



# Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA  
NUTRIZIONE - UFFICIO 4

## LINEE GUIDA SU PROBIOTICI E PREBIOTICI

Revisione marzo 2018

### PREMESSA

L'impiego in Italia di fermenti lattici nel settore degli integratori risale a circa 35 anni fa, quando tali prodotti, secondo la normativa vigente, venivano inclusi tra i prodotti dietetici e preventivamente autorizzati ai fini dell'immissione in commercio.

I primi prodotti autorizzati contenevano *Saccaromyces cerevisiae* o fermenti lattici come *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus* in associazione con nutrienti, per lo più vitamine del gruppo B, che servivano per conferire loro la valenza "nutrizionale" allora ritenuta necessaria per l'inquadramento nel settore dei dietetici.

Si sviluppò così una specifica categoria di prodotti, definiti "*integratori dietetici biologico-vitaminici*", per i quali furono stabilite da un apposito "disciplinare ministeriale" (così veniva definita all'epoca una linea guida specifica sui requisiti che doveva possedere una determinata categoria di prodotti dietetici) le condizioni minime di apporto di cellule vive con le quantità di assunzione giornaliera per poter rivendicare in etichetta l'effetto utile a favorire il riequilibrio della flora batterica intestinale.

In tale ottica, l'associazione delle vitamine trovava un razionale nella utilità di una contemporanea integrazione per il presumibile deficit della loro sintesi batterica, conseguente al "disordine" dell'ecosistema intestinale.

In seguito l'impiego del termine "*biologico*" venne progressivamente abbandonato a causa della sua conflittualità con i prodotti da "*agricoltura biologica*" per essere sostituito dal termine "*probiotico*". Dal 2002, con l'avvento della direttiva 2002/46/CE sugli integratori alimentari che ha aperto il suo campo di applicazione anche alle "*fonti concentrate*" di sostanze ad "*effetto fisiologico*", sono stati legalmente ammessi come integratori alimentari prodotti a base di soli "*probiotici*" senza componenti nutrizionali associate.

A livello nazionale l'effetto "*fisiologico*" volto a favorire l'equilibrio della flora intestinale è sempre stato considerato utile per la salute e vincolato alla capacità di un probiotico di colonizzare a livello intestinale grazie all'apporto di un numero sufficiente di cellule vive con le quantità di assunzione indicate.

L'EFSA, nella valutazione dei claims da autorizzare ai sensi del Regolamento (CE) 1924/2006, sostiene che "*incrementare il numero di un qualsiasi gruppo di batteri*" come "*aumentare i livelli di microflora benefica*" non siano in sé effetti benefici sulla salute", e inoltre, che affermazioni come "*sostenere una microflora intestinale equilibrata*" o "*influire beneficamente sulla microflora*"

*intestinale*” potrebbero essere ritenute benefiche per la salute “*in caso di una concomitante diminuzione dei microrganismi potenzialmente patogeni*”

(cfr. EFSA Journal 2009; 7(9) 1232 “*Increasing the number of any groups of bacteria is not in itself considered as beneficial. The Panel considers that no evidence has been provided that ... enhance levels of beneficial microflora are beneficial to human health. The Panel considers that support a balanced/beneficially affect intestinal microflora in the context of decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms might be beneficial to human health*”).

Da tale approccio deriva, in definitiva, che la sola documentazione della colonizzazione a livello intestinale di un probiotico, come prova di un intervento utile per l’equilibrio della flora intestinale, non basta a sostenere un effetto benefico sulla salute di cui all’articolo 2.2.5 del predetto Regolamento (CE) 1924/2006.

Ribadendo la validità e la proporzionalità dell’approccio italiano ai probiotici per il riconoscimento della loro “efficacia” in senso fisiologico, si prende comunque atto che l’indicazione di un probiotico per il riequilibrio della flora intestinale, alle condizioni delle presenti linee guida, non risulta essere un claim sulla salute autorizzabile ai sensi dell’articolo 13.5 del Regolamento (CE) 1924/2006.

Analoga considerazione vale per i “*prebiotici*”, considerando la loro composizione e il complesso delle evidenze scientifiche a supporto di una loro indicazione per un effetto fisiologico sull’equilibrio della flora batterica.

Ciò premesso, resta fermo che prodotti conformi alle presenti linee guida per il loro contenuto di probiotici o prebiotici, risultando plausibilmente in grado di favorire l’equilibrio della flora batterica, possono indicare in etichetta tale effetto fisiologico ed impiegare termini che lo sottendono come “**probiotico**” e “**prebiotico**”.

## **1. PROBIOTICI**

**Indicazioni per l’uso negli alimenti e negli integratori alimentari di microrganismi probiotici (batteri e/o lieviti), tradizionalmente utilizzati per l’equilibrio della flora batterica intestinale**

### **1.1. Caratteristiche dei microrganismi che possono essere utilizzati negli alimenti e negli integratori alimentari**

I microrganismi che possono essere impiegati negli alimenti e negli integratori alimentari devono soddisfare i seguenti requisiti:

a) essere usati tradizionalmente per integrare la microflora (microbiota) intestinale dell’uomo;

b) essere considerati sicuri per l’impiego nell’uomo.

Un utile riferimento a tal fine è rappresentato dai criteri definiti dall’EFSA sullo status di “QPS” (“Presunzione Qualificata di Sicurezza”). In ogni caso i microrganismi usati per la produzione di alimenti non devono essere portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile;

c) essere attivi a livello intestinale in quantità tale da moltiplicarsi in tale sede (vedi sezione 1.3 “Quantità di microrganismi”).

### **1.2. Caratterizzazione \***

L’accertamento della posizione tassonomica è volto a garantire la sicurezza del microrganismo usato perché consente di riconoscere la specie con una lunga storia di consumo sicuro.

#### **1.2.a Caratterizzazione dei batteri**

##### **Identificazione della specie**

Mediante analisi della sequenza di markers tassonomici convalidati, includendo se necessario almeno due di questi (ad esempio la sequenza genetica completa del gene codificante per il 16S rRNA) o la sequenza genomica completa o altri metodi molecolari internazionalmente accettati

### **Identificazione del ceppo**

Mediante macro-restrizione del DNA cromosomico seguita da elettroforesi su gel a campo pulsato (PFGE), tipizzazione delle sequenze multilocus (MLST), analisi del DNA polimorfico amplificato casualmente (RAPD), polimorfismo della lunghezza del frammento amplificato (AFLP), mappatura del genoma totale (WGM) o analisi della mappatura genomica per immagini, analisi della sequenza del genoma completamente assemblata e validata, o altri metodi molecolari di tipizzazione genetica accettati a livello internazionale.

Il batterio è considerato sufficientemente caratterizzato solo quando ambedue i criteri sono stati soddisfatti.

## **1.2.b Caratterizzazione dei lieviti**

### **Identificazione della specie**

Mediante analisi della sequenza di markers tassonomici basati sul DNA (ad esempio i domini D1 e D2 del 26S rRNA o degli spacers [ITS] fra le regioni delle subunità del gene rRNA, incluso il gene 5.8S rRNA), analisi del polimorfismo dei frammenti di restrizione (RFLP) (ad esempio RFLP del 5.8S rDNA ITS o RFLP del DNA mitocondriale), analisi della sequenza del genoma completamente assemblata e validata o altri metodi di tipizzazione internazionalmente accettati.

### **Identificazione del ceppo**

Mediante analisi del polimorfismo della lunghezza cromosomica di PFGE, RAPDs, analisi del polimorfismo del DNA microsatellite, analisi della sequenza del genoma completamente assemblata e validata o altre tecniche molecolari di tipizzazione genetica accettate a livello internazionale

Solo quando ambedue i criteri sono soddisfatti il lievito è considerato sufficientemente caratterizzato

Per denominare la specie occorre utilizzare la nomenclatura tassonomica riconosciuta dalla International Union of Microbiological.

E' inoltre raccomandato il deposito dei ceppi nelle Collezioni internazionali che posseggono lo status di IDA (collezioni internazionali di ceppi batterici).

\*

EFSA 2016.4367. "General scientific guidance for stakeholders on health claim applications" Annex B

EFSA 2009. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised microorganisms pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009;7(9):1247, 64 pp. doi:10.2903/j.efsa.2009.1247 Available at <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1247>

EFSA 2010c. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised bacteria and yeasts pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8(2):1470, 44 pp. doi:10.2903/j.efsa.2010.1470 Available at <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1470>

## **1.3 Quantità di microrganismi**

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili la quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo microbico è di almeno 10<sup>9</sup> cellule vive per giorno. La porzione di prodotto raccomandata per il consumo giornaliero deve quindi contenere una quantità pari a 10<sup>9</sup> cellule vive per almeno uno dei ceppi presenti. L'uso di quantità

inferiori può essere consentito solo se adeguati studi scientifici supportano comunque, per il ceppo in questione, la capacità di colonizzare a livello intestinale.

La quantità di cellule vive presenti nel prodotto deve essere riportata in etichetta per ogni ceppo e deve essere garantita, con le modalità di conservazione suggerite, fino al termine della shelf-life, con una incertezza di 0,5 log.

Si precisa che i metodi di analisi più adatti per quantificare i microrganismi vivi possono essere diversi per ogni specie.

#### **1.4 Sicurezza dei probiotici**

L'uso di un nuovo ceppo microbico, sia pure appartenente ad una specie già impiegata, richiede una nuova valutazione della sicurezza e dell'efficacia, in relazione alla capacità di colonizzare.

Ai fini dell'accertamento della sicurezza, si ribadisce la necessità di una identificazione tassonomica a livello di specie e di ceppo, con le tecniche precedentemente indicate, così come la valutazione del profilo di antibiotico-resistenza (antibatteriche o antimicotiche a seconda dei casi).

Il profilo delle antibiotico-resistenze va determinato per ogni singolo ceppo microbico utilizzato, al fine di escludere la presenza di quelle acquisite e anche di quelle solo potenzialmente trasmissibili.

Come eccezione, non si ritiene necessaria la valutazione della sicurezza di un ceppo che appartiene a specie sufficientemente caratterizzate, così come definito dai documenti EFSA per lo status di QPS per alcuni gruppi batterici. Anche in questo caso, comunque, va valutato il profilo di antibiotico-resistenza.

#### **1.5 Indicazioni d'uso**

*“Favorisce l'equilibrio della flora intestinale”*

## **2. PREBIOTICI**

### **Indicazioni per l'uso negli alimenti e negli integratori alimentari di prebiotici tradizionalmente utilizzati per l'equilibrio della flora batterica intestinale**

#### **2.1 Definizioni**

Le presenti indicazioni fanno riferimento al documento FAO “FAO Technical Meeting on Prebiotics” (Roma, settembre 2007) dove il termine “prebiotico” è definito come segue:

*“A prebiotic is a non-viable food component that confers a health benefit on the host associated with modulation of the microflora”* (Un prebiotico è un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbiota).

Le sostanze impiegate come prebiotici devono soddisfare i seguenti requisiti:

- essere sicure per l'uomo sulla base di un uso tradizionale per cui non si tratta di novel food ai sensi del Regolamento (UE) 2015/2283;
- essere presenti sulle quantità di assunzione giornaliera in quantità plausibili per svolgere un effetto “prebiotico” secondo le evidenze scientifiche disponibili.

Tra i costituenti impiegabili come prebiotici si riportano ad esempio l'inulina, i frutto-oligosaccaridi (FOS) e i galatto-oligosaccaridi (GOS)

#### **2.2 Indicazione d'uso**

*“Favorisce l'equilibrio della flora intestinale”*