

PROTOCOLLO

BARRIERA INTESTINALE, MICROBIOTA E PROBIOTICI

STRUMENTI OPERATIVI PER IL FARMACISTA DI COMUNITÀ

A cura del:

Centro Studi Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC)

Revisori

Loris Lopetuso

Medico Specialista in Gastroenterologia
Centro Malattie Apparato Digerente (CEMAD)
Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma

Luca Piretta

Medico specialista in Gastroenterologia e Scienze della Nutrizione Umana
Medico di Medicina Generale
Università Campus Bio-Medico, Roma

Francesco Carlo Gamaleri

Farmacista di comunità
Medico Chirurgo – Specialista in Pediatria Preventiva e Puericultura*

*(Esercizio esclusivo della professione medica dal 1991 al 2001;
esercizio esclusivo della professione di farmacista dal 2002)



Aggiornato a marzo 2026

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni espone in questo protocollo riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, Società Scientifica e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.



INDICE

INTRODUZIONE	5
1. LA BARRIERA INTESTINALE	5
1.1 Strato epiteliale	5
1.2 Muco	6
1.3 GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)	6
1.4 Altri componenti della barriera intestinale	6
2. PERMEABILITÀ INTESTINALE	7
3. IL MICROBIOTA	7
3.1 Il microbiota nel corso della vita	9
3.2 Benefici del microbiota intestinale	10
3.3 Principali ambiti di beneficio del microbiota	10
3.4 Disbiosi del microbiota intestinale	11
4. LA SALUTE INTESTINALE	12
4.1 Come mantenere in buona salute il tratto gastro-intestinale	13



5. PROBIOTICI E PREBIOTICI	14
5.1 Definizioni	14
5.2 Identificazione di un ceppo probiotico	16
5.3 Caratteristiche dei prodotti a base di probiotici	17
5.3.1 Integratori a base di probiotici (Food Supplement)	17
5.3.2 Medicinali a base di probiotici	17
5.3.3 Considerazioni su etichettatura e scheda tecnica dei prodotti contenenti probiotici	18
5.4 Funzione dei probiotici e dei prebiotici	19
5.5 Principali ceppi utilizzati nell'uomo	21
5.6 Resistenza agli antibiotici dei probiotici	22
5.7 Scelta del probiotico e rilevanza delle evidenze cliniche	23
5.8 Durata della somministrazione del probiotico	23
6. INQUADRAMENTO CLINICO-DIFFERENZIALE E UTILIZZO DEI PROBIOTICI IN FARMACIA	23
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUZIONE

Il presente approfondimento è stato sviluppato per offrire al farmacista di comunità un riferimento scientifico chiaro e fondato su evidenze solide nell'ambito della salute intestinale e dell'impiego dei probiotici. L'evoluzione delle conoscenze sul microbiota, unita al crescente numero di prodotti disponibili in commercio, rende infatti necessario un approccio basato su criteri rigorosi e su dati clinici consolidati.

Il protocollo si articola in tre macroaree nelle quali vengono descritte dapprima la barriera intestinale ed il microbiota per passare poi ad illustrare i principali meccanismi fisiopatologici che operano a questo livello, arrivando infine a definire e caratterizzare i probiotici, nonché i criteri da considerare per il loro corretto utilizzo e selezione nel contesto della farmacia di comunità. L'acquisizione di solide nozioni di base costituisce il presupposto indispensabile per orientarsi correttamente nel panorama dei probiotici, evitando approcci generalisti e valorizzando così il ruolo professionale del farmacista.

1. LA BARRIERA INTESTINALE

La *barriera intestinale* è un'entità funzionale complessa, caratterizzata da una struttura anatomica organizzata in quattro strati (mucosa, sottomucosa, tonaca muscolare e tonaca sierosa) che separa il lume intestinale dal resto dell'organismo. Con una superficie stimata di circa 400 m², rappresenta una delle principali interfacce tra ambiente esterno ed organismo umano. Essa risulta costituita da elementi meccanici (muco, strato epiteliale), umorali (defensine, IgA), immunologici (linfociti, cellule dell'immunità innata), muscolari e neurologici e svolge alcune funzioni essenziali essendo in grado di:

- prevenire la perdita di acqua ed elettroliti impedendo al contempo l'ingresso di antigeni e microrganismi potenzialmente nocivi;
- consentire l'assorbimento dei nutrienti e lo scambio di molecole tra l'organismo e l'ambiente avendo capacità di regolare la permeabilità intestinale;
- permettere una convivenza controllata con il microbiota intestinale;
- modulare una risposta infiammatoria ed immunitaria proporzionata alle minacce patogene.

Dal punto di vista funzionale è organizzata come una barriera di tipo "*fisico*" più esterna ed una barriera immunologica "*funzionale*" più interna.

L'interazione dinamica tra questi due livelli consente di mantenere in equilibrio la permeabilità intestinale. Per comprendere appieno la complessità di questo sistema è necessario prendere in considerazione non solo le funzioni dei suoi costituenti, ma anche le interazioni delle specie batteriche e dei componenti luminali con le cellule ed i recettori dell'ospite.

Nei prossimi paragrafi vengono descritti, sinteticamente i principali elementi della barriera fisica e funzionale.

1.1 Strato epiteliale

Lo strato epiteliale rappresenta una componente centrale della barriera fisica. È costituito da un singolo strato di cellule che separa il lume intestinale dal tessuto mucosale sottostante. Lo spazio paracellulare è sigillato dalle giunzioni serrate (*tight junctions*, TJ), strutture specializzate che regolano selettivamente il passaggio di ioni e piccole molecole, garantendo la funzione barriera. Il complesso TJ è formato da diverse proteine: *occludina*, con funzione regolatoria; *claudine*, principali responsabili della funzione di barriera, variabili in base alla sede intestinale; *tricellulina*, *zonulina*, *catenine* e proteine *zonula occludens*, che collegano tra loro le cellule epiteliali.

Al di sotto delle TJ si trovano le giunzioni di adesione (*adherence junctions*, AJ), coinvolte nella comunicazione intercellulare e nei processi di riparazione, ed i desmosomi (giunzione cellulare che unisce

saldamente cellule epiteliali adiacenti). Il loro ruolo principale è conferire resistenza meccanica ai tessuti (epitelio intestinale, epidermide, miocardio) e contro lo stress, pur essendo permeabili al passaggio di liquidi.

Lo strato epiteliale intestinale è caratterizzato da un rapido turnover, con rinnovo completo ogni 5 giorni circa, grazie alla proliferazione e differenziazione delle cellule staminali localizzate nelle *cripte di Lieberkühn*. Da queste derivano quattro principali linee cellulari: *enterociti*, *cellule enteroendocrine*, *cellule caliciformi* secernenti mucina e *cellule di Paneth*.

1.2 Muco

Il muco, elemento della barriera fisica, è prodotto dalle cellule caliciformi intestinali. La mucina secreta da queste ultime, forma uno strato protettivo che separa il lume intestinale dalla superficie epiteliale. Il muco è organizzato in due strati funzionalmente distinti: uno esterno, più lasso, che ospita il microbiota intestinale ed uno interno, aderente all'epitelio, generalmente privo di batteri.

Il microbiota colonizza quindi selettivamente lo strato esterno del muco interagendo con gli oligosaccaridi delle glicoproteine muciniche, che fungono da siti di adesione per la flora batterica commensale. Questa interazione consente la colonizzazione stabile senza contatto diretto con l'epitelio.

All'interno dello strato mucosale sono presenti inoltre le cellule di Paneth, in grado di produrre fattori antimicrobici quali α -difensine e lisozima, che contribuiscono alla protezione dell'epitelio dall'invasione di microrganismi patogeni. Tali molecole costituiscono la prima linea di difesa dell'intestino.

1.3 GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)

Altro componente fondamentale nella struttura della barriera intestinale è quello "funzionale". Il GALT, (tessuto linfoide associato all'intestino) è responsabile della produzione di immunoglobuline di classe A (IgA) le quali svolgono un ruolo fondamentale nella protezione della mucosa; esse infatti:

- legano virus e batteri impedendone l'adesione alle cellule epiteliali, bloccando di conseguenza l'invasione delle stesse da parte dei microrganismi patogeni (*esclusione immunitaria*);
- contribuiscono a prevenire l'infiammazione mucosale;
- favoriscono la rimozione dei complessi antigene-anticorpo e la neutralizzazione dei mediatori dell'infiammazione.

Una quota significativa delle IgA intestinali svolge inoltre una funzione omeostatica, contribuendo alla modulazione del microbiota senza indurre una risposta immunitaria aggressiva nei suoi confronti.

Il microbiota stesso è in grado di stimolare il sistema immunitario intestinale, promuovendo il rilascio di componenti immunologici che rafforzano la protezione della mucosa.

1.4 Altri componenti della barriera intestinale

Alla funzione di barriera contribuiscono anche:

- i vasi sanguigni;
- la muscolatura liscia intestinale;
- il sistema nervoso enterico.

Questi elementi partecipano alla regolazione della permeabilità mucosale e all'attivazione di risposte difensive specifiche in condizioni di stress o aggressione patogena.

2. PERMEABILITÀ INTESTINALE

La permeabilità intestinale è una caratteristica funzionale della *barriera intestinale* e rappresenta la capacità della mucosa di consentire il passaggio di nutrienti e molecole utili, limitando al contempo l'ingresso di sostanze potenzialmente nocive. È strettamente correlata alle caratteristiche del microbiota intestinale commensale, all'integrità dello strato di muco ed alla funzionalità dell'epitelio intestinale e del sistema immunitario mucosale. L'alterazione di uno o più di questi elementi può determinare un aumento della permeabilità, con conseguente traslocazione del contenuto luminale verso gli strati più profondi della parete intestinale e potenziale attivazione del sistema immunitario.

Numerosi fattori possono contribuire a un cambiamento della permeabilità intestinale, tra cui:

- alterazioni qualitative o quantitative del microbiota intestinale;
- danni allo strato mucoso;
- compromissione dell'epitelio intestinale e delle giunzioni serrate;
- fattori legati allo stile di vita, come condizioni di stress intenso o prolungato di varia origine;
- fattori alimentari, in particolare il consumo eccessivo di bevande alcoliche e di alimenti ad alto contenuto di zuccheri semplici e grassi saturi, alterazioni del peso corporeo;
- condizioni patologiche sistemiche e d'organo concomitanti.

La permeabilità intestinale può essere misurata sperimentalmente valutando il passaggio trans-epiteliale di specifiche molecole inerti, utilizzate come marker del flusso attraverso la parete intestinale o porzioni di essa. In condizioni fisiologiche, la permeabilità intestinale è finemente regolata e risulta normale negli individui sani, in assenza di infiammazione, intossicazione o disfunzioni intestinali.

Si parla invece di permeabilità intestinale compromessa quando l'aumento della permeabilità è persistente e determina una perdita dell'omeostasi intestinale, favorendo l'insorgenza di disturbi funzionali e patologie. In presenza di un aumento patologico della permeabilità si utilizza frequentemente il termine *leaky gut*; questa condizione può facilitare il passaggio di antigeni, tossine e componenti microbici dal lume intestinale alla mucosa, con conseguente attivazione della risposta immunitaria.

Il *leaky gut* può essere associato a diverse condizioni cliniche, tra cui:

- infezioni intestinali;
- malattia celiaca;
- malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD);
- altre condizioni caratterizzate da disbiosi e infiammazione intestinale.

3. IL MICROBIOTA

Ogni individuo presenta una composizione microbica unica, definita microbiota, che si instaura precocemente e si modifica nel corso della vita in risposta a fattori ambientali, alimentari e comportamentali. Il tratto intestinale ospita la più ampia comunità microbica dell'organismo umano, il cui insieme prende il nome di microbiota intestinale, elemento fondamentale nei meccanismi fisiologici intestinali e sistemici; esso rappresenta un ecosistema complesso costituito principalmente da batteri, ma anche da miceti (ad esempio del genere *Candida*), virus e protozoi. La popolazione batterica comprende migliaia di specie ed un numero estremamente elevato di ceppi differenti.

Si stima che nel colon distale siano presenti fino a 10^{12} batteri per grammo di contenuto luminale e che il numero totale di microrganismi intestinali sia comparabile o superiore a quello delle cellule che compongono l'organismo umano. Il microbiota intestinale può raggiungere un peso complessivo di circa 1 kg, paragonabile a quello di un organo di grandi dimensioni. Il suo patrimonio genetico, definito microbioma, contiene un numero di geni stimato fino a 100 volte superiore rispetto al genoma umano.

Il microbiota intestinale svolge numerose funzioni fisiologiche essenziali, tra cui:

- partecipazione all'assorbimento dei nutrienti;
- produzione di vitamine, ormoni e aminoacidi;
- supporto alla digestione attraverso attività enzimatica;
- difesa nei confronti di patogeni e tossine;
- sviluppo, maturazione e modulazione del sistema immunitario intestinale;
- mantenimento dell'integrità della barriera intestinale: in condizioni fisiologiche infatti, il microbiota intestinale stimola l'epitelio a produrre muco, contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Al contrario, microrganismi patogeni e trattamenti antibiotici possono alterare questo equilibrio, favorendo la degradazione dello strato mucoso o inibendo i segnali indotti dai batteri commensali necessari alla sua produzione.

La composizione del microbiota intestinale è il risultato dell'interazione di numerosi fattori individuali (**Tabella 1**). Proprio le molteplici combinazioni di questi fattori spiegano l'elevata variabilità interindividuale del microbiota intestinale e la sua capacità di modificarsi nel tempo.

Alimentazione/dieta	Stato di salute
Età	Sesso
Stile di vita (fumo, consumo di alcol)	Fattori genetici
Ambiente	Etnia
Indice di massa corporea (BMI)	

Tabella 1: Fattori che influenzano la composizione del microbiota intestinale

Numerosi gruppi di microrganismi colonizzano l'intestino umano. I principali phyla batterici sono:

- *Firmicutes* (es. *Lactobacilli*);
- *Bacteroidetes*;
- *Actinobacteria* (es. *Bifidobatteri*);
- *Proteobacteria*;
- *Fusobacteria*.

Nel microbiota intestinale i phyla *Bacteroidetes* (gram negativi) ed i *Firmicutes* (gram positivi) sono predominanti e, da soli, rappresentano più del 90% della popolazione batterica complessiva.

Alcuni batteri commensali, quali *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, risultano più frequentemente associati a uno stato di salute intestinale. Tuttavia, la definizione di un "microbiota ideale" è tuttora oggetto di ricerca.

Con il termine **eubiosi** ci si riferisce al mantenimento della biodiversità e della concentrazione di microrganismi commensali "benefici" rispetto ai patogeni ed al loro rapporto di simbiosi con l'ospite.

La concentrazione e la composizione del microbiota variano significativamente nei diversi distretti dell'apparato digerente.

In **Tabella 2** viene descritta la distribuzione del microbiota lungo il tratto gastrointestinale.

Area	Descrizione
Stomaco e duodeno	Presentano una bassa carica microbica ($<10^3$ cellule per grammo di contenuto), costituita prevalentemente da <i>Lactobacillus</i> e <i>Streptococcus</i> . Le secrezioni acide gastriche, la bile e gli enzimi pancreatici contribuiscono alla distruzione della maggior parte dei microrganismi ingeriti.
Digiuno e ileo	La densità microbica aumenta progressivamente, passando da circa 10^4 cellule/g nel digiuno fino a 10^7 cellule/g nell'ileo distale.
Intestino crasso	È il distretto maggiormente colonizzato, con una popolazione dominata da batteri anaerobi e una densità che può raggiungere 10^{12} cellule per grammo di contenuto.

Tabella 2: Distribuzione del microbiota lungo il tratto gastrointestinale (unità di misura: n° cellule/g di contenuto luminale)

3.1 Il microbiota nel corso della vita

Uno dei fattori che può influenzare la composizione del microbiota intestinale è l'età. Evidenze scientifiche suggeriscono che l'esposizione ai microrganismi che colonizzeranno l'organismo umano inizi precocemente, già durante la gravidanza. Dopo la nascita, il tratto gastrointestinale del neonato viene rapidamente popolato dai microrganismi materni, in particolare provenienti dal microbiota vaginale, fecale e cutaneo (sia della madre che degli adulti che interagiscono con il bambino), oltre che dall'ambiente circostante. Successivamente, nei primi giorni e settimane di vita, la composizione del microbiota intestinale è fortemente influenzata dal tipo di alimentazione (allattamento al seno vs formula artificiale). In questa fase iniziale, l'intestino del neonato viene colonizzato prevalentemente da batteri anaerobi facoltativi, come enterobatteri, stafilococchi e streptococchi. Con il progressivo consumo di ossigeno a livello intestinale, l'ambiente diventa sempre più anaerobio, favorendo l'insediamento di batteri strettamente anaerobi quali *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, che progressivamente diventano predominanti.

Durante lo svezzamento e con la progressiva introduzione di una dieta variata, il microbiota intestinale subisce una profonda riorganizzazione. La comunità microbica passa da una composizione inizialmente dominata dai *Bifidobatteri* ad una più complessa, caratterizzata dai phyla Firmicutes e Bacteroidetes, simile a quella del microbiota adulto. Questo processo è associato a un aumento della funzionalità metabolica e della stabilità del microbiota.

A partire dai 2-3 anni di età, il microbiota intestinale tende a stabilizzarsi, mantenendo una composizione relativamente costante nel tempo. In questa fase si definisce il cosiddetto "core microbiota", un insieme di microrganismi mutualistici (batterici, micotici e virali) che colonizzano non solo l'intestino, ma anche altri distretti mucosali, come l'apparato genito-urinario e respiratorio. Sebbene il core microbiota persista nel tempo, la sua composizione complessiva rimane dinamica e può modificarsi anche rapidamente in risposta a variazioni di dieta, stile di vita, stato di salute, funzionalità del sistema immunitario ed età dell'ospite. Si stima che, nell'adulto, circa il 40% dei ceppi microbici possa variare nell'arco di cinque anni, pur mantenendo una relativa stabilità funzionale.

Con l'avanzare dell'età, il microbiota intestinale va incontro a ulteriori modificazioni, spesso associate a cambiamenti fisiologici della barriera intestinale, alterazioni della funzione immunitaria e va-

riazioni dietetiche e dello stile di vita. Lo studio della correlazione tra invecchiamento, modificazioni del microbiota e insorgenza di patologie croniche, rappresenta un ambito di ricerca di crescente interesse, poiché la comprensione di tali variazioni potrebbe rivelarsi utile nell'orientare interventi di prevenzione e supporto mirati per le diverse fasi della vita.

3.2 Benefici del microbiota intestinale

Il microbiota intestinale svolge numerose ed importanti funzioni; tra queste rientrano l'effetto barriera, l'azione immunomodulante e le attività metaboliche e biosintetiche, tanto rilevanti da portarlo ad essere talvolta definito come un vero e proprio "organo metabolico". Fin dai primi mesi di vita, il microbiota contribuisce allo sviluppo e alla modulazione del sistema immunitario innato, influenzando la maturazione delle risposte difensive dell'ospite.

Dal punto di vista metabolico, esso è in grado di produrre numerosi composti bioattivi, tra cui:

- sostanze ad azione antinfiammatoria;
- metaboliti con potenziale effetto antalgico;
- antiossidanti;
- vitamine e cofattori essenziali per il metabolismo dell'ospite.

Il microbiota intestinale è inoltre coinvolto nel complesso sistema di comunicazione bidirezionale noto come asse intestino-cervello (*Gut-Brain Axis*), attraverso il quale può influenzare funzioni neurologiche, endocrine e comportamentali.

La comprensione dei meccanismi di funzionamento del microbiota intestinale riveste un ruolo sempre più rilevante per i suoi risvolti diagnostico-terapeutici, in ambito nutrizionale e in numerose condizioni patologiche, comprese quelle croniche.

Il rapporto tra ospite e microbiota è dunque di tipo *mutualistico*, essendo basato su uno scambio reciproco di nutrienti, metaboliti e segnali biologici che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi intestinale e sistemica.

3.3 Principali ambiti di beneficio del microbiota

Comprendere gli ambiti nei quali il microbiota esercita effetti documentati o potenzialmente rilevanti è fondamentale per il farmacista in quanto consente di contestualizzare l'impiego dei probiotici e prebiotici nella pratica professionale. Di seguito vengono descritti i possibili distretti in cui il microbiota intestinale esplica le sue funzioni, distinguendo tra benefici consolidati e ambiti di ricerca emergenti.

- **Apparato gastrointestinale:** il microbiota intestinale contribuisce a prevenire la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni, come *Clostridioides difficile* ed *Helicobacter pylori*, attraverso un meccanismo noto come resistenza alla colonizzazione. Tale effetto si realizza mediante competizione per nutrienti e siti di adesione, produzione di sostanze antimicrobiche e modulazione dell'ambiente intestinale. Un esempio clinicamente rilevante è rappresentato dalla diarrea associata all'uso di antibiotici, che insorge a seguito di una perturbazione dell'equilibrio del microbiota, con conseguente proliferazione di batteri patogeni opportunisti.
- **Sistema immunitario:** i batteri commensali interagiscono costantemente con il sistema immunitario dell'ospite, modulandone la risposta e contribuendo al mantenimento di un equilibrio tra tolleranza e difesa. Questa interazione avviene principalmente a livello del sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT) e determina attivazione di macrofagi e linfociti T, rilascio controllato di citochine, e potenziamento della risposta immunitaria cellulare.

- **Nutrizione e benefici metabolici:** l'attività metabolica del microbiota intestinale contribuisce allo stato nutrizionale dell'ospite. In particolare, il microbiota sintetizza vitamina K e diverse vitamine del gruppo B, produce metaboliti bioattivi, tra cui gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e supporta il metabolismo energetico e la salute dell'epitelio intestinale. La principale funzione metabolica della microflora del colon è la fermentazione dei carboidrati non digeribili (es. amidi resistenti, pectine, alcuni oligosaccaridi, etc). Il risultato di questi processi fermentativi è la produzione di SCFA, come acetato, propionato e butirato, che svolgono un ruolo trofico essenziale nella crescita, proliferazione e differenziazione dell'epitelio intestinale, contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale stessa.
- **Benefici sistemici emergenti:** numerose attività del microbiota intestinale sono attualmente oggetto di studio per il loro potenziale impatto sulla salute di altri distretti, tra cui l'apparato genito-urinario, il cavo orale, l'apparato respiratorio e la cute. In generale, una riduzione della biodiversità del microbiota intestinale potrebbe essere associata alla comparsa o alla presenza di alcune patologie ([Tabella 3](#)). Rimane da chiarire se le alterazioni del microbiota rappresentino una causa primaria o una conseguenza dell'insorgenza di tali condizioni patologiche.

Neoplasie	Alzheimer
Asma	Diabete mellito di tipo 2
Parkinson	Malattie cardiovascolari
Obesità	

Tabella 3: Esempi di patologie che possono potenzialmente influenzare la biodiversità del microbiota intestinale

3.4 Disbiosi del microbiota intestinale

Il mantenimento di uno stato di *eubiosi* è fondamentale sia per la salute intestinale sia per gli effetti sistemici quali la modulazione del sistema immunitario. Affinché il microbiota intestinale possa svolgere adeguatamente le proprie funzioni, è necessario che esso abbia una composizione eterogenea, bilanciata e stabile nel tempo. In alcune condizioni, tuttavia, la composizione del microbiota può risultare alterata, dando origine a una condizione definita *disbiosi*. Con questo termine si indica la perdita del rapporto mutualistico tra ospite e microbiota, con conseguente riduzione dei benefici fisiologici normalmente esercitati da quest'ultimo.

Questa alterazione causa modifiche nella struttura del microbioma che interessano sia la composizione della popolazione microbica sia le funzioni metaboliche e immunologiche: microrganismi potenzialmente patogeni possono diventare predominanti, a discapito delle specie commensali benefiche.

Il fisiologico stato di eubiosi, caratterizzato da un microbiota in equilibrio e da una buona salute intestinale, può essere supportato o ripristinato attraverso interventi mirati, tra cui l'utilizzo di probiotici, prebiotici e sinbiotici, associati a un adeguato stile di vita.

La disbiosi intestinale può instaurarsi per molteplici fattori, spesso concomitanti, tra cui:

- fattori genetici;
- assunzione di medicinali (es. antibiotici, metformina, IPP, statine, etc)
- alimentazione non equilibrata;
- stress psicologico;
- stili di vita non salutari.

Questa condizione è frequentemente riscontrata in soggetti con disturbi dell'apparato digerente e in alcune situazioni patologiche, quali:

- sindrome metabolica;
- obesità;
- allergie;
- diabete mellito di tipo 2.

Tali condizioni risultano spesso associate ai moderni stili di vita, caratterizzati da alimentazione iper-calorica, sedentarietà e stress cronico.

La disbiosi intestinale può manifestarsi con una varietà di sintomi gastrointestinali e avere anche ripercussioni sistemiche. Interventi sullo stile di vita, in particolare attraverso l'adozione di una dieta bilanciata, possono contribuire al ripristino dello stato di eubiosi. La combinazione di tali interventi con il ricorso all'assunzione di probiotici e prebiotici rappresenta una strategia utile sia nel trattamento che nella prevenzione della disbiosi, soprattutto nei contesti intercettabili in farmacia.

In **Figura 1** vengono riassunti sinteticamente i più comuni effetti clinici associati alla disbiosi intestinale che il farmacista di comunità può riscontrare nella sua pratica quotidiana.

Alla luce di quanto descritto sino ad ora, la disbiosi rappresenta non solo un'alterazione del microbiota, ma anche una condizione in grado di compromettere l'equilibrio funzionale dell'apparato gastrointestinale e il benessere complessivo dell'individuo. Ne consegue che il mantenimento dell'eubiosi costituisce un presupposto essenziale per la salute intestinale. In quest'ottica, risulta quindi fondamentale definire in modo più ampio il concetto di "*salute intestinale*", con particolare riferimento al ruolo che il farmacista di comunità può svolgere nella sua promozione e mantenimento.

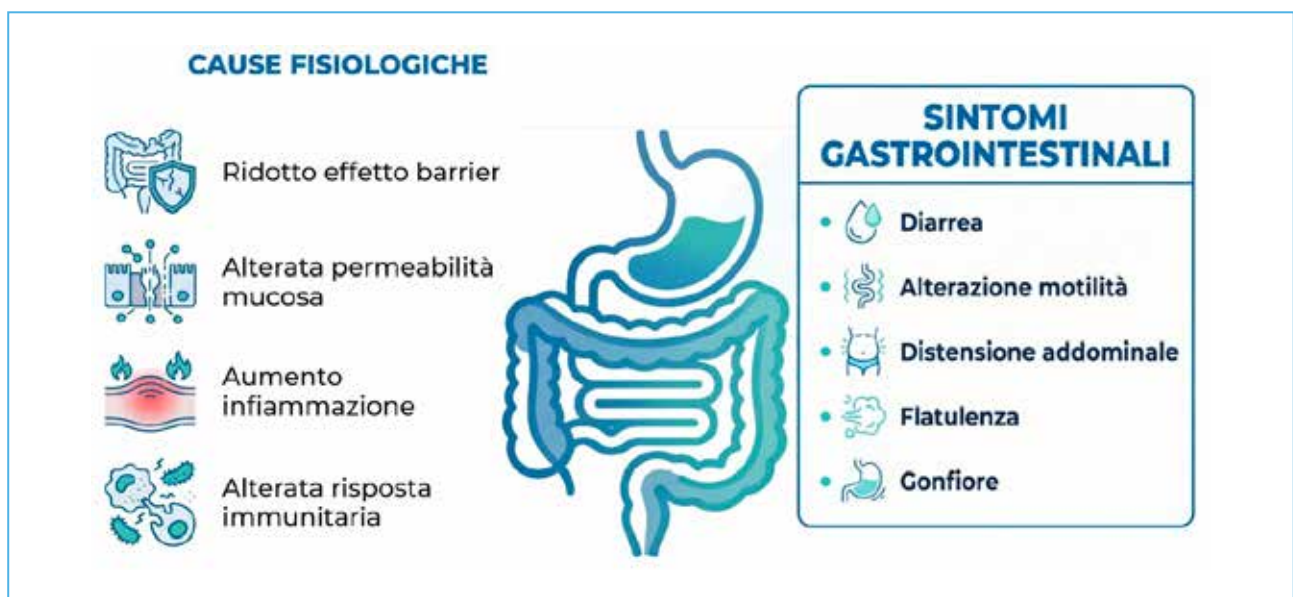


Figura 1: Disbiosi intestinali, cause e sintomi

4. LA SALUTE INTESTINALE

Si stima che circa un terzo della popolazione mondiale presenti disturbi gastrointestinali (GI), molti dei quali non risultano direttamente correlati a specifiche patologie strutturali o funzionali dell'apparato digerente.

Nel 1948 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito per la prima volta lo stato di salute come *una condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale e non soltanto assenza di malattia o infermità*.

Alla luce di questa definizione, la "Salute intestinale" può essere definita come uno *stato di benessere fisico e mentale, in assenza di disturbi gastrointestinali, che richiedano il consulto di un medico, di qualsiasi patologia intestinale e di fattori di rischio predisponenti al loro sviluppo*. Questa definizione sottolinea come la salute intestinale non coincida esclusivamente con l'assenza di patologia, ma preveda anche il mantenimento dell'equilibrio funzionale dell'apparato digerente.

4.1 Come mantenere in buona salute il tratto gastro-intestinale

Sebbene le conoscenze attuali sui meccanismi di mantenimento della salute intestinale siano in costante aggiornamento, le evidenze disponibili suggeriscono alcune misure utili per conservare o ripristinare la salute di tale tratto. Tra queste si ricordano:

1. dieta equilibrata;
2. attività fisica moderata e regolare;
3. riduzione dello stress;
4. adeguato apporto di fibre alimentari;
5. utilizzo mirato di prebiotici e probiotici, selezionati sulla base delle evidenze scientifiche disponibili.

Data la complessità del sistema gastrointestinale, il mantenimento dello stato di salute richiede un approccio multifattoriale che consideri i diversi elementi coinvolti. A seguire vengono proposti i possibili livelli di intervento a cui è possibile fare riferimento per fornire consulenza nella pratica professionale quotidiana in farmacia.

- **Igiene generale:** il tratto gastrointestinale è esposto all'ambiente esterno attraverso bocca e ano, risultando vulnerabile al contatto con agenti potenzialmente patogeni. Una corretta igiene personale contribuisce a preservare l'equilibrio tra microbiota e sistema immunitario mucosale. Tra le azioni banali, ma che possono essere utili per il mantenimento del benessere intestinale è possibile ricordare:
 - mantenimento dell'igiene di acqua e alimenti;
 - lavaggio accurato e frequente delle mani.
- **Alimentazione:** una dieta equilibrata rappresenta uno dei pilastri del benessere intestinale; tra le raccomandazioni utili si ricordano:
 - adeguato apporto di fibre (25–30 g/die): favoriscono la motilità intestinale, migliorando la consistenza delle feci e riducendo il rischio di costipazione. Le fibre contribuiscono inoltre alla prevenzione di diverticolosi e tumore del colon-retto, al controllo della glicemia, alla riduzione del colesterolo e al mantenimento del peso corporeo;
 - riduzione del consumo di cibi ricchi di grassi saturi, grassi idrogenati e fruttosio e di quelli ultra-processati: possono alterare la barriera intestinale, favorendo nel tempo l'instaurarsi di steatosi epatica e stati infiammatori subclinici associati a disturbi metabolici;
 - moderare il consumo di alcol;
 - personalizzare la dieta, quando necessario, eliminando gli alimenti che causano disturbi nel singolo individuo (intolleranze, allergie, celiachia). In particolare, diete a basso contenuto di FODMAP (oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi fermentabili e polioli) possono migliorare la sintomatologia nei pazienti con IBS;
 - consumare pasti regolari evitando di mangiare troppo rapidamente;
 - mantenere un'adeguata idratazione, prediligendo liquidi non zuccherati.
- **Abitudini e stili di vita:** tra le principali misure raccomandabili si ricordano:
 - eliminazione del consumo di tabacco;

- mantenimento del peso forma;
- utilizzo corretto e consapevole dei medicinali (in modo particolare FANS, antibiotici, PPI) evitando abusi e misusi degli stessi.
- **Stress e benessere psicologico:** fattori psicologici e cognitivi, compreso lo stress, influenzano la motilità, la secrezione e la funzionalità complessiva del tratto gastrointestinale. A dispetto delle limitate evidenze presenti in letteratura, misure sia terapeutiche che psicologiche utili a ridurre ansia e depressione possono favorire non solo il benessere generale, ma anche mantenere in buona salute l'intestino.
- **Probiotici e prebiotici:** negli ultimi decenni numerosi studi sostengono la possibilità di utilizzare probiotici e prebiotici per modulare il microbiota intestinale e la barriera intestinale. Tali interventi, quando basati su ceppi specifici e su evidenze scientifiche documentate, possono contribuire al mantenimento dell'eubiosi prevenendo o gestendo le diverse manifestazioni cliniche. La scelta del prodotto più appropriato richiede tuttavia la conoscenza delle definizioni regolatorie, dei criteri di qualità e delle caratteristiche dei singoli ceppi, aspetti fondamentali per un corretto counselling in farmacia. Per questo motivo, nei paragrafi successivi verranno approfonditi definizione, requisiti e principali caratteristiche di probiotici e prebiotici.

5. PROBIOTICI E PREBIOTICI

5.1 Definizioni

Probiotico

Secondo la definizione universalmente condivisa, i probiotici possono essere definiti come organismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, conferiscono beneficio alla salute dell'ospite. Tale definizione si applica a tutti i prodotti contenenti probiotici destinati all'uomo, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dalla modalità d'utilizzo. Affinché un prodotto possa essere definito probiotico, devono essere soddisfatti tre criteri fondamentali:

- deve contenere organismi vivi e vitali al momento del loro utilizzo;
- deve contenere tali microrganismi in quantità adeguata (in numero e per dose);
- deve contenere ceppi specifici che apportino benefici alla salute o che contribuiscano al benessere dell'ospite, la cui azione sia supportata da evidenze scientifiche.

Numerosi Paesi, tra cui anche l'Italia, hanno recepito tale regolamentazione per sviluppare la normativa in ambito nazionale. La definizione di probiotico, fornita dal Ministero della Salute nel 2005 ed aggiornata nel 2018, si applica solo agli alimenti ed agli integratori e li descrive come microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore.

In farmacia sono presenti anche prodotti a base di probiotici classificati come medicinali. Tali referenze, come tutte quelle dotate di AIC, prevedono una rigorosa valutazione regolatoria basata su studi di sicurezza ed efficacia, nonché l'approvazione di indicazioni terapeutiche precise, condizioni d'uso (popolazione target, dose, durata del trattamento) e avvertenze sui potenziali effetti indesiderati incluse e descritte nell'RCP.

Prebiotico

Il termine prebiotico indica un costituente non vitale degli alimenti, selettivamente fermentato dal microbiota intestinale, in grado di indurre modificazioni specifiche nella composizione e/o nell'attività del microbiota stesso, conferendo un beneficio alla salute dell'ospite. Il prebiotico non è digeribile dall'ospite, ma viene metabolizzato dal microbiota. Tra i principali prebiotici è possibile ricordare:

- *Frutto-oligosaccaridi* (FOS), presenti naturalmente in molti alimenti quali grano, cipolle, banane, miele, aglio, porri, radici di cicoria;
- *Galatto-oligosaccaridi* (GOS);
- *Inulina*;
- *Lattulosio*, disaccaride sintetico usato anche come farmaco per il trattamento della costipazione e dell'encefalopatia epatica.

I prebiotici, se ingeriti in quantità adeguata sono in grado di favorire selettivamente la crescita e/o l'attività di microrganismi tra quelli già presenti nel microbiota (*in particolare Bifidobatteri*) o tra quelli contestualmente somministrati come probiotici.

La capacità dei prebiotici di portare ad un aumento dei *Bifidobatteri* viene definito *effetto bifidogeno*.

In particolare, la fermentazione dei FOS può determinare una serie di effetti positivi a livello del colon, tra cui:

- il già citato aumento dei *Bifidobatteri*;
- un incrementato assorbimento del calcio;
- un aumento della massa fecale;
- riduzione del tempo di transito intestinale;
- un possibile miglioramento del profilo lipidico.

In particolare, l'aumento dei bifidobatteri potrebbe contribuire alla salute intestinale attraverso:

- la produzione di sostanze antimicrobiche;
- la riduzione dell'ammoniemia;
- la sintesi di vitamine ed enzimi digestivi.

Sinbiotici

Secondo le recenti definizioni, un sinbiotico rappresenta una miscela composta da microrganismi vivi e substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi ed in grado di conferire benefici alla salute dell'ospite. Esistono due tipi di sinbiotici:

- **complementari**: miscele di probiotici e prebiotici in cui i due componenti soddisfano i criteri definiti per ciascuno, inclusa un'adeguata caratterizzazione, utilizzati ad una dose che è stato dimostrato essere in grado di apportare benefici per la salute;
- **sinergici**: miscele di microrganismi vivi selezionati per utilizzare un substrato co-somministrato così da ottenere un effetto sulla salute; i componenti di un sinbiotico sinergico non devono necessariamente soddisfare indipendentemente i criteri previsti per un probiotico o un prebiotico.

Originariamente i sinbiotici erano descritti come combinazioni appropriate di prebiotici e probiotici (complementari); solo più recentemente il concetto di sinbiotici si è evoluto includendo anche quelli sinergici (*il termine corretto è sinbiotici e non simbiotici* poiché tale termine ha lo scopo di sottolineare la sinergia tra probiotico e prebiotico).

Postbiotici

I postbiotici sono preparazioni di batteri non vivi o sottoprodotti metabolici provenienti da microrganismi probiotici che conferiscono beneficio alla salute dell'ospite. Possono includere: metaboliti batterici (es. SCFA), enzimi, frammenti cellulari, altri prodotti di fermentazione. Sono oggetto di crescente interesse scientifico, ma le evidenze cliniche sono ancora limitate.

Microrganismi tinalizzati

Si tratta di fermenti lattici (microrganismi probiotici produttori di acido lattico), o di un qualsiasi microrganismo, resi inattivi tramite una serie di trattamenti termici successivi (*tinalizzazione*). Alcuni

prodotti propongono batteri probiotici tinalizzati come agenti in grado di espletare funzioni benefiche sulla salute dell'uomo. Tuttavia, essendo il concetto di vitalità discriminante tra un probiotico ed altri microrganismi, i tinalizzati (chiamati anche heat-killed) non possono essere considerati probiotici. A tal proposito è stato proposto il termine "*paraprobiotico*" per distinguerli dai probiotici pur facendo riferimento comunque agli effetti sulla salute che i microrganismi tinalizzati sembrano mantenere.

5.2 Identificazione di un ceppo probiotico

Ogni probiotico è identificato in modo completo attraverso: genere, specie, sottospecie (se applicabile) e una designazione alfanumerica che lo identifica in modo specifico. Esempi corretti di identificazione dei microrganismi sono *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Lactobacillus casei* DN-114 001. Questa tassonomia è regolata dalla comunità scientifica internazionale, mentre i nomi commerciali dei prodotti non seguono criteri standardizzati. Nel 2020 il genere *Lactobacillus* è stato oggetto di una revisione tassonomica sostanziale, volta a riflettere in modo più accurato l'elevata eterogeneità genetica e filogenetica delle specie precedentemente incluse in questo gruppo. La riorganizzazione ha comportato la suddivisione del genere originario in più nuovi generi, sulla base di criteri genomici e filogenomici.

A titolo esemplificativo:

- *Lactobacillus casei* è stato riclassificato come *Lacticaseibacillus casei*;
- *Lactobacillus rhamnosus* è diventato *Lacticaseibacillus rhamnosus*;
- *Lactobacillus reuteri* è stato riclassificato come *Limosilactobacillus reuteri*;
- *Bacillus clausii* è stato riclassificato come *Alkalihalobacillus clausii*.

Questa revisione non modifica le caratteristiche funzionali dei ceppi, ma ha rilevanza ai fini della corretta identificazione microbiologica e dell'interpretazione della letteratura scientifica più recente.

Genere	Specie	Subspecie	Ceppo	Designazione internazionale alfanumerica	Soprannome del ceppo
<i>Lacticaseibacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	/	GG	ATTTC 53103	LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Longum</i>	<i>Longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis

Tabella 4: Esempi di tassonomia del prebiotico (WGO, Probiotics and Prebiotics Guidelines, 2024)

Il principio della ceppo-specificità costituisce uno dei cardini dell'utilizzo razionale dei probiotici. I benefici clinici documentati non sono automaticamente estendibili ad altri ceppi della stessa specie, né tantomeno ad altre specie dello stesso genere. Le raccomandazioni di impiego dovrebbero pertanto basarsi su studi clinici condotti sull'uomo con quel determinato ceppo, alla dose testata negli studi stessi e per la specifica indicazione clinica considerata.

In accordo con le linee guida FAO/WHO e con le più recenti indicazioni della *World Gastroenterology Organisation* (WGO), i ceppi probiotici dovrebbero essere depositati in banche dati riconosciute a livello internazionale, in modo da garantirne l'identificazione genetica, la tracciabilità e la possibilità di collegare in maniera chiara il ceppo ai benefici osservati e alla dose efficace.

Dal punto di vista biologico, alcuni ceppi presentano proprietà peculiari che possono spiegare attività immunomodulanti, antimicrobiche, metaboliche o potenzialmente coinvolte nell'asse intestino-cervello. In altri casi, determinati meccanismi d'azione possono essere condivisi tra più ceppi o specie, come ad esempio la capacità di favorire la resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni, modulare il transito intestinale o contribuire al riequilibrio di un microbiota.

alterato. Tuttavia, anche in presenza di meccanismi simili, l'efficacia clinica deve essere supportata da evidenze specifiche per ciascun ceppo.

Per il farmacista di comunità, la corretta identificazione del ceppo rappresenta quindi un passaggio imprescindibile nella selezione del prodotto più appropriato, evitando sostituzioni basate esclusivamente sulla specie o sul nome commerciale e orientando la scelta verso soluzioni supportate da evidenze cliniche documentate.

5.3 Caratteristiche dei prodotti a base di probiotici

Nel momento della scelta del prodotto da dispensare in farmacia, oltre alla valutazione clinica del paziente, alla selezione del ceppo appropriato ed alla dose, è necessario considerare attentamente le caratteristiche qualitative e regolatorie del prodotto contenente il probiotico.

I probiotici possono essere registrati sia come integratori alimentari (*food supplements*, FS) sia come medicinali. Esiste, tuttavia, una notevole differenza tra i processi di registrazione previsti per gli integratori e quelli richiesti per i farmaci. Tale distinzione deve quindi essere tenuta in considerazione dal farmacista nella scelta di un probiotico.

5.3.1 Integratori a base di probiotici (Food Supplement)

La regolamentazione dei probiotici come integratori alimentari (*food supplement*, FS) nell'Unione Europea è gestita dall'EFSA (European Food Safety Authority) e segue un approccio basato su sicurezza ed efficacia. Nel 2026, il quadro normativo resta uno dei più rigorosi a livello globale, con aggiornamenti costanti sulla lista dei microrganismi sicuri, denominata *Qualified Presumption of Safety* (QPS), attraverso la quale viene valutata la sicurezza biologica del ceppo, requisito indispensabile affinché un microrganismo possa essere immesso in commercio: se un batterio appartiene ad una specie già presente nella lista QPS (es. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) la sua sicurezza viene "presunta". Il ceppo specifico non deve inoltre essere in grado di trasferire geni di resistenza antibiotica ad altri batteri.

Per affrontare le criticità relative alla dimostrazione di efficacia dei FS, necessaria per la loro registrazione, il Parlamento europeo ha emanato il Regolamento (CE) n. 1924/2006, relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. Tale Regolamento stabilisce che le indicazioni salutistiche presenti in etichetta (*health claims*) devono essere basate su evidenze scientifiche relative all'effetto fisiologico benefico e, per garantirne veridicità e comprensibilità per i consumatori, esse devono soddisfare una specifica procedura di valutazione e autorizzazione che coinvolge l'EFSA. In Italia la normativa di riferimento è contenuta nelle Linee Guida sui Probiotici emanate dal Ministero della Salute; tale normativa nazionale autorizza (a differenza di altri Paesi UE) l'impiego in etichetta del termine "probiotico" e ammette l'utilizzo del claim "*Favorisce l'equilibrio della flora intestinale*", dicitura a cui non viene attribuito significato terapeutico quanto piuttosto l'indicazione di una funzione fisiologica. Inoltre, il prodotto deve contenere almeno 10^9 cellule vive per ceppo, per dose giornaliera.

In conclusione, i probiotici registrati come FS non hanno lo stesso livello di evidenza terapeutica propria dei medicinali e non possono quindi vantare indicazioni terapeutiche.

5.3.2 Medicinali a base di probiotici

La registrazione di un probiotico come medicinale prevede una valutazione regolatoria basata su studi di sicurezza ed efficacia, nonché l'approvazione di indicazioni terapeutiche specifiche (approvate dagli enti regolatori), condizioni d'uso (popolazione target, dose, durata del trattamento) e avvertenze su potenziali effetti indesiderati. Inoltre, i probiotici registrati come medicinali devono garantire la stabilità del/i ceppo/i contenuto/i e quindi della/e relativa/e quantità (UFC, Unità Formanti Colonie) indicata/e in etichetta, fino alla data di scadenza del prodotto nelle normali condizioni di utilizzo. La qualità farmaceutica posseduta da questi prodotti riduce il rischio di contaminazioni, di

presenza di ceppi non dichiarati e dell'inattivazione del probiotico. A differenza dei FS, i probiotici registrati come farmaci possiedono delle vere e proprie indicazioni terapeutiche e sono gli unici che possono vantare il concetto di cura e prevenzione di specifiche patologie.

Tra i probiotici più utilizzati appartenenti alla categoria dei medicinali (SOP e OTC), si ricordano: alcuni ceppi di *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *plantarum*, *paracasei* e *delbrueckii*, *Bifidobacterium breve* e *lactis*, *Bacillus clausii*, *Streptococcus thermophilus* ed *Enterococcus faecium*.



*Direttiva europea sugli integratori alimentari 2002/46/CE implementata in ciascun Paese europeo tramite regolamentazione nazionale.

**Articolo 58 del Regolamento sull'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Marketing Authorization Application) (CE) n. 726/2004.

***Non applicabile ai probiotici. Riadattato da Passariello, Annalisa et al (2014).

Figura 2: Differenze regolatorie tra FS e farmaci

5.3.3 Considerazioni su etichettatura e scheda tecnica dei prodotti contenenti probiotici

Scheda tecnica e RCP (medicinale) ed etichettatura (FS) rappresentano le carte d'identità di un prodotto contenente probiotici e sono uno strumento fondamentale per selezionare la formulazione più adatta alle richieste del soggetto/paziente in farmacia.

La normativa per i FS prevede che il produttore riporti in etichetta informazioni chiare e complete, utili sia al professionista sanitario che al consumatore. In particolare, devono essere indicati il genere, la specie e il ceppo di ciascun microrganismo presente nella formulazione, in modo da consentire l'identificazione dei ceppi probiotici contenuti nel prodotto. Tale requisito è essenziale per poter collegare il prodotto alle evidenze scientifiche disponibili in letterature per uno specifico ceppo.

Un altro elemento importante è l'indicazione del numero minimo di cellule vitali per ciascun ceppo probiotico che deve essere garantito al termine della durata di conservazione (shelf-life). La quantità dichiarata deve quindi riferirsi al contenuto di microrganismi vivi fino alla scadenza del prodotto e non esclusivamente al momento della produzione poiché il beneficio clinico è strettamente correlato alla dose somministrata. Per quanto riguarda i medicinali sono inserite tutte le informazioni previste per RCP quali dosaggio condizioni d'uso (popolazione target, dose, durata del trattamento), etc.

Devono inoltre essere riportate le indicazioni d'uso consentite (qualora registrati come medicinali) o il *claim* autorizzati "favorisce l'equilibrio della flora batterica intestinale" (se registrati come FS) insie-

me alle dosi consigliate per ottenere l'effetto dichiarato e all'avvertenza di non superare le quantità raccomandate.

L'etichetta nei FS deve anche specificare le modalità di conservazione, che possono variare a seconda della stabilità del ceppo e della tecnologia formulativa adottata. Il rispetto delle condizioni di conservazione è determinante per mantenere la vitalità dei microrganismi fino al termine della shelf-life. Infine, devono essere riportati i riferimenti dell'azienda produttrice o del responsabile dell'immissione in commercio, al fine di garantire trasparenza e possibilità di contatto per eventuali richieste di chiarimento o informazioni aggiuntive.

Food Supplement contenenti probiotici	Medicinali contenenti probiotici
Corretta descrizione del microrganismo indicando genere, specie e ceppo di ogni probiotico presente al suo interno	Denominazione del medicinale
Numero minimo di cellule vitali di ogni ceppo probiotico al termine della durata di conservazione (shelf-life)	Composizione qualitativa e quantitativa (principio attivo, etc.)
Claim ("favorisce l'equilibrio della flora batterica intestinale")	Forma farmaceutica
Dosi consigliate relative alle indicazioni d'uso e avvertenza di non discostarsi da queste	Informazioni cliniche (indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, controindicazioni, effetti indesiderati, etc.)
Modalità di conservazione	Proprietà farmacologiche
Contatti dell'azienda produttrice per l'informazione del consumatore	Informazioni farmaceutiche (eccipienti, incompatibilità, periodo di validità...)

Tabella 5: Riassunto caratteristiche etichettatura probiotico (Giua et al. Protocollo su criteri selezione e consiglio dei probiotici in farmacia. SIFAC, 2017) o informazioni contenute nell'RCP di un medicinale contenente probiotici

5.4 Funzione dei probiotici e dei prebiotici

I prebiotici esercitano la loro funzione attraverso un meccanismo di fermentazione selettiva da parte di specifici gruppi microbici intestinali. Essi favoriscono l'espansione di batteri anaerobi ritenuti benefici per l'ospite, contribuendo indirettamente alla riduzione dei microrganismi potenzialmente patogeni.

I probiotici, invece, agiscono introducendo microrganismi vivi selezionati, in grado di interagire con l'ecosistema intestinale. I meccanismi attraverso cui possono esercitare effetti benefici comprendono la modulazione della risposta immunitaria mucosale, l'interazione competitiva con microrganismi patogeni per siti di adesione e nutrienti, la produzione di sostanze antimicrobiche e metaboliti bioattivi, nonché il supporto della funzione epiteliale e della funzione barriera. Attraverso tali azioni, i probiotici possono contribuire a contrastare l'effetto nocivo di agenti patogeni, a ridurre fenomeni infiammatori locali e a migliorare la resilienza dell'ecosistema intestinale.

Alcuni meccanismi d'azione risultano condivisi da più probiotici, mentre altri dipendono dalle caratteristiche genetiche e funzionali del microrganismo considerato. Questa distinzione è particolarmente rilevante in ambito clinico, poiché il meccanismo d'azione, come l'efficacia clinica deve sempre riferirsi al singolo ceppo.



Nel complesso, l'azione di probiotici e prebiotici si inserisce in una logica di modulazione dell'ecosistema intestinale più che di semplice "integrazione batterica", con l'obiettivo di favorire il mantenimento o il ripristino dell'equilibrio microbico e della funzionalità della barriera intestinale, elementi centrali per la salute gastrointestinale e sistemica.

PROBIOTICI	
Benefici immunologici	Attivazione macrofagica locale per aumentare la presenza di antigeni per linfociti B ed aumentare la produzione di immunoglobulina A secreta (IgA) sia localmente che sistemicamente.
	Modulazione delle citochine.
	Induzione della tolleranza agli antigeni alimentari.
Benefici non immunologici	Digestione del cibo e competizione per le sostanze nutritive con i patogeni.
	Alterazione del pH locale per creare un ambiente non favorevole per i patogeni.
	Produzione di batteriocine per inibire i patogeni.
	Azione anti-radicalica.
	Stimolazione della produzione di mucina dall'epitelio.
	Miglioramento delle funzioni della barriera intestinale.
	Competizione per l'adesione con agenti patogeni.
	Modificazione delle tossine prodotte dai patogeni.
	Effetti neurologici.
	Effetti endocrini.
	Produzione di specifiche sostanze attive .
	Regolazione transito intestinale.
	Effetti su produzione di metaboliti es. produzione vitamine (es. riboflavina).
PREBIOTICI	
Benefici immunologici	Miglioramento dell'immunità dell'ospite (produzione IgA e modulazione citochine).
Benefici non immunologici	Produzione di SCFA (acidi grassi a catena corta).
	Assorbimento di ioni (Ca, Fe, Mg).

Tabella 6: Possibili benefici di probiotici e prebiotici

Affinché un probiotico possa essere considerato efficace, non è sufficiente che il microrganismo sia presente nel prodotto al momento della produzione ma è necessario che mantenga la propria vitalità e funzionalità biologica dopo l'assunzione, raggiungendo il sito d'azione in quantità adeguate e in condizioni tali da rimanere metabolicamente attivo. Il percorso che il microrganismo deve compiere attraverso il tratto gastrointestinale rappresenta infatti un passaggio critico.

Il probiotico deve essere in grado di resistere all'ambiente gastrico (caratterizzato da pH acido) e all'azione dei succhi biliari e degli enzimi digestivi, per poi giungere integro e vitale a livello intesti-

nale, dove può esplicare i propri effetti. La capacità di resistere a tali condizioni dipende sia dalle caratteristiche intrinseche del ceppo sia dalla tecnologia formulativa adottata. A questo proposito, i batteri sporigeni (es. *Bacillus clausii*) possiedono un'elevata resistenza sia all'acido gastrico che ai sali biliari, oltre che al calore, arrivando vivi e vitali nell'intestino.

Una volta raggiunto l'intestino, il microrganismo deve essere in grado di interagire con l'ecosistema locale. Ciò può avvenire attraverso l'adesione transitoria alla mucosa, la competizione con microrganismi potenzialmente patogeni, la produzione di metaboliti bioattivi o la modulazione della risposta immunitaria mucosale. Non è necessariamente richiesta una colonizzazione permanente: per molti ceppi è sufficiente una colonizzazione temporanea, purché sia raggiunta una concentrazione adeguata nel sito target. A questo proposito, le linee guida ministeriali indicano come quantitativo minimo standard una dose giornaliera pari ad almeno 10^9 cellule vive per ceppo, al fine di favorire una temporanea colonizzazione intestinale e ottenere l'effetto desiderato. Come detto, tale concentrazione deve essere garantita fino al termine della *shelf-life* del prodotto, non esclusivamente al momento della produzione. La dichiarazione in etichetta del numero di cellule vitali alla scadenza rappresenta pertanto un requisito essenziale di qualità e trasparenza. A tal proposito è di fondamentale importanza anche la capacità del ceppo probiotico di resistere a temperatura ambiente (*shelf stability*), sbalzi termici e variazioni di umidità; i probiotici tradizionali appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sono generalmente più sensibili a calore, ossigeno ed umidità, con una progressiva riduzione della vitalità cellulare durante la *shelf-life*; al contrario, i probiotici sporigeni, in particolare quelli appartenenti al genere *Bacillus*, presentano una maggiore stabilità grazie alla capacità di formare spore, strutture biologiche altamente resistenti in grado di proteggere il microrganismo da condizioni ambientali sfavorevoli che solitamente uccidono i batteri vegetativi. Le spore batteriche, infatti, tollerano meglio temperature elevate, processi produttivi industriali complessi, compressione in forme solide, trasporto prolungato e conservazione senza refrigerazione. Questa caratteristica consente una maggiore affidabilità del titolo dichiarato in etichetta fino alla scadenza del prodotto e una migliore gestione logistica evitando la refrigerazione. Dal punto di vista industriale, la *shelf-stability* riduce i costi di distribuzione, minimizza il rischio di perdita di efficacia clinica e migliora l'aderenza del paziente, poiché il prodotto può essere conservato più facilmente anche a domicilio. Per questo motivo, la selezione di ceppi con elevata resistenza ambientale rappresenta oggi uno dei principali criteri nella progettazione di nuovi probiotici ad uso terapeutico.

L'efficacia di un probiotico è dunque il risultato dell'interazione tra tre elementi fondamentali: caratteristiche biologiche del ceppo, adeguata dose somministrata e qualità tecnologica della formulazione. Solo la presenza congiunta di questi fattori consente di garantire la reale funzionalità del prodotto nel contesto clinico.

5.5 Principali ceppi utilizzati nell'uomo

I principali ceppi probiotici impiegati nell'uomo appartengono tradizionalmente ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, che rappresentano i gruppi maggiormente studiati e con il più ampio utilizzo consolidato nella pratica clinica. Numerosi ceppi appartenenti a questi generi hanno dimostrato effetti benefici documentati sulla salute gastrointestinale e presentano un profilo di sicurezza favorevole, supportato da un utilizzo pluriennale.

Accanto a questi, anche alcuni ceppi appartenenti ai generi *Bacillus*, *Propionibacterium* e *Streptococcus* (in particolare *Streptococcus thermophilus*) sono stati inseriti in formulazioni commerciali come probiotici, in virtù di evidenze che ne suggeriscono un possibile ruolo nel supporto dell'equilibrio intestinale e della funzione digestiva.

Tra i microrganismi classificati come probiotici rientrano inoltre alcuni lieviti, tra i quali il più noto è *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, ampiamente studiato soprattutto nella prevenzione e nel trattamento della diarrea associata ad antibiotici e delle diarreie acute.

Batteri lattici	Bifidobacterium	Altri batteri	Lieviti
<i>Lactobacilli</i> <i>Lb. acidophilus</i> <i>Lb. casei/paracasei</i> <i>Lb. crispatus</i> <i>Lb. fermentum</i> <i>Lb. gallinarum</i> <i>Lb. gasseri</i> <i>Lb. johnsonii</i> <i>Lb. plantarum</i> <i>Lb. reuteri</i> <i>Lb. rhamnosus</i> <i>Lb. salivarius</i>	<i>Bf. adolescentis</i> <i>Bf. animalis subsp. lactis</i> <i>Bf. bifidum</i> <i>Bf. breve</i> <i>Bf. longum subsp. infantis</i> <i>Bf. longum subsp. longum</i>	<i>Bacillus</i> <i>Bc. cereus</i> <i>Bc. coagulans</i> <i>Bc. clausii</i> <i>Bc. pumilus</i> <i>Bc. subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917d <i>Propionibacterium</i> <i>Pr. acidipropionici</i> <i>Pr. freudenreichii subsp. shermanii</i> <i>Pr. jensenii</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> <i>Saccharomyces</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>			
<i>Lactococcus lactis</i> subsp.			
<i>Lactis</i>			
<i>Leuconostoc</i> <i>Le. citreum</i> <i>Le. mesenteroides</i> subsp. <i>Cremoris</i>			
<i>Oenococcus oeni</i>			
<i>Pediococcus</i> <i>Pd. acidilactici</i> <i>Pd. Pentosaceus</i>			
<i>Sporolactobacillus inulinus</i>			

Tabella 7: Esempi dei principali ceppi probiotici impiegati nell'uomo

5.6 Resistenza agli antibiotici dei probiotici

Il tema della resistenza agli antibiotici (RA) nei batteri probiotici richiede un approfondimento, al fine di evitare interpretazioni improprie in ambito professionale. La presenza di resistenza agli antibiotici in un ceppo probiotico non costituisce di per sé un problema di sicurezza; assume rilevanza clinica esclusivamente qualora vi sia il rischio di trasferimento dei determinanti genetici di resistenza ad altri microrganismi, in particolare a batteri potenzialmente patogeni.

Dal punto di vista microbiologico, si distinguono due principali forme di resistenza: *intrinseca* ed *acquisita*. La resistenza intrinseca rappresenta una caratteristica naturale e stabile del microrganismo, determinata da proprietà strutturali o funzionali proprie della specie o del ceppo. Non è mediata da elementi genetici mobili e non è trasferibile ad altri batteri; pertanto, non comporta criticità in termini di sicurezza. In alcuni contesti clinici, tale caratteristica può risultare utile, come per esempio nella prevenzione della diarrea associata a terapia antibiotica, consentendo al probiotico di sopravvivere durante il trattamento antimicrobico e di mantenere la propria attività nel tratto intestinale.

Diversamente, la resistenza acquisita deriva dall'acquisizione di materiale genetico proveniente da altri batteri attraverso meccanismi di ricombinazione, comunemente definiti trasferimento genico orizzontale. In questo caso, i geni di resistenza possono essere localizzati su elementi genetici mobili (quali plasmidi o trasposoni) e potenzialmente trasferiti ad altri microrganismi. È questa eventualità a rappresentare un possibile rischio, in quanto potrebbe contribuire alla diffusione della resistenza agli antibiotici e alla riduzione dell'efficacia delle terapie antimicrobiche.

Quando in etichetta compare la dicitura “*probiotico resistente agli antibiotici*”, essa si riferisce generalmente alla resistenza intrinseca e non trasferibile del ceppo o dei ceppi contenuti nella formulazione. Di norma vengono specificati gli antibiotici nei confronti dei quali il ceppo presenta tale caratteristica. È comunque essenziale che la valutazione del profilo di resistenza sia effettuata dal produttore secondo criteri riconosciuti a livello internazionale, al fine di garantire la sicurezza del prodotto e la corretta informazione al professionista sanitario.

La resistenza agli antibiotici è una caratteristica ceppo-specifica, non posseduta indistintamente da tutti i probiotici e non estendibile all'intera specie di appartenenza; ad esempio è caratteristica dei batteri sporigeni (es. *Bacillus Clausii*) che possono sopravvivere grazie alla loro capacità di formare spore e del lievito *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 che, essendo di natura fungina, non è suscettibile all'azione degli antibiotici.

5.7 Scelta del probiotico e rilevanza delle evidenze cliniche

Nella scelta del probiotico è importante verificare che siano soddisfatti i requisiti qualitativi e funzionali descritti nei paragrafi precedenti. Un probiotico, per poter essere considerato efficace, deve dimostrare la capacità di raggiungere il sito d'azione vivo e metabolicamente attivo, in quantità adeguata, e di esercitare un effetto documentato nell'organismo umano. Per tale motivo, gli studi di efficacia devono essere condotti in vivo, preferibilmente mediante trial clinici controllati, e non esclusivamente in vitro. Le evidenze sperimentali ottenute in modelli di laboratorio rappresentano un presupposto preliminare, ma non sono sufficienti a dimostrare un beneficio clinico. Inoltre, l'efficacia è strettamente ceppo-specifica e non può essere automaticamente estesa ad altri ceppi appartenenti alla stessa specie o allo stesso genere.

5.8 Durata della somministrazione del probiotico

In farmacia, una delle domande più frequenti riguarda la durata di utilizzo del probiotico. Gli studi clinici condotti in ambito gastrointestinale prevedono normalmente periodi di somministrazione compresi tra le 8 e 12 settimane, lasso di tempo che sembra sufficiente ad una *ricolonizzazione* nel caso di microbiota alterato. Anche documenti di indirizzo internazionali, come quelli della *World Gastroenterology Organisation* (WGO), riportano schemi di trattamento che prevedono cicli di durata analoga per specifiche indicazioni. La durata della supplementazione non può essere generalizzata ma deve essere coerente con l'indicazione clinica, con il profilo del paziente e, soprattutto, con quanto previsto negli studi condotti sullo specifico ceppo.

6. INQUADRAMENTO CLINICO-DIFFERENZIALE E UTILIZZO DEI PROBIOTICI IN FARMACIA

Sebbene i probiotici siano generalmente considerati sicuri e largamente impiegati nella comune pratica clinica e nel consiglio in farmacia, è comunque opportuno che il farmacista, al momento della dispensazione, effettui una valutazione sull'opportunità per il cliente/paziente di utilizzarli in maniera appropriata e sicura.

L'utilizzo può essere guidato utilizzando un breve inquadramento clinico-differenziale, volto a:

- comprendere la reale motivazione della richiesta per cui il cliente/paziente vuole ricorrere all'utilizzo di un probiotico;
- valutare segni e sintomi riferiti;
- indagare stato generale del soggetto al fine di individuare la presenza di eventuali fattori di rischio e red flags che, se presenti, impongono di rimandare il soggetto a colloquio con il medico per escludere eventuali patologie sottostanti.

La fase di valutazione preliminare potrebbe comprendere le seguenti domande:

- Qual è il sintomo la condizione principale per la quale vorrebbe utilizzare un probiotico?
- Da quanto tempo persiste questa condizione? È ricorrente?
- Sono presenti altri sintomi associati?
- Sta già gestendo il problema con una medicinale/terapia?
- Sono presenti patologie croniche note?

Questa prima valutazione fornisce al farmacista una panoramica generale del problema. Vi sono alcune condizioni, prima di dispensare un probiotico, che devono essere tenute in considerazione e per le quali l'impiego di un probiotico deve avvenire con cautela:

- 6. Pazienti immunocompromessi o in terapia immunosoppressiva:** esiste un rischio, seppur raro, di infezioni sistemiche correlato all'uso di microrganismi vivi e per possibile insorgenza di effetti secondari. In queste situazioni l'utilizzo di probiotici dovrebbe avvenire solo sotto supervisione medica.
- 7. Pazienti con gravi patologie sottostanti:** (es. patologie oncologiche, malattie sistemiche complesse, condizioni critiche). È opportuno che il medico valuti l'appropriatezza d'impiego.
- 8. Donne in gravidanza o allattamento:** dovrebbero consultare il medico/ginecologo prima di assumere qualsiasi tipo di integratore. Sebbene non ci siano segnalazioni di effetti nocivi legati all'uso di probiotici in gravidanza o in allattamento, gli studi sono limitati o assenti per cui il loro utilizzo in questi frangenti dovrebbe essere preso in considerazione solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

Se dal colloquio dovessero emergere segni o sintomi di allarme correlabili a patologie gastrointestinali sottostanti, il paziente deve essere reindirizzato al medico per escludere la presenza malattie organiche.

In **Tabella 8** vengono descritti alcuni esempi di red flag.

Diarrea sanguinolenta
Febbre elevata persistente
Anemia nota o sospetta
Vomito persistente
Dolore addominale severo e progressivo
Sintomi notturni che interrompono il sonno
Alterazione recente dell'alvo per la prima volta in soggetti >50 anni

Tabella 8: Esempi di red flag

In tali situazioni, il probiotico non rappresenta un intervento di prima scelta e potrebbe ritardare una diagnosi appropriata.

Solo dopo aver concluso questa indagine ed aver escluso eventuali condizioni di rischio sottostanti, il farmacista potrà procedere dapprima ad individuare, in base alle evidenze scientifiche disponibili, lo specifico ceppo probiotico più efficace per trattare la problematica posta dal cliente/paziente.

Nello specifico la scelta dovrà basarsi su:

- ceppo specificità;
- dose efficace documentata;
- indicazione clinica supportata da evidenze;
- età del soggetto;
- eventuale uso di terapie concomitanti (es. antibiotici).



Una volta individuato il prodotto appropriato, il farmacista deve fornire una consulenza appropriata al paziente. Le indicazioni dovranno abbracciare le seguenti aree:

- dose giornaliera;
- durata del trattamento;
- eventuale distanza dall'antibiotico (se in terapia);
- modalità di assunzione (stomaco pieno/vuoto, acqua non calda, ecc.);
- importanza dell'aderenza al trattamento;
- corretta conservazione (temperatura ambiente o frigorifero);
- tempistiche attese di beneficio.



BIBLIOGRAFIA

1. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020 May 28;123(10):1127-1137. doi: 10.1017/S0007114520000380
2. Bader J, Albin A, Stahl U. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics. *Benef Microbes.* 2012 Mar 1;3(1):67-75. doi: 10.3920/BM2011.003
3. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
4. Dhanasekhar Kesavelu, Shyamala J, Arya Kurup. Single-Strain Probiotics For The Management Of Acute Diarrhea In Children: A Randomized Comparative Study. *Neuro Quantology.* September 2022; 20 (9):5277-5283. doi: 10.14704/nq.2022.20.9.NQ4461
5. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024 Mar;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
6. Duysburgh C, Verstreppe L, Broeck MVD, Righetto Z, Perez M 3rd. Investigation of Enterogermina's Protective and Restorative Mechanisms on the Gut Microbiota with PPI, Using SHIME Technology. *Nutrients.* 2023 Jan 27;15(3):653. doi: 10.3390/nu15030653
7. Elshagabee FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives.* *Front Microbiol.* 2017 Aug 10;8:1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490
8. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization (FAO/WHO) Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO Food and Nutrition Paper 85. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>
9. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug 7;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679
10. Ghelardi E, Abreu Y Abreu AT, Marzet CB, Álvarez Calatayud G, Perez M 3rd, Moschione Castro AP. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms.* 2022 Jun 17;10(6):1246. doi: 10.3390/microorganisms10061246
11. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
12. Giua C, Pistone A. Protocollo su criteri selezione e consiglio dei probiotici in farmacia. Edizioni Edra. SIFAC, 2017
13. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Aug 12;11(8):e043054. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043054
14. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:468-481
15. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, Karakan T, Merenstein D, Piscoya A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002

16. Hong HA, Duc le H, Cutting SM. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2005 Sep;29(4):813-35. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.001
17. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B, Dubois JJ, Daube G. Microbial characterization of probiotics--advisory report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res.* 2013 Aug;57(8):1479-504. doi: 10.1002/mnfr.201300065
18. Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol.* 2020 Sep;77(9):1987-1996. doi: 10.1007/s00284-020-02053-9
19. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 2016;7(1):11-20. doi: 10.1080/21655979.2015.1126015
20. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(6):504-508. doi:10.1016/j.cgh.2009.12.022
21. Macke, L., Schulz, C., Koletzko, L. and Malfertheiner, P., 2020. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract—evidence from next generation sequencing studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(5), pp.505-526
22. Ministero della Salute. DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA NUTRIZIONE - UFFICIO 4. Linee Guida Probiotici e Prebiotici. Revisione marzo 2018. https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
23. Ministero della Salute. Linee guida su probiotici e prebiotici. Revisione maggio 2013. <https://static.tecnichenuove.it/medicinaintegratanews/2018/04/Linee-guida-Ministero-probiotici-e-prebiotici.pdf#:~:text=Costituenti%20alimentari%20impiegati%20come%20prebiotici%20devono%20soddisfare,effetto%20%E2%80%9Cprebiotico%E2%80%9D%20secondo%20le%20evidenze%20scientifiche%20disponibili>
24. Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. *Benef Microbes.* 2021 Aug 30;12(4):15-25. doi: 10.3920/BM2021.0017
25. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1055-64. doi: 10.1185/03007995.2014.898138
26. Rehman T. Role of the gut microbiota in age-related chronic inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Dec;12(4):361-7. doi: 10.2174/187153012803832620
27. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. doi: 10.1093/jtm/taw086
28. Wei L, Singh R, Ro S, Ghoshal UC. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open.* 2021 Mar 23;5(9):976-987. doi: 10.1002/jgh3.12528
29. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO Handbook on Diet and the Gut. May 29, 2016 (World Digestive Health Day). https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/WGOHandbookonDietandtheGut_2016_Final.pdf
30. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020 Jun;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7

BARRIERA INTESTINALE, MICROBIOTA E PROBIOTICI

STRUMENTI OPERATIVI PER IL FARMACISTA DI COMUNITÀ

