

PROBIOTICELE – ÎNTRE OFERTĂ ȘI DOVEZI

Probiotics – between offer and confirmation

Șef Lucr. Dr. Loredana Piloff
Facultatea de Medicină Sibiu

REZUMAT

Creșterea importantă (35-67%) a vânzărilor de probiotice impune o analiză a justificării acestei utilizări în raport cu dovezile susținute de studii. EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară) susține potențialul de eficiență a acestora, dar atrage atenția asupra faptului că relația cauză-efect este insuficient demonstrată încă.

Recomandarea acestor preparate se face pentru: gastroenterită, diareea asociată antibioticelor, intoleranța la lactoză, atopia la copil, dermatita atopică, boli inflamatorii intestinale, sindromul de colon iritabil, enterocolita necrozantă, vaginita bacteriană, ca adjuvant în dislipidemie sau în gastroduodenita cu *Helicobacter pylori*. Potrivit evidențelor rezultate din cercetările actuale sunt necesare noi date ale principalelor agenții de reglementare (FDA și EFSA) care să orienteze recomandările terapeutice pentru probiotice.

Cuvinte cheie: probiotice, cercetare, siguranță

ABSTRACT

The significant increase (35-67%) of sales of probiotics requires an analysis of the justification for this use in relation to the evidence supported studies. EFSA (European Food Safety Authority) supports their efficiency potential, but warns that they are insufficient proven cause-effect relationship yet.

Recommendation of these preparations are made for: gastroenteritis, diarrhea associated with antibiotics, lactose intolerance, atopy in children, atopic dermatitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, necrotizing enterocolitis, bacterial vaginosis, as an adjuvant in dyslipidemia, gastroduodenitis with *Helicobacter pylori*.

According to records of current research results they are needed new data from the main regulatory agencies (FDA and EFSA) to guide treatment recommendations for probiotics.

Keywords: probiotics, research, safety

În perioada 2010-2014 vânzările de probiotice au cunoscut o creștere importantă, la nivel mondial cu 35%, în Europa de Est – cu 67%, în Asia Pacific cu 67% și în America Latină cu 47%.

Cei mai importanți consumatori de probiotice din 2014 au fost Europa de Vest (8,3 miliarde de dolari), Asia Pacific (7 miliarde de dolari), Japonia (5,4 miliarde de dolari), America Latină (4,8 miliarde de dolari), America de Nord (3,5 miliarde de dolari), precum și Europa de Est (2,3 miliarde de dolari). Este de demonstrat dacă utilizarea acestor preparate pe scară atât de largă este susținută de dovezi.

EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară) nu respinge potențialul de eficiență a

acestora, dar atrage atenția asupra faptului că relația cauză-efect este insuficient demonstrată încă.

Cuvântul „probiotic“ este de origine latină („pro“ = „pentru“) și greacă („bios“ = „viață“).

Elie Metchnikoff (laureat al Premiului Nobel, în 1907) a sugerat că bacteriile proteolitice intestinale produc substanțe toxice, „autointoxicare“, și facilitează fenomenele de îmbătrânire. El a sugerat că este posibilă modificarea florei intestinale și înlocuirea unei florei patogene cu una benefică. **Fuller**, în 1989, a descris probioticele ca un „supliment viu microbial care afectează benefic animalul gazdă prin îmbunătățirea balanței microbiene intestinale“.

OMS și FAO au agreeat definiția pentru probiotice în 2001 ca fiind: „Microorganisme vii care, atunci

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Loredana Piloff, Facultatea de Medicină, Str. Lucian Blaga nr. 2A, Sibiu

E-mail: piloffloredana@yahoo.com

când sunt administrate în cantități adecvate, conferă un beneficiu de sănătate pentru gazdă“.

Autoritatea Europeană pentru Siguranță Alimentară (EFSA) nu acceptă însă această definiție deoarece încorporează o mențiune de sănătate care nu este măsurabilă.

În 2013, **International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)** au publicat consensul experților asupra termenului de „probiotic“. (1)

Efecte principale ale probioticelor sunt:

1. Restabilirea echilibrului microbial intestinal (după cure cu antibiotice, sindroamele de suprapopulare bacteriană intestinală – diaree, balonare, borborigme, flatulență, crampe abdominale –, prezența de agenți patogeni/potențial patogeni intestinali).
2. Ameliorarea tulburărilor de tranzit.
3. Facilitarea digestiei în perioade de schimbări alimentare.
4. Consolidarea sistemului imunitar (prin creșterea rezistenței la alergeni, imunomodulare).
5. Ameliorarea stării afective („creier intestinal“).

Diareea asociată tratamentului cu antibiotice beneficiază de efectele probioticelor. Dovezi obținute din recenzii sistematice și metaanalize arată efectul protector al unor probiotice în reducerea diareei asociată antibioticelor. Recenzia sistematică (2) publicată de Johnston și colaboratorii, în 2011, expune rezultatele obținute din 16 studii, incluzând un număr de 3.432 de subiecți, și arată că administrarea de doze înalte de probiotice poate să prevină 1 din 7 cazuri de diaree (NNT 7; 95% CI 6 to 10).

Diareea infecțioasă are indicație de tratament cu probiotice. Studii clinice din baza de date Cochrane sintetizate în recenzii sistematice (4,5) au demonstrat că: unele probiotice pot trata diferite forme de gastroenterită, pot avea efecte favorabile și în enterocolita necrozantă. Utilizarea de probiotice pentru tratarea diareei infecțioase acute a dat rezultate încurajatoare, dar se menționează că sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma beneficiile raportate.

Probioticele ar putea ajuta persoanele cu **intoleranță la lactoză**. (6)

Dermatita atopică și atopia la copii este o altă indicație a probioticelor. (7-9) În 14 trialuri (7), autorii, folosind o combinație de *L rhamnosus* 19070-2 și *L reuteri* DSM 122460, au obținut o scădere cu 20% a incidenței dermatitei atopice la copii, observând un procent mai ridicat în rândul celor cu nivel crescut de IgE. Suplimentarea cu probiotice în timpul sarcinii și viața timpurie ar putea ajuta în atopia la copii, dar, probabil, nu în astm. (9)

Studii preliminare (10) au arătat eficacitatea unor bacterii lactice în reducerea LDL colesterolului (cu 5%) și o creștere a HDL colesterolului (de la 50 la 62 mg/dl). Mecanismul efectului este probabil inhibiția reabsorbției colesterolului în intestin prin descompunerea bilei la acest nivel.

Efectele asupra sistemului imunitar constau în creșterea rezistenței la alergeni și imunomodulare. Unele tulpini de lactobacillus acționează asupra germenilor patogeni prin mecanism de inhibiție competitivă, creșterea numărului de IgA, stimularea fagocitozei, creșterea proporției de limfocite T și celule natural killer. Studiile clinice (11,12) au demonstrat că probioticele pot reduce: incidența infecțiilor tractului respirator și a cariilor dentare la copii și pot fi utile în tratamentul diareei acute (rotavirus la copii și diareea călătorilor la adulți). Nu sunt însă încă aprobate pentru astfel de indicații. Un studiu din 2010 (12) a sugerat că aceste bacterii „bune“ în intestin pot contribui la menținerea activității sistemului imunitar. Se știe, de altfel, că antibioticele par să reducă activitatea sistemului imunitar.

Unele tulpini de *Lactobacillus* pot modula inflamația și reacțiile de hipersensibilitate prin acțiune asupra funcției citokinelor. (13,14) Studii clinice sugerează că pot preveni recurențele în colonul iritabil, alergiile la lapte, colita ulceroasă, mecanismul de acțiune fiind răspunsul LT la stimuli inflamatori.

Vaginozele bacteriene pot beneficia de tratament cu *Lactobacillus acidophilus* și *Lactobacillus rhamnosus* prin efectul de normalizare a pH-ului vaginal și a florei vaginale.

Relația dintre sistemul nervos și patologia digestivă, respectiv, și flora intestinală este una biunivocă. Prof. Dr. Dan Dumitrașcu (fondatorul Societății Române de Neurogastroenterologie) vorbește despre „creierul intestinal“ cu referire la sistemul nervos enteric, o structură complexă alcătuită din circa o sută de milioane de neuroni.

Este știut că anxietatea produce simptome digestive. Stresul influențează flora intestinală. Simptomele digestive produc stimuli care se transmit scoarței cerebrale.

Studii diverse (16-18) au arătat că probioticele pot influența activitatea cerebrală, ameliorând emoționalitatea negativă. Datele unui studiu publicat în 2013 (18) arată că introducerea în alimentație a iaurtului probiotic determină modificări ale activității cerebrale (măsurate prin RMN) care controlează emoțiile și sensibilitatea la durere.

Tulpinile cu efecte probiotice sunt numeroase: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophilus*.

Formele farmaceutice utilizate sunt sunt formă de: capsule cu înveliș gastrorezistent, siropuri pulbere de solvat, comprimate vaginale.

Unele preparatele care se comercializează actualmente conțin, pe lângă prebiotice (FOS – polizaharid, inulină, lactuloză) și adjuvante (polivita-mine – B1, B5, B6, B12, PP, A, D), minerale, oligoelemente (seleniu, mangan, molibden, zinc, cupru), extracte naturale de fructe seci (castane, migdale, ulei de palmier) sau de propolis.

În alegerea preparatului se va ține cont în principal de eficiență și siguranță. Eficiența este dependentă de: tulpină (gen, specie, sușă) proces și matrice, precum și de efectul scontat, dar și de concentrații (concentrări în jurul 7¹⁰- 8¹⁰ probiotice pe gram, cu administrare în jur de 100-200 mg/zi).

Siguranța preparatelor este reglementată de Autoritatea Europeană pentru Siguranță Alimentară (EFSA). „Prezumpția calificată de Siguranță“ (QPS) este un parametru important de luat în considerare.

O recenzie sistematică (19) publicată în 2011 (622 de studii incluse din 11.977 de publicații) arată că există o insuficientă documentare asupra efectelor secundare, chiar dacă unele studii existente nu raportează risc la această medicație. Ca efecte secundare au fost descrise reacții de tip alergic (erupții cutanate, alergii respiratorii cu bronhospasm, reacții majore de anafilaxie cu șoc, angioedem).

Contraindicații absolute nu au fost descrise. Durata tratamentului nu este standardizată. Se recomandă administrarea în timpul sau imediat după un tratament antibiotic. La cei cu risc se recomandă administrarea în perioadele de astenie sau câte 10 zile lunar.

Ca perspective de cercetare subiectul este inclus în domeniul neurogastroenterologiei, iar obținerea de preparate de înaltă calitate este proiectată prin folosirea „tehnologiei de secvențiere high-throughput și metagenomics“.

BIBLIOGRAFIE

1. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Expert consensus document. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug; 11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10.
2. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. (2011). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub3. PMID 22071814.
3. McFarland L.V. (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol*. 101 (4): 812-22. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x. PMID 16635227.
4. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. (2010). Allen, Stephen J, ed. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 11 (11): CD003048
5. Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D., Al-Kharfi T. et al. (2011). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 3 (3): CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub3. PMID 21412889.
6. Sanders M.E. (February 2000). Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *The Journal of Nutrition* 130 (2S Suppl): 384S-390S. PMID 10721912. Retrieved 2012-05-14
7. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., Michaelsen K.F., Jeppesen D.L., Valerius N.H., Pærregaard A. (2003). Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 111 (2):389-95. doi:10.1067/mai.2003.389. PMID 12589361.
8. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F., Galeone C., Moja L., Bach J.F., La Vecchia C. (May 2012). Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 23(3):402-414. doi:10.1097/EDE.0b013e31824d5da2. ISSN 1531-5487. PMID 22441545.
9. Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. (2013). Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Pediatrics* 132 (3):e666-76. doi:10.1542/peds.2013-0246. PMID 23958764.
10. Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., Chakraborty C., Singh B., Marotta F., Jain S., Yadav H. (2012). Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental Diabetes Research* 2012: 902917. doi:10.1155/2012/902917. PMC 3352670. PMID 22611376.
11. Ouwehand A.C., Salminen S., Isolauri E. (August 2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 82(1-4):279-89. doi:10.1023/A:1020620607611. PMID 12369194. Retrieved 2012
12. University of Pennsylvania School of Medicine (February 3, 2010), Good' bacteria keep immune system primed to fight future infections. *ScienceDaily*. Retrieved July 13, 2010
13. Reid G., Jass J., Sebulsy M.T., McCormick J.K. (October 2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev*. 16(4):658-72. doi:10.1128/CMR.16.4.658-672.2003. PMC 207122. PMID 14557292.
14. Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri E. (February 2003). Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 36(2):223-7. doi:10.1097/00005176-200302000-00012. PMID 12548058.
15. Borges S., Silva J., Teixeira P. (March 2014). The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch. Gynecol. Obstet. (Review)* 289(3):479-89. doi:10.1007/s00404-013-3064-9. PMID 24170161.
16. Hitti M. (April 25, 2006). Probiotics May Help Stressed Gut. WebMD. Retrieved 2012-05-14. 6
17. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnestock M., Moine D., Berger B., Huizinga J.D., Kunze W., McLean P.G., Bergonzelli G.E., Collins S.M., Verdu E.F. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(7):1394-401, 1401.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
18. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., Stains J., Ebrat B., Guyonnet D., Legrain-Raspaud S., Trotin B., Naliboff B., Mayer E.A. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Dec; 23(12):1132-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x. Epub 2011 Oct 11
19. Hempel S. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease Agency for Healthcare Research and Quality (US); April 2011.Report No.:11-E007