

Probiotici e bambini al nido: molta spesa e poca resa

Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET et al.

Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children

J Pediatr. 2015;166(6):1475-81.e1-3

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare gli effetti del consumo quotidiano di uno yogurt da bere sulla salute, crescita e qualità di vita di bambini sani frequentanti un asilo attraverso uno studio randomizzato controllato in doppio cieco.

Popolazione

167 Bambini di età 12-48 mesi reclutati in 29 asili della North Carolina. Sono stati inclusi bambini sani al momento dell'arruolamento e che frequentavano il centro per almeno 4 ore al giorno 5 giorni a settimana. Sono stati esclusi i bambini prematuri, con basso peso alla nascita, qualsiasi anomalia congenita, anomalia strutturale del tratto digestivo, pregressi interventi chirurgici sul tratto gastroenterico, patologia cronica o tumorale, condizioni mediche gravi o instabili, scarso accrescimento, patologia allergica o atopica, intolleranza al latte o deficit di lattosio, che avevano assunto antibiotico nelle 4 settimane precedenti o probiotici nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento.

Intervento

Assunzione quotidiana per 16 settimane di Yogurt da bere simbiotico di 91mL/97g contenente 2 probiotici yogurt starter *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus* (1×10^8 UFC/g), il probiotico *Bifidobacterium animalis* sottospecie *lactis* (BB-12) (5×10^9 UFC/100ml) e 1 g di Inulina.

Controllo

Latte aromatizzato acidificato senza starter batterici, probiotici o inulina con identico confezionamento e simili aspetto e sapore. In entrambi i gruppi, esclusione dalla dieta di yogurt, alimenti contenenti probiotici, prebiotici, simbiotici per tutta la durata dello studio.

Outcomes/Esiti

Outcomes primari: numero e durata delle malattie (diarrea, infezioni respiratorie alte, malattie febbrili), numero di giorni di assenza dall'asilo e dal lavoro dei genitori per malattia del bambino. **Outcomes secondari:** uso di antibiotici, visite mediche, accessi in Pronto Soccorso, ospedalizzazione e modifiche nella qualità di vita e dei valori di peso/altezza espressi come BMI z-score. La qualità della vita è stata valutata con la somministrazione del questionario PedsQL alla prima intervista, a 8 settimane e al termine dell'intervento.

Tempo

L'arruolamento è stato effettuato tra Febbraio 2007 e Marzo 2008. La durata dello studio è stata di 112 giorni (16 settimane).

Risultati principali

Dei 167 bambini che hanno iniziato lo studio 18 (11%) sono usciti nelle prime 2 settimane; l'analisi ha incluso 149 bambini (76 braccio intervento, 73 controllo). I bambini che hanno ricevuto il simbiotico hanno presentato un numero significativamente inferiore di giorni di febbre (1.85 vs 1.95, $P < 0.05$), significativo miglioramento nelle funzioni sociali ($p < 0.035$; prima e alla fine dell'intervento) e scolastiche ($p < 0.45$; prima e a metà dell'intervento). Il gruppo intervento ha presentato più giorni con ≥ 3 scariche acquose ($p < 0.05$). Nessuna differenza viene segnalata in merito agli effetti collaterali nei due gruppi.

Conclusioni

La supplementazione quotidiana della dieta dei bambini con yogurt contenente batteri probiotici BB-12 e inulina ha ridotto significativamente i giorni di febbre e migliorato la funzionalità sociale e scolastica. L'aumentata frequenza di movimenti intestinali può essere spiegata da un'accelerazione del transito intestinale legato a BB-12 e inulina.

Altri studi sull'argomento

La letteratura su probiotici in medicina è vastissima: basti pensare che, se si digita in Pubmed il termine "Probiotics" vengono selezionati 12.997 articoli, che si riducono a 1.594 se si restringe il campo ai soli "Controlled Clinical Trial" - "Clinical Trial" - "Randomised Controlled Trial" e a 621 articoli se si limita per la sola età pediatrica (0-18). La qualità e il livello di evidenza di questa massa di dati è generalmente bassa o molto bassa, con studi condotti su popolazioni ristrette, con valutazione di outcomes di scarso impatto clinico. Segnaliamo le più recenti revisioni sistematiche a cura della Cochrane collaboration sulla terapia e la prevenzione della diarrea [1-3] e sulla prevenzione delle infezioni delle vie urinarie [4]. I probiotici sono stati sperimentati anche nella terapia o nella prevenzione di una vasta gamma di condizioni patologiche tra cui infezione da *H. Pylori*, MICI, NEC, allergia-atopia, obesità o disordini funzionali come le coliche del lattante, il rigurgito, la sindrome dell'intestino irritabile, la stipsi. In particolare, i probiotici sono stati utilizzati nella prevenzione delle malattie infettive delle vie respiratorie nei bambini che frequentano le comunità infantili [5]. Una revisione Cochrane pub-

blicata nel 2015 [6] evidenzia una efficacia dei probiotici quando misurata come presenza di almeno uno (n.5 RCT, OR 0.43) o tre (n.2 RCT, OR 0.56) episodi di flogosi delle vie respiratorie nei gruppi che li assumevano rispetto ai gruppi trattati placebo, ma non come incidenza di infezioni. Una metanalisi di soli RCT controllati con placebo sul LGG ha provato una diminuzione di incidenza di otite media acuta (n.4 RCT, RR 0.76, numero necessario da trattare 17) e una diminuzione degli episodi di infezioni delle vie aeree superiori (n.1 RCT, RR 0.62, numero necessario da trattare 4) ma non come numero complessivo di infezioni delle vie aeree o delle basse vie aeree [7]. Un RCT in doppio cieco ha usato il L reuteri DSM 17938 (dose 10.8UFC/die) per tre mesi seguiti da tre mesi di follow up in una popolazione di 336 bambini di 6-36 mesi frequentanti un asilo nido messicano: nessun perso al follow-up alla fine dei sei mesi di studio e risultati brillanti come riduzione degli episodi di diarrea (outcome primario) e riduzione delle infezioni delle vie respiratorie (outcome secondario) ($p < 0.5$) [8]. Un recente RCT in doppio cieco non ha trovato differenze negli esiti sulle malattie respiratorie in 210 bambini croati trattati per tre mesi con *B. animalis lactis* BB-12 [9].

Che cosa aggiunge questo studio

Si tratta del primo studio su bambini sani che ha testato un simbiotico, ovvero un'associazione di prebiotico e probiotico.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la descrizione del disegno dello studio, con particolare riguardo alla procedura di randomizzazione, alla cecità degli operatori e ai criteri di inclusione/esclusione, è ben fatta. E' criticabile tuttavia la modalità scelta dagli autori per valutare sia l'effettiva assunzione del trattamento in esame, basata su un dato riportato dai genitori che potevano scegliere giornalmente tra tre possibilità: assunzione totale, parziale, non assunzione. Gli esiti di salute sono basati solo su un diario anamnestico non validato. Viene riportato il numero dei soggetti usciti dallo studio entro 2 settimane, ma non di quelli ritirati successivamente. I risultati sono stati calcolati sia comprendendo che escludendo i fuoriusciti, sia nell'analisi intention to treat, che in quella basata sul dosaggio effettivamente assunto; la loro presentazione sotto forma di valori medi non permette di valutare la significatività clinica, che è una misura indipendente dalla significatività statistica. Per es. chi ha ricevuto il simbiotico avrebbe presentato un numero significativamente inferiore dal punto di vista statistico di giorni di febbre, senza che noi possiamo risalire al numero complessivo di giorni senza febbre, un dato, quest'ultimo, che ci potrebbe far comprendere il reale impatto clinico, in quanto nei due gruppi non ci sono differenze nei giorni di lavoro persi dai genitori o nei giorni di scuola persi. Gli autori interpretano l'aumento del numero di scariche liquide del gruppo di intervento (statisticamente significativo) come un aumento della frequenza intestinale dato dal probiotico e non come una riduzione della prevenzione di episodi di diarrea infettiva nel braccio di trattamento: non avendo fatto colture questa interpretazione è quanto meno opinabile. Inoltre viene genericamente detto che nel gruppo dei trattati c'è stato un aumento del numero di giorni con più di tre scariche diarroiche senza specificare di quanti giorni con

diarrea si tratti e di quante scariche al giorno. Infine, viene trascurato di valutare possibili modificazioni nella dieta e nello stile di vita delle famiglie anche dopo la conclusione dello studio con un opportuno periodo di follow-up. Infatti, l'offerta di una modificazione della dieta potrebbe influire sulle motivazioni della famiglia a correggere l'alimentazione o lo stile di vita riferendosi esclusivamente all'aspettativa di salute sostenuta dalla sola assunzione di un alimento funzionale.

Esiti: mentre gli esiti sanitari sono adeguati al quesito dello studio, gli score relativi alla qualità di vita risultano di difficile comprensione; peraltro entrambi i gruppi hanno migliorato i punteggi durante lo studio.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato da General Mills, una multinazionale dell'alimentazione presente in sei continenti.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sulla base delle caratteristiche dei partecipanti, i risultati sono trasferibili anche alla nostra realtà. **Tipo di intervento:** l'intervento potrebbe essere facilmente replicato; tuttavia, a fronte dell'impegno (non controllabile) dei genitori a non somministrare altri prodotti simili durante il periodo dello studio, molti altri fattori potrebbero interferire con i risultati. Considerare tutte le variabili potenzialmente coinvolte comporterebbe un impegno eccessivo rispetto ai vantaggi attesi. Inoltre nello stesso studio (dunque in famiglie forse più motivate a somministrare il prodotto) dall'intervista dei genitori risulta che in entrambi i gruppi in media è stata assunta una quantità di prodotto pari a 3/4 di bottiglia/die con un range variabile tra 1/10 di bottiglia e una bottiglia intera, una aderenza al protocollo di intervento non molto brillante, nel caso si pensi di raccomandare l'assunzione di tali prodotti a tappeto sui frequentanti comunità infantili. Non si spiega la latenza tra i tempi di realizzazione dello studio (prima intervista tra il 2007 e il 2008) e l'epoca di pubblicazione. Questo studio è stato finanziato da General Mills, grande multinazionale nel campo dell'alimentazione industriale. Si continua a investire denaro nella ricerca scientifica con lo scopo di vendere prodotti (in questo caso gli alimenti funzionali), una spesa in più per le famiglie in nome di un vantaggio irrisorio in termini di salute. La ricerca scientifica dovrebbe considerare uno stesso o maggiore impegno nello sperimentare e promuovere stili di vita sani e sostenibili, a partire dall'allattamento al seno.

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV et al Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD0030
2. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, et al Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 20;8:CD007401
3. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 22;12:CD004827
4. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 23;12:CD008772. doi: 10.1002/14651858.CD008772
5. Ozen M, Kocabas Sandal G, Dinleyici EC. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review. Expert Opin Biol Ther. 2015 Jan;15(1):9-20

6. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 3;2:CD006895
7. Liu S, Hu P, Du X, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2013 Apr;50(4):377-81
8. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers - Randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2015 May 19. pii: S0261-5614(15)00135-1. doi:10.1016/j.clnu.2015.05.004. [Epub ahead of print]
9. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2014;133(4):e904-9