

ilmedicopediatra 2020;29(3):38-43;
doi: 10.36179/2611-5212-2020-32

Intervista a:

Michele Miraglia Del Giudice

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Diego Peroni

Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

a cura di **Piercarlo Salari**

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

Corrispondenza:

Michele Miraglia Del Giudice
michele.miraglia@unicampania.it

Diego Peroni
diego.peroni@unipi.it

How to cite this article: Miraglia Del Giudice M, Peroni D. Ruolo dei probiotici in associazione alla vitamina D nella stimolazione delle difese immunitarie. *il Medico Pediatra* 2020;29(3):38-43. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2020-32>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Ruolo dei probiotici in associazione alla vitamina D nella stimolazione delle difese immunitarie

Sin dalle prime ore dopo il parto il tratto gastrointestinale, mantenutosi sterile per l'intera durata della gravidanza, viene colonizzato da una miriade di popolazioni batteriche, che costituiscono il microbiota intestinale (MI) che, a sua volta, sviluppa rapporti di intima interazione con l'organismo, contribuendo in maniera determinante, com'era già stato intuito in passato, allo stato di difesa e di benessere generale. Tale affermazione è supportata dalle numerose e variegata evidenze che nel corso degli anni hanno ampiamente documentato alterazioni del microbiota e del microbioma (ossia del patrimonio genetico dei microrganismi presenti in un distretto) intestinale in svariate condizioni. È bene inoltre precisare che la composizione del MI è influenzata dall'età dell'ospite ed è perciò caratterizzata da una propria intrinseca dinamica evolutiva, alla quale concorrono anche fattori dietetici, a partire dalla modalità di allattamento, ambientali (per esempio esposizione ad antibiotici o agenti patogeni) e comportamentali (Fig. 1).

In considerazione di questi aspetti di notevole rilevanza clinica non sorprende pertanto la vivacità che anima la ricerca scientifica sulla composizione e sulla definizione di nuovi ruoli del MI nel contesto non soltanto del suo normale percorso di formazione e consolidamento, ma anche di un possibile ruolo modulatore nei confronti di vari processi fisiologici, tra cui, solo per esplicitare qualche riferimento pratico, la regolazione dell'attività peristaltica e endocrina, il mantenimento dell'assetto metabolico e la risposta immunitaria. "Si è osservato, per esempio, che la prevalenza dei generi *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, si associa a una minore incidenza di malattie allergiche, mentre il contrario si è riscontrato in caso di aumento di anaerobi quali *Clostridium*, *Bacteroides* e *Streptococcus*, e che una particolare composizione del microbioma polmonare può predisporre allo sviluppo di asma" precisa Michele

FIGURA 1.

Fattori che influenzano lo sviluppo del MI nel neonato (da Dalby MJ, Hall LJ. Recent advances in understanding the neonatal microbiome. F1000Res 2020;9:F1000, mod.).



Miraglia Del Giudice, Professore di Pediatria presso la Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli e Docente di Allergologia presso la Scuola di Specializzazione in Pediatria. "Nel corso del tempo il MI si è pertanto configurato come un elemento prezioso per individuare e comprendere i complessi meccanismi che inducono il passaggio dallo stato di salute a quello di malattia; al tempo stesso la possibilità di modificare la sua composizione, attraverso l'impiego di opportuni ceppi probiotici, si è delineata come un razionale strategicamente mirato al tentativo di prevenire o quanto meno correggere squilibri responsabili di alterazioni fisiopatologiche". Il processo chiave risiede nell'interazione tra MI e sistema immunitario: "In particolare è il *cross talk* che i probiotici instaurano con le cellule dendritiche e i linfociti T regolatori (componenti del tessuto linfoide associato all'intestino o GALT) a influenzare la loro maturazione e il loro orientamento, promuovendo, per esempio, la tolleranza nei confronti di alcuni antigeni oppure stimolando o potenziando la reazione nei

confronti di altri", aggiunge Diego Peroni, Professore ordinario di Pediatria Generale presso l'Università degli Studi di Pisa.

DAL MICROBIOTA AI PROBIOTICI

I probiotici sono microrganismi vitali che, sulla base dei requisiti ufficialmente esplicitati, se assunti in quantità opportuna, determinano effetti benefici non soltanto nei confronti del MI ma anche per la salute dell'individuo. Soltanto alcune specie, però, sulla base delle evidenze scientifiche, possiedono i requisiti codificati a livello internazionale, tra cui origine umana, resistenza alla secrezione gastrica, adesione alla mucosa e capacità di colonizzare l'intestino, assenza di effetti collaterali, sicurezza e ovviamente sopravvivenza nei preparati destinati alla vendita. I probiotici, disponibili sotto forma di integratori alimentari, agiscono attraverso diversi meccanismi, specifici per ciascun ceppo, in grado di influenzare la funzione e la composizione del MI e, di conseguenza, la risposta immunologica ed epiteliale dell'organismo ospite.

“Dalla letteratura emerge che l’indicazione principale dei probiotici è sempre stata la diarrea acuta, legata in particolare a gastroenterite o indotta da antibiototerapia” osserva Peroni. “Negli ultimi decenni, però, si sono aggiunte numerose evidenze circa altri ambiti di impiego, dai disturbi funzionali gastrointestinali alla prevenzione di allergopatie e delle infezioni respiratorie ricorrenti. È in ogni caso opportuno sottolineare che il mercato dei probiotici comprende centinaia di prodotti differenti l’uno dall’altro: questo, se da un lato, a prescindere dalle diversità di protocollo e metodologia, ostacola il confronto tra i risultati dei vari studi, dall’altro è giustificato dal fatto che ogni ceppo è caratterizzato da proprie prerogative di attività e di efficacia. Le evidenze scientifiche disponibili sono perciò un importante criterio di orientamento nella scelta di un ceppo in rapporto a una problematica o a un contesto specifici”.

LA D: MOLTO PIÙ DI UNA VITAMINA

Da “semplice” vitamina, nell’ultimo decennio la D ha assunto piena dignità di ormone. “Era infatti nota come fattore antirachitico nelle epoche in cui i bambini non erano sufficientemente esposti al sole”, afferma Miraglia Del Giudice. “Si è però scoperto che il recettore per la vitamina D (VDR) è presente in numerosi distretti tra cui cute, rene, occhio, cuore, cellule pancreatiche, adipociti e sistema immunitario”.

Con l’osservazione che il VDR è quanto mai diffuso, oggi si ritiene che tutte le cellule possano essere target per la vitamina D, almeno in alcune fasi della loro differenziazione; inoltre la via di segnale della vitamina D può comportare un meccanismo d’azione sia genomico – è stato stimato che la forma attiva della vitamina D contribuisce direttamente o indirettamente alla regolazione dell’espressione di oltre 1.250 geni, pari al 3-4% dell’intero genoma umano possa correlarsi all’azione della vitamina D – sia non genomico. Queste osservazioni sono alla base del rapido incremento di pubblicazioni sulla vitamina D, relativamente non soltanto alla regolazione del metabolismo fosfo-calcico, ma anche e soprattutto ai suoi molteplici

effetti noti come “extrascheletrici”. Tra questi, giusto per fare un cenno sommario, si possono ricordare un’azione protettiva nei confronti delle malattie autoimmuni, un’azione antiproliferativa di notevole rilevanza in ambito oncologico, la riduzione del rischio di allergia alimentare e anafilassi, il miglioramento della risposta ai farmaci antiasmatici e la riduzione delle riacutizzazioni d’asma, soprattutto in relazione a una migliore risposta dell’organismo alle infezioni. Per contro è dimostrato che il deficit di vitamina D si può associare ad alterazioni dismetaboliche, tra cui obesità, ipertensione e dislipidemie, che condizionano un incremento del rischio di malattie cardiovascolari (le cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni e i cardiomiociti esprimono il VDR e la vitamina D è un potente inibitore della sintesi di renina) e, in età adulta, allo sviluppo di neoplasie, depressione, schizofrenia e deterioramento neurocognitivo. “Si è inoltre osservata una correlazione inversa tra bassi livelli di vitamina D e incidenza di infezioni respiratorie ricorrenti” aggiunge Peroni e, commenta Miraglia Del Giudice, “in occasione della recente pandemia da Coronavirus, il suo ruolo è stato rivalutato in relazione alla sua capacità di contrastare la fibrosi polmonare e di modulare l’espressione dei recettori ACE2”. Sempre nel contesto di un possibile ruolo preventivo, è opportuno inoltre puntualizzare che è stato ipotizzato un effetto regolatorio della vitamina D anche sul microbioma intestinale (Fig. 2).

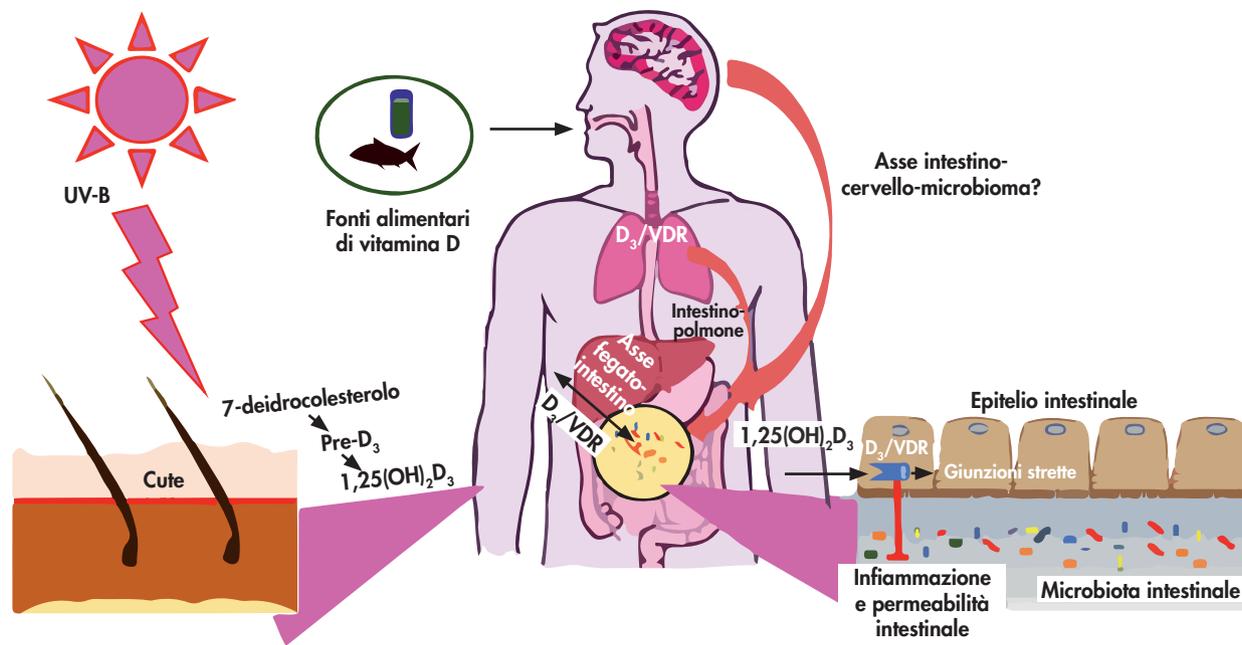
LACTOBACILLUS REUTERI DSM 17938: IDENTIKIT DI UN CEPPO PROBIOTICO

Lactobacillus reuteri è una delle specie endogene di *Lactobacillus* presenti nel tubo digerente umano, impiegato in casi di stipsi e diarrea e in virtù delle sue proprietà sia immunomodulanti – dirette alla regolazione dell’attività delle cellule dendritiche e dei linfociti T helper e della sintesi di citochine – sia protettive nei confronti delle infezioni. Più recentemente è stata documentata la sua capacità di:

- formare un biofilm protettivo che migliora la funzione dell’intestino riducendone la permeabilità;

FIGURA 2.

Possibile influenza della vitamina D sull'asse intestino-cervello e sul microbioma intestinale (da Sun, 2018, mod.)¹⁰.



VDR: recettore della vitamina D; V_3 : vitamina D_3 ; $1,25(OH)_2D_3$: 1,25-diidrossicolecalciferolo.

- produrre fattori antimicrobici;
- inibire la crescita di batteri patogeni.

Lactobacillus reuteri DSM 17938, come dimostrato da uno studio randomizzato controllato in doppio cieco su 50 lattanti alimentati al seno che presentavano coliche gassose, ha attenuato significativamente la sintomatologia di queste ultime, probabilmente grazie a un miglioramento della motilità e della funzione intestinale e a un effetto diretto sul dolore viscerale, ed è risultato sicuro. Ulteriori evidenze hanno inoltre documentato nelle coliche gassose una riduzione della calprotectina fecale e una riduzione del marker infiammatori.

“Un effetto analogamente simile lo abbiamo osservato nei confronti della flogosi bronchiale in uno studio su 50 bambini con asma lieve persistente e allergia agli acari della polvere”, commenta Miraglia Del Giudice: “*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, infatti, dopo 60 giorni di somministrazione, sui è associato a una ri-

duzione riduzione dell’ossido nitrico nell’aria espirata (FeNO), a un incremento di IL-10 e riduzione di IL-2 nel condensato del respiro esalato”.

LACTOBACILLUS REUTERI E VITAMINA D, BINOMIO STRATEGICO

L’associazione tra un probiotico, quale *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, e vitamina D è supportata dal razionale della sinergia. “I meccanismi d’azione dei due componenti, infatti, collimano”, afferma Peroni, e si estrinsecano nella modulazione della risposta immunitaria e nel consolidamento delle *tight junction*, interposte tra le cellule della mucosa intestinale, con riduzione della permeabilità intestinale e di conseguenza della penetrazione di antigeni e della fenomenologia infiammatoria locale e sistemica. La vitamina D stimola la sintesi di citochine tollerogeniche da parte delle cellule dendritiche e la secrezione di defensine, a supporto dell’immunità innata. Probiotici e vitamina D svolgono

pertanto un'azione potente e sinergica, che potrebbe essere utile a scopo preventivo".

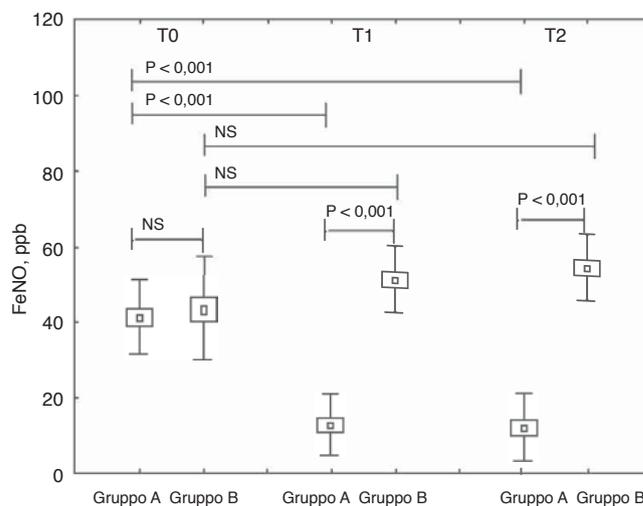
A conferma di quanto poc'anzi illustrato per i singoli componenti, l'associazione *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 e vitamina D ha determinato una riduzione dell'infiammazione bronchiale e un incremento dell'efficacia dell'immunoterapia. "Le conclusioni di questo nostro studio" sottolinea Miraglia Del Giudice, "ci consentono di attribuire all'associazione probiotico-vitamina D una funzione ancillare nel trattamento dell'asma che nella pratica clinica si traduce non soltanto in un miglioramento della sintomatologia, ma anche nella possibilità di ridurre il dosaggio degli steroidi, a cui l'associazione stessa ha dimostrato di migliorare la risposta dei pazienti".

I dettagli dello studio pilota

Lo studio ¹⁹ ha reclutato 32 bambini d'età compresa tra 6 e 14 anni, con diagnosi di asma ben controllato, allergia agli acari della polvere, in trattamento regolare con montelukast e livelli sierici di vitamina D inferiori a 30 ng/ml. I criteri di esclusione comprendevano l'impiego pregresso o in corso di corticosteroidi (orali o inalatori) e/o vitamina D, la pratica di immunoterapia e la presenza di malattie intestinali in grado di interferire con la vitamina D e i probiotici o di malattie respiratorie croniche. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con una soluzione contenente *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 e vitamina D (5 gocce al giorno per 90 giorni), l'altro con placebo. L'outcome primario era l'infiammazione bronchiale, stabilita mediante l'ossido nitrico esalato frazionario (FeNO) e gli outcome secondari erano il controllo dell'asma, misurato attraverso un questionario specifico (*Childhood Asthma Control Test*), e la funzione polmonare, valutata con la spirometria. Nel gruppo sottoposto all'associazione probiotico-vitamina D, al termine del trattamento (T1) e del successivo follow-up di 30 giorni (T2), si sono rilevati un aumento del livello di vitamina D, una riduzione del FeNO (Fig. 3) e un miglioramento della funzione polmonare, mentre il gruppo placebo non ha mostrato alcuna variazione di questi parametri rispetto ai rispettivi valori basali (T0).

FIGURA 3.

Variatione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) in relazione al trattamento con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938-vitamina D (gruppo A) e placebo (gruppo B) a livello basale (T0), dopo 90 giorni di trattamento (T1) e al termine del follow-up di 30 giorni (T2) (da Miraglia Del Giudice et al., 2012, mod.) ¹⁹.



Alla luce di questi riscontri si può affermare che l'integrazione sta acquistando una valenza del tutto nuova. "Al di là della personalizzazione, infatti, essa rappresenta un'opportunità per accompagnare un bambino nelle sue diatesi, fragilità e necessità terapeutiche specifiche" conclude Peroni. "Compito del pediatra, infatti, oltre a identificare la strategia più opportuna, è identificare e rimuovere eventuali fattori predisponenti o di rischio e promuovere lo stato di salute. L'impiego dell'associazione probiotico-vitamina D risponde bene a questo rationale, nel promuovere un circolo virtuoso imperniato sulla modulazione del microbioma. Va inoltre sottolineato che, in una concezione più moderna, il significato dell'integrazione non si limita ad apportare un componente per sfruttarne l'effetto benefico o colmare un fabbisogno nutrizionale, ma possiede un intrinseco valore informativo-educativo. In un'era, infatti, in cui sin dall'infanzia è fondamentale contrastare sedentarietà, sovrappeso e altre condizioni denotate come non trasmissibili, un integratore diventa anche uno spunto pratico ed efficace per promuovere corrette abitudini alimentari e di vita".

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Backed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science (New York, NY)* 2015; 307: 1915-1920.
- ² Pacelli S, Torti E, Merendino N. Il microbiota umano: funzioni biologiche e interrelazioni con lo stile di vita e alimentare. *La Rivista di Scienza dell'Alimentazione* 2016; 2016:25-39.
- ³ Ministero della Salute, Linee guida su Probiotici e Prebiotici, Revisione marzo 2018. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
- ⁴ Sanders ME, Guarner F, Guerrant R et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62:787-96.
- ⁵ Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocrine reviews* 1992;13:765-84.
- ⁶ Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
- ⁷ Bravo S, Paredes R, Izaurieta P, et al. The classic receptor for 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3 is required for non-genomic actions of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3 in osteosarcoma cells. *Journal of cellular biochemistry* 2006;99:995-1000.
- ⁸ Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
- ⁹ Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients* 2015;7:1538-64.
- ¹⁰ Sun J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21:471-4.
- ¹¹ Ouwehand AC, Lagström H, Suomalainen T, Salminen S. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab* 2002;46:159-62.
- ¹² Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1103-110.
- ¹³ Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E, Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:1176-181.
- ¹⁴ Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:497-504.
- ¹⁵ Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.
- ¹⁶ Spinler JK, Taweechoatipatr M, Rognerud CL, Ou CN, Tumwasorn S, Versalovic J. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe* 2008;14:166-71.
- ¹⁷ Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526-e533.
- ¹⁸ Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr* 2018;192:171-7.
- ¹⁹ Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuteri* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(1 Suppl):S35-40.