

**TRIFLORVIS BUSTINE OROSOLUBILI
VALUTAZIONE ED IMPRESSIONI NELL'UTILIZZO
NELLO SPORT DI ENDURANCE.
“Leaky gut syndrome”**



SCOPO DELLO STUDIO

Stima, valutazione e risposta nell'utilizzo preventivo, quale terapia orale, in pazienti adulti, che svolgono attività di Endurance in Sport quali: Maratona, Trail, UltraTrail di Montagna e Triathlon.

“Leaky Gut Syndrome”

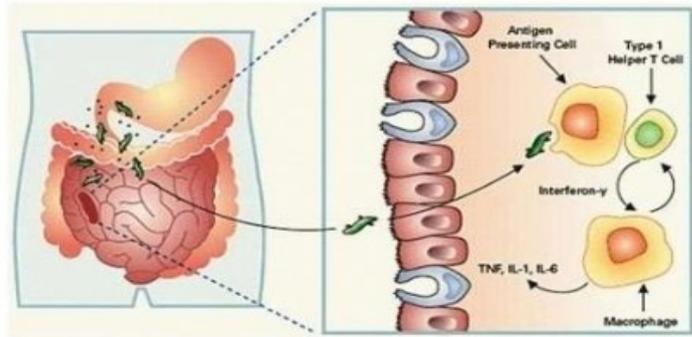
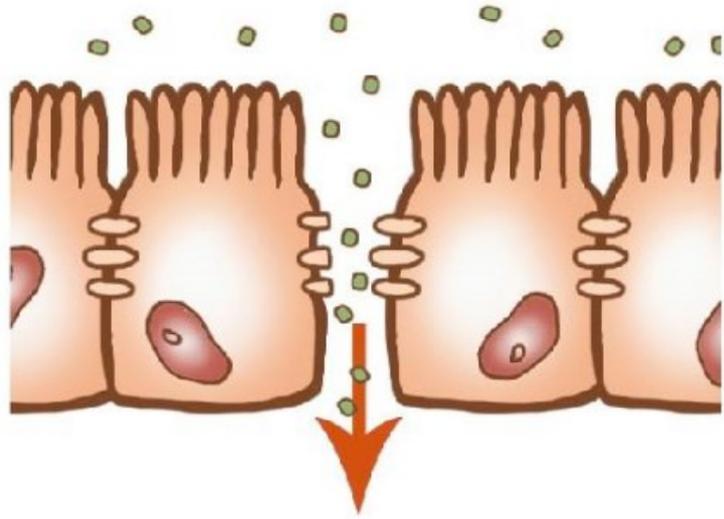
Detta “**sindrome dell'intestino gocciolante**” è una condizione di carattere infiammatorio che si instaura a carico della mucosa intestinale, determinata da molteplici fattori.

La L.G.S comporta un aumento della "permeabilità" tra le giunzioni strette (***tight junctions***) presenti tra le cellule dell'epitelio intestinale.

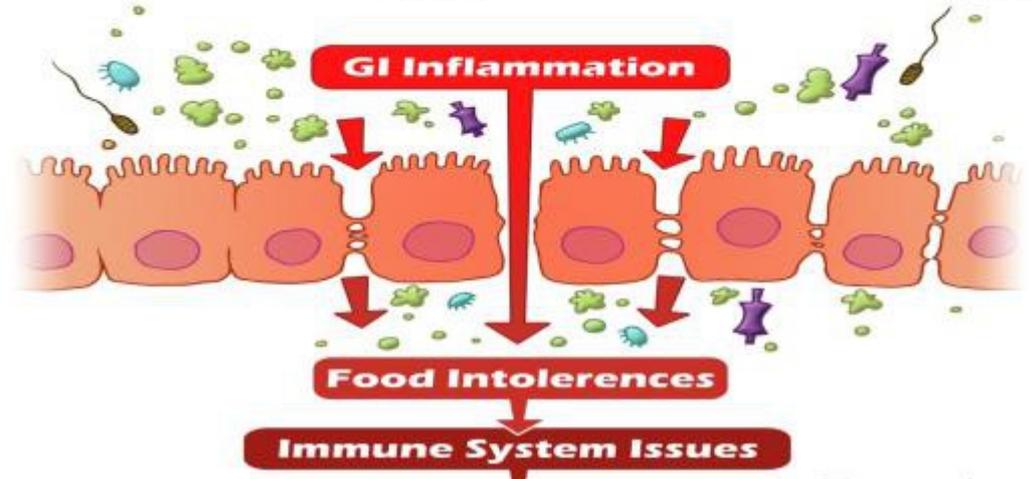
Da tale alterazione ne deriva il passaggio di molecole potenzialmente pericolose, poiché non ancora digerite o non ancora totalmente digerite, queste molecole che penetrano la mucosa vengono riconosciute dal sistema immunitario come ***“not self”*** (estranee, non appartenenti all'organismo).

Ciò comporta, in primo luogo, l'attivazione del sistema immunitario presente nel tratto digerente detto **GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)** da cui ne deriva una condizione di stress generalizzata su tutto l'organismo, inoltre il danno infiammatorio che altera le giunzioni strette tra le cellule viene ulteriormente alimentato dal passaggio di queste molecole che normalmente non avverrebbe, aggravando ulteriormente l'infiammazione tissutale e quindi il progredire della patologia.

La L.G.S. è la principale inquisita per quanto riguarda la sempre più frequente insorgenza di "intolleranze alimentari" ed è associata a disbiosi (alterazione della flora microbica intestinale). a tal proposito, un ***tempestivo intervento dietoterapico e nutraceutico ad azione antinfiammatoria e probiotica*** è l'unica strategia attuabile per favorire la regressione e la risoluzione di tale alterazione.



Leaky Gut Progression



TRIFLORVIS Bustine

1 bustina orosolubile die per 4 settimane per os.

8 Atleti trattati di cui:

8 MASCHI (29 ANNI >> 55 ANNI; MEDIA 43,25 ANNI)

3 TRIATHLON

1 SKYRUNNING

4 MARATONETI

Atleti con presenze Olimpiche, Mondiali ed Europee oltre che Nazionali.

NAZIONALITÀ:

4 Italiana

1 Cittadinanza Italiana (Senegal)

1 Cittadinanza Italiano (Marocco)

2 Marocchini

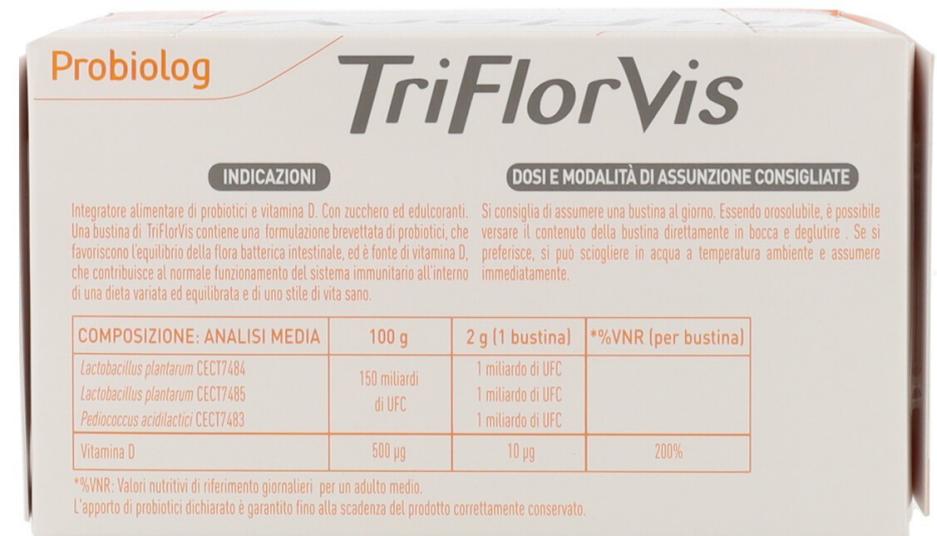
SCHEDA DEL PRODOTTO:

Pedococcus acidilactici CECT 7483

Lactobacillus plantarum CECT 7484

Lactobacillus plantarum CECT7485

Vitamina D3 400 UI



CENNI STORICI

Il termine “**probiotico**”, letteralmente “per la vita”, viene utilizzato per definire i batteri ai quali sono associati benefici per la salute dell’uomo e degli animali fino dagli inizi del secolo scorso, quando il **premio Nobel Eli Metchnikoff** osservò che i batteri assunti con gli alimenti possono modificare la flora batterica intestinale, sostituendo microrganismi dannosi per l’organismo con altri utili.

Successivamente l’osservazione, nelle feci di soggetti sani, di particolari batteri, assenti in quelle di soggetti con diarrea, ha suggerito che la somministrazione di batteri “buoni” potesse ripristinare una fisiologica microflora intestinale (Douglas et al., 2008).

Solo intorno al **1960**, tuttavia, si è cominciato a parlare di probiotici, che nel 2001 sono stati definiti dalla FAO 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***” (FAO/WHO, 2001). La stessa definizione è stata ripresa più recentemente da un documento pubblicato dal Ministero della Salute (2005).

Effetti sul sistema gastrointestinale.

I dati più solidi reperibili in letteratura riguardano sicuramente gli effetti dei **probiotici** sui disturbi del sistema gastrointestinale, come la stipsi e la diarrea.

I dati disponibili sostengono che, **l'attività fisica sembra essere un fattore ambientale che può determinare cambiamenti nella composizione microbica intestinale** sia qualitativa sia quantitativa con possibili benefici per l'ospite.

Pertanto, **l'attività fisica può essere utilizzata come trattamento per mantenere l'equilibrio della microflora o per riequilibrare la sua eventuale disbiosi**, ottenendo così un miglioramento dello stato di salute.

Un'attività fisica troppo intensa può avere invece effetti opposti, come evidenzia uno Studio pubblicato sul Medicine Sport Science (Lamprecht M, Frauwallner A. ...2012)

Gli atleti esaminati nello studio esposti a esercizi ad alta intensità mostravano una maggior presenza di sintomi gastrointestinali come crampi, diarrea, gonfiore, nausea e sanguinamenti intestinali.

Questi problemi sono stati associati con ***alterazioni della permeabilità intestinale e diminuzione della funzione della stessa***, condizione che porta a una maggior suscettibilità alle infezioni, alle malattie infiammatorie e autoimmuni, a causa del passaggio di agenti patogeni e tossine derivanti dall'intestino che entrano nel flusso sanguigno.

La barriera intestinale, infatti, è particolarmente suscettibile allo stress psico-fisico, vista la velocità di replicazione delle cellule intestinali e il loro fabbisogno energetico.

Nello studio si discute anche sul potenziale dell'integrazione probiotica per contrastare un intestino permeabile indotto dall'esercizio. I probiotici sono integratori alimentari contenenti microrganismi vivi, in genere batteri dell'acido lattico, che potrebbero offrire effetti positivi sull'intestino dell'atleta e sull'intera salute.

Alcuni risultati promettenti dimostrano benefici per l'uso **probiotico** sul sistema immunitario dell'atleta.

Diete squilibrate, stress cronico e overtraining sono alcune delle più comuni cause dell'aumentata permeabilità intestinale.

Nell'atleta di endurance i disturbi legati alla leaky gut syndrome sono comuni, poiché lo stress termico dovuto all'elevato sforzo fisico prolungato, danneggia la mucosa intestinale, riduce la capacità di clearance delle endotossine e ne permette il passaggio insieme ad altre sostanze di scarto, nel circolo sanguigno instaurando così uno stato infiammatorio e sviluppando i fastidiosi sintomi gastrointestinali.

Le ultime ricerche scientifiche suggeriscono che una riduzione o esclusione di glutine e lattosio dalla dieta degli atleti, l'utilizzo di **PROBIOTICI** e di carboidrati (sotto forma di glucosio) e proteine idrolizzate durante lo sforzo fisico possano migliorare e ridurre disbiosi e permeabilità intestinale

Asse Intestino-Muscolo.

Le alterazioni microbiche intestinali età-correlate riducono l'integrità delle giunzioni serrate e, aumentando la permeabilità intestinale, favoriscono il passaggio di prodotti microbici (ad es. lipopolisaccaridi, indossil-solfato) nel sangue.

Raggiunto il circolo ematico, le endotossine e altri fattori microbici innescano segnali pro-infiammatori che si ipotizza promotori di atrofia e di alterazioni strutturali muscolari. Questi cambiamenti sono responsabili di alterazioni nelle funzioni metaboliche e contrattili della muscolatura scheletrica, con perdita di capacità funzionale, indipendenza e peggior qualità di vita (da Grosicki,2017, mod.).

DEFINIZIONE DI PROBIOTA

Evoluzione della definizione di “probiotici” (da Morelli, 2016, mod.).

Anno	Definizione di “probiotici”
1965	Sostanze che prolungano la fase logaritmica di crescita di altre specie microbiche
1989	Microrganismi viventi che esercitano effetti positivi sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale
1998	Organismi vivi che, consumati in quantità adeguata, conferiscono un beneficio all'ospite
2001	Organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute all'ospite
2013	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

Criteria di inclusione

Entrambi i sessi.

Buono stato di salute generale.

Età superiore ai 18 anni.

Tutti i soggetti hanno dato il loro personale consenso informato all'utilizzo di TriFlorVis bustine.

Criteria di esclusione

Gravidanza o allattamento.

Patologie concomitanti condizionanti la patologia trattata.

Nevrosi e psicosi.

Reazioni allergiche riferite alle sostanze utilizzate.

La ricerca farmaceutica, la sperimentazione clinica

Studi di fase IV

Quando il farmaco è in commercio occorre continuare a monitorarne gli effetti collaterali e segnalarli alle Autorità sanitarie.

Inoltre, dopo la commercializzazione vengono spesso intrapresi nuovi studi, utili per identificare nuove indicazioni del farmaco, per migliorare la formulazione o per verificarne alcuni aspetti in condizioni reali d'uso.

*Il Codice di Norimberga (1947) e la
Dichiarazione di Helsinki(1964/75/89/96/2000).*

INTEGRATORI:

Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. Integratori alimentari o farmaci?
Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19.
Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità;
2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)

LE CAUSE DI UN “LEAKY GUT” POSSONO ESSERE:

PATOLOGIE INFIAMMATORIE INTESTINALI (COLITE ULCEROSA, MALATTIA DI CROHN)

CELIACHIA (FREQUENZA A LIVELLO MONDIALE DOPO SINTOMI CLINICI 1:3300, DOPO SCREENING DI LABORATORIO 1:270 ABITANTI)

INTOLLERANZE ALIMENTARI (p. es. INTOLLERANZA AL LATTOSIO: FREQUENZA IN EUROPA 2-65% DELLA POPOLAZIONE CON AUMENTO NORD-SUD; MALASSORBIMENTO DI FRUTTOSIO: FREQUENZA FINO A 1/3 DELLA POPOLAZIONE)

INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA

CARENZA DI IgA SECRETORIE

STRESS PSICHICO E FISICO *** (rif. Slide seguente)

INFEZIONI E IPERPROLIFERAZIONI (PARASSITI, BATTERI, VIRUS, LIEVITI)

ALCOL

FARMACI (p. es. FANS)

METALLI PESANTI

ESPOSIZIONE AI RADICALI (STRESS OSSIDATIVO)

Il legame tra esercizio e alterazioni del microbiota nell'intestino.

L'impatto del microbiota del tratto gastrointestinale sulla salute e prestazioni, compreso il metabolismo dei nutrienti, la crescita e la maturazione della risposta immunitaria, della protezione dagli agenti patogeni e la stimolazione della proliferazione delle cellule epiteliali, sta diventando sempre più apparente.

Negli esseri umani, vi è una crescente evidenza che le perturbazioni della composizione e delle funzioni del microbiota intestinale possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo del metabolismo dell'ospite e malattie.

La percezione attuale è quella della composizione del microbiota e la struttura sono regolati dalla nicchia metabolica (principalmente dieta, antimicrobici e comportamenti legati allo stile di vita), genetica dell'ospite, interazioni microbo-microbo, stato infiammatorio e ospite-diafonia di microrganismi.

In generale, la composizione del microbiota intestinale è stimato analizzando campioni fecali freschi perché sono relativamente facili da ottenere.

Effetti del microbiota intestinale sulla risposta immunitaria durante l'esercizio intenso.

L'attivazione della risposta immunitaria sembra svolgere un ruolo chiave sulla prestazione di resistenza.

Più specificamente, ci sono evidenze che diverse risposte immunitarie vengono soppresse durante un periodo prolungato di intenso allenamento.

Questi includono la conta dei leucociti totali, granulociti, monociti, conta dei linfociti e delle cellule killer naturali, conta totale dei linfociti T, proliferazione cellulare risposta ai mitogeni e livelli serici di immunoglobuline tra altri.

Man mano che l'esercizio fisico intenso continua, i livelli di cortisolo plasmatico aumentano, inducendo un afflusso di neutrofili dal midollo osseo e un efflusso di altri sottoinsiemi di leucociti.

Oltre alle alterazioni immunocellulari, diversi studi hanno riportato che **l'esercizio intenso provoca una risposta infiammatoria di fase acuta**, che ha alcune somiglianze con quelle osservate nella sepsi e nei traumi.

Associazione tra alterazioni del microbiota e fattori legati all'osteoporosi o alla fragilità (da Hernandez et al., 2016, mod.)

Fattori favorenti l'osteoporosi

Scarsa formazione di massa ossea durante la crescita, che comporta bassa BMD durante l'età adulta.

Alterazioni negli ormoni sessuali circolanti

Dieta/nutrizione

Invecchiamento

Obesità/diabete

Malattie gastrointestinali

Relazione con il microbiota intestinale

L'assenza del microbiota intestinale si associa a **un'alterata massa ossea nel topo**

La deplezione di estrogeni, indotta sperimentalmente, non induce perdita ossea negli animali "germ free"
Il trattamento con probiotici riduce la **perdita di osso** associata all'ovariectomia

Il microbiota intestinale regola la produzione e l'assorbimento di alcune vitamine

La composizione del microbiota intestinale correla con gli indici di fragilità nell'anziano (indice di Barthel, misure di indipendenza funzionale)

Il microbiota intestinale influenza l'apporto calorico e lo sviluppo di obesità

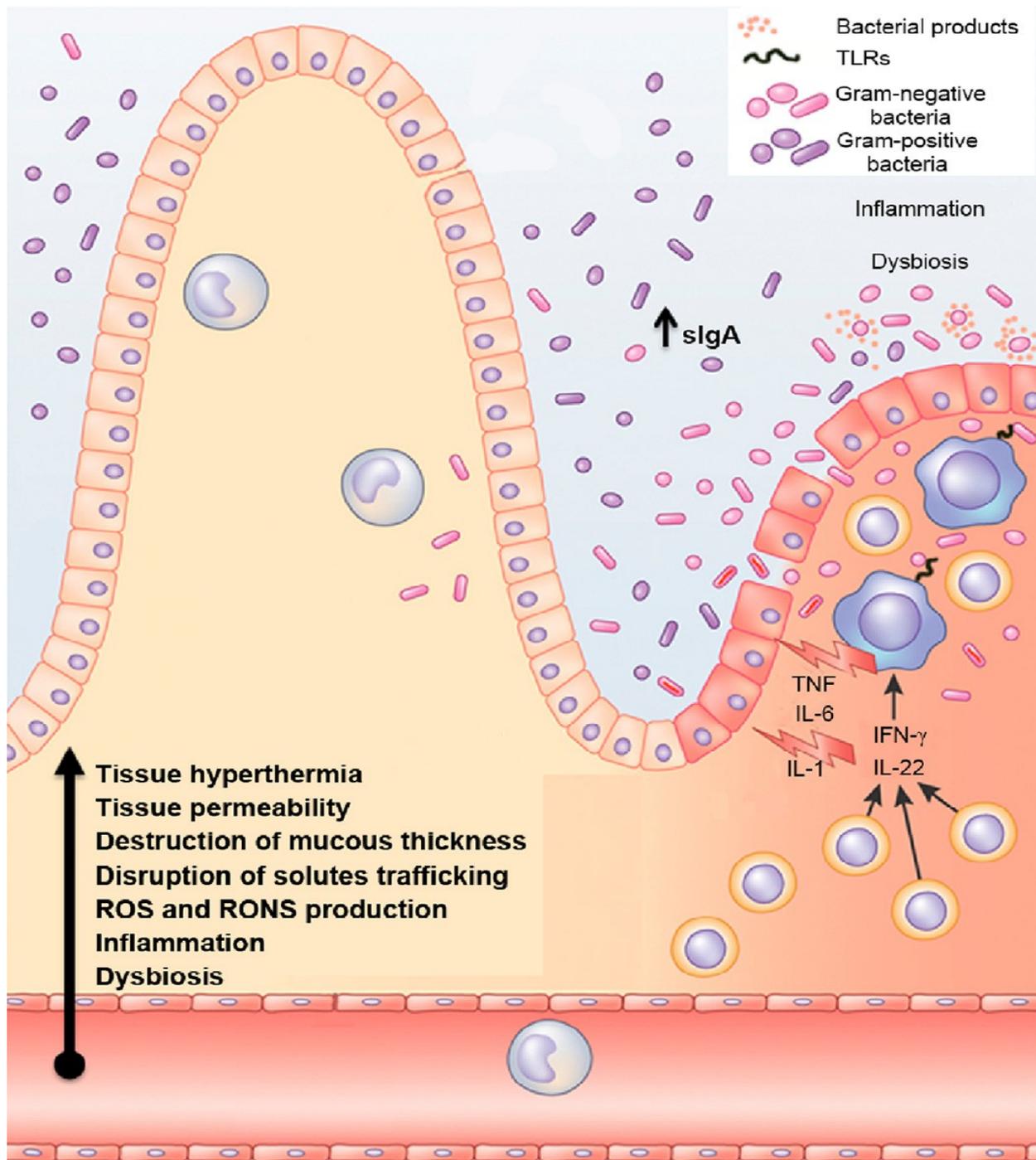
Le malattie infiammatorie intestinali correlano con il microbiota/microbioma locale, e portano a **osteopenia** indipendentemente dai loro effetti sull'alimentazione



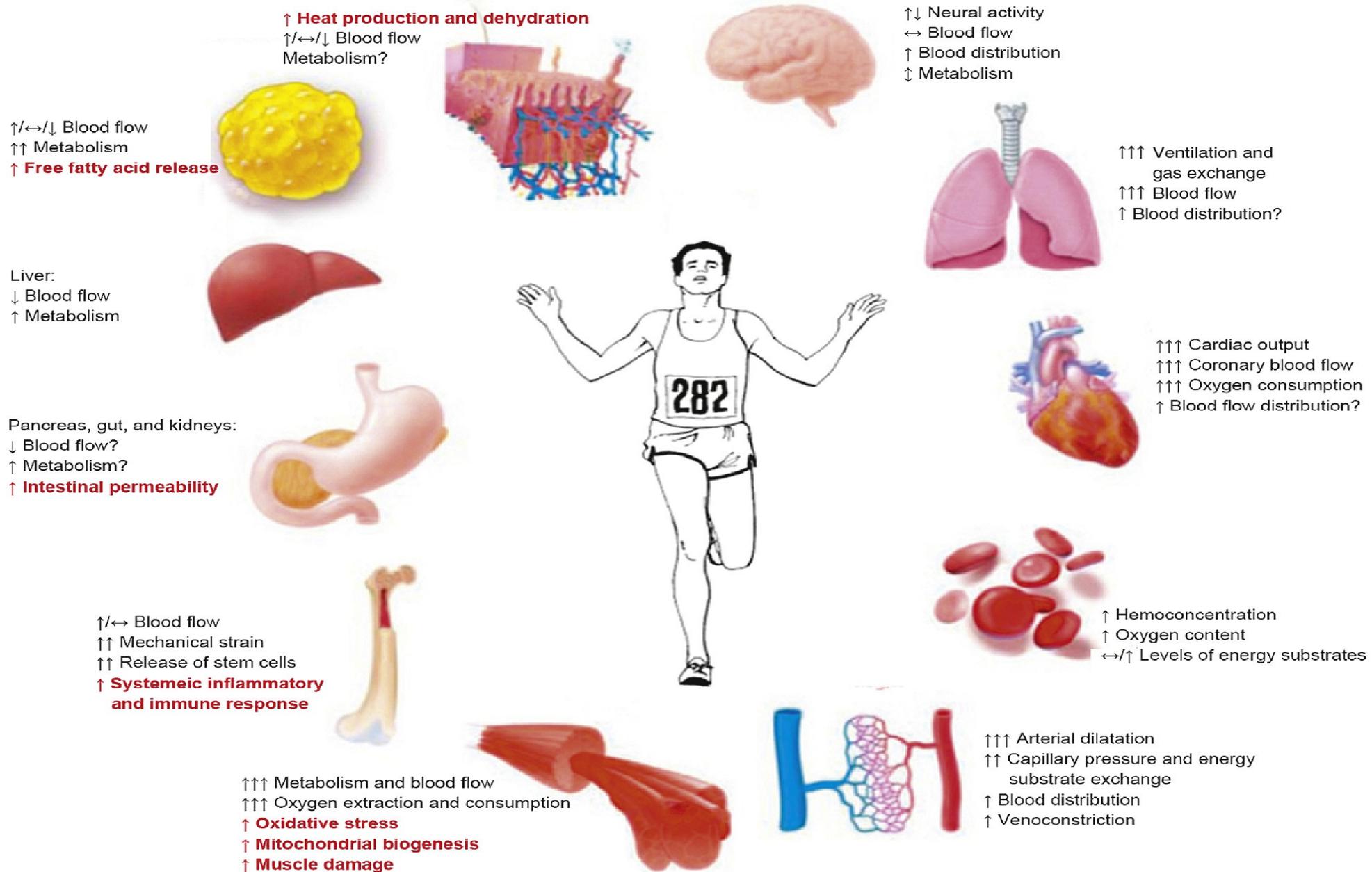
Endurance: *crosstalk between intestinal microbiota, immune responses and redox status. Endurance exercise may cause an increase in the number of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 receptor antagonist, TNF receptors, but also anti-inflammatory modulators (e.g., IL-10, IL-8), sIgA and intestinal lymphocytes. In turn, this inflammatory response may induce disbiosis and modifications of intestinal microbiome composition and their secreted products.*

Additionally there is an increase of tissue hyperthermia, gastrointestinal permeability and destruction of gut mucous thickness. Moreover, the activity of antioxidant enzymes may become weaker, which modify the mesenteric redox environment.

In parallel, the epithelial barrier disruption enhances the TLRs-mediated recognition of gut commensal bacteria by effector cell types, which potentiate the immune response. IgA = immunoglobulin A; IL = interleukin; RONS = reactive oxygen and nitrogen species; ROS = reactive oxygen species; sIgA = secretory IgA; TLRs = toll-like receptors; TNF = tumor necrosis factor. Adapted with permission. ([riferimento fig. seguente](#))



Dunque, l'esercizio di resistenza ha un profondo impatto sul metabolismo tessuti diversi dal muscolo scheletrico, inclusi cuore, cervello, tessuto adiposo, fegato e **INTESTINO**(Fig. sotto).



Per un atleta professionista la salute intestinale dovrebbe pertanto essere una priorità;

numerosi sono infatti gli studi che sottolineano l'importanza dell'intestino per la digestione e la fornitura di substrati energetici per l'esercizio e l'attività fisica.

Inoltre, come summenzionato l'intestino gioca un ruolo primario nel mediare le difese contro infezioni e nella regolazione dell'omeostasi mucosale.

Esercizio fisico, disfunzione della barriera intestinale e supplementazione di probiotici.

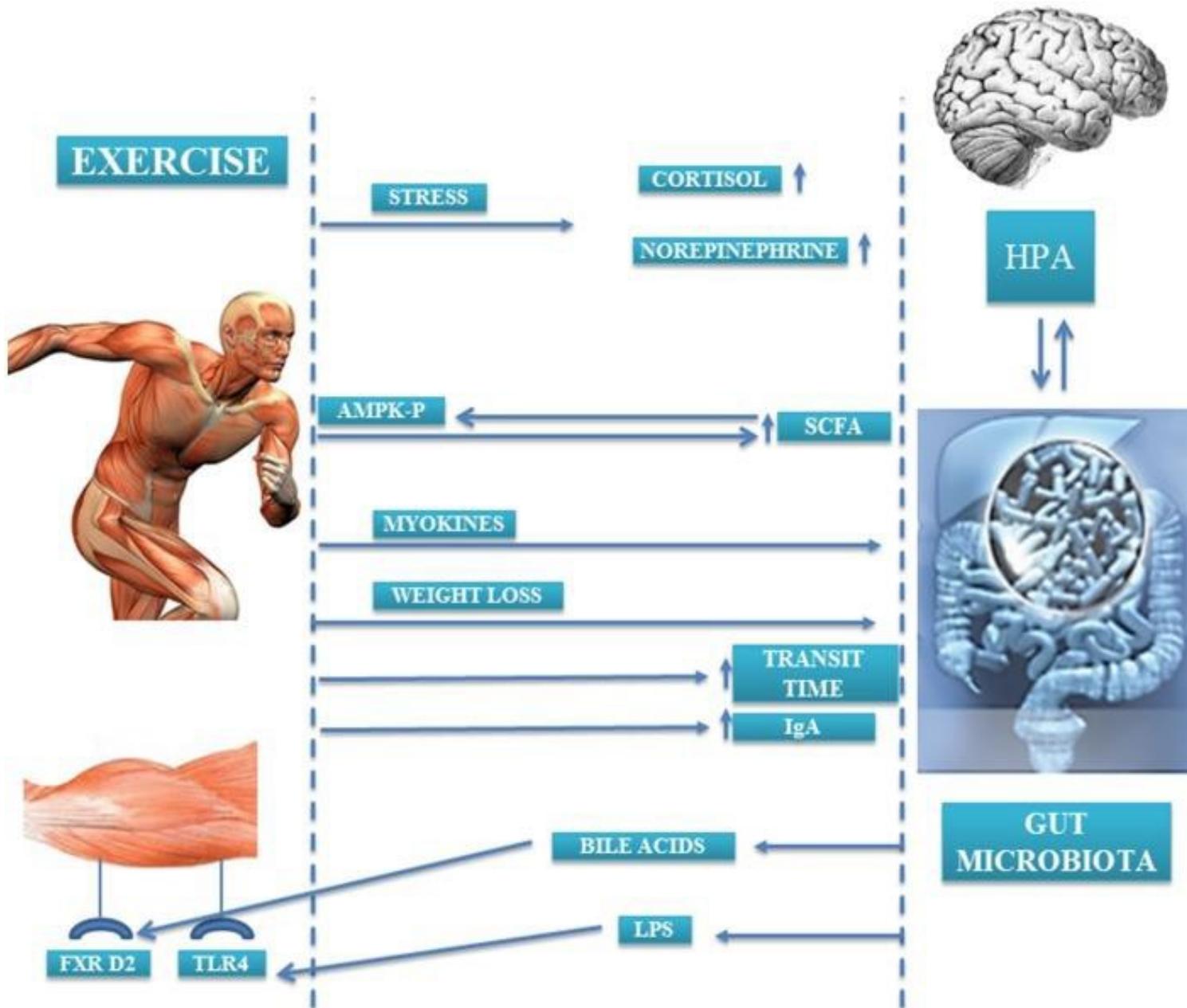
Riprendo quanto accennato nella slide 8: "l'intensità dell'esercizio fisico determina un aumento di sintomi gastrointestinali come crampi, diarrea, gonfiore addominale, nausea e sanguinamento. Questi problemi sono stati associati ad alterazioni della permeabilità intestinale e diminuita funzione della barriera intestinale".

L'aumentata permeabilità gastrointestinale, la cosiddetta ***leaky gut syndrome***, può condurre a una **endotossemia**, determinando un'aumentata suscettibilità per infezioni e malattie autoimmuni, causate dall'ingresso in circolo di patogeni e tossine.

I componenti chiave che determinano la funzione della barriera intestinale e la permeabilità gastrointestinale sono le giunzioni cellulari o (tight junctions), strutture proteiche localizzate a livello dei canali paracellulari tra le cellule epiteliali e la parete intestinale.

L'integrità strutturale e funzionale di tali giunzioni dipende da sofisticate interazioni tra sostanze prodotte dai residenti intestinali, dal metabolismo delle cellule epiteliali intestinali e dalle attività del tessuto linfoide associato alle mucose.

Esiste la prova che la somministrazione di probiotici influenza in maniera benefica l'integrità della barriera intestinale in condizioni acute.



Meccanismi d'interazione tra attività fisica e microbiota intestinale.

L'esercizio fisico aumenta non solo la performance cardiovascolare, ma anche la permeabilità gastrointestinale attraverso molteplici meccanismi correlati al ridotto flusso sanguigno e all'ipertermia intestinale.

Pals et al. hanno documentato un'umentata permeabilità gastrointestinale dopo una corsa sul tapis roulant all'80% della VO₂max correlata all'aumento della temperatura Interna.

In un gruppo di atleti con attività fisica di durata, il consumo di TFV per 4 settimane ha ridotto gli episodi di URTI verosimilmente attraverso l'effetto delle IgA salivari, significativamente aumentate rispetto al gruppo placebo.

Viceversa, sembra che l'esercizio di resistenza determini una variazione nel GIT a causa della riduzione del flusso sanguigno splancnico, fino all'80% dei livelli basali, con conseguenti effetti di tossicità.

Questa riduzione dipende dall'aumento della resistenza arteriosa nel letto vascolare splancnico, secondaria all'aumento del contributo del sistema nervoso simpatico.

L'esercizio prolungato determina anche un aumento della permeabilità intestinale, compromettendone la funzione e causando una traslocazione batterica dal colon.

CONCLUSIONI

Premesso che tutti gli Atleti non hanno avuto intolleranza all'assunzione del **probiotico** e che hanno svolto le Loro competizioni con ottimi risultati, ho notato che, soprattutto per chi ha corso gare di montagna (Skyrunning) e Triathlon, dove lo sbalzo di temperatura esterna aumenta la problematica Intestinale, hanno concluso le competizioni senza alcun disturbo intestinale oltre che delle vie aeree sup.

La *modificazione della flora batterica intestinale (il microbiota)*, mediante l'uso di **probiotici** (**TRIFLORVIS bustine**), rappresenta una strategia promettente per migliorare e prevenire la salute dello Sportivo di Endurance.

Il regolare consumo di **probiotici** sembra infatti in grado di influenzare/prevenire favorevolmente la comparsa o il decorso di disturbi (soprattutto le patologie intestinali quale la **Leaky Gut Syndrome** e le malattie stagionali da raffreddamento) che, pur non gravi in assoluto, si traducono in una riduzione della qualità prestativa per l'Atleta ed in costi sociali (per la perdita di giornate di studio o di lavoro).

La relativa difficoltà di documentare gli effetti salutistici di questi prodotti, che per la loro collocazione normativa non possono vantare effetti di natura terapeutica o preventiva, non ha rallentato la ricerca nel settore che è in continuo sviluppo.

BIBLIOGRAFIA

- Allison Clark and Núria Mach. Exercise-induced stress behavior, gutmicrobiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2016) 13:43 DOI 10.1186/s12970-016-0155-6
- Angeli A, Minetto M, Dovio A, et al. The overtraining syndrome in athletes: A stress-related disorder. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:603–12.
- Antonio J, Kalman D, Stout JR, Greenwood M, Willoughby DS, Haff GG, editors. *Essentials of sports nutrition and supplements*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.
- Balducci .F. *Medicina Antiaging*. Milano 30-09-2017
- Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, Shanahan F, Cotter PD, O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018 Apr;67(4):625-633. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627. Epub 2017 Mar 30.
- **Beis LY, Wright-Whyte M, Fudge B, et al. Drinking behaviors of elite male runners during marathon competition. *Clin J Sport Med*. 2012**
- Bessa A, Oliveira VN, Agostini G, Oliveira RJ, Oliveira AC, White GE, et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation and oxidative stress. *J Strength Cond Res* 2016;**30**:311–9.
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014;**94**:329–54
- **Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, et al. Endotoxaemia in exhausted runners after a long-distance race. *S Afr Med J*. 1988;73:533–6..**
- Cairns SP. Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports Med* 2006;36:279–91.
- Canonico N. Il Microbiota. L'organo sconosciuto. Disbiosi e Leaky Gut Syndrome.
- Caputo E. L'impatto dell'Attivit  Fisica sul Microbiota Intestinale
- Cerd  B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Frontiers in Physiology*. 2016;7:51. doi:10.3389/fphys.2016.00051.
- Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014;63:1913–20.
- **Cosgrove C, Galloway SD, Neal C, Hunter AM, McFarlin BK, Spielmann G, et al. The impact of 6-month training preparation for an Ironman triathlon on the proportions of naive, memory and senescent T cells in resting blood. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2989–98.**
- **Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med* 2010;44:222–6.**

- Cronin O, Molloy MG, Shanahan F. Exercise, fitness, and the gut. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;**32**:67–73.
- Davies KJ, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. *Arch Biochem Biophys* 1981;**209**:539–54.
- **EDB Goulet. Dehydration and endurance performance in competitive athletes. Nutrition Reviews 2012.**
- Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancando MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One* 2014;**9**:e92193. doi:10.1371/journal.pone.0092193
- Fasulo S., Disbiosi e sindrome dell'intestino permeabile.SIMPeSV. Hotel Flora Frascati. Luglio 2019
- **George T. Chiampas and Anita V. Goyal. Innovative Operations Measures and Nutritional Support for Mass Endurance Events. Sports Med. 2015.**
- Francavilla V.C., Bongiovanni T., Todaro L., Di Pietro V., Francavilla G. Probiotic supplements and athletic performance: a review of the literature.MED SPORT 2017;**70**:000-000 DOI: 10.23736/S0025-7826.17.03037-X
- **Gigou PY, Dion T, Asselin A, et al. Pre-exercise hyperhydration-induced bodyweight gain does not alter prolonged treadmill running time-trial performance in warm ambient conditions. Nutrients. 2012**
- **Gill SK, Teixeira A, Rama L, Prestes J, Rosado F, Hankey J, Scheer V, Hemmings K, Ansley-Robson P, Costa RJ. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. Exerc Immunol Rev, 2015**
- Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, et al. Daily probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes.
- Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;**103**:693–9. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2011;**21**:55-64
- Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis. *Calcif Tissue Int* 2017.
- Hidetaka Hamasaki. Exercise and gut microbiota: clinical implications for the feasibility of TaiChi. Hamasaki Clinic, 2-21-4 Nishida, Kagoshima 890-0046, Japan.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;**11**:506-14.
- Hold GL. The gut microbiota, dietary extremes and exercise. *Gut* 2014;**63**:1838–9.
- Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, Huang WC, Huang YT, Huang CC, et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice. *J Strength Cond Res* 2015;**29**:552–8.
- Jang et al.The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2019) 16:21

- **Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, Stegen JH, Senden J, Saris WH, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia cytokine release and the acute-phase reaction during and after a longdistance triathlon in highly trained men. Clin Sci 2000; 98:47–55.** Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001. Córdoba, Argentina: Oct 1-4, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. doi:10.1201/9781420009613.ch16. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
- **Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. J Physiol 2008;586:35–44.**
- **Kao WF, Shyu CL, Yang XW, et al. Athletic performance and serial weight changes during 12- and 24-hour ultra-marathons. Clin J Sport Med. 2008.**
- **Karl JP, Margolis LM, Madslieen EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017;312:G559–71.**
- **Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Hahtela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2007;17:352–63.**
- **Keohane, D.M.; Woods, T.; O'Connor, P.; Underwood, S.; Cronin, O.; Whiston, R.; O'Sullivan, O.; Cotter, P.; Shanahan, F.; Molloy, M.G. Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. J. Sci. Med. Sport 2019, 22, 1059–1064. [CrossRef]**
- **Kipps C, Sharma S, Pedoe DT. The incidence of exercise-associated hyponatraemia in the London Marathon. Br J Sports Med. 2011.**
- **Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, Belke DD, Shearer J, Reimer RA. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. Appl Physiol Nutr Metab 2015;40:749–52.**
- **Lamprecht M, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. Med Sport Sci. 2012;59:47-56. doi: 10.1159/000342169. Epub 2012 Oct 15.**
- **Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, Steinbauer K, Fankhauser F, Hallstroem S, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Int Soc Sports Nutr 2012;9:45. doi: 10.1186/1550-2783-9-45**

- Li G, Yuan H, Zhang W. Effects of Tai Chi on health related quality of life in patients with chronic conditions: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2014; 22(4): 743–755.
- Mach N and Fuster-Botella D: Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Sci* 2016 (In press).
- Mackinnon LT. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immun Cell Biol*. 2000;78:502–9.
- Maija Marttinen *, Reeta Ala-Jaakkola, Arja Laitila and Markus J. Lehtinen. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients* 2020, 12, 2936
- Marangoni F. e Poli A., Nutrition Foundation of Italy Dossier scientifico su probiotici e prebiotici. Milano Luglio 2010
- Marlicz W, Loniewski I. The effect of exercise and diet on gut microbial diversity. *Gut* 2015;64:519–20.
- **Marshall, H.; Christmas, B.C.R.; Suckling, C.A.; Roberts, J.D.; Foster, J.; Taylor, L. Chronic probiotic supplementation with or without glutamine does not influence the eHsp72 response to a multi-day ultra-endurance exercise event. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017, 42, 876–883. [CrossRef]**
- **Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci BiotechnolBiochem* 2008;72:572–6.**
- McFadzean R. *Exercise can help modulate human gut microbiota*. Boulder, Co: University of Colorado; 2014. [Dissertation]
- Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med*. 2014;44:47–56.
- 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 .*
- Mohr et al. The athletic gut microbiota. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2020) 17:24.
- Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:3831972. doi:10.1155/2017/3831972.
- **Murtaza, N.; Burke, L.M.; Vlahovich, N.; Charlesson, B.; O'Neill, H.; Ross, M.L.; Campbell, K.L.; Krause, L.; Morrison, M. The effects of dietary pattern during intensified training on stool microbiota of elite race walkers. *Nutrients* 2019, 11, 261. [CrossRef]**
- Nichols AW. Probiotics and athletic performance: a systematic review. *Curr Sports Med Rep* 2007;6:269-73.
- **Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los-Angeles marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990;30:316–28**
- **Núria Mach a,b,*, Dolors Fuster-Botella . Endurance exercise and gut microbiota: A review *Journal of Sport and Health Science* 6 (2017) 179–197**
- O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6:131–6.

- Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* 1997;82:571-6
- **Petersen, L.M.; Bautista, E.J.; Nguyen, H.; Hanson, B.M.; Chen, L.; Lek, S.H.; Sodergren, E.; Weinstock, G.M. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 2017, 5, 98. [CrossRef] [PubMed]**
- Pyne DB, West NP, Cox AJ, Cripps AW. Probiotics supplementation for athletes—clinical and physiological effects. *Eur J Sport Sci* 2015; 15:63–72.
- **Ponta E., Biologo Nutrizionista. L'aumentata permeabilità intestinale come causa scatenante dello stress ossidativo nelle Ultra Maratone.**
- **Pugh, J.N.; Sparks, A.S.; Doran, D.A.; Fleming, S.C.; Langan-Evans, C.; Kirk, B.; Fearn, R.; Morton, J.P.; Close, G.L. Four weeks of probiotic supplementation reduces GI symptoms during a marathon race. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019, 119, 1491–1501. [CrossRef] [PubMed].**
- Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: Overtraining and elite athletes. *PM R.* 2010;2:442–50.
- **Ricardo J. S. Costa, Rhiannon Snipe, Vera Camões-Costa, Volker Scheer and Andrew Murray. The Impact of Gastrointestinal Symptoms and Dermatological Injuries on Nutritional Intake and Hydration Status During Ultramarathon Events. *Sports Med*, 2016**
- Riso S., Bonardi C., Milanesio N. MICROBIOTA INTESTINALE E MUSCOLO SCHELETRICO. S.S. Dietologia e Nutrizione Clinica, ASL Vercelli Microbioma Microbiota. *Ricerca & Clinica* 2/2017
- Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American college of sports medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sport Exerc.* 2009;41:709–31.
- Russell AP, Lamon S, Boon H, Wada S, Güller I, Brown EL, et al. Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training. *J Physiol* 2013; 591:4637–53.
- Sawada, D.; Kuwano, Y.; Tanaka, H.; Hara, S.; Uchiyama, Y.; Sugawara, T.; Fujiwara, S.; Rokutan, K.; Nishida, K. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university Ekiden runners: A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J. Funct. Foods* 2019, 57, 465–476.
- **Sharwood KA, Collins M, Goedecke JH, et al. Weight changes, medical complications, and performance during an Ironman triathlon. *Br J Sports Med.* 2004.**
- Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system—a brief review. *Br J Sports Med* 1994;28:247–55.
- **Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep* 2004;3:112–6.**

- **SK, Teixeira A, Rama L, et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. *Exerc Immunol Rev.* 2015**
- **Snipe R.M.J., Khoo A., Kitic C.M., Gibson P.R., Costa R.J.S..Carbohydrate and protein intake during exertional heat stress ameliorates intestinal epithelial injury and small intestine permeability. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017 Dec;42(12):1283-1292. doi: 10.1139/apnm-2017-0361. Epub 2017 Aug 4.**
- **Snipe R.M.J., Khoo A., Kitic C.M., Gibson P.R., Costa R.J.S. The impact of exertional-heat stress on gastrointestinal integrity, gastrointestinal symptoms, systemic endotoxin and cytokine profile. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Feb;118(2):389-400. doi: 10.1007/s00421-017-3781-z. Epub 2017 Dec 12**
- **Vaisberg, M.; Paixao, V.; Almeida, E.B.; Santos, J.M.B.; Foster, R.; Rossi, M.; Pithon-Curi, T.C.; Gorjao, R.; Momesso, C.M.; Andrade, M.S.; et al. Daily Intake of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Shirota (Lcs) Modulates Systemic and Upper Airways Immune/Inflammatory Responses in Marathon Runners. *Nutrients* 2019, 11, 1678. [CrossRef] [PubMed]**
- www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
- **Zouhal H, Groussard C, Minter G, et al. Inverse relationship between percentage body weight change and finishing time in 643 forty-two-kilometre marathon runners. *Br J Sports Med.* 2011.**

Grazie

Rodolfo Malberti