

Probiotici: esperienza preliminare osservazionale in medicina generale

Massimo Bisconcin

Medico di medicina generale, Venezia
AIMEF

Giovanni Filocamo

Medico di medicina generale, Milano
AIMEF

*Un'osservazione preliminare condotta nel setting della medicina generale ha valutato l'impiego di uno specifico probiotico (*Lactobacillus johnsonii* La1) in relazione allo stato di benessere generale. I dati ricavati indicano un iniziale ottimismo, anche se sono necessari ulteriori approfondimenti*

I probiotici sono un alimento dotato di proprietà nutraceutiche che verosimilmente stimolano le difese immunitarie a partenza dal sistema linfatico gastrointestinale.

Vi sono alcune evidenze scientifiche che suggeriscono un'azione di difesa e maggior resistenza alle infezioni. Il segmento sta assumendo connotazioni di consumo e di diffusione tali per cui, da parte dei pazienti, ai medici di famiglia sono richieste conoscenze specifiche particolari, che i medici stessi non possono ignorare.

A tal fine è stata organizzata un'esperienza osservazionale condotta da medici di famiglia che potesse servire da supporto e da orientamento per eventuali indagini sperimentali più approfondite.

Scopo dell'osservazione

Si tratta di un'osservazione preliminare su un piccolo gruppo di soggetti apparentemente sani confrontata con un gruppo di "controllo". Da questa osservazione preliminare (non essendo un vero e proprio studio scientifico) si attendevano alcune indicazioni generali su come progettare un vero e proprio studio scientifico sui probiotici. Un tale ipotetico futuro lavoro dovrà essere numericamente più significativo, dichiarare in anticipo gli outcome oggetto di studio e ottenere le necessarie autorizzazioni da parte degli organismi internazionali.

Era verosimilmente atteso che i pazienti "riferissero" alcuni miglioramenti sul piano cenestesico generale, sul piano della resistenza "percepi-

ta" alle infezioni, sul piano delle funzioni intestinali. Questi "indici di salute" non sono stati misurati con esami clinici né con valutazioni mediche obiettive; le variazioni sono state annotate su un diario periodico e poi confrontate tra di loro per ricavare eventuali indirizzi sui quali ipotizzare approfondimenti.

Metodi

Trentatré medici di famiglia, omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale, denominati "osservatori", hanno individuato tra i propri assistiti due gruppi di tredici persone ciascuno, per un totale teorico iniziale di 858 pazienti (due gruppi da 429 ciascuno). Era atteso che almeno 300 persone per gruppo terminassero in modo completo il periodo di osservazione.

Un gruppo ha consumato uno specifico prodotto probiotico (*Lactobacillus johnsonii* La1 - LJLa1) (LC1, Lactalis Nestlé) fornito gratuitamente per un totale di 60 giorni secondo le raccomandazioni del produttore, mentre il secondo gruppo non ha usato alcun tipo di probiotico né prodotti affini. Tutte le persone arruolate hanno compilato settimanalmente un semplice diario-questionario a risposta chiusa e l'hanno consegnato al proprio medico curante.

Criteri di inclusione:

- tutte le persone di entrambi i sessi di maggiore età e in grado di esprimere consenso a partecipare all'osservazione;
- persone iscritte nell'elenco del medico osservatore;

- una malattia acuta intercorrente nei 60 giorni di utilizzo del prodotto non costituiva pregiudizio alla continuazione dell'osservazione, ma doveva essere annotata nel diario.

Criteri di esclusione:

- minorenni;
- persone con disturbi psichici;
- persone di entrambi i sessi sofferenti di malattie neoplastiche;
- persone affette da diabete mellito;
- presenza, al momento della valutazione all'ingresso, di una malattia acuta la cui prognosi presumibile fosse superiore ai 10 giorni;
- persone affette da sospette o accertate patologie infiammatorie intestinali;
- persone con sospetta o accertata intolleranza o allergia ai derivati del latte e/o del lattosio;
- persone con sospetta o comprovata intolleranza a fermenti lattici;
- persone in terapia continuativa tale per cui si potessero verificare teoriche alterazioni dell'assorbimento di sostanze farmaceutiche dovute alla presenza di prodotti derivati dal latte;
- persone per le quali l'assunzione del prodotto fosse stata giudicata non corretta dal medico curante;
- persone in terapia antibiotica.

Sono stati altresì escluse:

- le persone che nei 60 giorni successivi all'inizio della osservazione non fossero state in grado di provvedere con regolarità settimanale all'approvvigionamento del prodotto fresco fornito gratuitamente;
- le persone che per motivi di spostamento fossero state costrette ad interrompere la regolarità del consumo del prodotto;

- persone che non fossero state in grado di conservare il prodotto secondo i consigli del produttore;
- persone che per motivi di gusto personale non usino alimenti derivati dal latte;
- persone che, a giudizio del medico osservatore, non abbiano avuto una sufficiente diligenza o siano state palesemente non in grado di collaborare all'osservazione sul consumo del prodotto;
- persone in procinto di essere inserite nel gruppo che non doveva assumere probiotici e che, in base a esplicita indagine, avessero dichiarato di consumare già yogurt, anche in modo non continuativo.

■ Risultati

Ventiquattro medici hanno completato l'osservazione, arruolando mediamente 13 soggetti per braccio, garantendo la numerosità prevista con una completa raccolta dei dati: 288 soggetti che hanno quotidianamente assunto LJLa1 raffrontati a 317 soggetti che non hanno assunto né probiotici né prodotti analoghi o nutraceuticamente simili. I risultati sono stati esaminati settimana per settimana attraverso il diario-questionario, sette domande poste ai consumatori di LJLa1. Ai fini della presentazione dei risultati delle risposte date dai consumatori, nelle *tabelle 1-7* sono state

Domande presenti nel diario-questionario

1. Al mattino, al tuo risveglio, come ti senti?
2. Alla sera, prima di coricarti, come ti senti?
3. Come definiresti il tuo stato di salute attuale?
4. Hai mai la sensazione di avere l'addome gonfio?
5. Pensi che la tua funzione intestinale (andare di corpo) sia...
6. Che sensazione hai rispetto alla tua resistenza alle comuni malattie (raffreddore, mal di gola, febbre)?
7. Se sei stato male, hai avuto la sensazione che gli episodi di malattia abbiano avuto una minore quantità di sintomi?

Tabella 1

Domanda 1. Al mattino, al tuo risveglio, come ti senti?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Ottimamente, in perfetta forma	24.5	4.1
Discretamente bene	16.9	10.4
Potrei sentirmi meglio, ma sono stato peggio di così	-8.2	0.2
Mi sento un po' stanco ma poi me ne dimentico e recupero volontà e forze	-19.4	-12.6
Mi sento decisamente stanco e lo sento a lungo, ma riesco comunque a fare tutto	-11.9	-1
Mi sento molto stanco e senza energia, non ho alcuna volontà di iniziare la giornata	-1.9	-1.1

Commento: l'aumento di performance al risveglio tra inizio e fine del periodo di osservazione indicherebbe un chiaro effetto positivo nel gruppo che ha usato LJLa1 rispetto a quello che non l'ha usato (24.5% vs 4.1%). L'effetto positivo, pur ancora presente, è meno evidente nel sottogruppo che riferisce di sentirsi "discretamente bene" (16.9 vs 10.4).

Tabella 2

Domanda 2. Alla sera, prima di coricarti, come ti senti?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Bene, per niente stanco	24.9	6.4
Bene ma un po' stanco	17.3	4.5
Non male ma molto stanco	-23.6	-8.8
Non bene e un po' stanco	-7.6	2.7
Non bene e molto stanco	-8.7	-3
Male e ho faticato a finire le giornate	-2.3	-2

Commento: anche per quanto riguarda la cenestesi serale, il gruppo che ha assunto LJLa1, alla fine del periodo di osservazione è quasi quattro volte più numeroso del gruppo che non l'ha assunto (24.9 vs 6.4, rispettivamente). L'effetto migliorativo rispetto all'affermazione di sentirsi "bene ma un po' stanco" alla sera è ben evidente anche in questo secondo sottogruppo (17.3 vs 4.5).

Tabella 3

Domanda 3. Come definiresti il tuo stato di salute attuale?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Assolutamente ottimo	14.5	5.1
Buono	25.8	4.3
Discreto	-25.8	-2.8
Talvolta cattivo	-9.3	-2.7
Frequentemente cattivo	-4.7	-3.5
Pessimo	-0.6	-0.3

Commento: chi si definisce in "assolutamente ottima" salute, alla fine è quasi tre volte più numeroso tra coloro che hanno assunto LJLa1 (14.5% vs 5.1%, rispettivamente). L'effetto positivo si mantiene, anzi aumenta, tra coloro che si definiscono con salute "buona": sempre nello stesso periodo sono quasi sei volte più numerosi quelli che hanno assunto LJLa1 rispetto agli altri (25.8 vs 4.3).

Tabella 4

Domanda 4. Hai mai la sensazione di avere l'addome gonfio?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Mai	32.1	12
Talvolta	-0.4	2.7
Un paio di volte a settimana	-5.4	-3.5
Quasi tutti i giorni	-11.6	-2.7
Frequentemente	-12	-6.8
Sempre	-2.7	-1.7

Commento: l'effetto migliorativo tra quelli che non hanno "mai" l'addome gonfio, nel periodo indicato, è del 32.1% nel gruppo che ha assunto LJLa1 e del 12% nell'altro gruppo; in altre parole chi ha consumato il probiotico consigliato è 2.5 volte più numeroso del gruppo che non ha assunto LJLa1.

Tabella 5

Domanda 5. Pensi che la tua funzione intestinale (andare di corpo) sia...

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Sono sempre stato regolare	24.2	7.1
Mi è successo qualche volta di essere irregolare	2.8	1.3
Periodicamente, per breve tempo divento irregolare, poi riprendo con regolarità	-10.5	-3.9
Vado di corpo due-tre volte alla settimana, regolarmente	-5.1	-1.0
Ho lunghi periodi di stitichezza, intervallati da brevi periodi di difficoltosa regolarità	-6.9	-3.6
Vado di corpo da sempre con difficoltà, anche se mi aiuto con lassativi o diete	-4.5	-1.0

Commento: per quanto riguarda la regolarità dell'alvo, appare che il gruppo che ha consumato LJLa1, alla fine dell'osservazione, è circa 2.5 volte più numeroso del gruppo che non ha consumato il probiotico (24.2 vs 7.1).

Tabella 6

Domanda 6. Che sensazione hai rispetto alla tua resistenza alle comuni malattie (raffreddore, mal di gola, febbre)?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Non mi sono ammalato	39.4	22.4
Mi pare di avere resistito meglio	0.4	-5
Mi sono ammalato di meno rispetto a prima	-4.3	-0.5
Non ho notato alcuna differenza	-30	-11.3
Mi sono ammalato comunque	-3.9	-4.4
Mi sono ammalato di più	-1.7	-1.2

Commento: chi ha consumato LJLa1, alla fine dell'osservazione, ha riferito di non essersi ammalato di infezioni delle alte vie respiratorie in misura quasi doppia rispetto a coloro che non hanno usati il prodotto (39.4 vs 22.4). In altre parole è probabile che l'uso di LJLa1 quasi raddoppi la resistenza rispetto alle comuni malattie delle alte vie respiratorie.

raccolte le variazioni percentuali tra le risposte iniziali e quelle alla fine del periodo di osservazione.

Opinioni dei medici

Accanto a questa indagine, è stato proposto un questionario anche al medico, senza alcuna finalità statistica, ma con lo scopo di raccogliere le opinioni dei curanti e in base alle quali potenzialmente costituire la base di uno studio scientifico. Il giudizio del medico si forma già al primo mese di osservazione, pertanto si è calcolata la media fra le due osservazioni. La media dei giudizi sui soggetti che hanno assunto LJLa1 e quella di coloro che non l'hanno assunto è stata confrontata e riassunta nella *tabella 8* e nella *figura 1*.

Gli elementi di totale positività riferito dai medici in quanto raccolti dai loro pazienti sono superiori di oltre un terzo nel gruppo che ha consumato LJLa1 rispetto al gruppo che non l'ha assunto (135 contro 89) e ciò assume maggiore importanza tenuto conto che le persone che non hanno assunto LJLa1 sono più numerose di quelle che l'hanno assunto. Percentualmente, chi ha assunto LJLa1 arriva a percentuali di positività totale del 46.8%, confrontato al 28.1% dell'altro gruppo.

Nella *tabella 9* e nella *figura 2* vengono raccolte le "impressioni cliniche" dei medici riguardo all'esperienza, relativamente allo stato globale dei pazienti che hanno consumato LJLa1, confrontati a quello che non l'hanno assunto.

È evidente che i medici che hanno osservato le persone partecipanti a quest'esperienza hanno verificato che, nel gruppo che ha consumato LJLa1, il 42.7% alla fine stesse decisamente meglio, rispetto all'8.6% dell'altro sottogruppo. Da notare, di converso, che il gruppo che non ha assunto LJLa1, appare in un certo qual modo "bloccato" nella sua stabilità (68.3%), mentre chi rimane stabile nel gruppo LJLa1 è il 40.2%.

Pur avendo ben presente il limite intrinseco dell'osservazione, il grup-

po che ha consumato LJLa1 appare avere avuto i maggiori vantaggi, mentre il gruppo che non l'ha assunto appare in un certo qual modo "immobilizzato" nella sua stabilità iniziale.

L'esperienza osservazionale, inoltre, ha permesso di porre al medico un ulteriore quesito a riguardo del possibile utilizzo del probiotico come presidio e coadiuvante terapeutico. Nella *tabella 10* viene riassunta l'opinione dei medici riguardo al possibile ruolo di LJLa1 come presidio consigliabile.

I medici, sia nel gruppo che ha assunto LJLa1 che nell'altro (rispettivamente nel 69.7% e nel 55.1%) ritengono che probabilmente potrebbero suggerirne l'uso in alcune situazioni. Inoltre in quasi un quarto dei casi circa (24.3%) del gruppo LJLa1 e in quasi un terzo dei non "trattati" (30.7%), il medico lo considera potenzialmente prescrivibile come alternativa dietetica indipendente.

Conclusioni

La presente osservazione, come è già stato ricordato, non è uno studio scientifico. Non lo è essenzialmente per la scelta operativa iniziale di collocarla in un claim di salute e per le caratteristiche intrinseche legate alla metodologia: scelta del campione, scelta degli "sperimentatori", durata di osservazione, definizione degli outcomes, strumenti di valutazione e misurazione. Ciò nonostante gli autori hanno deciso di presentarla e analizzarla come se i dati fossero stati generati da un vero e proprio studio scientifico.

Questa scelta analitica, dal momento che i dati generati sono molti e accorpati in tabelle numeriche, pur essendo necessaria una valutazione prudente, induce un ottimistico interesse per il possibile ruolo di LJLa1 come presidio e non solo come alimento.

L'utilizzo del probiotico (LC1, Lactalis Nestlé), nel gruppo di persone scelto per l'osservazione, ha verosimilmente prodotto degli effetti

Tabella 7

Domanda 7. Se sei stato male, hai avuto la sensazione che gli episodi di malattia abbiano avuto una minore quantità di sintomi?

Risposte	Δ Probiotico LJLa1 Sì (%)	Δ Probiotico LJLa1 No (%)
Non mi sono ammalato	18.3	19.5
Mi sono ammalato meno del solito e i sintomi si sono ridotti	4.9	-6.3
Mi sono ammalato come al solito ma con sintomi decisamente ridotti	-8.7	-1.2
Mi sono ammalato come al solito con gli stessi sintomi di quando mi ammalavo	-10.3	-9.6
Mi sono ammalato più del solito	-2.8	-1.2
Mi sono ammalato di più e i sintomi sono stati peggiori del solito	-1.4	-1.2

Commento: non vi sono sostanziali differenze nei due gruppi tra chi dichiara di non essersi ammalato nel periodo di osservazione. Tuttavia, laddove questo è successo (seconda risposta), nel gruppo che ha usato LJLa1 Sì i sintomi sono stati percepiti meno evidenti rispetto all'inizio del periodo di osservazione.

Tabella 8

Opinioni dei medici. Media dei due mesi di osservazione

Il paziente dichiara "spontaneamente", senza una sua esplicita richiesta, relativamente a quest'esperienza:	Persone che hanno assunto LJLa1	Persone che non hanno assunto LJLa1
Elementi di totale positività	135	89
Elementi di parziale positività	137	170
Elementi di parziale negatività	14	51
Elementi di totale negatività	2	5
Totale	288	315

Figura 1

Elementi di "totale positività" sono prevalenti nel gruppo che ha assunto probiotico

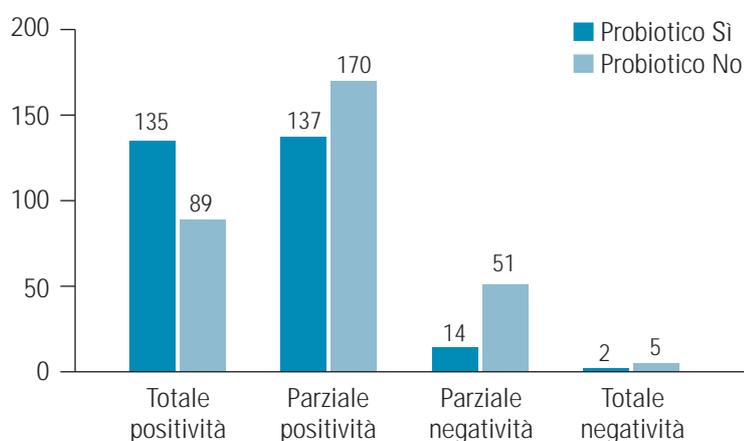


Tabella 9

Opinioni dei medici. In base alla sua impressione clinica di medico curante, che giudizio globale si sente di esprimere, per il suo paziente, relativamente a questa esperienza e globalmente per quanto concerne la sua salute?

	Persone che hanno assunto LJLa1	Persone che non hanno assunto LJLa1
Mi sembra che stia decisamente meglio	123	27
Mi sembra stabile	116	214
Non mi sento di esprimere giudizi	31	53
Mi sembra che stia peggio	18	19
Totale	288	313

Figura 2

Impressioni "cliniche" dei medici

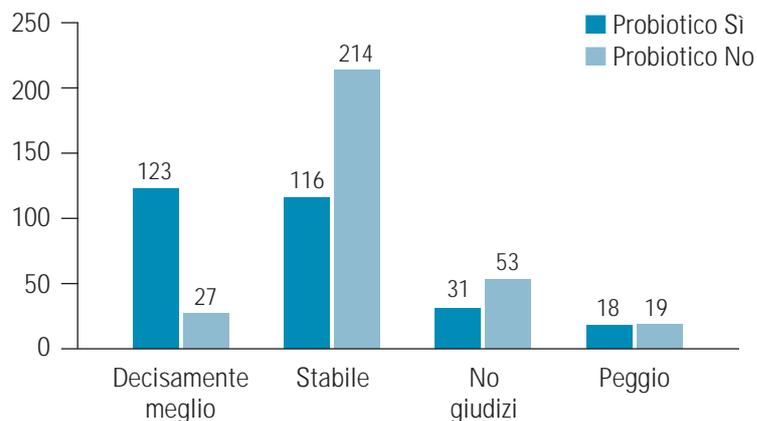


Tabella 10

Opinioni dei medici. In base all'esperienza che si è fatto con questa osservazione, ritiene di potere considerare i probiotici come un vero e proprio presidio consigliabile dal medico?

	Persone che hanno assunto LJLa1	Persone che non hanno assunto LJLa1
Sì, probabilmente potrei espressamente suggerirne l'uso in talune situazioni	201	172
Potrei forse suggerirne l'uso come alternativa dietetica indipendente	70	96
Non mi sento di dare giudizi	16	43
No, non ritengo che i probiotici possano mai far parte dei miei suggerimenti d'uso	1	1
Totale	288	312

globali migliorativi. I soggetti che hanno assunto LJLa1 per due mesi si sono sentiti "più in forma" e "non hanno avuto irregolarità intestinali"; inoltre, gli stessi soggetti sembrano essersi ammalati di meno rispetto all'inizio del periodo di utilizzo. Quest'ultima osservazione è in linea con il fatto che LJLa1 giunge vivo e attivo nell'intestino e può potenziare le difese immunitarie.

Questi dati positivi sono inoltre confermati, in modo indiretto, dai medici che hanno partecipato all'osservazione: essi infatti dichiarano che oltre il 42% delle persone che hanno assunto LJLa1 "sembra che stiano decisamente meglio", rispetto al poco più dell'8% di chi non l'ha assunto.

La percezione degli intervistati su quasi tutti gli item induce ottimisticamente a ipotizzare che vi siano degli effetti biologici sensibili. Anche tenendo conto dell'effetto distorsivo per la mancanza del "blind", il gruppo che ha assunto il prodotto viene percepito "soggettivamente" dalle persone stesse e "oggettivamente" dai medici curanti, come più vantaggioso rispetto al gruppo composto dalle persone che non l'hanno assunto.

Anche se LJLa1 è stato "indicato" dai medici di famiglia, e questo ha indubbiamente provocato un'attesa positiva e quindi un'azione "placebo" vera e propria, sarebbe sbagliato considerare questo come effetto negativo tout court: LJLa1 non è un farmaco ma un alimento e, nel caso siano oggettivamente dimostrati effetti positivi, non vi è ragione di disconoscerlo nei confronti di qualsiasi persona potenzialmente utilizzatrice.

Tutte le evidenze raccolte, infine, sono sufficientemente consistenti per confermare la potenziale possibilità di un vero e proprio studio scientifico.

In tal caso tutte le caratteristiche di congruità di un trial dovranno essere rispettate, coerentemente con gli outcomes primari e/o secondari attesi e con l'architettura dello studio.