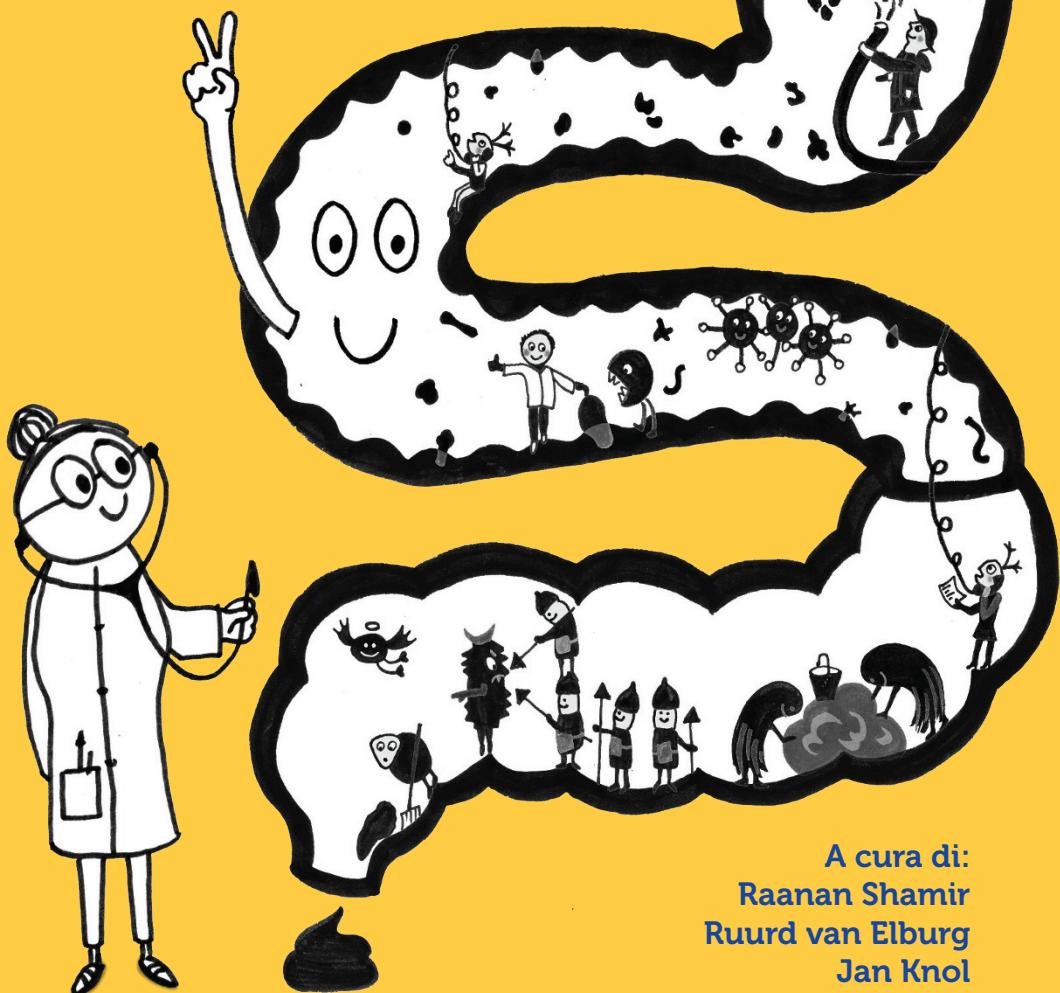


Il benessere gastrointestinale  
nell'infanzia:

# Significato del Microbiota Intestinale e Della Nutrizione per lo Sviluppo e la Salute Futura



A cura di:  
Raanan Shamir  
Ruurd van Elburg  
Jan Knol  
Christophe Dupont



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY

**Redattori:**

**Professor Raanan Shamir**

Direttore, Istituto di Gastroenterologia, Nutrizione e Malattie epatiche  
Centro medico pediatrico Schneider di Israele  
Professore di Pediatria, Facoltà di Medicina Sackler  
Università di Tel Aviv, Israele

**Professor Ruurd van Elburg**

Professore di Nutrizione dell'infanzia  
Ospedale pediatrico Emma  
Università di Amsterdam  
Ufficio Scientifico Principale  
Danone Nutrition Research, Paesi Bassi

**Professor Jan Knol**

Professore di Microbiologia intestinale dell'infanzia  
Università di Wageningen  
Direttore - Piattaforma di biologia e microbiologia gastrointestinale  
Danone Nutricia Research, Paesi Bassi

**Professor Christophe Dupont**

Primario del Reparto di Gastroenterologia pediatrica  
Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques  
Hôpital Necker-Enfants Malades, Francia

**Con il contributo di:**

**Dott. Bernd Stahl**

Direttore, Ricerca sul latte materno  
Danone Nutricia Research, Paesi Bassi

**Dott.ssa Rocio Martin**

Specialista in Microbiologia del tratto gastrointestinale  
Danone Nutricia Research, Singapore

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Illustrazione di copertina © Jill Enders 2015. Riproduzione autorizzata.

Jill Enders è una designer grafica tedesca specializzata in comunicazione scientifica e beneficiaria della borsa di studio della Heinrich Hertz Society.

La pubblicazione di questa Sintesi delle conoscenze essenziali è supportata da un finanziamento ai fini didattici senza restrizioni concesso da Nutricia Research Danone.

## Glossario

---

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Associazione europea di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica]
FOS	frutto-oligosaccaridi
GOS	galatto-oligosaccaridi
GI	gastrointestinale
HMOS	human milk oligosaccharides [oligosaccaridi del latte materno umano]
MICI	malattie infiammatorie croniche intestinali
SII	sindrome dell'intestino irritabile
IgA	immunoglobulina A
IgE	immunoglobulina E
FOScl	frutto-oligosaccaridi a catena lunga
ECN	enterocolite necrotizzante
OS	oligosaccaridi
AGcc	acidi grassi a catena corta
GOScc	galatto-oligosaccaridi a catena corta
OMS	Organizzazione mondiale della sanità

---

# Sommario

<b>Glossario .....</b>	<b>4</b>
<b>Capitolo 1: L'apparato digerente dell'infante e le sue funzioni dinamiche.....</b>	<b>6</b>
Introduzione.....	7
Funzionalità ottimale del tratto gastrointestinale.....	8
Funzioni dinamiche dell'apparato digerente.....	9
Fonti e letture di approfondimento.....	13
<b>Capitolo 2: Il potere del microbiota intestinale .....</b>	<b>14</b>
Il microbiota intestinale e la sua distribuzione.....	15
“Firma” personale del microbiota.....	17
Funzioni benefiche del microbiota intestinale.....	17
Il ruolo del microbiota intestinale per la salute e il benessere.....	22
Approcci terapeutici.....	26
Fonti e letture di approfondimento.....	29
<b>Capitolo 3: Colonizzazione iniziale del tratto gastrointestinale.....</b>	<b>34</b>
Il significato della colonizzazione iniziale del tratto gastrointestinale durante l'infanzia.....	35
Formazione del microbiota intestinale durante l'infanzia.....	35
Fattori generali che influiscono sulla colonizzazione iniziale .....	40
Effetto della gravidanza sul microbiota intestinale materno.....	41
Effetti degli antibiotici sul microbiota dell'infante .....	42
Neonati pre-termine e con un basso peso alla nascita.....	43
Fonti e letture di approfondimento.....	46
<b>Capitolo 4: Nutrizione e salute dell'intestino nelle prime fasi della vita .....</b>	<b>51</b>
La composizione del latte materno.....	52
Oligosaccaridi del latte materno.....	55
Microbi presenti nel latte materno .....	56
Benefici degli acidi grassi a catena corta.....	57
Intervento dietetico con prebiotici, probiotici e sinbiotici .....	58
Fonti e letture di approfondimento.....	70
<b>Capitolo 5: Panoramica e orientamento futuro.....</b>	<b>76</b>
Sintesi.....	77
Futuro orientamento della ricerca.....	77
Fonti e letture di approfondimento.....	81

# Capitolo 1

L'apparato digerente  
dell'infante e le sue  
funzioni dinamiche

## Introduzione

Il periodo compreso tra il concepimento e l'infanzia è una fase di crescita e sviluppo unica e affascinante, che getta le fondamenta per la salute futura. I primi 1.000 giorni in particolare, dal momento del concepimento fino all'incirca al compimento del secondo anno del bambino, sono spesso citati come lasso di tempo ricco di opportunità. Studi epidemiologici, clinici e non clinici di livello mondiale hanno messo in relazione l'influenza di determinati fattori ambientali presenti nell'infanzia con le differenze di espressione delle caratteristiche genetiche e biologiche, che a loro volta influiscono sui modelli di salute e malattia nel corso della vita.<sup>1</sup>

I cambiamenti significativi della nutrizione durante l'infanzia, dall'inizio della vita *intrauterina* all'assunzione di latte, fino all'introduzione di alimenti solidi, sono fra i più importanti meccanismi di programmazione che influenzano lo sviluppo dei sistemi biologici dell'organismo nel corso di questo periodo.<sup>1</sup> In particolare, l'importanza del latte materno durante l'infanzia è ampiamente riconosciuta.<sup>1</sup>

Uno sviluppo sano del tratto gastrointestinale è di fondamentale importanza per svariati motivi. Il tratto gastrointestinale contribuisce allo stato di salute generale assicurando la digestione e l'assorbimento di nutrienti e liquidi per prevenire la malnutrizione e la disidratazione; offre, inoltre, una barriera contro gli agenti infettivi, induce una tolleranza mucosale e sistemica per prevenire le allergie e invia segnali al cervello per mantenere l'omeostasi.<sup>2</sup>

Questa *Sintesi delle conoscenze essenziali* è la prima di una serie che prende in esame la salute e lo sviluppo dell'apparato digerente nell'infanzia. Vuole essere una guida pratica per gli operatori sanitari che hanno un particolare interesse per la salute dell'infanzia. Questa prima *Sintesi delle conoscenze essenziali* si concentra sul ruolo del microbiota intestinale evolutivo nella salute e nelle malattie umane, sia a breve sia a lungo termine, e contiene informazioni aggiornate

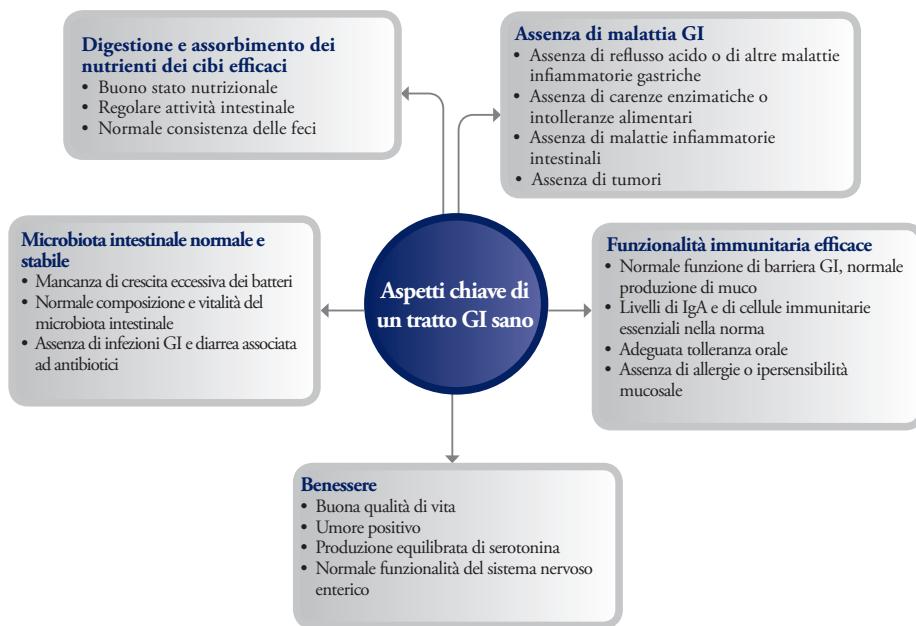
sui tipi di microbi normalmente presenti nel tratto gastrointestinale, la gamma di funzioni che espletano e i fattori che influiscono sulla colonizzazione e formano lo sviluppo del microbiota intestinale nell'infanzia. Studia, inoltre, il potenziale miglioramento della salute gastrointestinale ottenibile modificando intenzionalmente la composizione del microbiota intestinale nei neonati. La seconda *Sintesi delle conoscenze essenziali* affronta la diagnosi e il trattamento di comuni problemi digestivi nelle donne in gravidanza e nei neonati.

### Il tratto gastrointestinale adulto in prospettiva

- **Il 70-80% delle cellule immunitarie dell'organismo** si concentra nel tratto gastrointestinale, dando origine a un sistema immunitario specifico di quest'area.<sup>3</sup>
- Lungo il tratto gastrointestinale sono presenti **100 milioni di neuroni** che producono vari neurotrasmettitori volti a regolare l'umore e il senso di sazietà.<sup>4</sup>
- **Il 95% della serotonina totale dell'organismo** si trova nel tratto gastrointestinale.<sup>5</sup>
- Il tratto gastrointestinale è popolato da circa **100 trilioni di batteri**.<sup>6</sup>

### Funzionalità ottimale del tratto gastrointestinale

L'espressione “salute gastrointestinale” abbraccia più aspetti del tratto gastrointestinale, quali l'efficacia della digestione e dell'assorbimento degli elementi nutritivi, un'ottimale funzione di barriera intestinale, una normale e stabile composizione del microbiota intestinale, un efficace stato immunitario e uno stato di generale benessere<sup>2</sup> (**Figura 1**). Dal punto di vista medico, è difficile definire e valutare esattamente la salute gastrointestinale. La salute gastrointestinale è definita come uno “stato di benessere fisico e mentale in assenza di disturbi gastrointestinali (GI) che richiedano il ricorso a un medico, in assenza di indicazioni o



GI, gastrointestinale; IgA, immunoglobulina A.

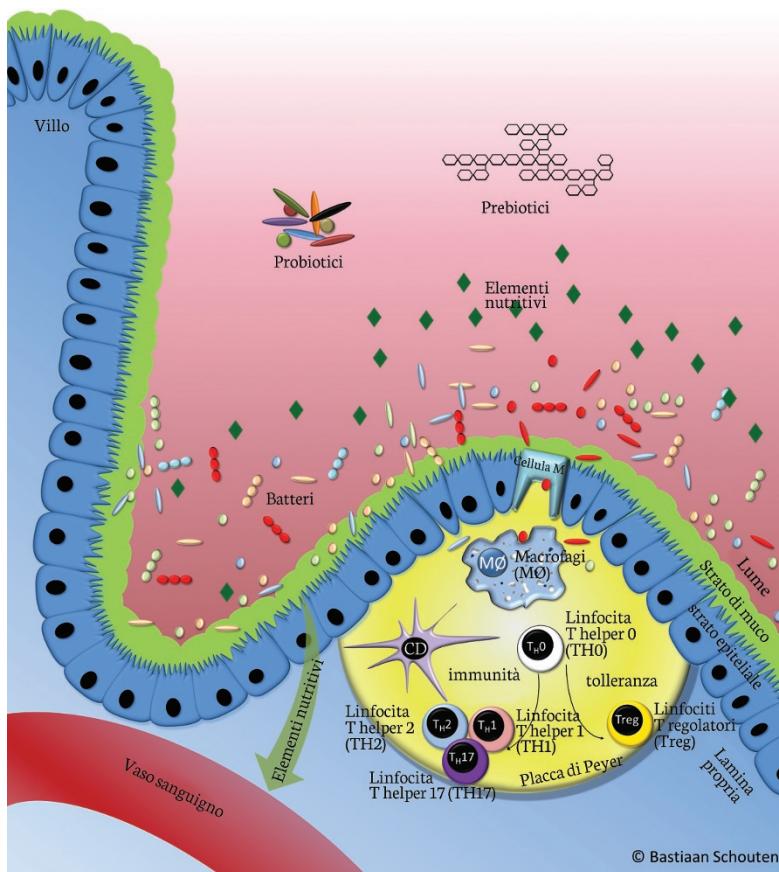
**Figura 1. Potenziali indicatori di un tratto gastrointestinale sano.\*2**

\* Indicatori generali, non specifici dell'infanzia

rischi di disturbi intestinali e in assenza di malattie intestinali confermate”.<sup>2</sup>

## Funzioni dinamiche dell'apparato digerente

Un sistema GI che funziona normalmente è in grado di digerire efficacemente il cibo e assorbire gli elementi nutritivi, fornendo tutta l'energia e i nutrienti necessari all'organismo e smaltendo regolarmente il materiale di scarto. Dopo l'iniziale digestione nello stomaco, l'assorbimento ha luogo nell'intestino tenue e nell'intestino crasso, potenziato dalle protuberanze dell'endoteli gastrointestinale note come villi (**Figura 2**), che ampliano l'area dell'intestino deputata all'assorbimento. L'intestino tenue assorbe gli elementi nutritivi rilasciati dal materiale alimentare, mentre il cibo che non riesce a



**Figura 2. Rappresentazione schematica di una parte dell'intestino tenue, contenente un villo.**

Gli elementi nutritivi vengono digeriti e assorbiti dal tratto GI nella circolazione sanguigna. Nel lume dell'intestino tenue hanno luogo interazioni con i prebiotici e i probiotici. Durante questo processo avviene un monitoraggio del sistema immunitario, con il coinvolgimento delle cellule dendritiche (CD), dei macrofagi (M $\phi$ ) e di vari linfociti T ausiliari (T $\theta$ , TH $1$ , TH $2$ , TH $17$  e Treg) all'interno della placca di Peyer.

Immagine su gentile concessione di Bastiaan Schouten, Danone Nutricia Research, Paesi Bassi

essere digerito dagli enzimi qui presenti passa all'intestino crasso, dove gran parte di esso viene scomposto dagli enzimi rilasciati dai microorganismi lì presenti (il microbiota intestinale, si veda **Capitolo 2 e Capitolo 3**).

La motilità GI è un aspetto importante della funzione gastrointestinale ed è controllata dalla presenza di cibo, dalla funzione nervosa autonoma e dal contributo degli ormoni gastrointestinali. L'assunzione di alimenti avvia le contrazioni della parete dello stomaco, a cui seguono lo svuotamento gastrico, la peristalsi e altri schemi di motilità.<sup>7</sup> La motilità GI sembra essere altresì influenzata dalla composizione del microbiota intestinale.<sup>8</sup>

Il tratto gastrointestinale svolge una serie di importanti funzioni, oltre alla digestione e all'assorbimento. Il rivestimento epiteliale gastrointestinale, unitamente a uno strato di muco protettivo che riveste il lume intestinale, viene denominato collettivamente “barriera GI”. La barriera GI è molto più di una semplice barriera meccanica: è un complesso elemento funzionale che fornisce difese attraverso un sistema immunitario dinamico, esegue funzioni metaboliche e consente la comunicazione fra il microbiota intestinale e il cervello attraverso percorsi immunologici, endocrini ed enterici del sistema nervoso, denominati “asse intestino-cervello”.<sup>2,9</sup> È per questo motivo che il sistema nervoso enterico viene talvolta denominato “secondo cervello”<sup>10</sup> (**Figura 3**). L'asse intestino-cervello è inoltre mediato da chemosensori epiteliali luminali, in grado di trasmettere e rispondere ai segnali riguardanti i metaboliti batterici presenti nello spazio luminale.<sup>11</sup>

La complessa interazione di tutti questi fattori è essenziale per la maturazione e il funzionamento corretti del sistema immunitario e per lo sviluppo del cervello stesso dal momento della nascita.<sup>11</sup>

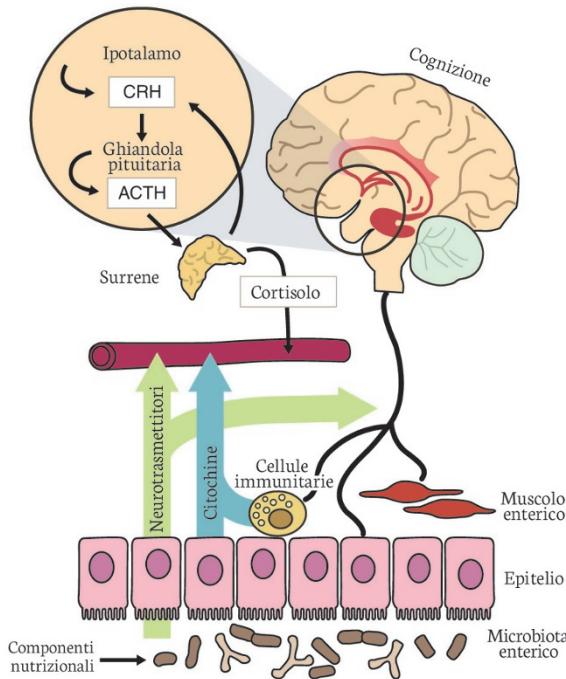


Figura 3. Interazione reciproca fra il microbiota intestinale e il cervello

Interazione reciproca fra il microbiota intestinale e il cervello. Il microbiota intestinale può modulare le funzioni e lo sviluppo del cervello attraverso segnali immunitari (ad esempio, citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, chemochine e cellule immunitarie), percorsi endocrini e neurali. Di contro, il cervello può influenzare il tratto gastrointestinale mediante neurotrasmettitori che influiscono sulla funzionalità immunitaria e tramite alterazioni dei livelli di cortisol, della motilità e della permeabilità intestinale. Gli elementi nutritivi possono esercitare effetti su tutti questi percorsi di comunicazione. ACTH (adrenocorticotropin hormone [ormone adrenocorticotropico]), CRH (corticotropin-releasing hormone [ormone di rilascio della corticotropina]).

Ristampato con l'autorizzazione di Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. *Pediatr Res.* 2015 gen;77(1-2):148-155), copyright 2015.

Una maggiore comprensione dello sviluppo gastrointestinale durante l'infanzia è fondamentale per gli interventi, sia a breve sia a lungo termine, mirati al mantenimento del benessere. Pertanto, la ricerca clinica, in particolare per quanto riguarda lo sviluppo dinamico, il consolidamento e le funzioni del microbiota intestinale nei primi mesi e anni dopo la nascita, è un campo in rapida espansione che ha la potenzialità di influenzare la salute per tutta la vita.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50: 438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

# Capitolo 2

Il potere del microbiota  
intestinale

## Il microbiota intestinale e la sua distribuzione

I microbi, in particolare i batteri, colonizzano tutte le superfici corporee esposte all'ambiente esterno, quali la cute, le cavità orali/nasali e i tratti urogenitale e GI.<sup>1</sup> Inoltre, è stato rilevato che svariati organi considerati sterili, fra cui polmoni,<sup>2</sup> ghiandole mammarie<sup>3</sup> e placenta,<sup>4</sup> ospitano comunità microbiche uniche e dinamiche.

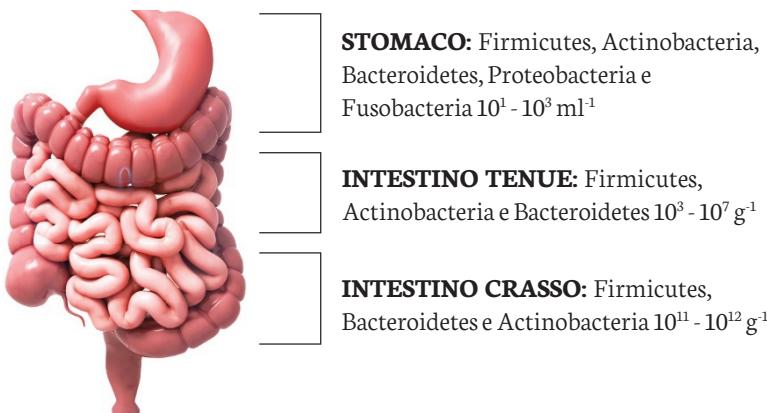
Di tutte le sedi, l'intestino, in particolare il colon, è il più densamente popolato,<sup>1,5</sup> con circa 1.000 specie diverse di batteri prevalenti noti.<sup>6,7</sup> All'interno del tratto gastrointestinale di ogni individuo, è possibile trovare un gruppo di circa 160 di queste specie.<sup>8</sup> I batteri intestinali comprendono batteri sia “commensali” (residenti) sia batteri introdotti transitorياmente che coesistono in un complesso stato di simbiosi ed equilibrio.<sup>9</sup> Il colon umano presenta circa  $10^{14}$  cellule batteriche, dieci volte il numero di cellule che costituiscono l'intero organismo umano<sup>1,3,10</sup> e, inoltre, ospita un ecosistema microbico dinamico e diversificato, essenziale per la funzionalità intestinale.<sup>3</sup> Questa serie complessa di microbi commensali dell'intestino viene comunemente denominata “microbiota intestinale”.

I microbi intestinali appartengono in misura predominante a quattro phyla principali: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. La composizione del microbiota intestinale è influenzata da una complessa varietà di fattori fisiologici, culturali e ambientali, quali<sup>5,9,11-13</sup>

- Tipo di parto
- Ambiente familiare
- Età gestazionale alla nascita
- Dieta
- Malattie
- Stress

- Stile di vita
- Uso di antibiotici
- Igiene

La distribuzione del microbiota intestinale varia a seconda della posizione all'interno del tratto GI<sup>1</sup> (**Figura 4**).<sup>15</sup> Tra le condizioni che influenzano questa distribuzione vi sono la motilità intestinale, il pH, l'apporto e la composizione degli elementi nutritivi e le secrezioni GI di acidi, enzimi e muco.<sup>1</sup> La popolazione di microbi aumenta di densità dallo stomaco all'intestino tenue e dall'intestino tenue all'intestino crasso, per riflettere il pH in progressivo aumento e le diverse funzioni digestive di questi organi successivi. Ad esempio, il colon è sede di un ecosistema microbico ricco e diversificato, in cui i microbi danno luogo alla fermentazione del cibo non digerito.<sup>1,14</sup>



**Figura 4.** Distribuzione dei phyla batterici principali nell'apparato gastrointestinale umano.<sup>15</sup>

## “Firma” personale del microbiota

Il microbiota intestinale si compone di svariati phyla e generi batterici comuni, ma la composizione a livello di specie varia considerevolmente fra un individuo e l’altro<sup>5,11</sup> ed è unica per ognuno.<sup>6,16</sup> È interessante considerare che, sebbene il genotipo dell’ospite giochi un ruolo importante nel determinare la composizione batterica del tratto gastrointestinale,<sup>17</sup> i gemelli monozigoti condividono solo il 50-80% delle specie del microbiota intestinale.<sup>5,17</sup> La composizione del microbiota varia nel tempo anche nello stesso individuo,<sup>5,9</sup> principalmente a causa di fattori ambientali accidentali.<sup>18</sup> Tuttavia, la composizione originale in genere viene ripristinata dopo ogni alterazione dell’equilibrio a breve termine dovuta, ad esempio, a malattie o all’assunzione di antibiotici.<sup>19</sup> Pertanto, è praticamente impossibile definire uno standard universale di composizione del microbiota intestinale.<sup>11</sup>

Tuttavia, nonostante queste notevoli differenze di composizione della comunità microbica fra un individuo e l’altro, la funzionalità del contenuto genetico del “microbioma” (il genoma collettivo dei microorganismi) intestinale è ampiamente confrontabile in tutta la popolazione umana e costituisce un microbioma centrale a livello funzionale.<sup>5</sup> Anziché su un gruppo centrale di specie, l’approccio attuale si concentra sulla definizione delle funzioni principali dei microbi in un tratto gastrointestinale sano.

## Funzioni benefiche del microbiota intestinale

Il microbiota intestinale svolge varie funzioni nutrizionali, fisiologiche, metaboliche e immunologiche (**Figura 5**).<sup>1</sup>

### 1. Digestione degli elementi nutritivi

Il microbiota intestinale è collettivamente coinvolto nell’elaborazione efficiente degli elementi nutritivi, compresi alcuni per i quali il tratto gastrointestinale non dispone degli enzimi necessari per

la loro digestione, quali amido e fibre alimentari.<sup>1</sup> Il rapporto ospite-microbo è di tipo simbiotico: i microbi presenti nel tratto gastrointestinale, in particolare il colon, possono utilizzare tali elementi nutritivi non digeribili come fonte di nutrimento immediatamente fermentabile per la propria crescita, aumentando nel contempo la biodisponibilità e l'assorbimento degli elementi nutritivi mediante la generazione di sottoprodotti utili per l'ospite umano.<sup>3,20,21</sup>

Fra i sottoprodotti vi sono composti quali gli acidi grassi a catena corta (AGcc), che includono acido acetico, acido lattico e acido butirrico, derivanti dalla degradazione dei polisaccaridi e degli oligosaccaridi (OS) non assimilati, che vengono assorbiti nel colon e utilizzati come fonte di energia dall'ospite.<sup>1,14,20-22</sup> Si stima che gli AGcc forniscano all'incirca il 10% del fabbisogno energetico umano.<sup>20</sup>

Inoltre, i microbi gastrointestinali sintetizzano svariati micronutrienti essenziali, quali la vitamina B<sub>12</sub>, la vitamina K e l'acido folico, che l'uomo non è in grado di sintetizzare in maniera autonoma.<sup>1,20,23</sup> Determinati microbi intestinali sono altresì in grado di metabolizzare gli acidi biliari, un passaggio critico dell'omeostasi e del riciclo degli acidi biliari.<sup>24</sup>

## 2. Difesa dagli agenti patogeni

Il microbiota intestinale partecipa alla difesa dell'organismo dagli agenti patogeni, limitando attivamente la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte di questi ultimi. Questo risultato viene ottenuto in vari modi, quali:

- La guerra per gli elementi nutritivi (e le sedi di adesione) finalizzata a inibire in modo competitivo la crescita degli altri microorganismi<sup>6</sup>

- La produzione di peptidi antimicrobici (batteriocine)<sup>1,3,6</sup>
- L'agevolazione della crescita e delle variazioni della superficie epiteliale,<sup>20</sup> che influenza quindi lo sviluppo, la struttura e la funzione della barriera epiteliale<sup>3,25</sup>
- La stimolazione del sistema immunitario (ad esempio, la produzione dell'immunoglobulina A [IgA]) per gestire la composizione dei microbi intestinali<sup>3</sup>
- Effetti sulla motilità GI<sup>24</sup>

Oltre alla difesa microbica contro gli agenti patogeni, sono importanti le proprietà meccaniche della barriera epiteliale. Il rivestimento epiteliale gastrointestinale è ricoperto da uno strato protettivo di muco che intrappola gli agenti patogeni e riduce al minimo il contatto microbico diretto con l'epitelio,<sup>25</sup> potenzia l'eliminazione degli agenti patogeni dal tratto gastrointestinale<sup>22</sup> e favorisce un ambiente in cui i batteri intestinali possono crescere, colonizzare e interagire con le cellule del sistema immunitario.<sup>20,26,27</sup> La barriera epiteliale non è completamente sviluppata nei neonati e attraversa una fase di sviluppo critica durante l'infanzia.<sup>3</sup>

### 3. Sviluppo del sistema immunitario

L'omeostasi immunologica dipende da un microbiota intestinale indigeno equilibrato e da tempistiche e dosaggi appropriati relativamente all'introduzione degli antigeni alimentari. Il microbiota intestinale ha un ruolo chiave di sostegno e guida dello sviluppo della mucosa e del sistema immunitario innato nell'infanzia,<sup>3,6,9,28</sup> che comprende la creazione e la regolazione della barriera superficiale intestinale.<sup>3</sup>

Il microbiota intestinale gioca anche un ruolo chiave nello sviluppo del sistema immunitario adattivo, in particolare:<sup>3</sup>

- segnalando lo sviluppo dei sottoinsiemi di linfociti intestinali chiave quali i linfociti B, i linfociti effettori T ausiliari (Th) e i linfociti regolatori T (Treg);
- consolidando il rapporto tra linfociti effettori Th1 e Th2, che determina le risposte immunitarie sistemiche.

Nei modelli animali, la comparsa e la migrazione di cellule mucipare caliciformi è stata collegata alla stimolazione del sistema immunitario da parte dei microbi colonizzatori; un tratto gastrointestinale sano presenta una barriera mucosale di spessore doppio rispetto a uno privo di microbi.<sup>29</sup> Inoltre, il microbiota intestinale influenza lo sviluppo del tratto gastrointestinale grazie al suo ruolo nello sviluppo di una robusta rete di capillari nei villi intestinali e, per analogia, di una rete di vasi sanguigni intestinali sana.<sup>14</sup>

Il sistema immunitario del neonato durante la gestazione è immaturo e incline a una risposta dominata dai Th2 per non compromettere la gravidanza. I primi mesi dopo la nascita rappresentano un periodo di aumentata suscettibilità alle infezioni, prima che si verifichi la maturazione del sistema immunitario legata all'età.<sup>3</sup> Si ritiene che l'esposizione a vari componenti microbici ambientali abbia un ruolo importante in questo processo di maturazione e la letteratura suggerisce che una specifica esposizione iniziale del tratto gastrointestinale a svariati microorganismi riduca il rischio di contrarre malattie infiammatorie, autoimmuni e atopiche quali l'eczema e l'asma nella prima infanzia.<sup>3</sup>

## 4. Altri effetti

Il microbiota intestinale partecipa allo sviluppo e al mantenimento dell'omeostasi intestinale,<sup>10</sup> dell'omeostasi energetica<sup>26</sup> e alla funzione sensoriale e motoria del tratto GI.<sup>1</sup>

Vi sono, inoltre, evidenze sempre maggiori che suggeriscono un'associazione fra il microbiota intestinale e il benessere psicologico e il comportamento, compresa la risposta all'umore e allo stress, attraverso l'asse intestino-cervello.<sup>26,30</sup> Alcuni studi hanno suggerito un collegamento fra patologie gastrointestinali e disordini psicologici quali la depressione.<sup>30</sup>

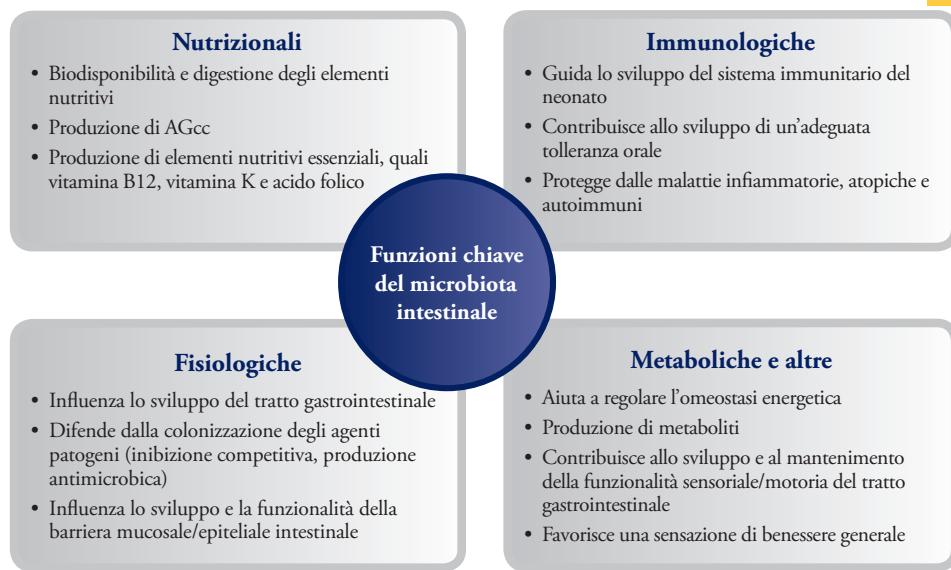
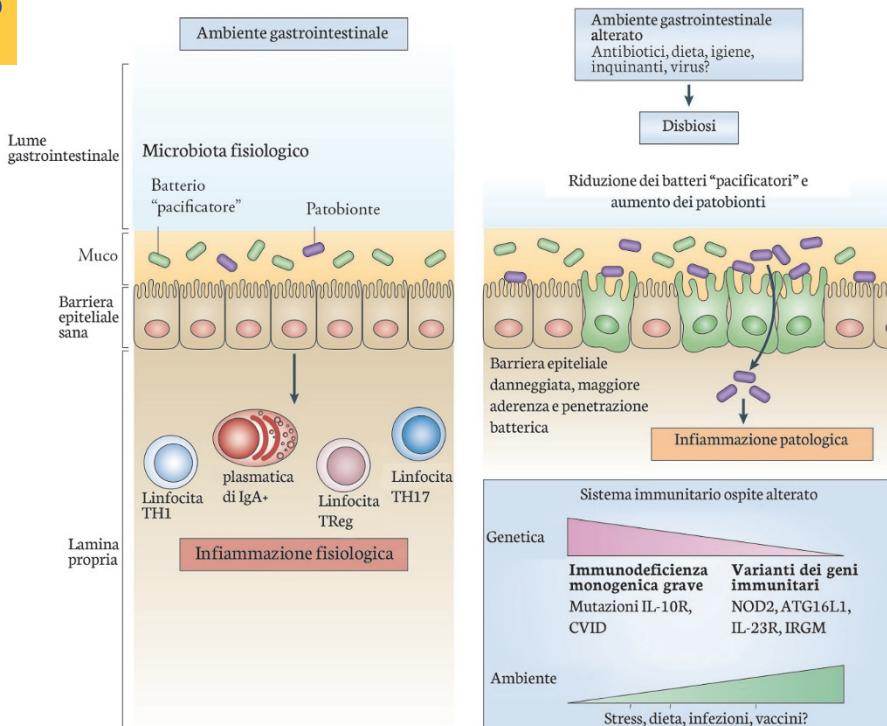


Figura 5. Funzioni benefiche del microbiota intestinale.<sup>1,3,6,9,20,26,30</sup>

## Il ruolo del microbiota intestinale per la salute e il benessere

L'associazione fra il microbiota intestinale e lo stato di salute o malattia è visibile fin dalle prime fasi della vita e continua durante la crescita e lo sviluppo del neonato.<sup>3,20</sup>

Un tratto gastrointestinale sano è associato a un ecosistema microbico diversificato, equilibrato, stabile e ben funzionante al suo interno (**Figura 6**) ed è ormai ampiamente riconosciuto che il turbamento del complesso equilibrio del microbiota intestinale è associato all'insorgere di vari disturbi metabolici, immunologici e, persino, psicologico-comportamentali.<sup>20</sup>



**Figura 6. Confronto tra un microambiente gastrointestinale sano e uno alterato.**

Ristampato con l'autorizzazione di Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, copyright 2010).

I disturbi o gli squilibri delle comunità di microorganismi gastrointestinali vengono spesso denominati “disbiosi”, un termine obsoleto che sta riguadagnando interesse con l’avvento della sempre più corposa ricerca sull’influenza del microbiota intestinale sulla salute e sulle malattie.

L’immediata suscettibilità sulla salute derivante dalla disbiosi nel neonato in crescita può includere infezioni, coliche e disturbi digestivi comuni; tuttavia, la disbiosi può anche aumentare il rischio di contrarre una serie di altre malattie e condizioni mediche, fra cui allergie, malattie autoimmuni, intolleranze alimentari, disturbi digestivi quali la sindrome dell’intestino irritabile (SII), l’autismo e, più a lungo termine, condizioni quali obesità, diabete e disturbi psicologici, come ad esempio ansia e depressione.<sup>1,7,12,20,22,24,31-33</sup> Questi effetti di vasta portata riflettono l’ampio spettro di funzionalità del microbiota intestinale.

Nella maggior parte dei casi manca un’interpretazione della precisa natura dell’associazione fra la disbiosi e la manifestazione di condizioni patologiche e non è completamente chiaro se la disbiosi sia la causa o l’effetto.<sup>3,24</sup> Tuttavia, una parte sempre più importante della letteratura ne supporta una diretta associazione, sottolineando l’importanza dello sviluppo e del mantenimento di un tratto gastrointestinale sano durante l’infanzia, per garantire salute e benessere generali.

## 1. Allergie

L’incidenza di allergie negli infanti in assenza di anamnesi familiare di allergia è di circa il 10%, passando al 20-30% fra quelli con un parente di primo grado affetto da allergie.<sup>34</sup> I neonati, a causa dell’immaturità del sistema immunitario innato e di quello adattivo, potrebbero non essere in grado di avviare sempre risposte immunitarie adeguate. Sia nei primi mesi sia nei primi anni dopo la nascita, il sistema immunitario

associato alle mucose matura gradatamente, insieme allo sviluppo del microbiota intestinale dell’infante,<sup>20</sup> che modula le risposte sistemiche di tipo immunologico e infiammatorio,<sup>34</sup> fornendo una protezione sempre maggiore dagli antigeni presenti nell’ambiente.<sup>20</sup>

Un sistema immunitario ipersensibile dà origine a reazioni allergiche nelle quali sostanze normalmente innocue presenti nell’ambiente, denominate allergeni, attivano il sistema immunitario. Queste reazioni sono acquisite e portano a un’attivazione eccessiva dei mastociti e dei basofili da parte dell’immunoglobulina E (IgE).<sup>3</sup>

Diversi studi dimostrano che i neonati e i bambini piccoli con allergie presentano un profilo di microbiota intestinale diverso da quello dei bambini senza allergie, in particolare livelli diversi di specie di *Bifidobacterium*.<sup>6,28</sup> Nei Paesi occidentali, dove la sempre maggiore igiene sembra aver modificato il microbiota intestinale degli infanti, l’incidenza di condizioni allergiche è aumentata drasticamente negli ultimi anni,<sup>35</sup> avvalorando ulteriormente la teoria in base alla quale il microbiota intestinale partecipa allo sviluppo del sistema immunitario.

## 2. Sviluppo dei disordini metabolici

Come già osservato in precedenza, il microbiota intestinale ha un ruolo cruciale nella digestione degli alimenti e nell’elaborazione degli elementi nutritivi. Quando il microbiota viene perturbato, anche i percorsi metabolici, compresi quelli coinvolti nell’assorbimento degli elementi nutritivi, subiscono un turbamento; è stato dimostrato che quest’ultimo è associato a obesità e insulinoresistenza.<sup>1,36,37</sup> Alcuni studi suggeriscono che una composizione microbica alterata del tratto gastrointestinale possa aumentare l’efficienza della conversione dei cibi, dando all’ospite quantità maggiori di energia utilizzabile sotto forma di AGcc e zuccheri, che viene efficacemente immagazzinata sotto forma di tessuto lipidico.<sup>1</sup> Uno studio sul trapianto di microbiota

intestinale da individui magri a individui con sindrome metabolica ha mostrato un miglioramento significativo della sensibilità all'insulina 6 settimane dopo l'infusione.<sup>37</sup> Tuttavia, non è ancora chiaro se una composizione microbica alterata sia una causa diretta dell'obesità e dell'insulinoresistenza o dipenda da variazioni non salutari della dieta.<sup>1</sup>

È stata dimostrata anche un'associazione fra una mancanza di diversificazione del microbiota intestinale e l'insorgere di disordini metabolici quali obesità e diabete di tipo II, mentre l'alterazione dei rapporti microbici è stata correlata all'insulinoresistenza.<sup>36</sup> Inoltre, è stato recentemente dimostrato che determinati farmaci utilizzati nei pazienti con diabete di tipo II agiscono tramite gli effetti che producono sul microbiota intestinale.<sup>38</sup> La disbiosi è stata associata, inoltre, a steatosi epatica non alcolica e a sindrome metabolica; studi su animali e studi pilota sugli esseri umani in cui vengono utilizzati probiotici per modulare il microbiota intestinale hanno dimostrato che questo approccio è uno strumento terapeutico aggiuntivo promettente.<sup>39</sup>

### 3. Sviluppo del cervello, comportamento e umore

È stato dimostrato che la colonizzazione microbica dell'infante coincide con periodi neuroevolutivi chiave e alcune evidenze suggeriscono che vi sia un'associazione fra i turbamenti di questo processo di colonizzazione e alcune disfunzioni del sistema nervoso centrale, che possono potenzialmente indurre alla manifestazione di esiti avversi per la salute psicologica in età adulta.<sup>32</sup>

Inoltre, un numero crescente di evidenze indica che i microorganismi gastrointestinali possono interagire direttamente con gli elementi del sistema neurofisiologico dell'ospite influenzandone il comportamento, l'umore, la risposta allo stress e la salute psicologica, compreso

l'insorgere di ansia e depressione, tramite l'asse intestino-cervello. Questo processo sembra coinvolgere un'interazione complessa tra gli effetti immunitari e non immunitari.<sup>30</sup>

È stato suggerito che il microbiota intestinale possa influenzare l'eventualità dei bambini di contrarre autismo. Sebbene tale correlazione sia piuttosto speculativa, i disturbi GI sono comuni fra i bambini con sintomi di autismo ed è altresì noto che i bambini autistici presentano una composizione batterica gastrointestinale significativamente alterata rispetto ai bambini sani.<sup>33</sup> Un'anamnesi di più cicli di antibiotici, che perturbano l'equilibrio dei batteri gastrointestinali commensali, è comune fra i bambini con disordini di tipo autistico.<sup>33</sup>

## Approcci terapeutici

La maggiore comprensione del ruolo del microbiota intestinale nella salute e nelle malattie offre un obiettivo terapeutico razionale di intervento.<sup>20</sup> Le evidenze suggeriscono che la ricerca medica dovrebbe concentrarsi non solo sul trattamento dei disordini gastrointestinali, ma anche sul mantenimento della salute gastrointestinale, mediante fasi preventive primarie o secondarie.<sup>1</sup> Pertanto, un approccio sempre più comune per la gestione delle condizioni anzidette comporta la modulazione deliberata della composizione del microbiota intestinale mediante probiotici, prebiotici, antimicrobici o procedure di trapianto fecale per favorire una composizione più sana del microbiota<sup>5,12,40</sup> (si veda **Capitolo 4**).

## Condizioni mediche che possono essere associate a un microbiota intestinale turbato<sup>1,7,12,20,22,24,31-33</sup>

### Infanzia:

- Enterocolite necrotizzante (ECN)
- Coliche
- Infezioni GI
- Stipsi/diarrea
- Malattia celiaca
- Diarrea associata ad antibiotici
- Allergie

### Tra l'infanzia e l'età adulta:

- Atopia (allergia) e asma
- Malattia celiaca
- Cancro del colon
- Diabete (tipo I e tipo II)
- Infezioni GI
- Steatosi epatica non alcolica
- Obesità
- Disturbi psicologici
- Artrite reumatoide
- Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)
- Sindrome dell'intestino irritabile (SII)

## Punti salienti del capitolo

1. I microbi colonizzano praticamente ogni superficie corporea. Il tratto gastrointestinale è il più densamente popolato.
2. Una delle funzioni principali del microbiota intestinale è potenziare la digestione degli alimenti, anche grazie alla produzione di importanti elementi nutritivi, quali gli AGcc e una serie di vitamine e aminoacidi.
3. Il microbiota intestinale svolge funzioni nutrizionali, metaboliche, fisiologiche, immunologiche e di altro genere ed è coinvolto nello sviluppo e nel mantenimento della barriera gastrointestinale.
4. Una diversificazione e una composizione adeguate del microbiota intestinale sono essenziali per il mantenimento della salute e del benessere.
5. Il microbiota intestinale gioca un ruolo cruciale nello sviluppo iniziale del sistema immunitario intestinale, in quanto addestra quest'ultimo a distinguere i microbi commensali da quelli patogeni.
6. Un microbiota intestinale anormale influenza lo sviluppo iniziale della risposta immunitaria e aumenta il rischio di disturbi di tipo allergico.
7. La disbiosi può anche essere associata a disturbi infantili quali coliche, infezioni GI, stipsi, diarrea ed ECN.
8. Le conseguenze della disbiosi infantile nelle fasi successive della vita possono comprendere disturbi atopici, malattia celiaca, obesità, diabete e disturbi autoimmuni.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b\\_332\\_Prebiotics-Probiotics\\_ILSI\\_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;14:9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S-1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509-518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987-991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661-667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

# Capitolo 3

Colonizzazione  
iniziale del tratto  
gastrointestinale

## Il significato della colonizzazione iniziale del tratto gastrointestinale durante l'infanzia

L'influenza dei modelli di colonizzazione iniziale sulla composizione del microbiota adulto successivo non è stata ancora stabilita completamente. Tuttavia, sempre più evidenze suggeriscono che il processo di colonizzazione microbica e di consolidamento della simbiosi ottimale fra ospite e microbi nella prima infanzia possa avere un effetto significativo sulla salute, sia durante l'infanzia sia durante la vita adulta, influenzando positivamente la maturazione del tratto gastrointestinale, lo sviluppo immunitario, la funzione fisiologica e il metabolismo.<sup>1</sup>

Di contro, come descritto nel **Capitolo 2**, sempre più evidenze indicano che uno squilibrio o una perturbazione dell'ingente quantità e della diversificazione del microbiota intestinale di un infante, dovuti a qualsiasi motivo, possano essere associati a una vasta gamma di malattie e disturbi a breve e a lungo termine, fra cui disordini immunitari e metabolici e malattie atopiche.<sup>2</sup> Pertanto, una migliore comprensione del processo di colonizzazione dell'intestino e di assemblaggio del microbiota non è semplicemente un esercizio accademico, ma è potenzialmente di grande importanza pratica<sup>3</sup> ed evidenzia la necessità di stabilire e mantenere un microbiota sano durante l'infanzia.

## Formazione del microbiota intestinale durante l'infanzia

### 1. Gravidanza

Il tratto gastrointestinale attraversa un periodo di sviluppo *intrauterino* intenso, influenzato da fattori genetici, oltre che da fattori materni quali lo stato di salute e nutrizionale.<sup>1,4</sup>

Fino a poco tempo fa, il sistema GI del feto in fase di sviluppo era considerato sterile; nell'ultimo decennio, sono state invece individuate svariate specie di batteri commensali a bassi livelli nel sangue del cordone ombelicale, nel liquido amniotico, nella placenta e nel meconio del neonato,<sup>5,6</sup> indicando, quindi, una minima misura di esposizione microbica *intrauterina*.<sup>5,7</sup> Tuttavia, svariati studi hanno evidenziato una colonizzazione microbica decisamente superiore nel liquido amniotico delle donne con parto pre-termine, indicando una relazione fra l'abbondanza batterica amniotica e l'età gestazionale al momento del parto.<sup>8</sup>

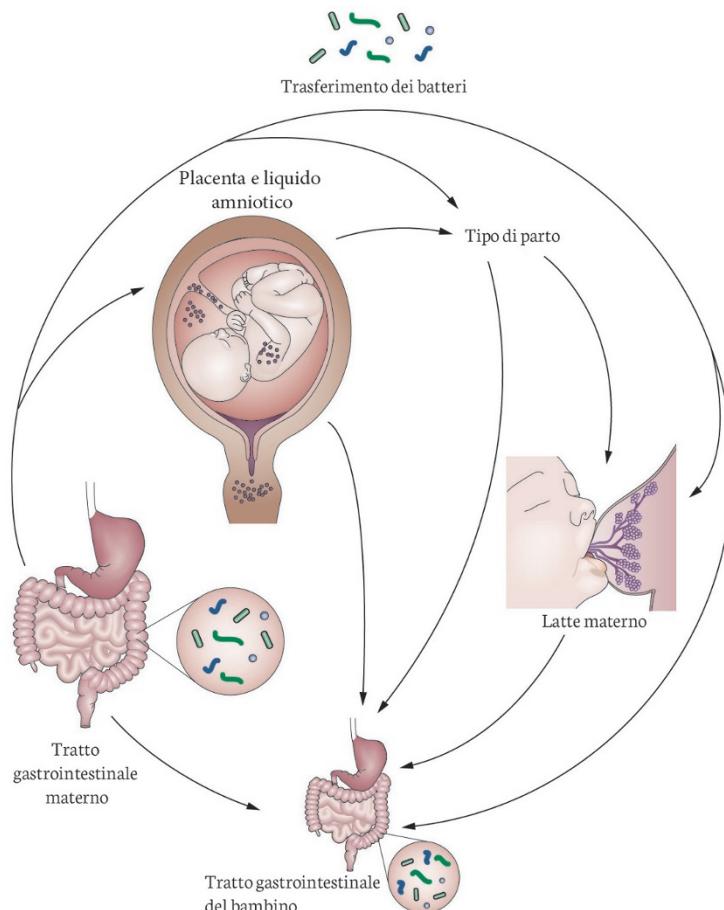
I fattori materni pre-natali che possono influenzare lo sviluppo post-natale del microbiota intestinale e del sistema immunitario dell'infante includono lo stress, la dieta (compresi gli integratori alimentari) nelle ultime settimane della gravidanza, l'indice di massa corporea materna, le abitudini al fumo e lo stato socioeconomico.<sup>2,7</sup>

## 2. Nascita

Durante e immediatamente dopo la nascita, i batteri pionieri si introducono nell'organismo del bambino e iniziano a stabilire un nuovo ecosistema microbico nel tratto gastrointestinale<sup>4</sup> (**Figura 7** e **Figura 8**). Appare evidente che l'iniziale colonizzazione del tratto gastrointestinale del bambino deriva ampiamente dall'esposizione ai microbi presenti nell'ambiente, quali i microbiota vaginale, fecale e cutaneo materni.<sup>1,7,9,10</sup>

Il tipo di parto influenza sulla composizione del microbiota intestinale del bambino, infatti tra i bambini nati con parto vaginale, si tende a osservare una composizione microbica simile a quella del canale del parto e del tratto gastrointestinale, mentre in quelli nati con parto cesareo, la composizione microbica tende ad assomigliare maggiormente a quella della pelle della madre e dell'ambiente ospedaliero, riflettendo il contatto con il personale e con gli altri

neonati.<sup>2,9-12</sup> I bambini nati con parto cesareo hanno una conta batterica totale inferiore e meno diversificata rispetto a quelli nati con parto vaginale, oltre a livelli più alti di specie di *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* e conte basse o assenti di *Bifidobacterium*.<sup>11</sup>



**Figura 7.** L'eredità microbica materna viene trasmessa durante la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno.

Ristampato con l'autorizzazione di Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

Anche gli antibiotici di profilassi, che costituiscono la terapia standard in molti Paesi del mondo e in diverse linee guida per il parto cesareo, oltre a una più bassa probabilità di ricevere l'allattamento al seno, possono giocare un ruolo nella composizione microbica alterata dei neonati nati con parto cesareo,<sup>6</sup> contribuendo a livelli più bassi di *Bifidobacteria*. Inoltre, il ritardo nell'allattamento può contribuire a modelli di colonizzazione aberranti.<sup>6</sup>

È stato dimostrato che il microbiota intestinale dei bambini nati con parto cesareo alla fine “raggiunge” quello delle contropartite nate con parto vaginale in termini di stabilità e diversificazione.<sup>11</sup> Tuttavia, questi modelli aberranti di colonizzazione si verificano in un periodo cruciale di sviluppo immunologico e metabolico. Pertanto, possono esservi conseguenze a lungo termine per i bambini nati con parto cesareo. Svariati studi hanno evidenziato che le alterazioni microbiche osservate nei bambini nati con parto cesareo sono associate a un maggiore rischio di contrarre in seguito varie malattie e disturbi, quali asma, eczema, allergie, obesità, malattie infiammatorie croniche legate al sistema immunitario e diabete di tipo I.<sup>2,13</sup>

### 3. Primo anno di vita: 0-12 mesi

Immediatamente dopo la nascita, il neonato è esposto al microbiota orale e della pelle della madre durante il contatto diretto dopo la nascita.<sup>2</sup> È stato dimostrato che anche gli agenti patogeni presenti nell'ambiente del reparto maternità dell'ospedale influenzano la colonizzazione gastrointestinale<sup>14</sup> e perfino i microbi inalati, che vengono trasportati nell'apparato digerente attraverso la cavità nasofaringea e le vie aeree superiori, contribuiscono alla composizione del microbiota intestinale.<sup>15</sup>

L'iniziale esposizione alimentare tramite latte materno o artificiale è uno dei fattori centrali che influenzano la composizione del

microbiota intestinale<sup>1,6,9</sup> (si veda **Capitolo 4**). Il latte materno contiene OS “prebiotici”, carboidrati solubili ma non digeribili che raggiungono il colon intatti e hanno la caratteristica nota di stimolare selettivamente la crescita di batteri intestinali che possono avere effetti positivi sulla salute del neonato.<sup>6</sup>

Anche i batteri presenti nel latte materno giocano un ruolo significativo; fra essi ricordiamo *Bifidobacterium*, stafilococchi, streptococchi e batteri dell’acido lattico.<sup>6,16</sup> Si ritiene che i microbi raggiungano il latte materno seguendo percorsi endogeni e/o attraverso l’introduzione al capezzolo del neonato dopo l’esposizione al canale del parto e al microbiota fecale durante il parto.<sup>6</sup> Rispetto ai neonati esclusivamente allattati al seno, il microbiota fecale dei neonati alimentati con latte artificiale è caratterizzato da popolazioni di *Bifidobacterium* meno diversificate.<sup>17</sup>

Dopo l’inoculazione e la colonizzazione batteriche iniziali, iniziano ad aver luogo cambiamenti rapidi e significativi di abbondanza e diversificazione microbica, man mano che il neonato acquisisce una gamma più ampia di specie microbiche dal suo ambiente, creando alla fine un ecosistema unico e stabile all’interno del tratto gastrointestinale<sup>1,18</sup> (si veda **Capitolo 4**).

La successiva fase fondamentale per lo sviluppo del microbiota intestinale di un neonato è l’introduzione di cibi solidi.<sup>11</sup> In genere, dopo 4-6 mesi di dieta esclusivamente lattea, nell’alimentazione dei neonati dei Paesi industrializzati vengono gradualmente introdotti cibi solidi, quali frutta, verdure e cereali, tutti contenenti carboidrati non digeribili *insolubili*.<sup>6</sup> L’introduzione di questi cibi più complessi favorisce la colonizzazione del tratto gastrointestinale del bambino con un numero e una diversificazione di batteri sempre maggiori.<sup>6</sup>

#### 4. Infanzia: da 1 a 3 anni

Il microbiota intestinale continua a stabilizzarsi in questo periodo, in modo coerente con il consolidamento di una dieta variegata di alimenti solidi.<sup>19</sup> Al raggiungimento di circa 3 anni di età, la diversificazione e la complessità del microbiota intestinale si sono stabilizzate e assomigliano maggiormente a quelle dell'adulto.<sup>4,6,9,20,21</sup> In seguito, il microbiota può ancora subire turbamenti temporanei, ad esempio dovuti alla dieta, a malattie o all'assunzione di farmaci.<sup>19</sup>

#### Fattori generali che influiscono sulla colonizzazione iniziale

Nell'arco di tutte le fasi evolutive appena delineate, è stato rilevato che una serie di fattori fisiologici, ambientali e culturali è responsabile della colonizzazione gastrointestinale e dello sviluppo del microbiota intestinale nei primi mesi di vita (**Figura 8**).<sup>1,18</sup> Tali fattori possono includere la predisposizione genetica, la dimensione del nucleo familiare (altri fratelli/sorelle), la cultura, l'ubicazione geografica (Paesi industrializzati o in via di sviluppo, vita urbana o rurale), il precoce contatto con animali, le norme igieniche, le infezioni, l'uso di antibiotici e l'età gestazionale.<sup>2,6,7,11,19,22</sup>

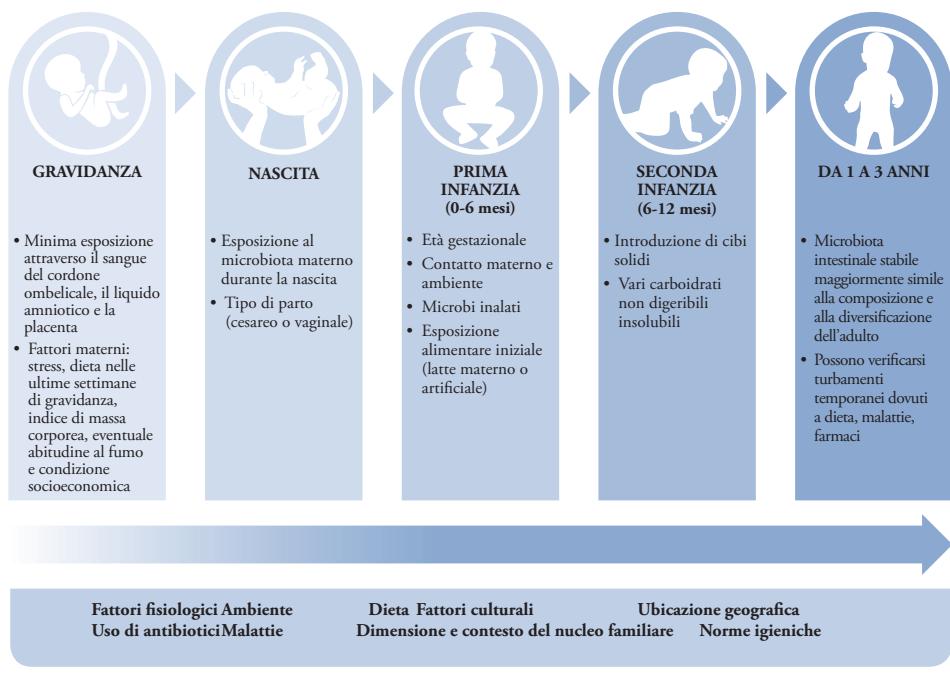


Figura 8. Fonti di colonizzazione micobica e fattori che influiscono sullo sviluppo del microbiota intestinale nei primi mesi di vita.

## Effetto della gravidanza sul microbiota intestinale materno

Nel corso di una gravidanza, l'organismo materno è sottoposto a significativi mutamenti ormonali, immunologici e metabolici. Nel primo trimestre si osserva un aumento del tessuto adiposo materno, che si ritiene aiuti a preparare la madre al maggiore fabbisogno energetico durante la gravidanza e l'allattamento. Inoltre, è stata osservata una minore sensibilità all'insulina durante le ultime fasi di gestazione, che può essere associata a mutamenti dello stato immunitario.<sup>23</sup> In parallelo, la carica batterica materna presente nell'intestino aumenta fra il primo e il terzo trimestre di gravidanza, con un drastico rimodellamento della composizione del microbiota, che determina una riduzione della differenziazione micobica nell'intestino della donna. Raggiunto il terzo trimestre di gravidanza, vi è un'ampia

variazione fra una donna e l'altra per quanto riguarda la composizione del microbiota intestinale.<sup>23</sup>

Nei soggetti non in gravidanza, le evidenze più recenti suggeriscono che i turbamenti del microbiota intestinale giocano un ruolo chiave nell'insorgenza di malattie metaboliche, causando infiammazioni, aumento ponderale e minore sensibilità all'insulina. Nell'ambito della gravidanza, mentre alcune evidenze pre-cliniche suggeriscono un'associazione fra le variazioni del microbiota intestinale materno e lo stato metabolico/immunologico, rimangono meno chiari quali siano la relazione e i meccanismi esatti.<sup>23</sup>

## Effetti degli antibiotici sul microbiota dell'infante

L'uso di antibiotici nei bambini è stato fortemente associato a turbamenti del microbiota intestinale.<sup>2,6,24</sup> Tuttavia, le differenze tra gli antibiotici in quanto a specificità, dosaggio, durata del ciclo di trattamento e modo di somministrazione rendono difficile stabilire la previsione e l'interpretazione di tali cambiamenti.<sup>6</sup>

Vari studi hanno indicato che circa un terzo delle specie batteriche presenti nel microbiota può essere turbato da un ciclo di determinati antibiotici e che tali profondi cambiamenti possono persistere per settimane o mesi nei neonati.<sup>24,25</sup> In generale, il trattamento antibiotico sembra provocare ritardi e squilibri negli schemi previsti di colonizzazione iniziale delle specie *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e consente una crescita eccessiva di specie quali *Proteobacteria*.<sup>2,6,26</sup> Le evidenze più recenti suggeriscono che il ripristino della composizione del microbiota non avviene per le prime 4 settimane e si verifica solo parzialmente entro 8 settimane; gli effetti a lungo termine di ciò non sono noti.<sup>26</sup>

Sono stati osservati ritardi nella colonizzazione intestinale e una variazione della composizione del microbiota anche tra i neonati le

cui madri hanno ricevuto trattamenti antibiotici perinatalmente e/o durante l'allattamento,<sup>2,6</sup> sebbene, in generale, questi cambiamenti non sembrino persistere dopo l'introduzione di cibi solidi.<sup>6</sup>

Tuttavia, come discusso nel **Capitolo 2**, mentre i cambiamenti del microbiota indotti da antibiotici tendono ad essere transitori, vi sono comunque evidenze che suggeriscono un'associazione, più a lungo termine, di tali cambiamenti transitori con turbamenti di tipo immunitario e di altro genere.<sup>6</sup>

## Neonati pre-termine e con un basso peso alla nascita

Una gestazione più breve sembra essere associata a un ritardo della colonizzazione dell'intestino e a una bassa diversificazione micobica dopo la nascita, in particolare proporzioni più basse della specie benefica *Bifidobacteria*, rispetto ai neonati nati a termine. Questa può essere sia la causa sia l'effetto della nascita pre-termine.<sup>2,6,11,27,28</sup>

In combinazione all'immaturità della struttura gastrointestinale e della funzione immunitaria mucosale,<sup>27</sup> i fattori che possono determinare un ritardo o uno squilibrio della colonizzazione batterica fra i neonati pre-termine comprendono il frequente uso di alimentazione totalmente parenterale,<sup>27</sup> un ritardo della nutrizione enterale,<sup>29</sup> un ambiente asettico nell'unità di terapia intensiva neonatale,<sup>6,27,30</sup> la frequente somministrazione post-natale di antibiotici<sup>6,29,30</sup> e altri fattori quali una rottura prolungata di membrane ed esposizione ad agenti patogeni ambientali.<sup>29</sup> Inoltre, l'uso di antibiotici durante il travaglio e il parto cesareo è più comune fra le madri dei neonati pre-termine e ciò può influenzare la colonizzazione alla nascita.<sup>3,31</sup> È stato dimostrato che, in termini di turbamento della colonizzazione micobica nell'intestino dell'infante, l'effetto della somministrazione di una singola dose di antibiotico alla madre intra-partum sembra essere almeno pari all'effetto della somministrazione di più dosi di antibiotici al neonato post-partum.<sup>3,31</sup>

Un microbiota intestinale anomalo è stato associato all'insorgere di sepsi neonatale, unitamente a una serie di disturbi GI nel neonato, fra cui l'ECN.<sup>6,32-38</sup> In particolare, l'uso empirico precoce di antibiotici, che determina una soppressione sostenuta della diversificazione microbica e un maggiore rischio di eccessiva proliferazione di rimbalzo degli agenti patogeni, associata alle risposte eccessive e incontrollate del sistema immunitario immaturo, sembra offrire un contributo fondamentale a questo processo.<sup>27,33,34</sup> Inoltre, una durata prolungata del trattamento antibiotico post-natale nei neonati pre-termine è stata associata a un maggiore rischio di ECN.<sup>39</sup> È stata osservata una prevalenza elevata di determinati agenti patogeni fra i neonati pre-termine che contraggono sepsi o ECN.<sup>27,34,37,38</sup>

Oltre a contribuire potenzialmente alla morbilità e alla mortalità dei neonati pre-termine,<sup>36</sup> un ritardo nella costituzione del microbiota intestinale può essere associato a effetti più a lungo termine, quali uno squilibrio del sistema immunitario e allergie, nonché un ritardo dello sviluppo neurologico.<sup>21</sup> Inoltre, i neonati con basso peso alla nascita possono essere esposti a maggiore rischio di obesità e disfunzioni metaboliche in futuro, disturbi che sembrano essere collegati al microbiota intestinale del neonato.<sup>21</sup>

Una vasta meta-analisi degli studi sui neonati pre-termine ha dimostrato che il supporto della formazione del microbiota intestinale mediante probiotici riduce il rischio di intolleranze alimentari, ECN, prolungata ospedalizzazione e mortalità per qualsiasi causa.<sup>29</sup> Gli studi hanno evidenziato un'associazione positiva tra la diversificazione del microbiota intestinale e un sano aumento ponderale dell'infante, suggerendo che il sostegno dello sviluppo del microbiota intestinale possa favorire un recupero della crescita nei neonati pre-termine; tuttavia, ciò deve ancora essere dimostrato in modo definitivo.<sup>6</sup>

## Punti salienti del capitolo

1. La modalità di sviluppo del microbiota intestinale nei primi mesi di vita può avere un impatto significativo sulla salute e sul benessere dell'infante. La disbiosi nell'infanzia è stata associata a una serie di disturbi a breve termine, tra cui infezioni GI, coliche, stipsi e disturbi digestivi comuni.
2. Le evidenze suggeriscono che prima della nascita possa avere luogo una minima esposizione batterica attraverso il liquido amniotico e la placenta, ma la maggior parte del processo di colonizzazione avviene durante e dopo il parto, attraverso il contatto con la madre e l'ambiente.
3. L'allattamento al seno gioca un ruolo importante nello sviluppo del microbiota intestinale.
4. Il *Bifidobacterium* è una specie che riveste un ruolo chiave nei neonati allattati al seno. Nella maggior parte dei casi, le deviazioni da un microbiota intestinale normale e stabile nei neonati comporta un calo dei livelli di *Bifidobacterium*.
5. L'introduzione di cibi solidi a circa 4-6 mesi di vita è la seconda importante tappa dello sviluppo del microbiota intestinale e determina un aumento numerico e una maggiore diversificazione delle varie specie microbiche.
6. Diversi elementi influenzano lo sviluppo del microbiota intestinale di un neonato: fattori prenatali, quali l'indice di massa corporea della madre e la durata della gestazione; fattori relativi alla nascita, quali il tipo di parto, e post-natali, quali il tipo di allattamento, l'uso di antibiotici e l'ambiente familiare del neonato.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:428-438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr*. 2015;166:515-517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012;142:1921-1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garsseen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435-454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8-11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica*. 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

# Capitolo 4

Nutrizione e salute  
dell'intestino nelle  
prime fasi della vita

Come illustrato nel **Capitolo 3**, il primo anno di vita del bambino è un periodo essenziale per la determinazione del sistema immunitario e la formazione del microbiota intestinale per il resto della vita. Il tipo di alimentazione e altri fattori cui è esposto il neonato, ad esempio malattie o antibiotici, possono avere un'influenza diretta sulla composizione del microbiota intestinale e sull'integrità dell'epitelio intestinale.<sup>1</sup>

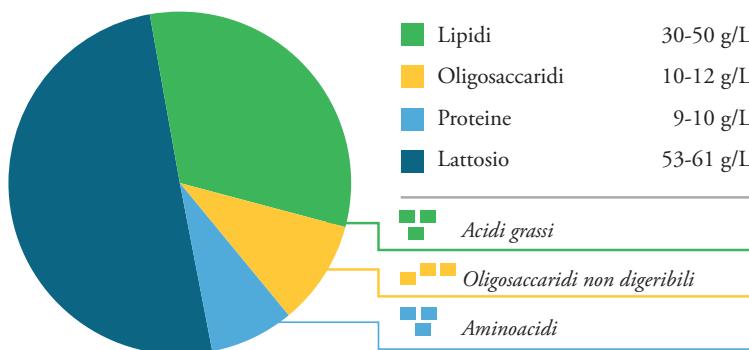
## La composizione del latte materno

Il latte materno fornisce un'alimentazione ottimale per una crescita e uno sviluppo sani del neonato, considerando la vasta gamma di composti nutritivi e protettivi in esso contenuti, particolarmente adatti alle necessità dell'infante.<sup>13</sup> L'allattamento al seno è uno dei fattori che sono stati fortemente associati a una minore incidenza di malattie infettive e allergie nell'infanzia e nella preadolescenza, grazie al suo contributo allo sviluppo di un intestino sano e del microbiota residente e alla maturazione del sistema immunitario.<sup>48</sup> Inoltre, è collegato anche a uno sviluppo ottimale del cervello e degli occhi.<sup>6-8</sup>

Più a lungo termine, l'allattamento al seno ha anche importanti implicazioni sulla sanità pubblica. Il latte materno ha un effetto benefico sull'assorbimento di nutrienti e sul metabolismo e ha dimostrato di essere associato a un rischio inferiore di disturbi metabolici quali obesità, ipertensione e ipercolesterolemia in età adulta.<sup>6-8</sup>

La composizione del latte materno umano presenta alterazioni dinamiche durante il periodo di allattamento che corrispondono alle esigenze nutrizionali del neonato nei differenti stadi<sup>9</sup> e varia con la dieta materna, sottolineando l'importanza di una buona alimentazione per la madre.<sup>3</sup> I componenti principali del latte materno sono carboidrati (soprattutto lattosio e OS) e acidi grassi, i quali riflettono il ruolo

nutrizionale primario del latte materno (**Figura 9**). Altri componenti sono gli oligosaccaridi del latte materno (HMOS), i microbi, i nucleotidi, le immunoglobuline, le cellule immunitarie, le citochine, il lisozima, la lattoferrina e altri fattori immunomodulanti.<sup>1,3</sup>



**Figura 9.** La composizione del latte materno.

Adattato da Newburg DS, Neubauer SH. In: Jensen RG (ed): *Human milk composition*, Academic Press 1995;273-349.

La lattoferrina è una glicoproteina che lega il ferro presente nel latte e all'interno dell'intestino, limitando la propria disponibilità agli agenti patogeni, e può anche impedire a questi di legarsi alla barriera intestinale.<sup>10</sup> Le citochine, gli anticorpi e il lisozima sono tutti componenti del sistema immunitario maturo. Come la lattoferrina, gli anticorpi presenti nel latte materno impediscono agli agenti patogeni di legarsi alla barriera intestinale, mentre il lisozima può attaccare direttamente le pareti di cellule batteriche e le citochine possono ridurre lo stato infiammatorio dell'intestino (**Tabella 1**). Poiché il sistema immunitario adattivo richiede tempo per svilupparsi, i neonati inizialmente fanno affidamento sul sistema immunitario innato dell'intestino, al quale contribuiscono parzialmente questi composti bioattivi del latte materno.<sup>10</sup>

**Tabella 1. Composti con proprietà immunologiche presenti nel latte materno<sup>11</sup>**

Composti antimicrobici		
Immunoglobuline: sIgA, sIgG, sIgM	Aptocorrina	Citochine e leucociti materni
Lattoferrina, lattoferricina Banda H	Mucine	sCD14
Lisozima	Lattaderina	Complemento e recettori per il complemento
Lattoperossidasi	Componente secretorio libero	β-Defensina-1
Anticorpi che idrolizzano i nucleotidi	OS e prebiotici	Recettori di tipo Toll
K-caseina e α-lattoalbumina	Acidi grassi	Fattore bifido
Composti di tolleranza/priming		
Citochine: IL-10 e TGF-β	Anticorpi anti-idiotipici	
Composti di sviluppo immunitario		
Macrofagi	Fattori di crescita	Nucleotidi
Neutrofili	Ormoni	Molecole di adesione
Linfociti	Peptidi del latte	
Citochine	Acidi grassi polinsaturi a catena lunga	
Composti anti-infiammatori		
Citochine: IL-10 e TGF-β	Molecole di adesione	Lattoferrina
Antagonista del recettore IL-10	Acidi grassi polinsaturi a catena lunga	sCD14
Recettori di TGF-α e IL-6	Ormoni e fattori di crescita	Osteoprotegerina

IL, interleuchina; OS, oligosaccaridi; sCD14 (soluble cluster of differentiation 14 [gruppo solubile di differenziazione 14]); sIg (serum immunoglobulin [immunoglobulina sierica]); TGF (tumor growth factor [fattore di crescita tumorale])

Il latte umano contiene anche cellule del sistema immunitario quali i macrofagi.<sup>10</sup> Insieme agli altri componenti del sistema immunitario, la quantità di queste cellule è particolarmente abbondante nel latte prodotto appena prima e dopo il parto, noto come colostro.<sup>10</sup> Oltre a fornire al neonato importanti batteri commensali e protezione dagli agenti patogeni, determinati componenti del latte materno possono stimolare direttamente lo sviluppo del sistema immunitario del neonato.<sup>1</sup>

## Oligosaccaridi del latte materno

Sono state condotte ampie ricerche sull'azione positiva degli HMOS per la salute del neonato.<sup>2</sup> Gli HMOS contenuti nel latte materno sono un esempio di prebiotici naturalmente presenti: ingredienti non digeribili degli alimenti che promuovono attivamente il proliferare dei microrganismi benefici nell'intestino. Gli HMOS sono un gruppo di oltre 1.000 molecole di carboidrati strutturalmente differenziate che promuovono la crescita di batteri specifici, in particolare *Bifidobacteria*.<sup>5</sup> Come citato nel **Capitolo 2**, questi batteri possono utilizzare gli HMOS come fonte di energia e la fermentazione degli HMOS all'interno del colon da parte dei batteri commensali genera sottoprodoti utili per l'ospite, fra cui gli acidi grassi a catena corta (AGcc).<sup>12-15</sup> Questo effetto prebiotico è considerato estremamente benefico per i neonati, poiché favorisce la formazione di un microbiota intestinale sano per la stimolazione dei sistemi immunitario e metabolico in fase di sviluppo.<sup>16</sup> Inoltre, gli HMOS si legano agli agenti patogeni, impedendone l'adesione alla superficie mucosale.<sup>1,4,12</sup>

I modelli degli HMOS mostrano differenze individuali tra le madri, in quanto collegati a enzimi specifici codificati da un numero ridotto di geni noti.<sup>17</sup> Esistono quattro gruppi di HMOS noti, relativi alla base genetica dei sistemi di gruppi sanguigni Lewis.<sup>17</sup> I modelli degli HMOS variano anche durante l'allattamento nella stessa madre.<sup>17,18</sup> Pertanto, il livello di protezione associato agli HMOS contro gli

agenti patogeni è influenzato da una complessa interazione tra fattori quali il genotipo materno, il genotipo del neonato e l'esposizione di quest'ultimo a una determinata serie di agenti patogeni.<sup>19</sup>

Il latte materno umano contiene 20-23 g/l (colostro) e 12-13 g/l (latte maturo) di HMOS liberi.<sup>20</sup> una concentrazione da 10 a 100 volte superiore a quella degli OS presenti nel latte vaccino. Inoltre, la diversità strutturale all'interno della frazione di OS presente nel latte umano supera quella del latte vaccino. Con un numero maggiore di strutture centrali e siti di legame per ogni nucleo, gli HMOS sono presenti in varie forme isomeriche. Queste possibilità combinatorie possono, in teoria, produrre 1.000 HMOS diversi.<sup>19</sup>

### Benefici degli acidi grassi a catena corta

Gli AGcc offrono vari benefici chiave al neonato ospite:

- sono utili come fonte di energia assorbibile<sup>13-15</sup>
- Abbassano il pH dell'intestino, favorendo così la crescita di vari batteri commensali che preferiscono condizioni acide e inibendo la colonizzazione e la crescita di determinati agenti patogeni<sup>13</sup>
- Riducono attivamente le infiammazioni dell'intestino<sup>21</sup>
- Interagiscono direttamente con le cellule immunitarie, aiutando a regolarne l'attività<sup>4</sup>
- Stimolano la motilità intestinale,<sup>21</sup> aiutando a prevenire stipsi e disturbi
- Stimolano la crescita e la differenziazione delle cellule epiteliali intestinali<sup>21</sup>
- Aiutano l'organismo ad assorbire elementi nutritivi quali calcio e ferro<sup>21</sup>

## Microbi presenti nel latte materno

In totale sono state isolate oltre 200 specie batteriche diverse dal latte umano, anche se il numero di specie coltivabili presente in un singolo individuo è molto inferiore, tra 2 e 18 specie diverse.<sup>2</sup> Il microbiota del latte materno sembra contenere una popolazione “centrale” di microbi comuni a tutte le donne, completata da una popolazione variabile che differisce fra una e l’altra; i generi comuni comprendono *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Lactococcus*.<sup>2</sup> Come già osservato per il microbiota intestinale maturo, la comunità microbica del latte di una singola madre si è rivelata relativamente stabile nel tempo.<sup>2</sup> La composizione specifica del microbiota del latte materno può essere influenzata da una serie di fattori ambientali, socioeconomici, culturali, genetici, alimentari e associati ad antibiotici.<sup>2</sup> La composizione specifica del microbiota del latte materno di un individuo può essere influenzata da una serie di fattori ambientali, socioeconomici, culturali, genetici, alimentari e associati ad antibiotici.<sup>2</sup>

Non è ancora chiaro come questi batteri arrivino a risiedere nel latte materno. Tradizionalmente, si riteneva fosse la semplice contaminazione tra la cute della madre e la cavità orale del neonato durante l’allattamento a determinare il trasferimento dei batteri attraverso il capezzolo nel latte tramite un flusso inverso.<sup>2,16</sup> Tuttavia, gli studi di confronto tra vari ceppi batterici presenti sulla cute e sulla cavità orale del neonato e quelli del latte materno indicano il coinvolgimento di altri meccanismi nella colonizzazione del latte materno.<sup>2</sup> Appare evidente che almeno alcuni batteri dell’intestino materno migrino fino alla ghiandola mammaria attraverso percorsi sistemici (**Figura 10**), sebbene gli esatti meccanismi di selezione e migrazione debbano essere ancora chiariti del tutto.<sup>2</sup>

Si ipotizza che le mutazioni fisiologiche e ormonali che hanno luogo durante e dopo la gravidanza possano influenzare la permeabilità del

tratto gastrointestinale, consentendo l'acquisizione di determinati batteri da parte di varie cellule immunitarie, per essere poi trasportati fino alla ghiandola mammaria tramite la migrazione di massa delle cellule immunitarie, durante e dopo la gravidanza, attraverso il sistema linfatico o il sangue.<sup>2</sup>



**Figura 10. Meccanismi potenziali di colonizzazione del latte materno.<sup>2</sup>**

Ciò che risulta chiaro è il fatto che il latte materno è una fonte importante di batteri benefici che aiutano a colonizzare il tratto gastrointestinale del neonato e che contribuiscono alla composizione di un microbiota intestinale sano.<sup>2</sup>

## Intervento dietetico con prebiotici, probiotici e sinbiotici

Quando il processo di colonizzazione del tratto gastrointestinale viene ritardato o turbato dai vari fattori illustrati nel **Capitolo 3**, quali la nascita pre-termine, il parto cesareo, condizioni di cura asettiche post-natali, l'assunzione di antibiotici o la necessità di un'alimentazione con latte artificiale quando l'allattamento al seno non è possibile, vi è sempre un crescente sostegno scientifico e medico a favore di interventi nutrizionali che aiutino a modulare la composizione del microbiota.<sup>22,25</sup>

La composizione del microbiota intestinale dipende in gran parte dalla dieta e può essere influenzata da vari concetti alimentari specifici, compresa la somministrazione di prebiotici, probiotici e sinbiotici.<sup>5</sup>

## 1. I prebiotici

I prebiotici sono carboidrati dietetici non digeribili, principalmente OS, che giungono intatti nel colon e stimolano selettivamente la crescita e l'attività dei batteri commensali benefici presenti nel colon.<sup>1</sup> L'ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics [Associazione scientifica internazionale dei probiotici e dei prebiotici]) definisce i prebiotici come ingredienti selettivamente fermentati che determinano modifiche specifiche di composizione e/o attività del microbiota intestinale, apportando pertanto benefici alla salute dell'ospite. In ragione della loro complessità e varietà, gli OS prebiotici utilizzati come ingredienti dietetici nel latte artificiale per neonati non sono identici agli HMOS e la ricerca continua ad esplorare tipi di OS che possano essere utilizzati come prebiotici efficaci nell'alimentazione dei neonati.<sup>4</sup>

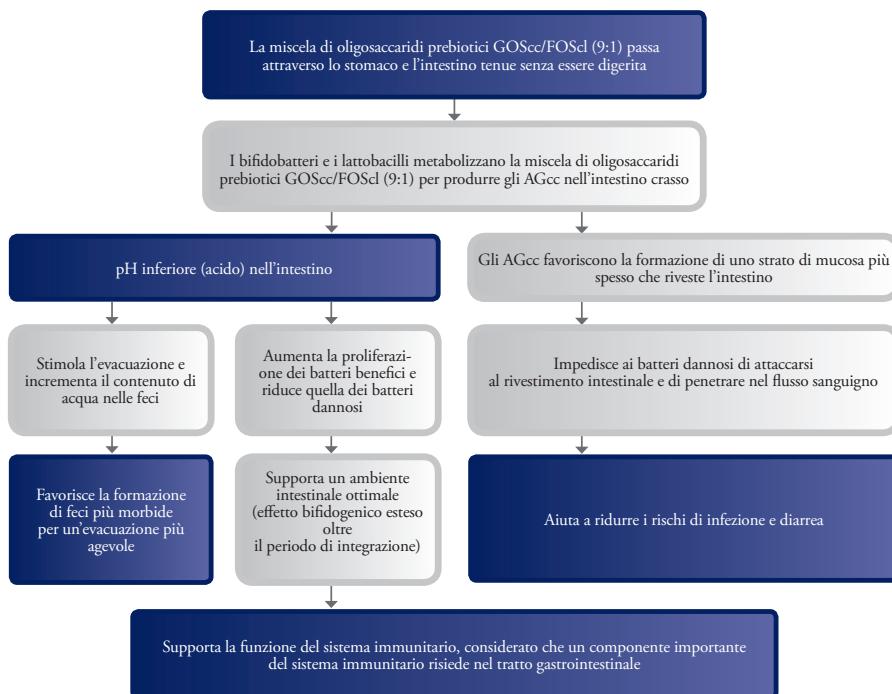
A tutt'oggi, la maggior parte dei dati sugli effetti dei prebiotici è stata ottenuta utilizzando ingredienti o integratori alimentari, quali fruttani di tipo inulinico o galatto-oligosaccaridi (GOS).<sup>26</sup> Attualmente, la direttiva 2006/141/CE riguardante alimenti per lattanti e di proseguimento consente, nello specifico, l'aggiunta di GOS-FOS in un rapporto 9:1 e in una concentrazione di 0,8 g/100 ml di prodotto preparato.<sup>27</sup> La direttiva afferma, inoltre, che è possibile considerare altre combinazioni di GOS-FOS, se tali variazioni soddisfano i requisiti nutrizionali di neonati sani, come stabilito dai dati scientifici generalmente accettati. L'effetto dipende dalla struttura specifica e dalla quantità di composti prebiotici presenti in un gruppo bersaglio specifico. I risultati della ricerca su un singolo tipo di composto prebiotico o su miscele degli stessi non possono essere semplicemente trasferiti ad altri composti prebiotici.<sup>28</sup>

Vari studi hanno indicato che, quando l'allattamento al seno non è possibile, l'aggiunta di specifiche miscele di OS al latte artificiale per neonati modula il microbiota intestinale dei neonati.<sup>3</sup> Gli effetti includono una stimolazione della proliferazione microbica benefica, una riduzione dei livelli di batteri potenzialmente patogeni, la creazione di un ambiente gastrointestinale con un pH inferiore e un profilo di AGcc in cui l'acetato (>80%) rappresenta l'AGcc principale, seguito dal propionato.<sup>16</sup>

L'integrazione prebiotica del latte artificiale con GOS a catena corta (GOScc) e FOS a catena lunga (FOScl) ha evidenziato un aumento dei livelli dei *Bifidobatteri* fecali in maniera dipendente dalla dose nei neonati alimentati con latte artificiale, producendo una diversificazione simile a quella presente nei neonati allattati al seno, oltre a produrre una composizione confrontabile di AGcc fecali derivati dall'attività metabolica dei *Bifidobatteri*.<sup>13,29-31</sup> Al contrario, il latte artificiale standard produce una composizione di *Bifidobatteri* fecali più simile alla tipica distribuzione presente nell'adulto.<sup>29,30</sup> L'integrazione prebiotica dimostra, inoltre, di influire positivamente sull'attività metabolica della flora intestinale complessiva.<sup>30</sup>

I prebiotici aumentano, inoltre, la massa batterica e la capacità osmotica di legame dell'acqua nel lume intestinale. Queste azioni aumentano il peso e le frequenze della massa fecale, ammorbidendola, e contribuiscono indirettamente sia a una riduzione dei tempi di transito sia a un minor rischio di stipsi.<sup>13</sup>

### Il ruolo della miscela di oligosaccaridi prebiotici

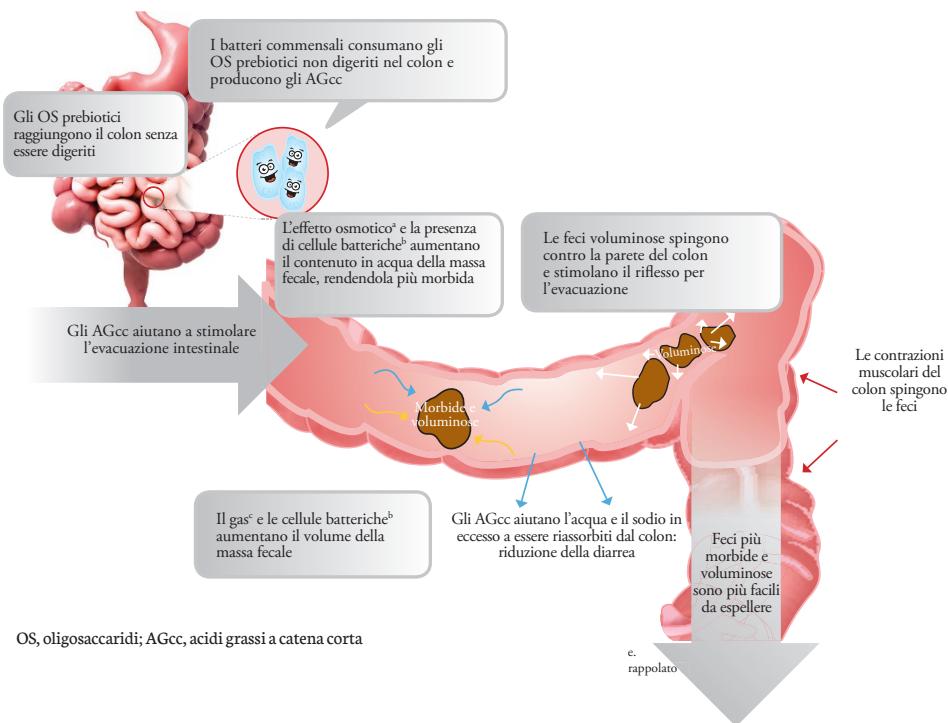


FOScl, frutto-oligosaccaridi a catena lunga; GOScc, galatto-oligosaccaridi a catena corta; AGcc, acidi grassi a catena corta

**Figura 11.** È stato clinicamente dimostrato che l'integrazione di una miscela di OS prebiotici di GOS a catena corta/FOS a catena lunga (9:1) mantiene un ambiente gastrointestinale favorevole e sostiene la funzione dell'apparato digerente e del sistema immunitario.<sup>31,32,33,34</sup>

Per quanto riguarda gli effettivi benefici in termini di benessere per i neonati, alcuni prebiotici specifici hanno dimostrato di avere effetti immunomodulatori in alcuni studi su neonati con disturbi quali dermatite atopica, infezioni e infiammazioni.<sup>3,20</sup> Alcuni studi riferiscono anche che la somministrazione di OS prebiotici nel latte artificiale può ridurre gli episodi di pianto nei neonati con coliche.<sup>36</sup>

Il rapporto fra un microbiota intestinale sano e il corretto sviluppo del sistema immunitario è una spiegazione probabile dei benefici di tipo



**Figura 12. Gli oligosaccaridi prebiotici favoriscono la consistenza e il transito della massa fecale.**

a Effetto osmotico provocato dalla degradazione degli oligosaccaridi in molecole più piccole.

b Il contenuto in acqua dei batteri è elevato. I batteri fanno aumentare il volume della biomassa fecale.

c Il gas prodotto dalla fermentazione favorisce l'aumento di volume della massa fecale rimanendo intrappolato al suo interno e spingendo le feci con un'azione simile a una pompa propulsiva.

immunitario osservati con i prebiotici.<sup>37</sup> Anche l'abilità degli OS di interagire con il sistema immunitario e di modularlo direttamente può avere un ruolo in questo processo.<sup>1</sup>

Il documento di posizione sui prebiotici<sup>38</sup> del Comitato sulla Nutrizione dell'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Associazione europea di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica]) ha concluso che le evidenze disponibili suggeriscono che un'integrazione di GOScc/FOScl (9:1)

produce conteggi più elevati di colonie fecali di *Bifidobacteria* e una migliore consistenza e frequenza delle feci, ma la rilevanza clinica di tali scoperte non è nota. È sempre più accettato che evitare la disbiosi e allineare il microbiota intestinale (e le caratteristiche associate della massa fecale) il più possibile a quello di un neonato sano allattato al seno sia un obiettivo clinico essenziale. La rilevanza clinica di un microbiota intestinale sano si sta facendo più chiara. Ad esempio, studi clinici recenti hanno dimostrato che la somministrazione di GOScc/FOScl nei neonati può essere efficace nel ridurre il rischio di contrarre infezioni e sviluppare determinate condizioni allergiche, quali la dermatite atopica.<sup>38,39</sup>

## 2. I probiotici

I probiotici si definiscono come microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, colonizzano l'intestino ed esercitano effetti biologici benefici sull'ospite.<sup>13,40</sup> Negli ultimi decenni, sono stati compiuti importanti passi avanti nella caratterizzazione dei probiotici specifici e nella comprensione della loro modalità di azione e dei loro effetti sulla salute.<sup>13</sup> Negli ultimi 5 anni, l'uso di probiotici in ambito pediatrico è triplicato.<sup>3</sup>

I probiotici vengono aggiunti a svariati alimenti, principalmente latticini e latte artificiale e sono disponibili anche come integratori alimentari in capsule o in compresse.<sup>14</sup> Attualmente, i probiotici utilizzati più comunemente negli integratori e negli alimenti comprendono specie dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.<sup>3,13</sup>

I microrganismi probiotici possono influenzare il microbiota colonizzando l'intestino, nonché prevenendo l'eccessiva proliferazione dei batteri patogeni. Questo risultato può essere ottenuto in vari modi, quali:<sup>13,14</sup>

- Concorrenza per gli elementi nutritivi
- Inibizione competitiva dell'adesione dei batteri patogeni alle cellule epiteliali
- Riduzione del pH intestinale per scoraggiare la proliferazione di determinati batteri patogeni
- Conversione degli zuccheri in sottoprodoti di fermentazione con proprietà inibitorie
- Secrezione di composti antimicrobici
- Stimolazione della produzione da parte dell'ospite di composti antimicrobici.

I probiotici possono anche ridurre l'infiammazione dell'intestino, stimolare il sistema immunitario, produrre substrati quali le vitamine per la crescita dell'ospite e influenzare la funzione di barriera intestinale.<sup>13</sup>

L'effetto benefico dei probiotici dipende molto dal ceppo, dalla dose e dalla condizione d'uso. I probiotici attualmente non sono consigliati per l'uso abituale nella nutrizione dei neonati per la mancanza di precise evidenze. Tuttavia, attualmente disponiamo di prove considerevoli a supporto dell'uso di integratori probiotici per la prevenzione dell'ECN nei neonati<sup>41</sup> e l'uso di ceppi probiotici specifici nei neonati e nei bambini con diarrea associata a infezione o ad antibiotici.<sup>3</sup> Altri vantaggi ipotizzati della somministrazione di probiotici, quali benefici per il sistema immunitario e per le allergie, devono essere ancora confermati completamente, ma le evidenze preliminari si sono dimostrate maggiormente promettenti per la prevenzione primaria delle malattie rispetto al trattamento di quelle già in atto.<sup>3</sup>

### 3. I sinbiotici

L'approccio sinbiotico comporta l'impiego concomitante di prebiotici e probiotici.<sup>16</sup> È stato suggerito che questo metodo possa aiutare ad assicurare la viabilità dei batteri probiotici e a favorirne la colonizzazione e la proliferazione.<sup>1</sup> Svariati studi hanno dimostrato un'azione positiva dei sinbiotici nella prevenzione e/o nel trattamento di infezioni e malattie febbrili, di condizioni allergiche, quali dermatite atopica e asma, diarrea e carenza di ferro nei neonati e nei bambini che incominciano a muovere i primi passi.<sup>1,42</sup>

### 4. Postbiotici (fermenti attivi)

I postbiotici (fermenti attivi o fermentati) sono composti (quali i prodotti della fermentazione) prodotti da o contenenti, microrganismi benefici, ma non presentano batteri vivi.<sup>1,16</sup> L'approccio postbiotico sta inoltre guadagnando interesse come metodo per modificare in senso benefico la composizione del microbiota intestinale nei neonati,<sup>16</sup> considerato che questi composti sono ritenuti dotati di proprietà di immunomodulazione.<sup>1</sup>

Come già illustrato in precedenza, vi sono incoerenze sui vantaggi clinici dell'integrazione prebiotica, probiotica e sinbiotica. Ciò può essere parzialmente spiegato dal fatto che gli studi hanno utilizzato composizioni variabili di questi componenti, a diverse dosi e in diversi stati patologici, rendendo difficile trarre conclusioni valide.<sup>14</sup> Inoltre, la risposta individuale può differire, considerato che ogni individuo presenta un microbiota unico nel suo genere, influenzato da una miriade di fattori genetici e ambientali. L'opera dei ricercatori continua a determinare quali probiotici e prebiotici e quali combinazioni di questi ultimi siano più utili per mantenere in salute madri e figli e per prevenire e curare varie patologie di bambini e adulti.

**Postbiotici**

- Prodotti di fermentazione microbica (senza batteri vivi)
- Attività enzimatiche
- Possono avere proprietà immunomodulatorie

**Probiotici**

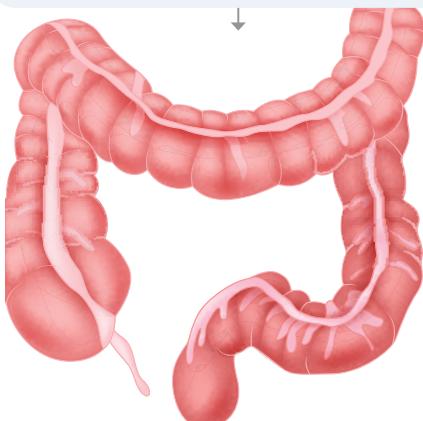
- Prevengono l'eccessiva proliferazione di batteri patogeni
  - Competono per gli elementi nutritivi e i prebiotici
  - Inibiscono in modo competitivo l'adesione degli agenti patogeni all'epitelio
  - Abbassano il pH per scoraggiare la proliferazione di agenti patogeni
  - Producono composti antimicobici
  - Stimolano la produzione di composti antimicobici da parte dell'ospite
- Possono aiutare a ridurre l'infiammazione, stimolare il sistema immunitario e produrre elementi nutritivi utilizzabili dall'ospite

**I prebiotici**

- Stimolano la crescita dei microrganismi benefici e inibiscono la proliferazione di potenziali agenti patogeni
- Inducono un profilo di AGcc e un profilo di pH intestinali simili a quelli dei neonati allattati al seno
- Possono avere effetti immunomodulatori in condizioni quali eczema, infezioni, infiammazioni e disturbi intestinali

**Sinbiotici**

- Questo approccio prevede una combinazione di prebiotici e probiotici
- La somministrazione concomitante di prebiotici può favorire la viabilità dei probiotici
- Può svolgere un'azione positiva nella prevenzione/nel trattamento delle infezioni, delle condizioni allergiche e della diarrea



AGcc, acidi grassi a catena corta

**Figura 13. Meccanismi d'azione proposti per prebiotici, probiotici, sinbiotici e postbiotici nel neonato.**<sup>1,3,4,13,14,16,37,42,43</sup>

In conclusione, l'ESPGHAN ha confermato che l'integrazione probiotica e prebiotica nei neonati modula positivamente il microbiota intestinale e si dimostra sicura.<sup>38</sup> Inoltre, ha auspicato la conduzione di ulteriori studi per sostenere l'impiego abituale di latte artificiale per neonati di tipo probiotico e/o prebiotico. Tuttavia, l'Organizzazione mondiale dell'allergia (WAO) ha asserito che vi è un probabile beneficio netto nell'impiego di probiotici nell'infanzia, in particolare per quanto riguarda la prevenzione dell'eczema, suggerendo inoltre l'impiego di probiotici nelle donne in gravidanza a rischio elevato di dare alla luce un figlio allergico o che allattano neonati ad alto rischio di allergia.<sup>44</sup>

## Punti salienti del capitolo

1. Il latte materno contiene un'ampia varietà di composti diversi, quali carboidrati (ad es. lattosio, oligosaccaridi prebiotici [HMOS]), acidi grassi (fra cui acidi grassi polinsaturi a catena lunga), nucleotidi, proteine (ad es. anticorpi, citochine, lattoferrina), microbi, macrofagi e cellule staminali.
2. Il latte materno contiene circa 200 HMOS diversi caratterizzati; tuttavia, sono state stimate oltre 1.000 strutture in base ai metodi analitici più recenti. Tali HMOS possono favorire la crescita e la proliferazione dei batteri commensali nell'intestino del neonato, in particolare i Bifidobatteri, aiutando nel contempo a prevenire la crescita e la proliferazione dei batteri patogeni.
3. Il latte materno contiene anche batteri di vari generi, quali *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, che sembrano ricoprire un ruolo importante nella colonizzazione dell'intestino del neonato.
4. Si ritiene che i microrganismi raggiungano il latte materno attraverso il contatto con il microbiota del cavo orale del neonato, durante la suzione del latte, e dall'intestino materno per via sistemica.
5. I prebiotici sono composti alimentari non digeribili, principalmente OS, in grado di stimolare la crescita e la proliferazione di batteri benefici nell'intestino.
6. I probiotici sono organismi vivi che, com'è ormai noto, sono presenti in un tratto gastrointestinale sano e, se somministrati in quantità adeguate, sono in grado di colonizzare l'intestino ed esercitare effetti biologici benefici. I probiotici comprendono il tipo di batteri benefici che, com'è noto, sono presenti in un intestino sano, soprattutto *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

7. I sinbiotici sono una combinazione di probiotici e prebiotici.
8. Aggiungendo batteri benefici e/o promuovendone la crescita, i prebiotici, i probiotici e i sinbiotici possono aiutare a modulare il microbiota intestinale dei neonati.
9. Alcune evidenze suggeriscono che prebiotici, probiotici e sinbiotici possano aiutare a migliorare la salute dell'intestino, a ridurre i disturbi digestivi e a prevenire l'insorgere di infezioni e allergie.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b\\_332\\_Prebiotics-Probiotics\\_ISLI\\_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14: 795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 201;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol*. 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

# Capitolo 5

Panoramica e  
orientamento futuro

## Sintesi

Come illustrato in questo libro, lo sviluppo sano del tratto gastrointestinale e di una funzionalità intestinale ottimale è estremamente importante per la salute del neonato, per la sua crescita e il suo sviluppo complessivi e appare un fattore essenziale di buona salute a lungo termine. Sempre più evidenze indicano che una composizione e una funzione ottimali del microbiota intestinale sono aspetti particolarmente importanti della salute del tratto gastrointestinale, considerati i ruoli dallo stesso ricoperti nella digestione degli elementi nutritivi, nella difesa dagli agenti patogeni, nello sviluppo del sistema immunitario, nell'omeostasi, nella salute psicologica e nel benessere generale.

La nostra comprensione in rapido aumento del ruolo del microbiota intestinale nella salute e negli stati patologici offre un obiettivo terapeutico razionale sia per i bambini sia per gli adulti. È stato dimostrato che la deliberata modulazione della composizione del microbiota intestinale con l'impiego di prebiotici, probiotici e sinbiotici stimola una composizione più sana del microbiota, mentre un numero in costante aumento di studi mostra un'associazione fra una modulazione positiva del microbiota intestinale e la prevenzione e il trattamento di diversi disturbi, quali allergie, infezioni e disordini funzionali del tratto gastrointestinale.<sup>1,2</sup>

## Futuro orientamento della ricerca

L'ulteriore ricerca migliorerà la nostra comprensione specifica degli elementi che costituiscono un microbiota intestinale sano, stabile e diversificato, di quali specifiche mutazioni sono indotte da fattori ambientali e di come tali mutazioni influiscano sulla funzionalità del microbiota e sul rapporto ospite-microbo, con un impatto sullo stato di salute e sulle malattie. Sono necessari studi longitudinali a lungo termine su larga scala per gettare ulteriore luce su questi importanti aspetti.<sup>3</sup>

Nel corso degli studi clinici si affrontano varie problematiche, tra cui la variabilità in base agli individui e ai Paesi della composizione del microbiota intestinale e il fatto che il campionamento fecale, pur essendo un metodo relativamente semplice per analizzare la composizione del microbiota, potrebbe non riflettere correttamente le alterazioni che si verificano all'interno del tratto gastrointestinale.<sup>4</sup> La ricerca futura si concentrerà su diversi metodi che consentono il campionamento dall'intestino oppure il collegamento della composizione fecale all'effettiva composizione intestinale.<sup>5</sup>

Vi è una serie di domande che non ha ancora ricevuto risposta e che richiede ulteriori ricerche:

1. Le fonti di microbi intestinali essenziali e l'importanza delle finestre temporali dell'opportunità di colonizzazione.
2. I marcatori biologici (biomarcatori): come nella maggior parte delle branche della medicina, è stata intrapresa una ricerca sui biomarcatori nell'area della colonizzazione microbica e delle malattie.<sup>3</sup> I biomarcatori consentono ai ricercatori di monitorare gli stati fisiologici e di selezionare pazienti o individui specifici per determinati interventi o approcci preventivi, in base alla presenza o all'assenza di questi marcatori. Con ulteriori ricerche sulle composizioni delle comunità microbiche, sulle "firme" dei singoli microbi e sulle specifiche interazioni microbo-microbo potrebbe essere possibile utilizzare gli stessi come biomarcatori. Anche i metaboliti dell'attività microbica possono dimostrarsi utili. Inoltre, il profilo genetico degli organismi può fornire importanti informazioni su quali potrebbero essere utilizzati, in futuro, come marcatori.<sup>3</sup>

3. Occorre ulteriore ricerca sulla disbiosi e sui meccanismi di suscettibilità alle malattie; è l'acquisizione di microbi sfavorevoli a causare malattie o è una perdita dei microbi commensali favorevoli a facilitare la colonizzazione da parte dei microbi sfavorevoli? Quando si verifica una disbiosi a seguito di malattie, uso di antibiotici o altri eventi, è possibile ripristinare un microbiota sano?
4. Un'elevata diversità microbica è stata associata alla protezione dalle malattie in età adulta, ma la sua rilevanza nei primi anni di vita è altamente controversa, dato che la differenziazione microbica nei neonati allattati al seno è bassa. Studi futuri dovrebbero analizzare il modo in cui la differenziazione microbica si evolve nel tempo e il momento preciso in cui una scarsa differenziazione rappresenta un pericolo per la salute.
5. Le nuove scoperte puntano al microbioma intestinale come fattore causale del kwashiorkor (carenza di proteine nei giovani).<sup>6</sup> Tuttavia, i ricercatori devono anche indagare sul ruolo del microbiota intestinale in tutti gli altri stati di malnutrizione e sull'influenza di quest'ultimo su specifiche carenze nutrizionali.
6. Attualmente, è possibile effettuare solo associazioni tra specifiche firme microbiche e determinati stati di salute, quali obesità, allergie, disturbi dell'umore ecc. I rapporti causa-effetto andrebbero ulteriormente confermati.
7. Occorre condurre ulteriori ricerche per comprendere meglio il ruolo del microbiota intestinale durante la gravidanza e sull'esito della stessa. Saranno necessari ulteriori studi anche per determinare gli esatti meccanismi mediante i quali i microbi

colonizzano l'intestino da fonti diverse.<sup>7</sup> Ad esempio, i ricercatori stanno ancora cercando di stabilire il processo secondo il quale i microbi del microbiota intestinale di una madre penetrano nel latte di quest'ultima.<sup>8</sup> Tali studi aiuteranno, inoltre, a rivelare il modo in cui i microbi comunicano con il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale,<sup>9</sup> ambito in cui il ruolo dei metaboliti microbici sembra offrire una linea di indagine particolarmente promettente.<sup>10</sup>

8. Un altro aspetto largamente inesplorato della ricerca sul microbiota intestinale comporta la valutazione di altri componenti, quali funghi e virus.<sup>11</sup> Le ricerche recenti hanno dimostrato che anche determinati virus eucarioti dell'intestino possono avere un ruolo nella promozione di uno stato ottimale di salute e nella lotta contro le infezioni.<sup>12</sup> Infine, i ricercatori continuano a indagare il potenziale di modulazione del microbiota intestinale con prebiotici, probiotici e sinbiotici. Prosegue la ricerca di nuovi candidati probiotici e miscele da aggiungere alla dieta dei neonati per promuoverne la salute sia a breve sia a lungo termine.
9. L'ESPGHAN suggerisce l'esigenza di ulteriori studi per definire le dosi ottimali e la durata dell'assunzione di latte artificiale integrato con prebiotici e probiotici, oltre all'esigenza di preservarne la sicurezza a lungo termine.<sup>13</sup>

I progressi della medicina miglioreranno la nostra comprensione della salute intestinale nei primi mesi di vita, con l'obiettivo di promuovere quest'ultima e il benessere complessivo durante gli anni critici dello sviluppo e anche in seguito.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garsseen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54-62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538-548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. Anenteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94-98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-225.

**IL BENESSERE GASTROINTESTINALE NELL'INFANZIA** è una serie formativa che evidenzia gli aspetti della salute intestinale durante i primi 1.000 giorni di vita, un periodo critico dello sviluppo umano che getta le basi della salute e del benessere durante l'intero corso della vita.

**SIGNIFICATO DEL MICROBIOTA INTESTINALE E DELLA NUTRIZIONE PER LO SVILUPPO E LA SALUTE FUTURA** è il primo libro della serie e offre una panoramica dello sviluppo iniziale del tratto gastrointestinale, del ruolo del microbiota intestinale e di come quest'ultimo influenzi la salute a breve e a lungo termine.

Le Sintesi delle conoscenze essenziali di Wiley sono guide scientifiche che forniscono approfondimenti essenziali su un'area specifica di specializzazione. Sono inoltre disponibili versioni elettroniche gratuite di questi libri sul sito [www.essentialknowledgebriefings.com](http://www.essentialknowledgebriefings.com)

Il contenuto di quest'opera intende unicamente ampliare la ricerca, la comprensione e il dibattito di carattere scientifico in generale e non deve essere ritenuto finalizzato a consigliare o promuovere un metodo, una diagnosi o un trattamento particolare da parte di medici per alcun paziente specifico, né su di esso deve essere fatto affidamento per tali finalità. L'editore, i redattori e gli autori non offrono alcuna garanzia in merito all'accuratezza o alla completezza del contenuto di quest'opera ed escludono esplicitamente ogni garanzia, ivi compresa, senza limitazioni, ogni garanzia implicita di idoneità a uno scopo specifico. In vista dalla ricerca tutt'ora in corso, le modifiche apportate alle apparecchiature, gli emendamenti apportati alle normative statali e il costante flusso di informazioni riguardante l'impiego di un medicinale, di un'apparecchiatura o di un dispositivo, il lettore è caldamente invitato a rileggere e valutare le informazioni fornite sulla confezione o sul foglio illustrativo o le istruzioni di ogni medicinale, apparecchiatura o dispositivo al fine di controllare l'eventuale presenza di modifiche nelle istruzioni o nelle indicazioni d'uso, nonché la presenza di avvertenze e precauzioni aggiuntive. I lettori devono consultarsi con uno specialista, ove necessario. Il fatto che un'organizzazione o un sito Web sia menzionato in quest'opera come citazione e/o potenziale fonte di ulteriori informazioni non significa che i redattori, gli autori o l'editore sostengano le eventuali informazioni o gli eventuali consigli forniti da tale organizzazione o sito Web. Inoltre, i lettori devono essere consapevoli che i siti Internet elencati in quest'opera possono essere modificati o non essere più presenti in rete nel lasso di tempo compreso tra il momento in cui l'opera è stata scritta e il momento in cui viene letta. Nessuna garanzia può essere creata o estesa da alcuna dichiarazione promozionale presente in quest'opera. Né l'editore né i redattori né gli autori sono responsabili di eventuali danni derivanti dalla presente opera.