri, carciofi, cicoria); **fruttani** (polidestrosio)
- **GOS** (galatto-oligosaccaridi): **lattosio, lattulosio** (colostro, latte e latticini)

- **SOS** (oligosaccaridi della soia): **raffiniosio, stachiosio**
- **XOS** (xylo-oligosaccaridi): **xilano** (emicellulosa)
- **IMO** (isomalto-oligosaccaridi): **isomaltosio, panosio** (mais e grano)

- Amido resistente
- Fibre alimentari (saccaridiche: **cellulosa**; non saccaridiche: **cutina, legnina**)

Simbiotici



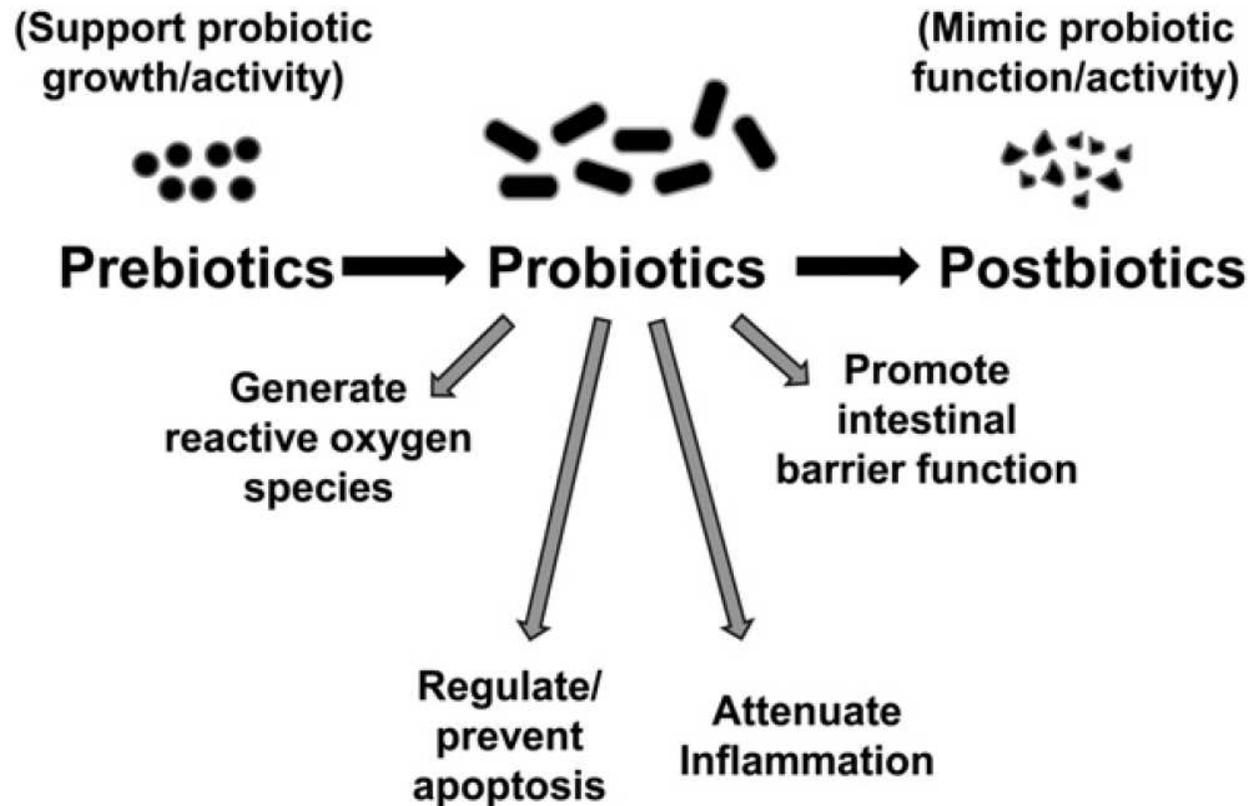
Simbiotici: definizione

- L'associazione tra uno (o più) probiotico con uno (o più) prebiotici, definita come simbiotico, presenta effetti sinergici moltiplicativi, superiore alla somma degli effetti individuali
- Spesso noti anche come **Functional foods**
- I ceppi di probiotici più usati come simbiotici sono:
Bifidobacterium bifidum, *Lactobacillus rhamnosus*,
Saccharomyces boulardii e *Lactobacillus plantarum*

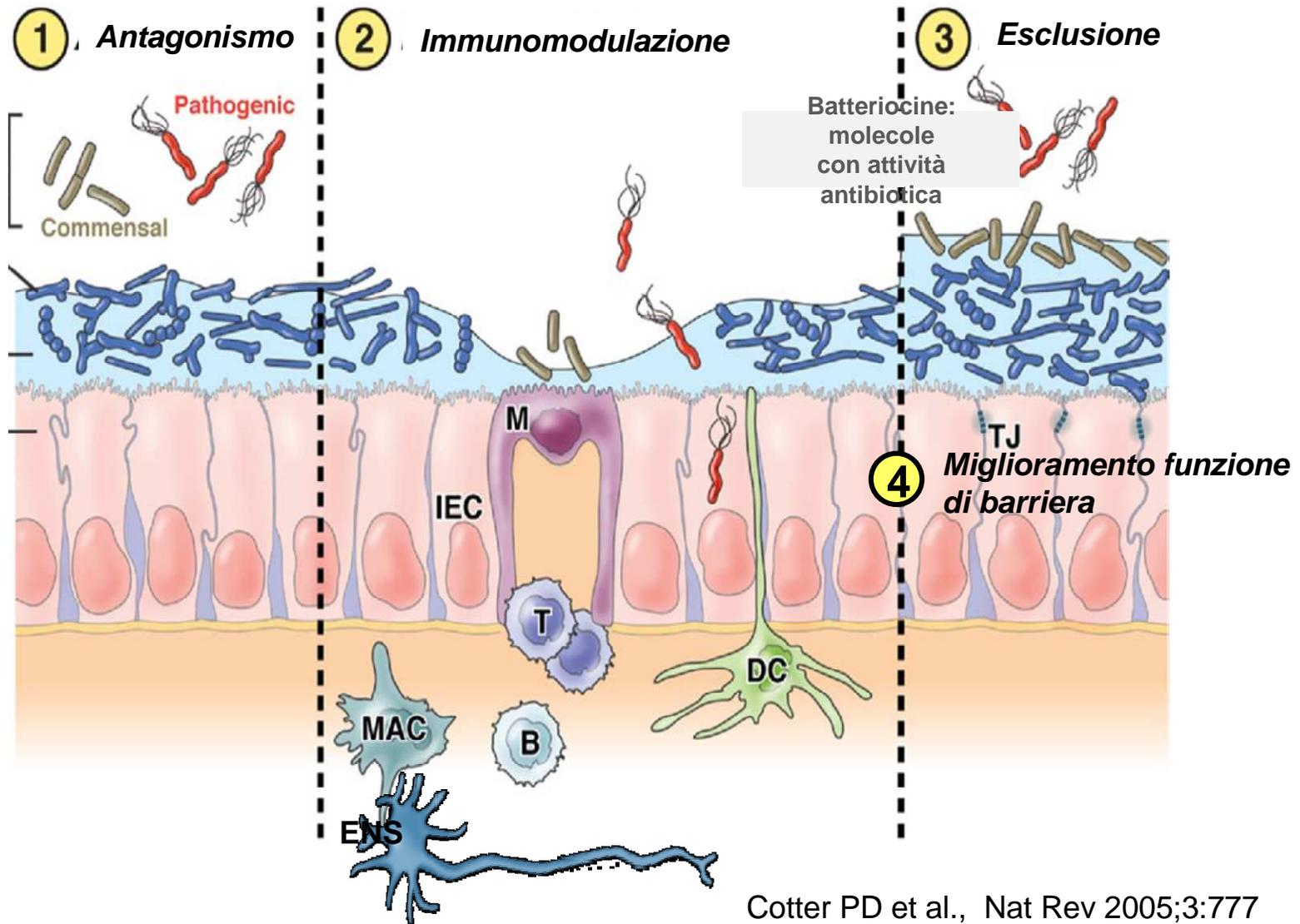
Post-biotici: definizione

- Postbiotici sono componenti dei micro-organismi o prodotti del metabolismo dei probiotici dotati di attività biologica favorevole, in particolare di tipo anti-infiammatorio, se somministrati ad un ospite

Pre, pro e postbiotici: funzioni



Meccanismi d'azione dei probiotici



Cotter PD et al., Nat Rev 2005;3:777
Ohland et al Am J Physiol 2010;298:G807
Preidis et al. Gastroenterology 2011;140:8

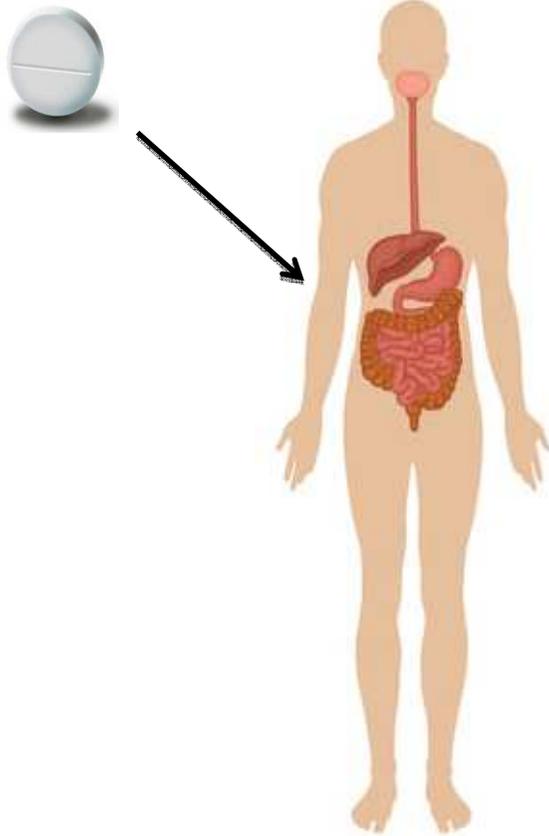
Nomenclatura internazionale dei probiotici

Genus	Species	Strain designation
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001

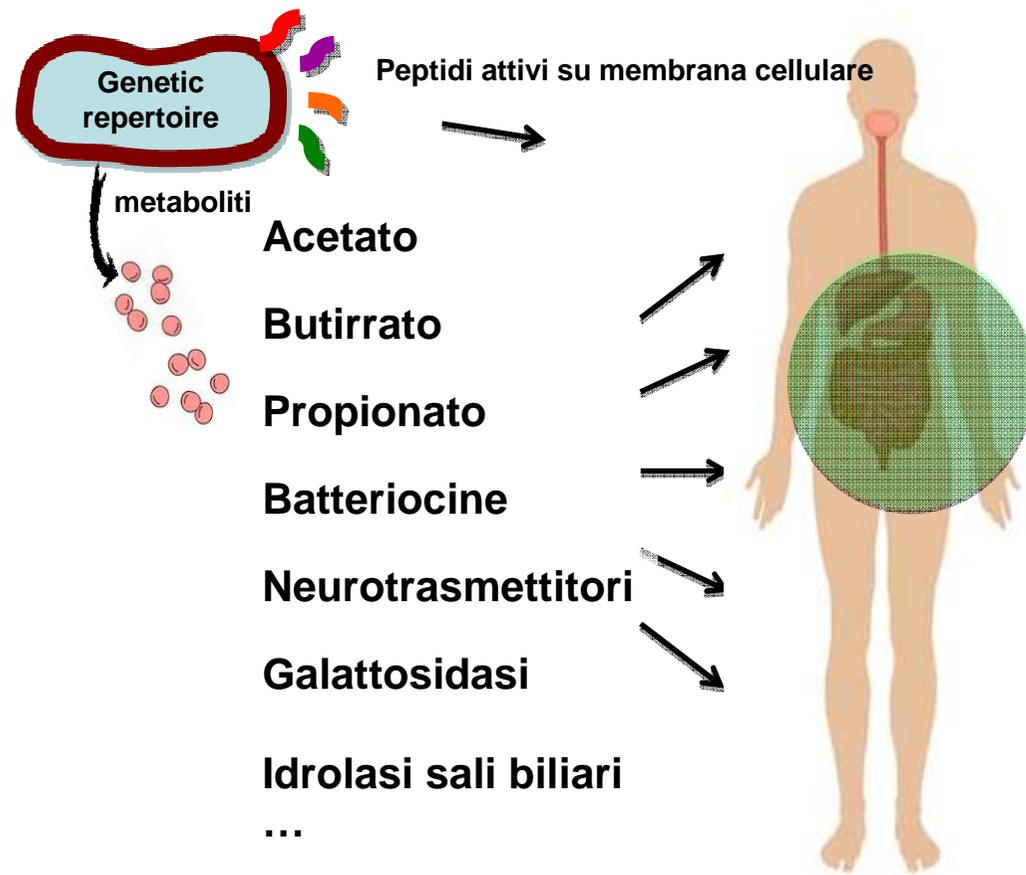
World Gastroenterology Organisation Global
Guidelines, 2011

Farmaco vs probiotico

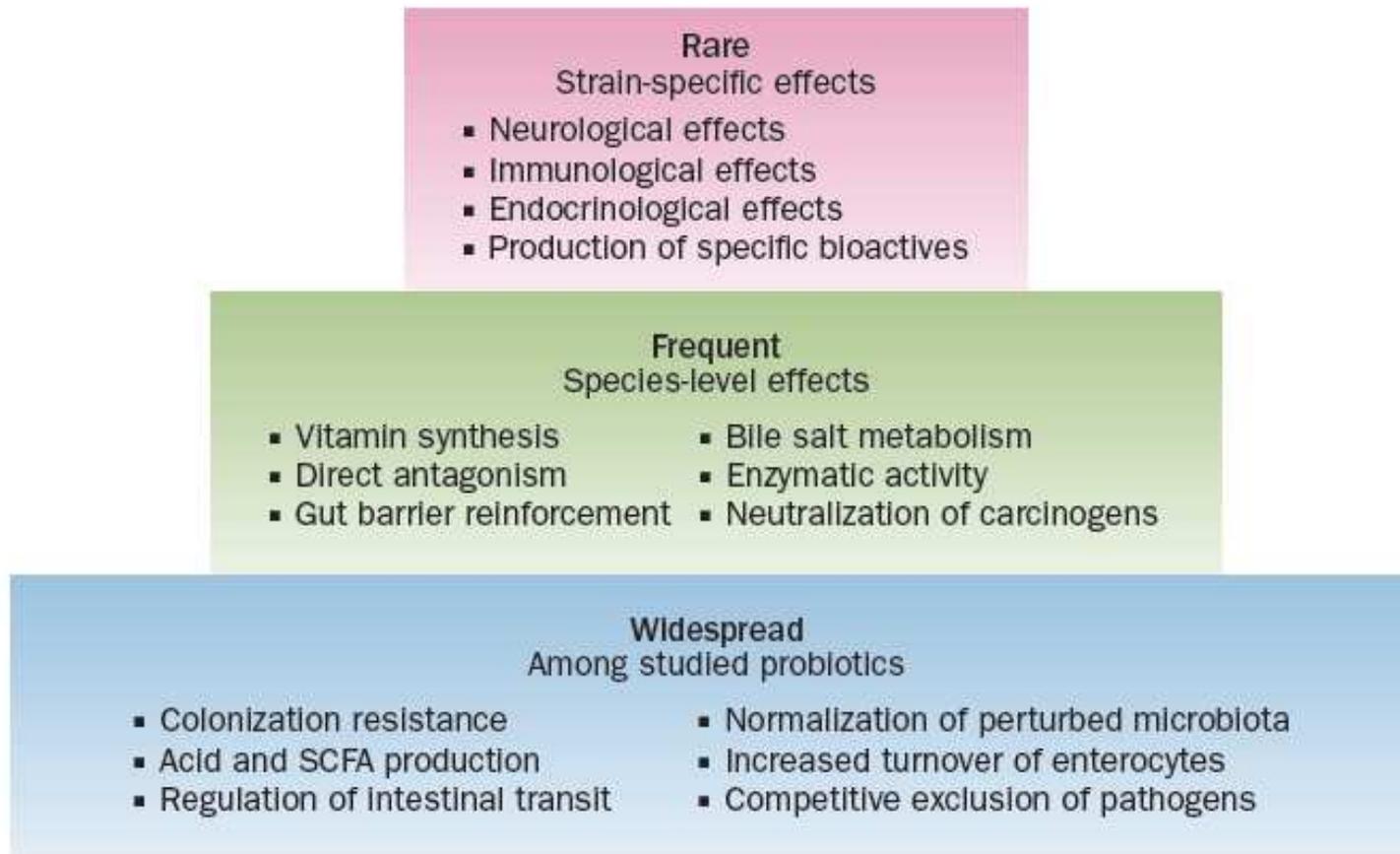
Farmaco: unico bersaglio



Probiotico: bersagli multipli ospite/microbiota



Gerarchia dei meccanismi d'azione dei probiotici

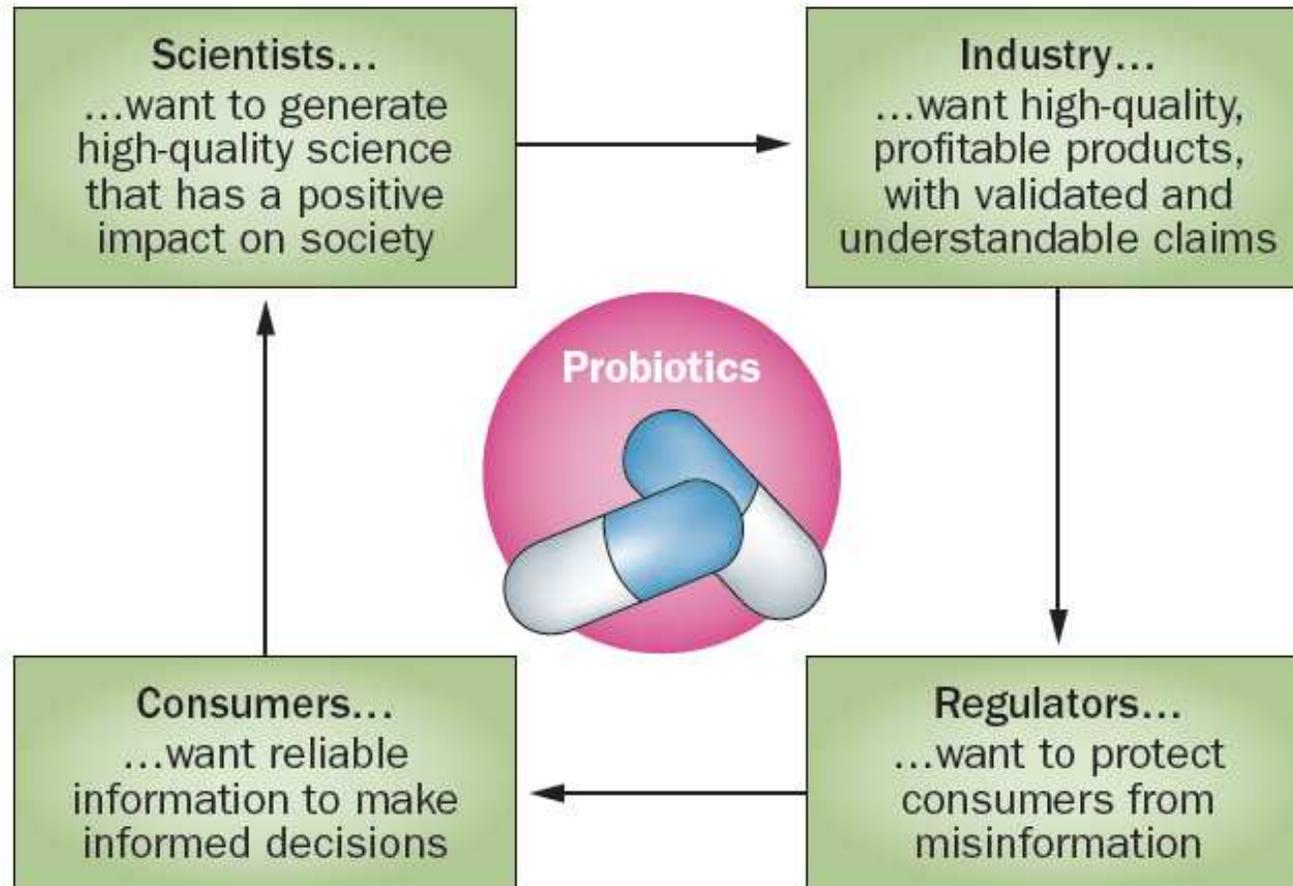


**KNOW YOUR PROBIOTICS
IN GASTROINTESTINAL
DISORDERS:**

No Two Are The Same



Obiettivi dei portatori di interessi (stakeholder) sui probiotici



COMPATIBILI ?

Effetti clinici dei probiotici sulle malattie digestive

Medline Publications on Probiotics

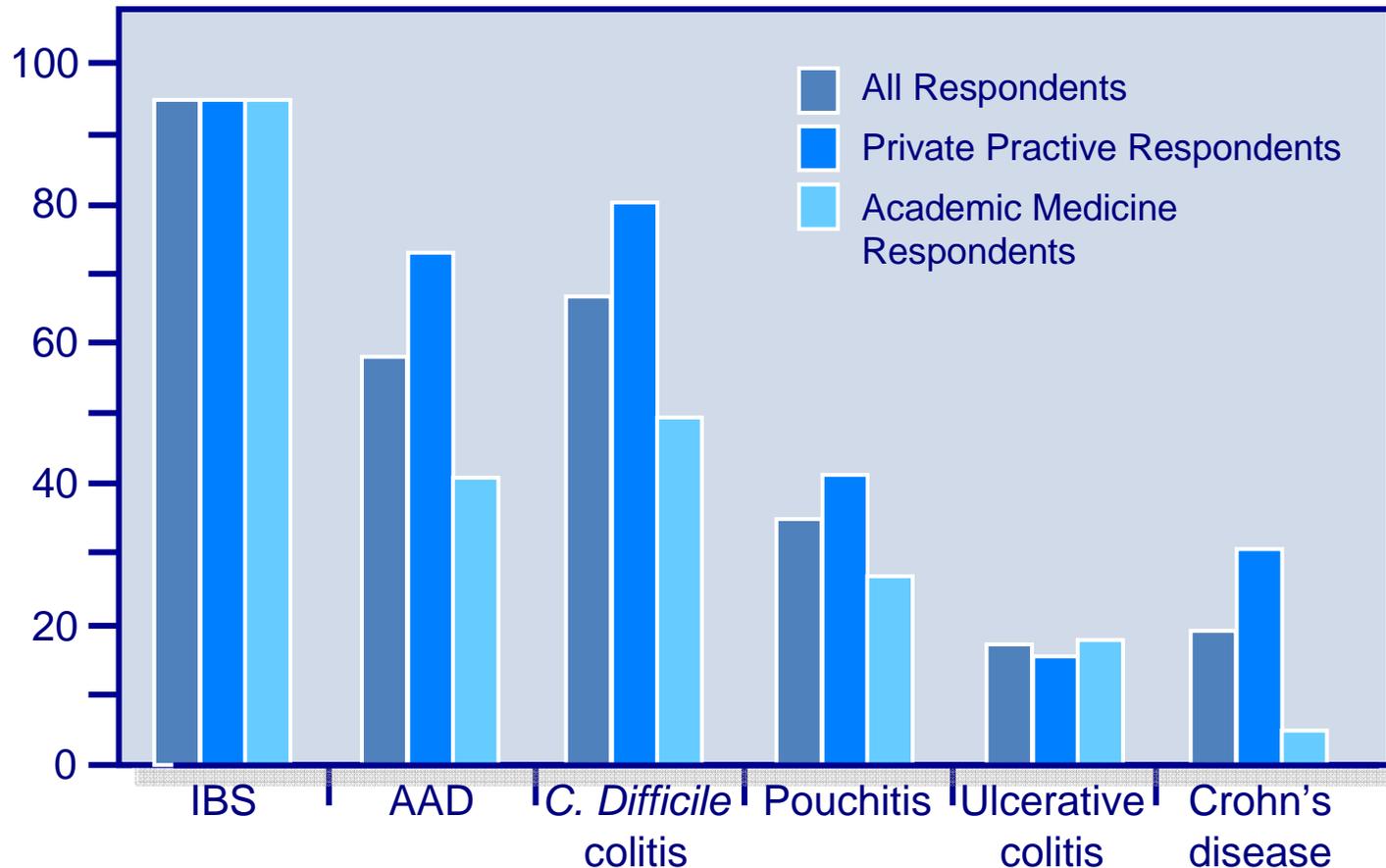
More Is Said than Done!

Years	Total	Reviews	Systematic Reviews	Meta-analyses	RCTs	Clinical Trials (Open Label)
1973-1977	3	0	0	0	0	0
1978-1982	2	0	0	0	0	0
1983-1987	3	2	0	0	0	0
1988-1992	16	9	0	0	1	1
1993-1997	55	22	0	0	3	3
1998-2002	542	237	13	3	23	8
2003-2007	1478	603	69	16	169	34
2008-2012	2373	687	179	50	218	120
1973-present	4472	1560	261	69	414	166

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, accessed on May 25, 2014]

[Cortesia prof. Scarpignato]

Conditions for Which Physicians Recommend Probiotics in Clinical Practice: A USA Survey

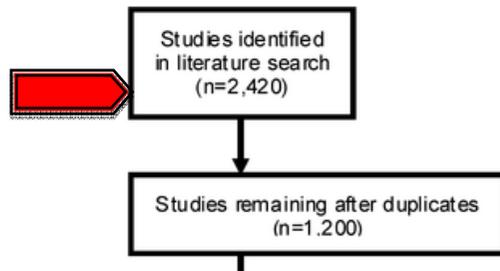


[Cortesia prof. Scarpignato]

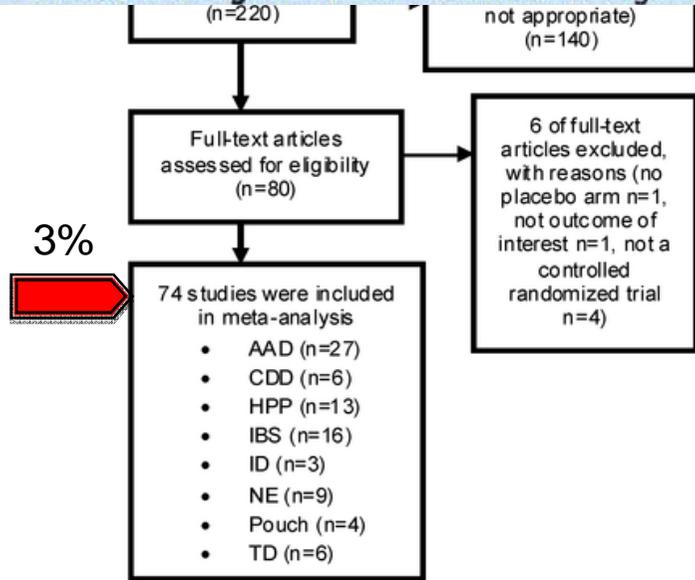
[Williams *et al.*, J Clin Gastroenterol 2010; 44: 631-636]

Probiotici e Malattie Digestive

Prevenzione e terapia



Conclusions/Significance: Probiotics are generally beneficial in treatment and prevention of gastrointestinal diseases.



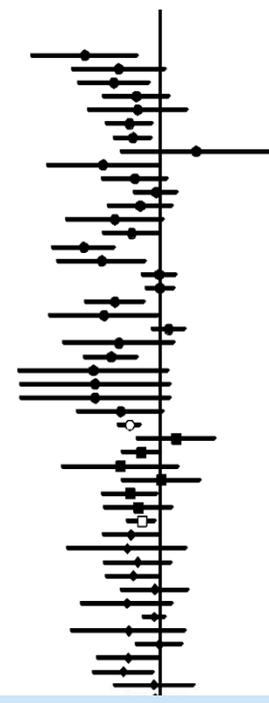
- 74 studies were included in meta-analysis
- AAD (n=27)
 - CDD (n=6)
 - HPP (n=13)
 - IBS (n=16)
 - ID (n=3)
 - NE (n=9)
 - Pouch (n=4)
 - TD (n=6)

Diarrea associata ad antibiotici

Infezione da Cl.difficile

Infezione da H.pylori

Disease	Author (year)	Measure (CI)	P value
AAD	Armuzzi (2001)	0.13 (0.04-0.52)	0.00
AAD	Arvola (1989)	0.33 (0.04-1.11)	0.07
AAD	Berga (1962)	0.28 (0.11-0.72)	0.01
AAD	Coma (2005)	0.51 (0.21-1.23)	0.13
AAD	Goz (1978)	0.53 (0.14-2.01)	0.35
AAD	Jirapiny (2002)	0.42 (0.23-0.77)	0.01
AAD	Kobawka (2005)	0.47 (0.24-0.77)	0.00
AAD	Laffont (2003)	2.65 (0.39-18.68)	0.35
AAD	Leiva (1995)	0.21 (0.05-0.84)	0.04
AAD	Mofarland (1994)	0.50 (0.21-1.17)	0.11
AAD	Nata (3) (2004)	0.88 (0.50-1.57)	0.67
AAD	Ornaghi (3) (1994)	0.57 (0.24-1.35)	0.20
AAD	Ornaghi (3) (1994)	0.28 (0.08-1.05)	0.06
AAD	Ruczynski (2008)	0.46 (0.21-0.95)	0.04
AAD	Sek (2003)	0.12 (0.05-0.28)	0.00
AAD	Szciewka (2001)	0.2 (0.06-0.66)	0.01
AAD	Tarakanov (1990)	0.98 (0.61-1.50)	0.85
AAD	Thomas (2001)	0.98 (0.65-1.42)	0.92
AAD	Vanderhoof (1999)	0.28 (0.13-0.63)	0.00
AAD	Wenig et al. (2008)	0.21 (0.03-0.95)	0.04
AAD	Wibell (1995)	1.25 (0.51-1.94)	0.32
AAD	Wunderlich (1988)	0.32 (0.07-1.41)	0.13
AAD	Adam (1977)	0.28 (0.13-0.53)	0.00
AAD	Cremonesi (6) (2002)	0.16 (0.02-1.21)	0.08
AAD	Cremonesi (8) (2002)	0.17 (0.02-1.27)	0.08
AAD	Cremonesi (3) (2002)	0.17 (0.02-1.27)	0.08
AAD	Sulawicz (2005)	0.33 (0.15-1.58)	0.06
AAD Mean		0.43 (0.22-0.66)	
CDD	Lawrence (2005)	1.53 (0.54-3.55)	0.43
CDD	Mofarland (1994)	0.59 (0.35-0.98)	0.04
CDD	Plummer (2004)	0.33 (0.07-1.59)	0.17
CDD	Pothopon (2000)	1.02 (0.34-2.91)	0.97
CDD	Sulawicz (1999)	0.43 (0.21-0.95)	0.02
CDD	Walt (2003)	0.55 (0.22-1.35)	0.19
CDD Mean		0.60 (0.41-0.80)	
HPP	Candou (2005)	0.44 (0.21-0.94)	0.03
HPP	Cao (2005)	0.4 (0.06-1.99)	0.26
HPP	Cata (2003)	0.54 (0.22-1.32)	0.19
HPP	Choudhri (2007)	0.41 (0.23-0.68)	0.04
HPP	Cremonesi (2002)	0.85 (0.34-2.15)	0.73
HPP	Goldman (2006)	0.40 (0.12-1.36)	0.14
HPP	Guo (2004)	0.84 (0.63-1.11)	0.22
HPP	Myllyluoma (2005)	0.42 (0.04-1.94)	0.27
HPP	Nata (3) (2004)	0.98 (0.53-1.77)	0.90
HPP	Shen (2002)	0.41 (0.18-0.94)	0.03
HPP	Sytkora (2005)	0.36 (0.16-0.81)	0.01
HPP	Armuzzi (2001)	0.83 (0.28-2.44)	0.74
HPP	Armuzzi (2001)	0.88 (0.43-1.70)	0.66



IBS

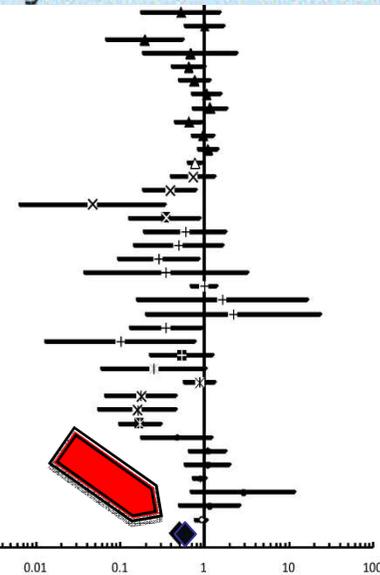
Diarrea infettiva

NEC

Pouchite

Diarrea del viaggiatore

IBS	Kajander (2005)	1.0 (0.56-1.99)	1.00
IBS	Kivi (2005)	0.19 (0.01-0.95)	0.01
IBS	Mazaga (1982)	0.69 (0.19-2.38)	0.54
IBS	Niedzwiedz (2001)	0.65 (0.42-1.00)	0.05
IBS	Notbak (2000)	0.76 (0.50-1.14)	0.19
IBS	Simmen (2006)	1.08 (0.72-1.56)	0.78
IBS	Simmen (2007)	1.15 (0.74-1.80)	0.54
IBS	Whorwell_10a (2009)	0.85 (0.45-0.92)	0.02
IBS	Whorwell_10ab (2009)	0.90 (0.72-1.27)	0.76
IBS	Whorwell_10ac (2009)	1.09 (0.94-1.42)	0.50
IBS Mean		0.77 (0.65-0.92)	
ID	Chouaqui (2004)	0.73 (0.43-1.32)	0.30
ID	Welzman (3) (2005)	0.39 (0.16-0.79)	0.01
ID	Weseman (3) (2005)	0.05 (0.01-0.34)	0.00
ID Mean		0.36 (0.19-0.67)	
NEC	Costales (2003)	0.58 (0.19-1.78)	0.35
NEC	Dani (2002)	0.49 (0.15-1.61)	0.24
NEC	Lin (2005)	0.28 (0.10-0.85)	0.02
NEC	Lin (2008)	0.35 (0.04-3.23)	0.35
NEC	Narayan (2006)	1.00 (0.71-1.43)	0.98
NEC	Mohan (2006)	1.62 (0.16-16.37)	0.69
NEC	Rougel (2009)	2.18 (0.20-23.21)	0.52
NEC	Saravata (2009)	0.35 (0.13-0.92)	0.03
NEC	Bin Nain (2005)	0.19 (0.01-0.77)	0.03
NEC Mean		0.64 (0.28-1.24)	
Pouch	Giorchetti (2003)	0.25 (0.05-1.03)	0.06
Pouch	Giorchetti (2003)	0.67 (0.58-1.32)	0.52
Pouch	Martij (2004)	0.18 (0.07-0.46)	0.00
Pouch	Minzra (2008)	0.16 (0.06-0.46)	0.00
Pouch Mean		0.17 (0.10-0.30)	
TD	Hilmi (1997)	0.47 (0.14-1.21)	0.12
TD	Kabara et al. (3) (1995)	1.08 (0.71-1.70)	0.74
TD	Kabara et al. (3) (1995)	1.08 (0.60-1.95)	0.79
TD	Cleahan (1990)	0.88 (0.75-1.04)	0.13
TD	Pizzo-Clano (3) (1978)	2.88 (0.71-11.73)	0.14
TD	Pizzo-Clano (3) (1978)	1.14 (0.50-2.65)	0.75
TD Mean		0.93 (0.74-1.08)	
Overall		0.68 (0.51-0.86)	



Risultati clinici con probiotici: IBS

*Diarrea
associata ad
antibiotici*

*Diarrea
infettiva*

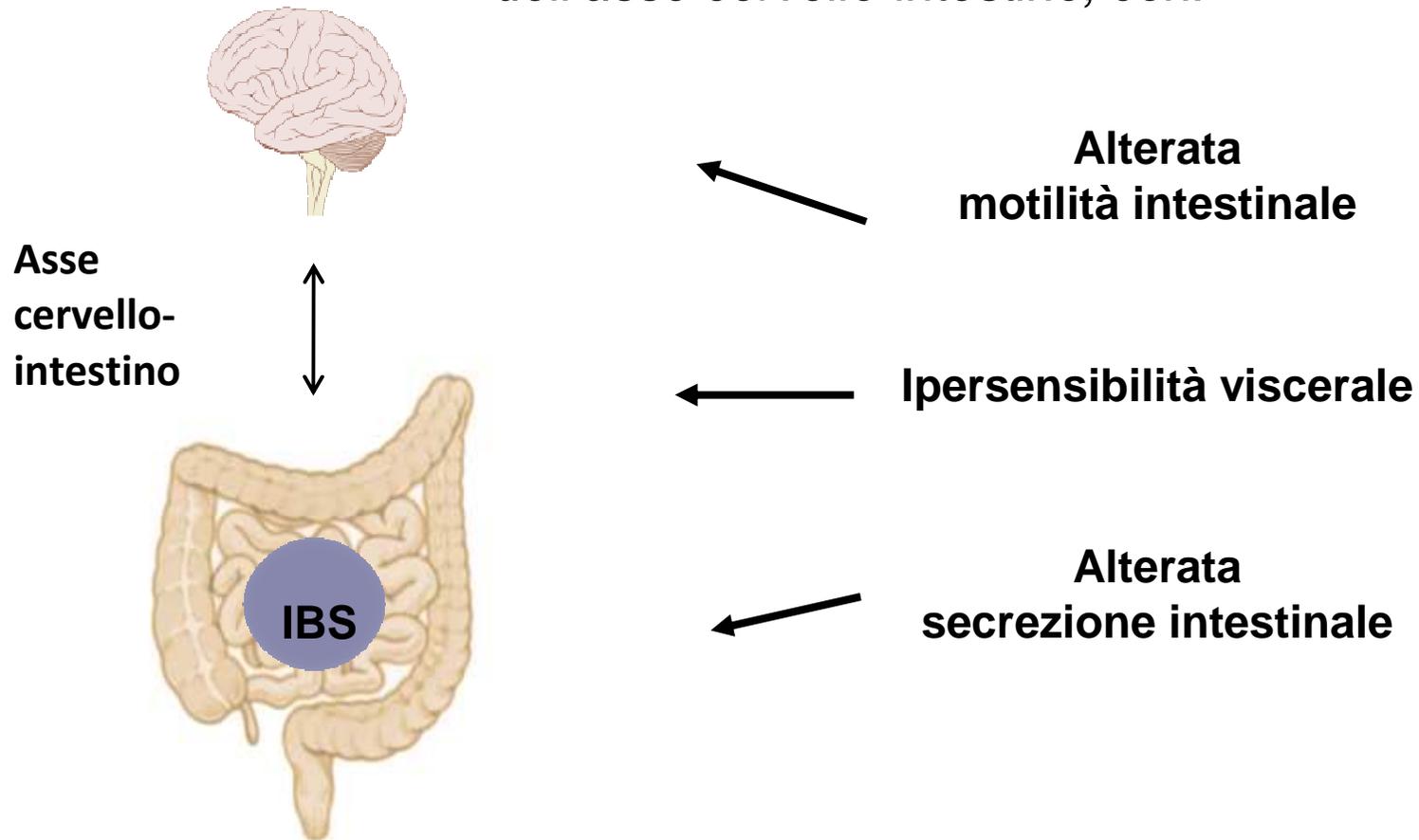
*Diarrea del
viaggiatore*

Cos' è l'IBS ?

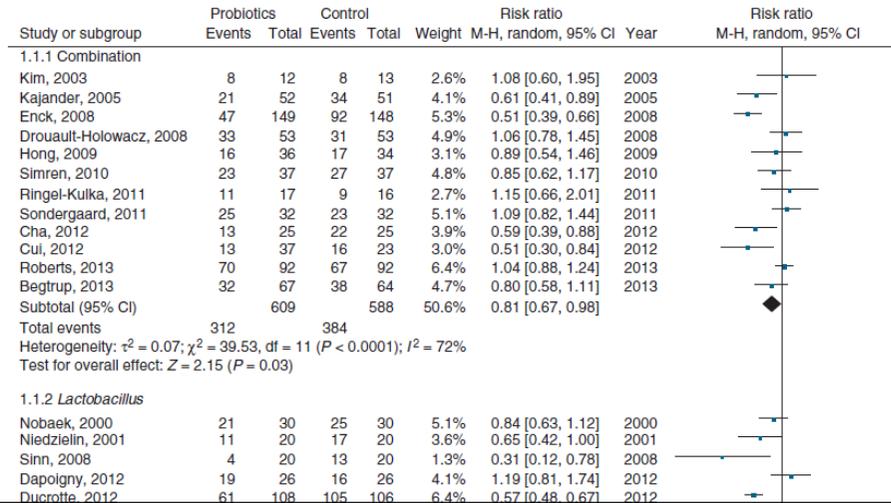
- E' una sindrome funzionale caratterizzata da dolore o fastidio addominale e alterazioni dell'alvo, in assenza di alterazioni degli esami di laboratorio o di imaging.
- Si diagnostica adottando criteri standardizzati (es: criteri di ROMA) dopo avere scartato l'esistenza di un ristretto numero di patologie organiche (es. Celiachia, MICI, malattia diverticolare, ecc.).

Fisiopatologia dell'IBS

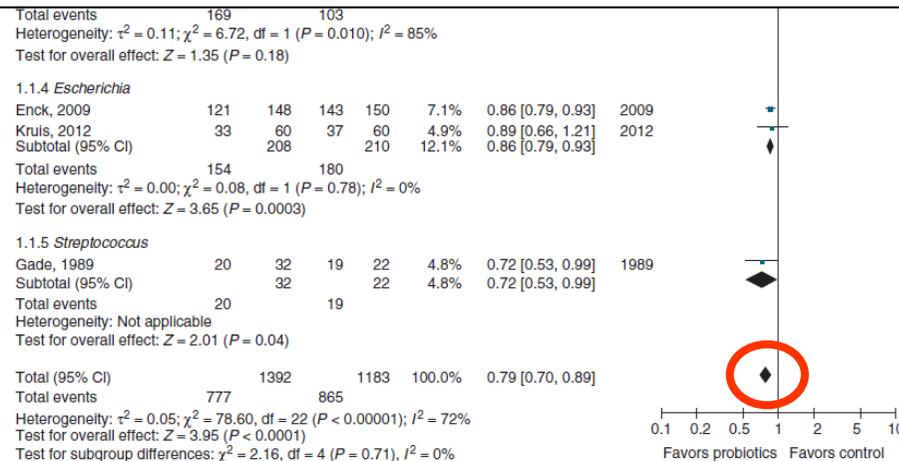
L'IBS è un disturbo funzionale digestivo determinato da una alterata regolazione dell'asse cervello-intestino, con:



Meta-analisi di probiotici vs. placebo nell'IBS: effetto sulla persistenza dei sintomi



I Probiotici rappresentano una terapia efficace nell'IBS, anche se al momento non è chiaro quale specie/ceppo, a quale dosaggio e per quanto tempo, siano i più efficaci.



Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It?

I Trial sui probiotici nell' IBS:

- In generale, studi troppo piccoli
 - Scarsa potenza statistica
 - In generale, nessuna evidenza che i probiotici somministrati siano trovati vivi e vitali nelle feci
 - Dosi variabili nei vari studi
 - Ceppi/specie molto variabili
 - Formulazioni variabili
 - Endpoints variabili
- = **eccessiva eterogeneità**, testimoniata da meta-analisi discordanti

Symptom Improvement with Probiotics in IBS

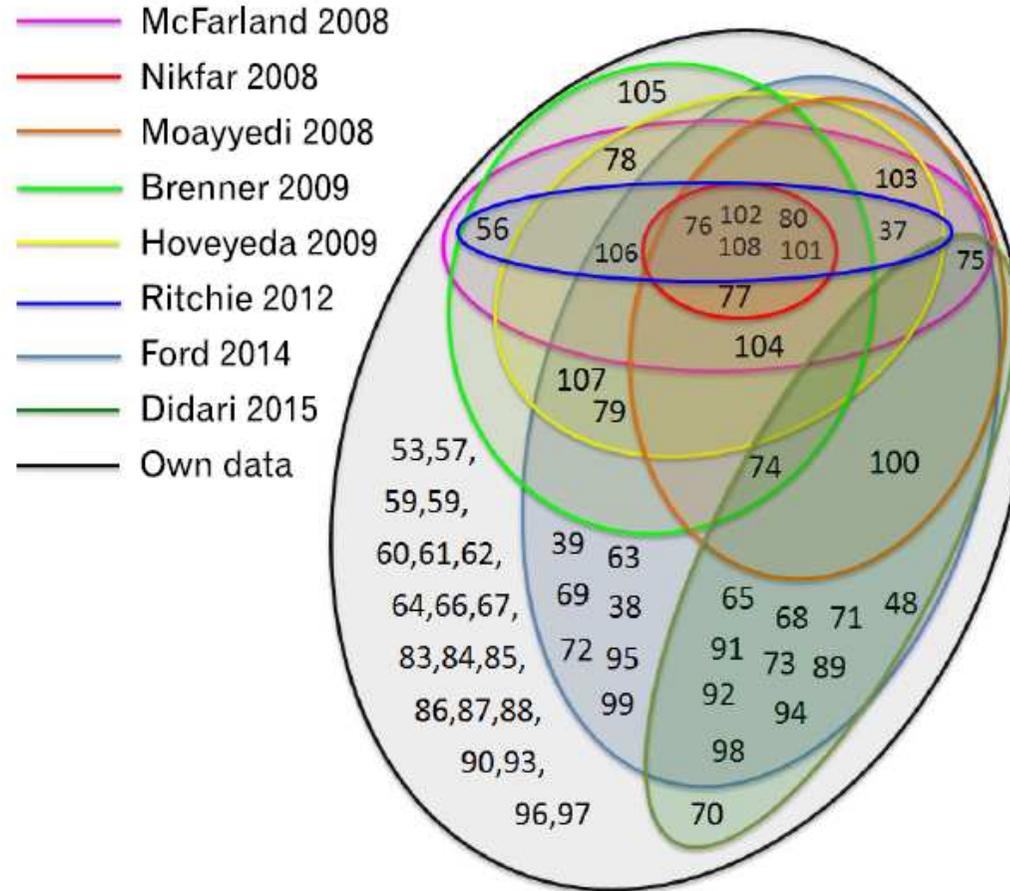
Results of the Available Meta-analyses

First Author	Year	No of Included RCTs	RR or OR (95% CIs)	NNT
McFarland	2008	12	0.77 (0.62-0.94)	7.3
Hovyeda	2009	7	1.60 (1.20-2.20)	NA
Moayyedi	2010	10	0.71 (0.57-0.88)	4
Ritchie	2012	16	0.77 (0.65-0.92)	NA
Ford	2014	23	0.79 (0.70-0.89)	7
Didari	2015	6	2.16 (1.08-4.26)	NA
Zhang	2016	21	1.82 (1.27-2.60)	NA

[Cortesia prof. Scarpignato]

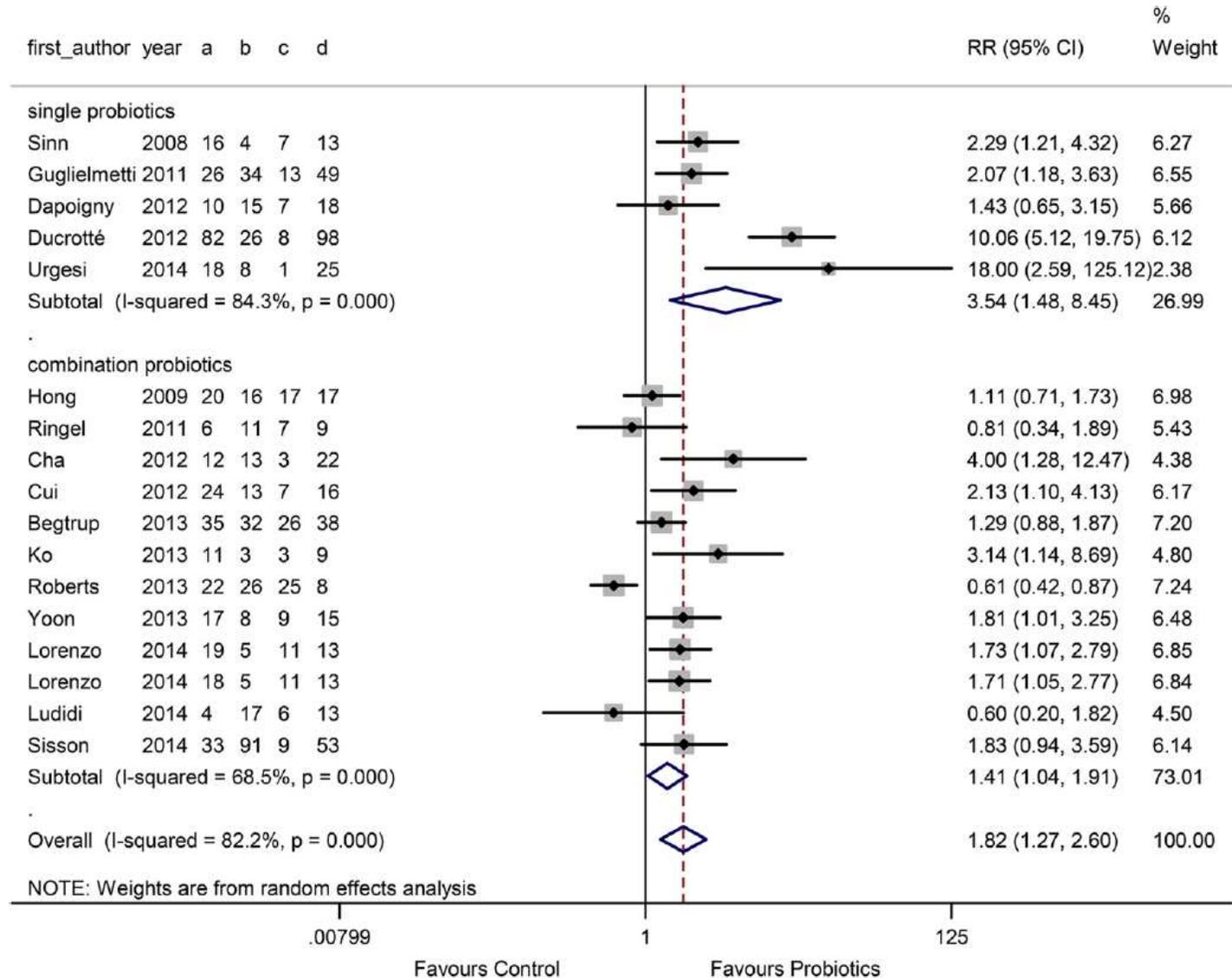
Meta-metanalisi dei probiotici nell'IBS

56 RCTs,
10 Meta-analyses



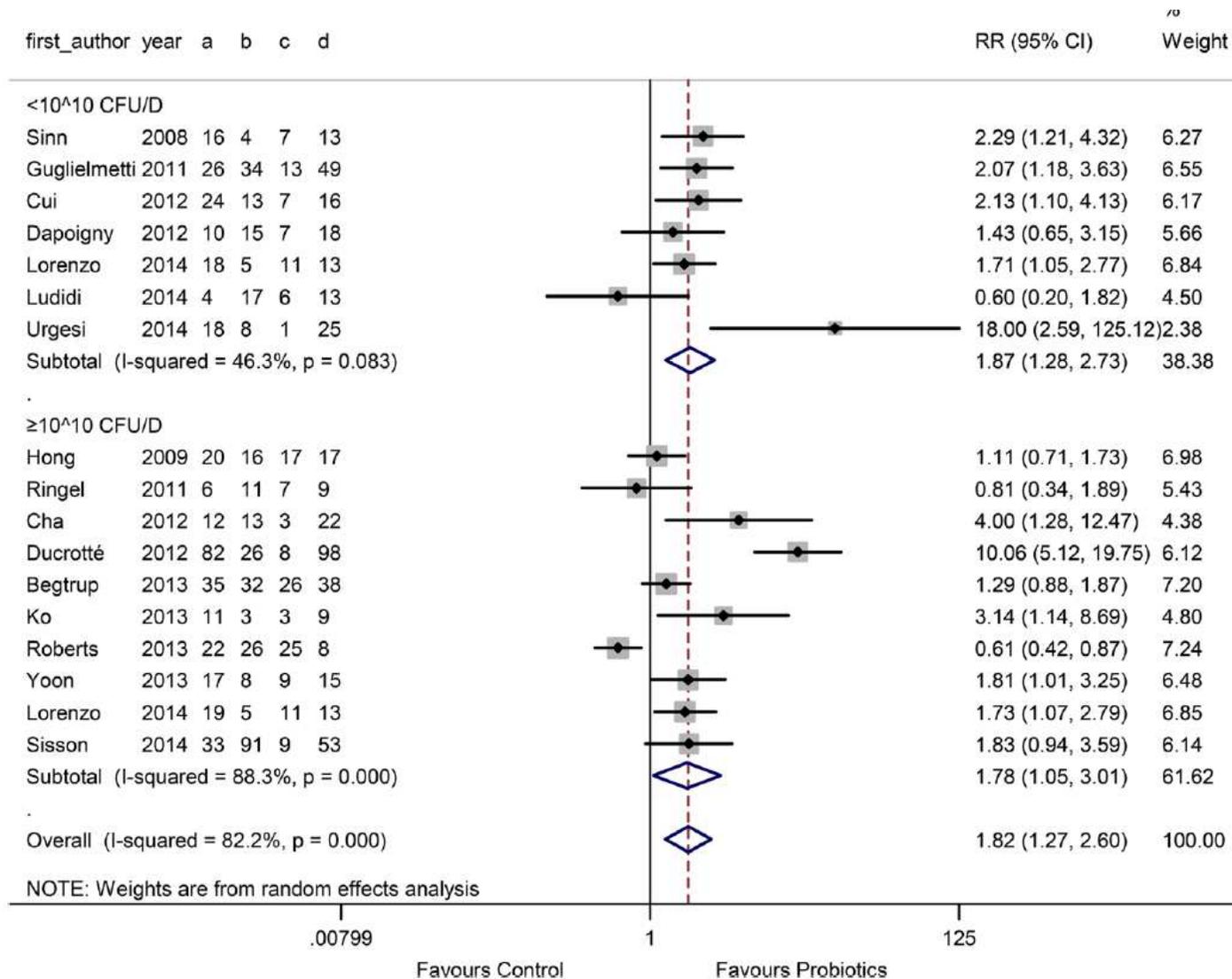
IBS: probiotici singoli o in associazione ?

Effetto sulla risposta sintomatica globale



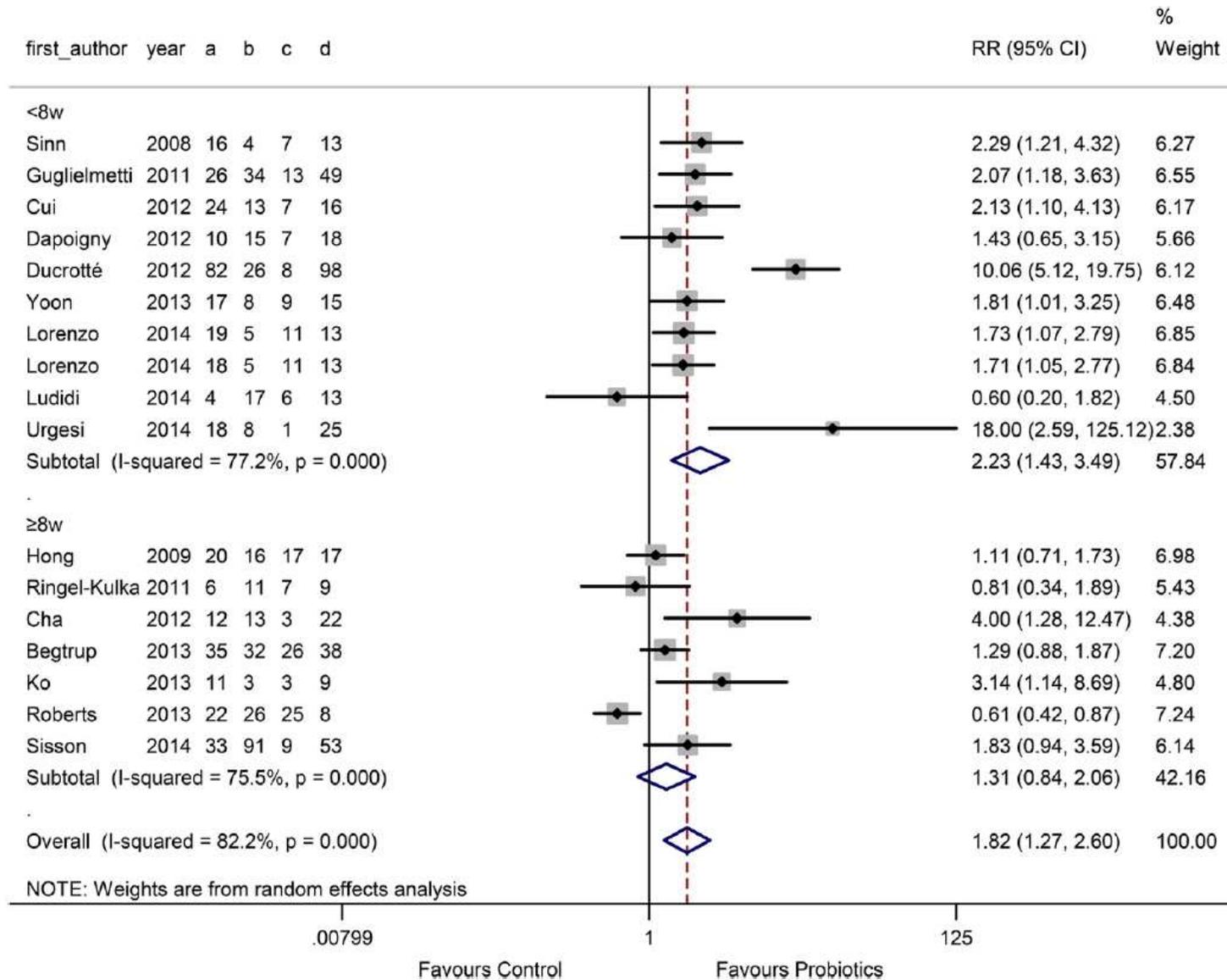
IBS: probiotici a dosi standard o elevate ?

Effetto sulla risposta sintomatica globale

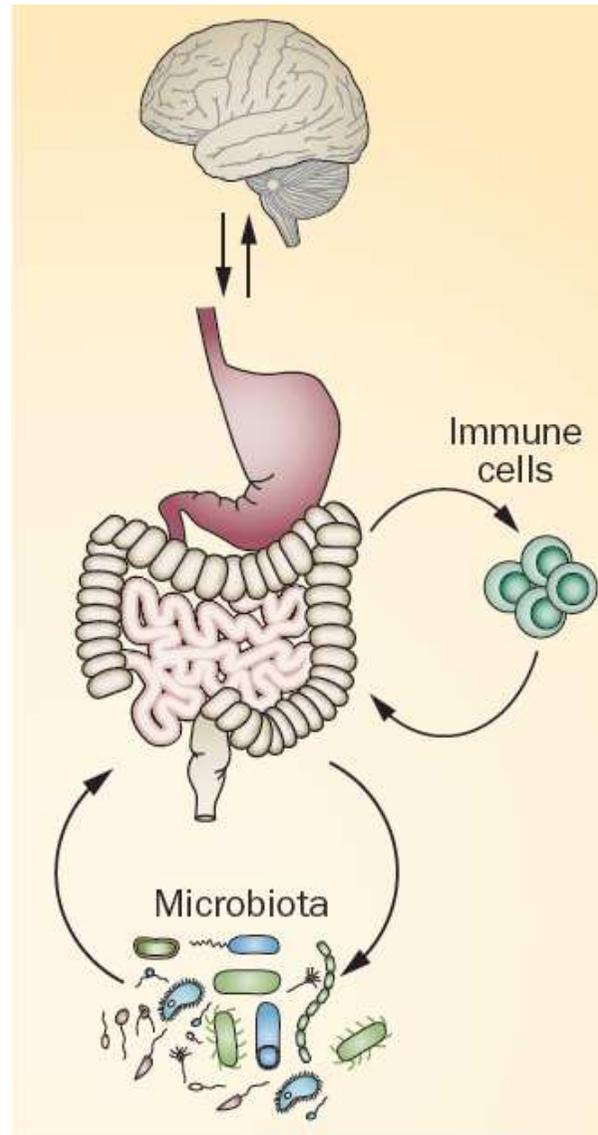


IBS: durata breve o lunga di trattamento ?

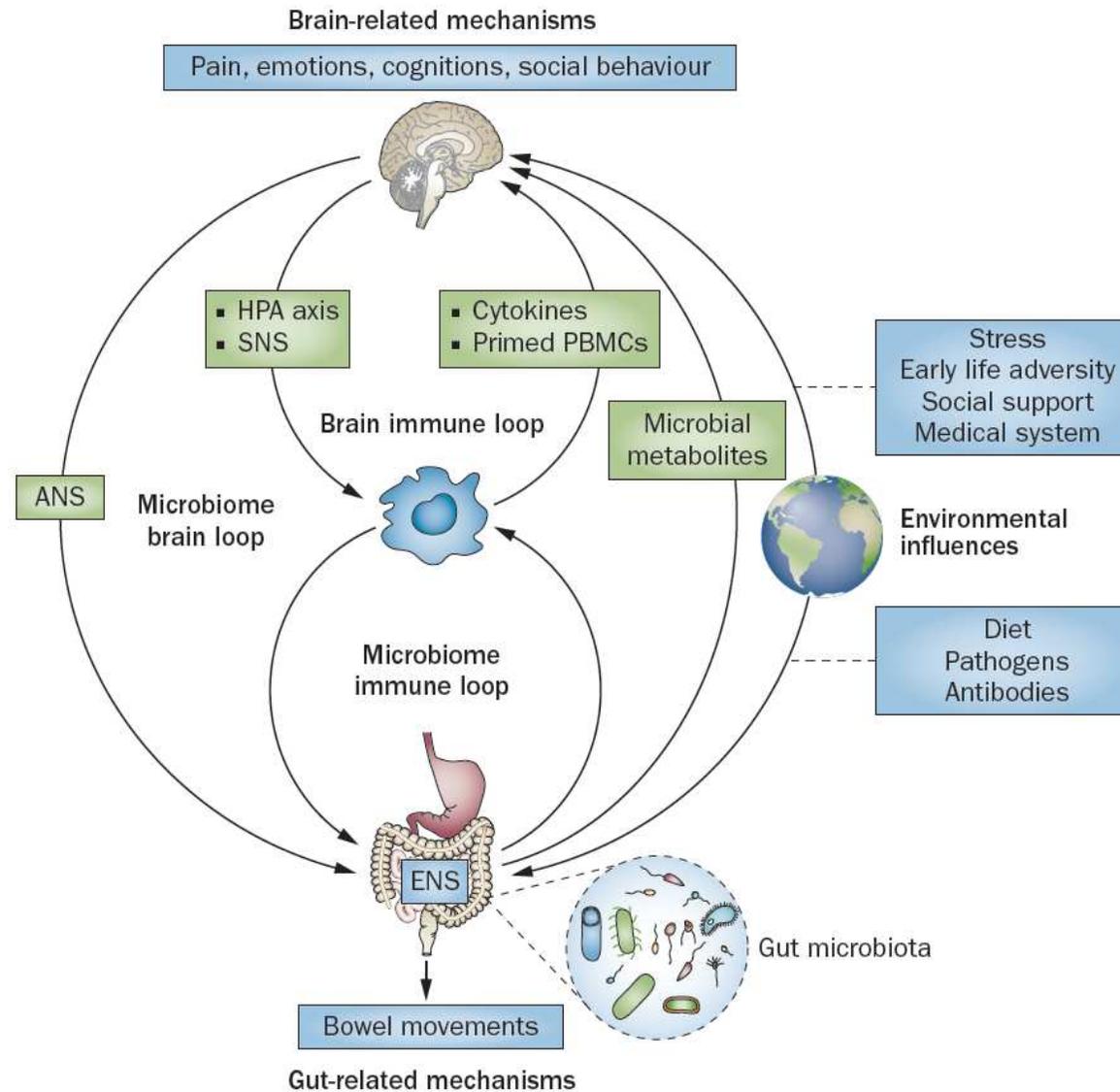
Effetto sulla risposta sintomatica globale



Comunicazione bidirezionale microbiota-intestino-cervello



Comunicazione bidirezionale microbiota-intestino-cervello





IL DELICATO EQUILIBRIO DELLE DIFESE IMMUNITARIE PRESENTI NELL'INTESTINO

Probiotici, un'arma contro lo stress

LE PROVE SCOLASTICHE POSSONO CREARE TENSIONE NEI RAGAZZI. UN DISAGIO CHE SI MANIFESTA ANCHE NEL TRATTO GASTRO-INTESTINALE. COME AIUTARLI A DIFENDERSI.

“Mamma, ho mal di pancia...non voglio andare a scuola”. Ho una verifica domani...sono agitatissima e sono già andata in bagno due volte”. Quante volte l'abbiamo sentito dire dai nostri figli e abbiamo capito che la tensione stava prendendo il sopravvento. Anche i bambini in età scolare risentono dell'ansia da prestazione, quell'agitazione che arriva quando si deve affrontare qualcosa di impor-

torante. La mancanza di maturanza dell'assorbimento delle sostanze nutritive. Le sue cellule epiteliali intestinali proteggono la struttura biologica sottostante. L'intestino è infine il principale organo immunitario dell'organismo.

In alcuni momenti queste difese, per diversi motivi, possono indebolirsi. Durante l'infanzia, per esempio, le difese naturali si stanno ancora sviluppando e la risposta agli attacchi è quindi meno rapida ed efficiente. Il sistema immuni-





Da Repubblica, 14/3/2017

Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models

M. TAKADA,^{*} K. NISHIDA,[†] A. KATAOKA-KATO,^{*} Y. GONDO,^{*} H. ISHIKAWA,^{*} K. SUDA,^{*} M. KAWAI,^{*} R. HOSHI,[‡]
O. WATANABE,[‡] T. IGARASHI,[‡] Y. KUWANO,[†] K. MIYAZAKI^{*} & K. ROKUTAN[†]

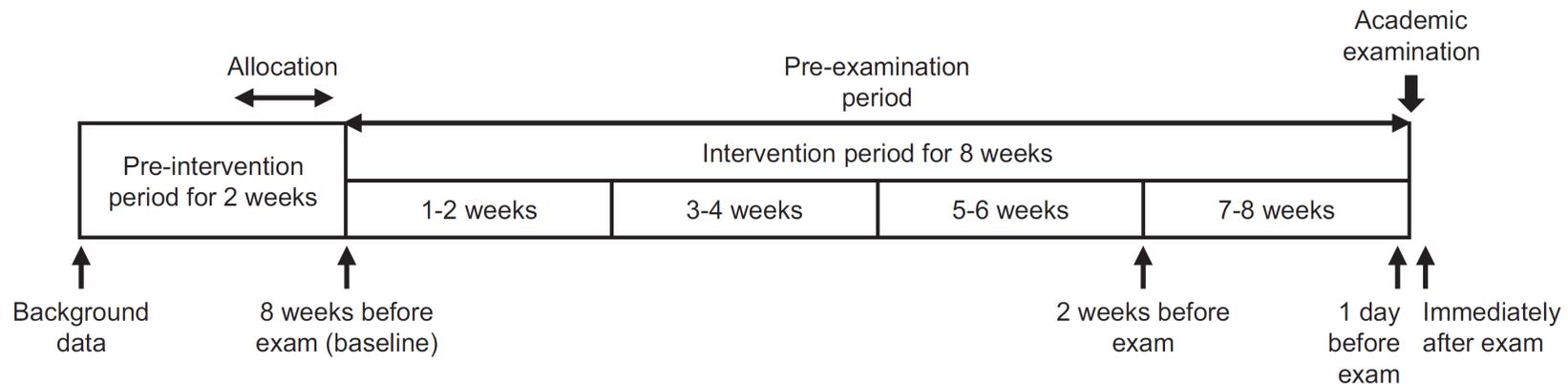


Figure 1 Study schedule.

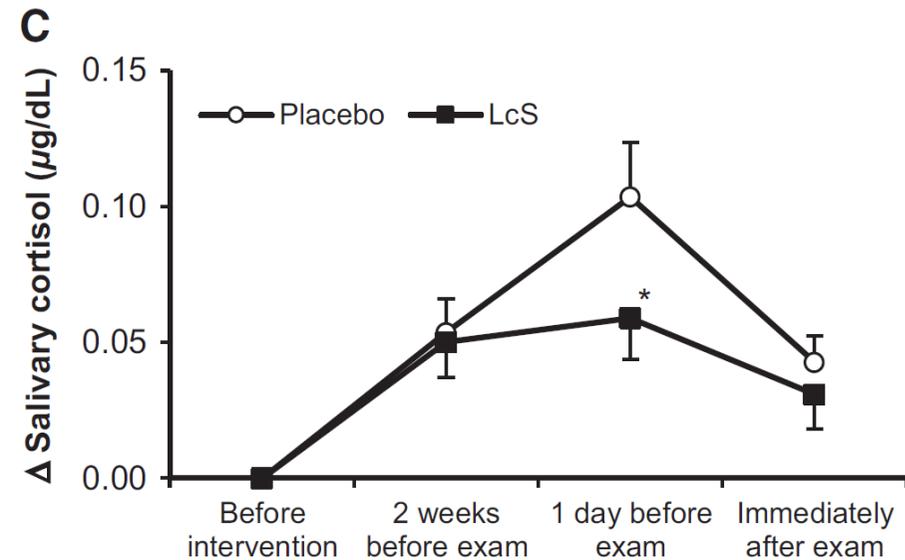
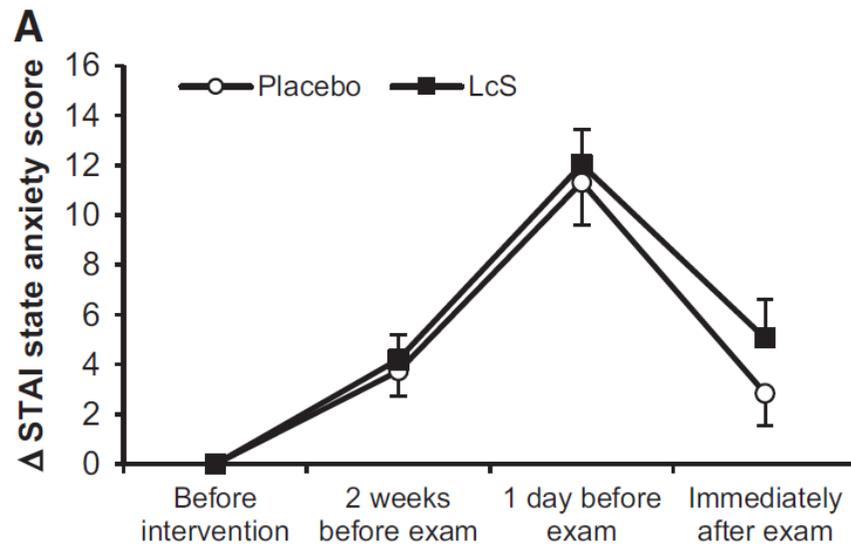
Caratteristiche clinico-demografiche nei due gruppi

Table 1 Background data of subjects and their compliance during the intervention period

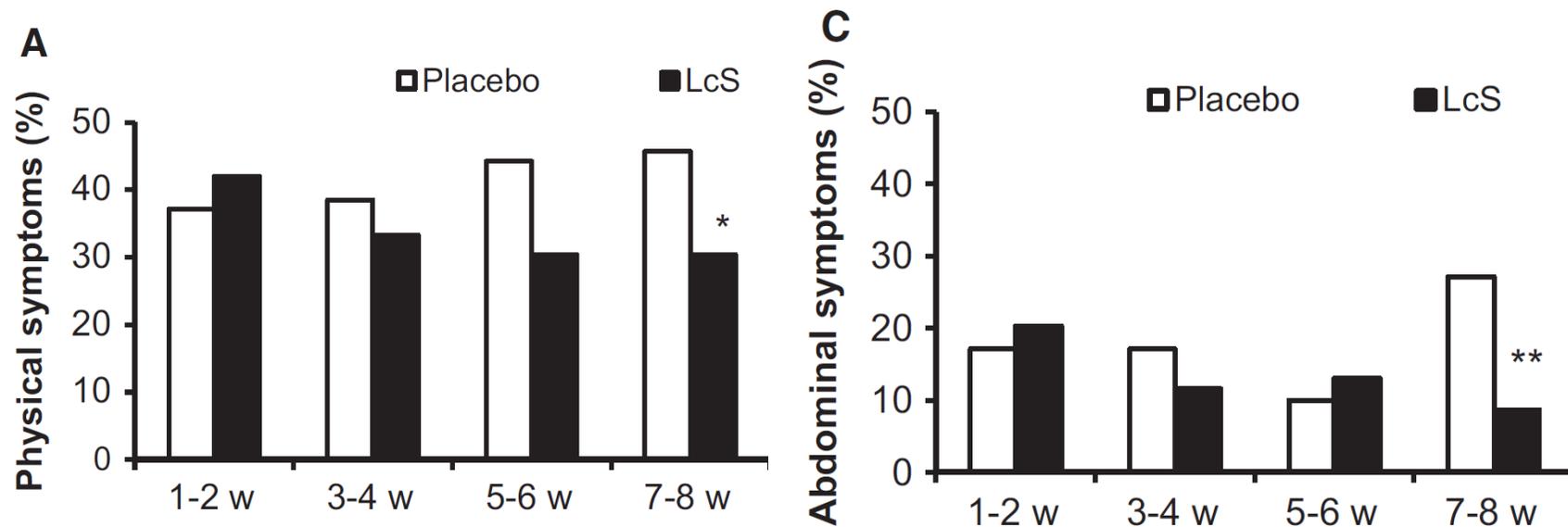
	Placebo	LcS
Male/Female	38/32	38/32
Age (years)	22.8 ± 0.2	23.0 ± 0.2
BMI (kg/m ²)	20.7 ± 0.3	21.0 ± 0.2
HPI	5.0 ± 0.2	5.0 ± 0.1
GHQ	4.5 ± 0.5	4.8 ± 0.4
STAI		
Trait anxiety	44.4 ± 1.1	44.8 ± 1.2
State anxiety	40.1 ± 1.1	39.9 ± 1.0
Salivary cortisol (µg/dL)	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01
% flu vaccination	63	56
% of daily test beverage consumption	97.3	97.6

BMI, body mass index; HPI, Health Practice Index; GHQ, General Health Questionnaire; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; LcS, *Lactobacillus casei* strain Shirota.

Modificazioni nei markers dello stress nei due gruppi



Modificazioni dei sintomi, fisici e addominali, nei due gruppi



Conclusioni

- Le alterazioni del microbiota intestinale si correlano a numerose patologie umane, in particolare (ma non solo) di tipo digestivo.
- Modificare la disbiosi mediante pre-probiotici, antibiotici, trapianto di flora, è una modalità nuova ma relativamente ben provata ed efficace in molte patologie, come IBS, IBD, infezione da *Cl. difficile* ed altro.
- La prossima frontiera, nell'uso di pre & probiotici è l'applicazione nei disturbi del brain-gut axis