

# MINERVA MEDICA

VOL. 106 · 2015

## Razionale per l'utilizzo di un nutraceutico con formulazione probiotica originale

B. PALMIERI, C. LAURINO, M. VADALÀ, L. PALMIERI



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

## Razionale per l'utilizzo di un nutraceutico con formulazione probiotica originale

B. PALMIERI <sup>1, 2</sup>, C. LAURINO <sup>1, 2</sup>, M. VADALÀ <sup>1, 2</sup>, L. PALMIERI <sup>3</sup>

The aim of this paper was to investigate the main clinical effects of an original probiotic formulation based on *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* LA5, and *Bifidobacterium bifidum* BB12 with short-chain fruit oligosaccharides. We searched Pubmed/Medline using the terms “*Lactobacillus rhamnosus*”, “*Lactobacillus acidophilus*”, “*Bifidobacterium bifidum*” and “short-chain fruit oligosaccharides”. Selected papers from 2000 to 2015 were chosen based on their content (evidence-based quality and reliability). *In vivo* experimental studies and clinical trials were considered. We did not find any scientific report of a putative biological synergy among the three bacteria strains temporarily administered. However, many evidences based on *ex-vivo* experimental studies, highlight the symptomatic advantages of each strain individual administration. The most suitable target of this mixed probiotic formulation is the gastrointestinal tract bacterial imbalance, diverticulitis, or *Helicobacter pylori* infections, and inflammatory bowel disease (IBD). Gut inflammation, and allergic diseases are improved by these strains modulating the Th1 lymphocyte population, rather than Th2, and a potential benefit in liver diseases, and lipid dismetabolism should be further deeply investigated.

**KEY WORDS:** *Lactobacillus rhamnosus* - *Lactobacillus acidophilus* - *Bifidobacterium* - Oligosaccharides.

<sup>1</sup>Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

<sup>2</sup>Network del Secondo Parere, Modena, Italia

<sup>3</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi A.O.U. Modena, Modena, Italia

Nell'ambito della nutrizione funzionale i lattobacilli stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante in virtù delle loro proprietà riequilibratrici della flora batterica intestinale dopo viraggi quali e quantitativi subiti a causa di squilibri nell'alimentazione, patologie tossinfettive, batteriche, micotiche o virali e/o trattamenti antibiotici orali prolungati.

In realtà i nostri contributi nella prospettiva di utilizzi extraintestinali dei lattobacilli si orientano a valorizzare sempre di più le loro caratteristiche enzimatiche e funzionali a supporto di disfunzioni di organi e parenchimi del paziente tra cui rene, fegato, pancreas, etc. Nel valorizzare le prospettive di futuri impieghi dei lattobacilli nei quali siamo attivamente coinvolti, non dobbiamo comunque tralasciare l'utilizzo periodico e ciclico dell'assunzione di questi prodotti specialmente nell'ambito dei disturbi funzionali dell'intestino con turbe dell'alvo ed anche alterazioni della struttura intestinale,

Autore di contatto: C. Laurino, Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Largo del Pozzo 71, Modena, Italia.  
E-mail: carmen.laurino@hotmail.it.

come ad esempio nella diverticolosi, nel dolico megacolon e di alcune disfunzioni del riflesso escretore a carico del retto, comportanti spesso complicazioni su base emorroidaria o distrofica (con ragadi e fistole anali)<sup>1</sup>.

Nella formulazione di un prodotto ad uso prolungato a base di lattobacilli occorre a nostro giudizio selezionare ceppi specifici di cui si trovino in letteratura dimostrazioni di efficacia (quanto a capacità di superare l'inattivazione enzimatica ed acido-basica dei diversi segmenti prossimali dell'intestino), concentrandosi successivamente nel colon, ove devono dimostrare una certa capacità di attecchimento alle cellule mucose e alle glicoproteine da esse secrete, per poter incidere positivamente nell'equilibrio della flora batterica del microbiota preesistente.

La nostra attenzione si è concentrata in questi ultimi anni su tre lattobacilli: il *Lactobacillus rhamnosus*, il *Lactobacillus acidophilus* LA5, ed un bifidobatterio, il *Bifidobacterium bifidum* BB12, in un contesto arricchito di frutto-oligosaccaridi per incentivarne la crescita. Di tale associazione non troviamo in letteratura specifici contributi, ma da osservazioni di colture dei tre microrganismi effettuati in laboratorio abbiamo tratto l'informazione che la loro copresenza costituisca un nucleo di sinergia favorevole all'attecchimento *in vivo*.

Il *Lactobacillus rhamnosus* ha assunto per noi particolare interesse soprattutto in relazione a recenti contributi della letteratura.

Wong *et al.*<sup>2</sup> hanno evidenziato che il *Lactobacillus rhamnosus* ed il *Bifidobacterium bifidum* unitamente ad altri lattobacilli avrebbero mostrato, in un trial di 20 pazienti, una forte capacità di ridurre in 6 mesi il contenuto intraepatico di trigliceridi (TG) misurato con la spettroscopia magnetica a protoni, migliorando anche in modo significativo le transaminasi. Il tutto senza interferire con la massa corporea del paziente, né modificare i livelli glicemici e lipemici. La riduzione dei livelli intraepatici variò dal 22,6% al 31% nei soggetti trattati, rimanendo invariata nei soggetti di controllo. Tale

osservazione lascia supporre che la disbiosi intestinale esercita un ruolo aggravante la steatosi epatica non alcolica, e che nel trattamento clinico di questa sindrome occorre certamente valorizzare la positiva interferenza della flora lattobacillare con cicli di somministrazione orale.

Vajro *et al.*<sup>3</sup> hanno investigato specificamente l'azione del solo *Lactobacillus rhamnosus* *versus placebo* su 20 bambini obesi per 4 settimane di terapia, dimostrando un significativo calo delle transaminasi patologicamente elevate e degli anticorpi antipolisaccaride-peptidoglicano, mentre si mantennero stabili i livelli di TNF- $\alpha$  (espressione di risposta infiammatoria che ne avrebbe controindicato l'uso) ed i parametri ultrasonici caratteristici del fegato grasso. Le conclusioni degli autori sono ovviamente a favore di un possibile uso di tale principio attivo in virtù dell'osservato miglioramento in corso di trattamento.

Un'altra interessante osservazione di Rautava *et al.*<sup>4</sup> riguarda la riduzione del rischio di eritema infantile osservata dalla somministrazione, a 241 madri affette da malattie allergiche e sensibilità atopica, cui furono somministrate miscele di lattobacilli, contenenti in primis il *Lactobacillus rhamnosus* per la durata totale di mesi 4 (2 prima e 2 dopo il parto e l'allattamento), con follow-up dei neonati fino a 24 mesi. Dei 205 nati il rischio di contrarre l'eczema da madri affette fu significativamente ridotto mentre i probiotici non si dimostrarono efficaci rispetto al rischio di sensibilizzazione atopica.

Un'altra interessante caratteristica del *Lactobacillus rhamnosus* riportata da Weil *et al.* nel 2013<sup>5</sup>, riguarda un tema attualmente assai rilevante, cioè la carcinogenesi cutanea da UV, la quale verrebbe neutralizzata dalla presenza di acido lipoteicoico prodotto da *Lactobacillus rhamnosus*. L'esperimento ha riguardato il modello murino, la somministrazione di tale composto a ceppi di topi geneticamente fotosensibili ed irradiati a lungo termine con UV allo scopo di indurre tumore. L'interesse di tale osservazione scaturisce dal rilevato incremento nei linfonodi inguinali del numero

e della funzione di tutte le cellule ad attività immunomediata, ed anche un aumento di IgA intestinali con attivazione di cellule dendritiche nei linfonodi mesenterici. Infine si osservò un significativo ritardo nella induzione del tumore negli animali trattati. Ciò conferisce a questo lattobacillo una funzione decisamente interessante mediata dal sistema linforeticolare dell'intestino ove il rhamnosus solitamente vive, e attraverso cui esso ha mostrato di esplicare con il suo metabolita questa funzione profilattica.

L'associazione di *Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium bifidum* BB12 è in letteratura in parte descritta con o senza la integrazione di altri ceppi lattobacillari.

Uno studio di Zarrati *et al.*<sup>6</sup> ha osservato come questi 2 ceppi addizionati a *Lactobacillus casei* erano in grado di modulare la espressione genica di trascrizione di citochine da parte di cellule mononucleari di soggetti obesi ed in sovrappeso. La somministrazione di tali composti avvenne nel contesto di una dieta ipocalorica contenente uno yogurt ricco di probiotici descritti, al confronto di una dieta con yogurt senza probiotici, della durata di 8 settimane. Si osservò come la dieta ipocalorica consentisse già di per se un riscontro positivo ma il supplemento dei lattobacilli conferiva una ulteriore capacità riduttiva relativamente al gene T-bet e al gene dell'IFN- $\gamma$ . Non cambiò invece la espressione dei geni TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , e GATA3, mentre fu ridotta la espressione genica ROR- $\gamma$ t, aumentando invece il livello di FOXP3 (geni coinvolto nella sviluppo e nella modulazione dei linfociti T durante le risposte autoimmuni, e quindi considerati essere marcatori di patologie autoimmunitarie o comunque coinvolgenti l'attivazione dei linfociti T). È noto che la flogosi è ritenuta un cofattore importante di morbilità nel soggetti sovrappesi ed obesi, onde questo riscontro appare decisamente interessante.

In tema di regolazione del profilo lipidico, poi Ejthaed *et al.*<sup>7</sup> studiarono l'apporto di 300 g di yogurt ricco di probiotici contenente LA5 e BB12 per 6 settimane su 60 persone affette da diabete tipo 2 e alti livelli di LDL-colesterolo. L'uso dell'integra-

tore alimentare comportò una riduzione del 4,54% del colesterolo totale e del 7,45% del colesterolo LDL, al confronto con gruppo di controllo, senza che si osservassero variazioni del livello di colesterolo HDL o dei livelli di trigliceridi. Nei pazienti trattati il colesterolo totale risultò quindi migliorato così come il rapporto HDL: LDL, suggerendo l'ipotesi che un trattamento cronico con tale alimento possa esercitare un ruolo clinico nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Una segnalazione del 2013 di Chatterjee *et al.*<sup>8</sup> ha stabilito la capacità del LA5 e del BB12 la efficacia nella prevenzione della diarrea associata a trattamenti antibiotici nella popolazione indiana trattata con amoxicillina o cefalosporine. In questo studio la incidenza di episodi diarroici fu ridotta nel gruppo trattato al 10,8% e nel placebo al 15,6%, ma non raggiunse la significatività statistica. La diarrea severa però afflisse il 96% della popolazione placebo e il 31,6% del gruppo con probiotici.

Uno studio di Savard *et al.*<sup>9</sup> ha valutato l'impatto del trattamento con yogurt contenente le 2 specie batteriche sulla conta batterica fecale utilizzando 3 gruppi di cui uno placebo e gli altri con diverse concentrazioni di lattobacilli. La conta fecale batterica risultò favorevole nei 2 gruppi trattati in funzione della riduzione di enterococchi senza variazioni ponderali o ematiche di qualche rilievo ad eccezione di fluttuazioni significative del colesterolo nel gruppo placebo i cui livelli rimasero inalterati nei gruppi trattati. Il dosaggio dei lattobacilli fu effettuato con una PCR quantitativa dopo 4 settimane.

Partty *et al.*<sup>10</sup> ha esplorato il ruolo del microbiota intestinale nell'alterarsi del sistema nervoso trattando 75 bambini con *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) per 6 mesi e seguiti con 13 anni di follow-up. Il microbiota intestinale fu esaminato a 3 settimane, 3, 6, 12, 18, 24 mesi, e 13 anni con FISH e qPCR, e indirettamente determinando il tipo di gruppo da gruppo sanguigno secretore all'età di 13 anni. Tali riscontri furono correlati con la percentuale di sindromi psichiatriche, con deficit di attenzione

iperattivo e sindrome di Asperger. La differenza di incidenza di queste sindromi fu significativa (6/35 nel gruppo placebo pari al 17,1%, 0 nel gruppo dei probiotici). Anche la conta dei bifidobatteri nei primi 6 mesi di vita risultò più bassa nei soggetti affetti e nei soggetti trattati.

In un altro studio è stata valutata la capacità del LA5 di produrre acido linoleico coniugato che presenta caratteristiche antitumorali che può essere rilevato con gascromatografia di massa. Tale composto è stato dimostrato essere sintetizzato dal batterio indipendentemente dalla presenza di latte o da condizioni anaerobiche e può rappresentare un metabolita vantaggioso per l'alimentazione umana. Infatti l'acido linoleico coniugato caratterizzato dalla presenza di doppi legami negli isomeri in forma cis-9, trans-11, trans-10 e cis-12 ha mostrato effetti di controllo sulla diffusione del cancro del colon ma anche sulla distribuzione di grasso corporeo e del numero delle placche aterosclerotiche. Esso è presente nel ruminante di mammiferi ad opera di batteri stanziali ed anche nella carne e nel latte dei ruminanti. Pertanto la grande versatilità del *Lactobacillus acidophilus* nella espressione di tale composto potrebbe arricchire utilemente cibi sottoposti a fermentazione, quali il latte ed i formaggi.

Una ricerca di Tomasz *et al.*<sup>11</sup> ha dimostrato come la associazione di lattobacilli e bifidobatteri eserciti un'efficace azione preventiva sulla incidenza e la gravità delle infiammazioni delle pouch, che sono dei reservoir costruiti artificialmente dal chirurgo in corso di proctocolectomia per consentire miscelamento del contenuto intestinale ed un ritardo nell'accelerata frequenza evacuativa nei soggetti che hanno subito amputazioni rilevanti del colon retto. 43 pazienti di ambo i sessi e di età tra 21 e 68 anni furono divisi in 2 gruppi e trattati o con *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* ma anche *delbrueckii subsp.* e *bulgaricus*, e controllati dopo 9 mesi endoscopicamente, microscopicamente e col dosaggio di calprotectina, piruvato chinasi, ed isoenzima M2-PK. Sulla base delle osservazioni clinico-endoscopiche e laboratoristiche si è

osservata una significativa riduzione di incidenza di tale grave complicanza, evidentemente per un buon riequilibrio della flora batterica in queste cavità.

De Vrese *et al.*<sup>12</sup> integrando lattobacilli e bifidobatteri con frutta lo selezionarono 88 pazienti asintomatici affetti da *Helicobacter pylori*, somministrarono LA5 e BB12 per 8 settimane confrontandoli con un gruppo di controllo trattato con latte pastorizzato e quindi privo di lattobacilli. Alla quinta settimana fu instaurata una terapia eradicante l'*Helicobacter* misurando contemporaneamente l'effetto collaterale diarroico della terapia antibiotica e la caduta dell'*Helicobacter* nel tempo. Da questo studio si è osservato come il trattamento con tali lattobacilli in yogurt arricchiti di frutta, abbia esplicato una riduzione dei sintomi associati alla diarrea, ed un miglioramento della disfunzione intestinale. La riduzione dell'*Helicobacter pylori* tra il 18 ed il 45% fu osservata invece in entrambi i gruppi a significare che essa non sarebbe lattobacillo-dipendente ma correlata alla presenza di acido lattico nello yogurt.

Nel 2008 già Wang *et al.*<sup>13</sup> avevano stabilito la efficacia del LA5 e del BB12 come supplemento della terapia radicante da *Helicobacter*, e come supporto alla flora batterica intestinale dei bambini affetti da *Helicobacter pylori*. Lo studio fu condotto su 100 bambini divisi in 2 gruppi, uno con la terapia eradicanti più lattobacilli LA5 e BB12 per 4 settimane e poi seguiti da soli lattobacilli per 2 settimane, ed il gruppo di controllo seguiti da sola terapia anti *Helicobacter pylori* per 6 settimane. I risultati a 6 settimane con l'urea breath test dimostrarono un significativo aumento della eradicazione da *Helicobacter* mantenendosi invariati i livelli misurati con PCR 16S rRNA primers, rimasero invariati prima e dopo la terapia grazie alla somministrazione, mentre nel gruppo di controllo questi valori furono diminuiti durante le settimane di trattamento con una concentrazione inversa alla presenza di *E. coli*.

Nova *et al.*<sup>14</sup> hanno condotto uno studio randomizzato in doppio cieco e placebo su 20 donne e 16 uomini della durata di 6 setti-

mane con formulazione che prevedeva LA5 e BB12 e altre 3 specie di lattobacilli e altri frutto oligosaccaridi. I sintomi gastrointestinali furono indagati con un questionario e vennero analizzati sottopopolazioni linfocitarie, attività fagocitaria, PCR, ceruloplasmina e molecole di adesione. I pazienti trattati osservarono un netto beneficio sintomatico osservandosi inoltre una riduzione marginale della L-selectina nel gruppo trattato, i cui valori basali erano correlati ai livelli della ICM-1. Gli altri parametri immunologici però non subirono alcuna variazione.

### **Significato della Integrazione dei lattobacilli con frutto oligosaccaridi**

I frutto oligosaccaridi a catena breve sono chimicamente carboidrati indigeribili costituiti da fruttosio e galattosio, costituenti una porzione significativa della fibra contenuta in frutta e ortaggi. Si tratta di componenti prebiotici, utili a favorire l'attecchimento e la crescita dei lattobacilli e bifidobatteri. Oltre ai ben già noti effetti sulla regolazione del microbiota intestinale<sup>15</sup>, e sulla modulazione dei sintomi associati alla disbiosi intestinale (diarrea, costipazione, flatulenza, distensione addominale, etc.)<sup>16</sup>, i frutto oligosaccaridi, inoltre, sono in grado di favorire molteplici effetti clinico-terapeutici, e per questo motivo vengono spesso associati a terapie farmacologiche.

Uno studio clinico ha dimostrato l'efficacia di tali composti somministrati per 8 giorni, seguiti da assunzioni intermittenti per i successivi 28 giorni nel promuovere l'assorbimento di magnesio in 14 donne che avevano una dieta carente in calcio<sup>17</sup>. Dopo un totale di 36 giorni di integrazione, l'assorbimento di magnesio è risultato essere incrementato del 18%, senza però discostare o valori di vitamina D, ormone paratiroideo, e altri marcatori del riassorbimento di calcio osseo.

Ducros *et al.*, hanno riportato gli effetti dei frutto oligosaccaridi a catena breve sull'assorbimento di rame, zinco e selenio durante la menopausa<sup>18</sup>. Undici donne hanno ricevuto 10 g/die di frutto oligosaccaridi

a catena breve o placebo per 5 settimane, e solo il gruppo trattato con il prebiotico ha riportato un aumento significativo dei minerali ( $P=0,042$ ).

L'associazione di frutto-oligosaccaridi a catena breve con altri lattobacilli, tra cui il *Lactobacillus rhamnosus*, si è dimostrata essere utile nella prevenzione dei disturbi delle vie aeree superiori ed inferiori associati a sindromi influenzali, grazie ad un meccanismo di potenziamento dell'attività immunogena espletata dai ceppi lattobacillari<sup>19, 20</sup>. Di questi, il primo studio è durato 3 anni su un totale di 700 volontari sani, ha dimostrato una significativa riduzione delle infezioni dell'albero respiratorio al termine del periodo di osservazione ( $P<0,0001$ )<sup>19</sup>. Il secondo studio, della durata inferiore ad un anno, è stato condotto su 66 soggetti sani con età superiore a 65 anni ed ha riportato un significativo aumento della titolazione anticorpale specifica per alcuni ceppi virali influenzali ( $P<0,001$ )<sup>20</sup>.

Una review ha analizzato 26 studi clinici e 2 studi di metanalisi, riportando che l'associazione di frutto oligosaccaridi a catena breve con *Lactobacillus acidophilus* LA5 ed altri probiotici (per un totale di 4 ceppi probiotici totali identificati) si è dimostrata essere efficace nella riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL<sup>21</sup>.

Mentre l'associazione di frutto-oligosaccaridi a catena breve con bifidobatteri, tra cui il *Bifidobacterium bifidum* BB12 in 106 bambini che assumevano in concomitanza un trattamento antibiotico per 7 giorni è risultate essere efficace nella riduzione della crescita di candida nel tratto gastrointestinale (condizione presente nel 27,9% nel gruppo trattato e nel 42,6% nel gruppo di controllo, non trattato al settimo giorno) e nella riduzione della candiduria (condizione presente al settimo giorno nel 17,3% del gruppo trattato *vs.* 37,3% nel gruppo di controllo)<sup>22</sup>.

### **Conclusioni**

Questa review aveva lo scopo di analizzare reports clinici che valorizzassero le

caratteristiche di un composto basato sull'associazione originale di tre lattobacilli con peculiarità biologiche complesse, potenzialmente attive su molti fronti clinico-metabolici, anche se tutti incentrati primariamente sull'attività nel contesto del microbiota intestinale.

Uno dei target primari della somministrazione a carattere periodico permane a normo-funzione intestinale, specie quando insidiata da dismicrobismi iatrogeni o di origine diverticolare, o da *Helicobacter pylori*, o in corso di riacutizzazione di sindromi infiammatorie con turbe dell'alvo. Le funzioni di controllo dell'infiammazione e potenzialmente delle allergie con rinforzo dell'asse linfocitario della popolazione Th1-rispetto alla Th2, nonché un possibile beneficio sulle disfunzioni epatiche, alimentari, ed in minor misura sul dismetabolismo lipidico, costituiscono uno stimolante background all'utilizzo, per mantenere in buon equilibrio di commensalismo il canale alimentare, in relazione alla risposta degli altri organi ed apparati secretivi. In tale contesto riportiamo uno studio clinico randomizzato in doppio cieco sugli effetti di un latte contenente le 3 specie batteriche incluse nella nostra formulazione (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium bifidum* BB12) condotto su 278 donne incinte che dalla 36esima settimana di gestazione al terzo mese postpartum, durante l'allattamento hanno assunto tali probiotici. Alla fine del periodo di studio è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza di dermatiti atopiche nei loro nati all'età di 2 anni.

Il dosaggio prescelto in termini di lattobacilli vivi è largamente ispirato a criteri di prudenza ed alla prevenzione di fenomeni indesiderati di traslocazione batterica a causa dell'alterata permeabilità della mucosa intestinale, specie in costanza di patologie flogistiche: evento questo largamente sottaciuto in letteratura ma non ignorato, in quanto potenziale complicanza anche letale di alti dosaggi somministrati, che ci induce a sottolineare, ancora una volta, come non sia tanto l'entità della carica batterica, quanto piuttosto il regolare apporto prolungato

nel tempo di medi dosaggi, e soprattutto una buona adesione alla mucosa intestinale ed ai mucopolisaccaridi secreti, ad indurre una più costante integrazione dei lattobacilli alla flora commensale, ed un regolare espletamento delle funzioni di fisiologica protezione viscerale.

## Riassunto

Obiettivo del presente studio è stato quello di investigare i principali effetti clinici e terapeutici di una formulazione probiotica originale costituita da *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* LA5, e *Bifidobacterium bifidum* BB12 arricchita da fruttooligosaccaridi (FOS) a catena breve. È stata effettuata una ricerca bibliografica sulla banca dati Pubmed/Medline, utilizzando come termini di ricerca "Lactobacillus rhamnosus", "Lactobacillus acidophilus", "Bifidobacterium bifidum" e "fruttoligosaccaridi a catena breve". Sono stati selezionati studi in vivo di laboratorio e trial clinici eseguiti tra il 2000 ed il 2015. Non è stato trovato alcun contributo relativo alla associazione delle tre specie probiotiche prima citate, ma da osservazioni di colture dei tre microorganismi effettuati in laboratorio abbiamo tratto l'informazione che la loro coesistenza simbiotica costituisca un nucleo di sinergia favorevole all'attecchimento *in vivo*. Il target principale dell'utilizzo di tale formulazione probiotica è risultato essere il tratto gastrointestinale, soprattutto in presenza di dismicrobismi iatrogeni o di origine diverticolare, o da *Helicobacter pylori*, o in corso di riacutizzazione di sindromi infiammatorie con turbe dell'alvo. Tuttavia esiste anche un razionale di utilizzo di tale specie batteriche nel controllo dell'infiammazione, e potenzialmente delle allergie con rinforzo dell'asse linfocitario della popolazione Th1-rispetto alla Th2, nonché un possibile beneficio sulle disfunzioni epatiche, alimentari, ed in minor misura sul dismetabolismo lipidico.

## Bibliografia

1. Di Cerbo A PB, Aponte M. Immune modulation by probiotics: state of the art 2014.
2. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC *et al.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013;12:256-62.
3. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S *et al.* Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:740-3.
4. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1355-60.

5. Weill FS, Cela EM, Paz ML, Ferrari A, Leoni J, Gonzalez Maglio DH. Lipoteichoic acid from *Lactobacillus rhamnosus* GG as an oral photoprotective agent against UV-induced carcinogenesis. *Br J Nutr* 2013;109:457-66.
6. Zarrati M, Shidfar F, Nourijelyani K, Mofid V, Hossein zadeh-Attar MJ, Bidad K *et al.* *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12, and *Lactobacillus casei* DN001 modulate gene expression of subset specific transcription factors and cytokines in peripheral blood mononuclear cells of obese and overweight people. *Biofactors* 2013;39:633-43.
7. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V *et al.* Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011;94:3288-94.
8. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C *et al.* Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2013;61:708-12.
9. Savard P, Lamarche B, Paradis ME, Thiboutot H, Laurin E, Roy D. Impact of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2011;149:50-7.
10. Partty A, Kalliomaki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res* 2015;77:823-8.
11. Tomasz B, Zoran S, Jaroslaw W, Ryszard M, Marcin G, Robert B *et al.* Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *BioMed Res Int* 2014;2014:208064.
12. de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res* 2011;78:396-403.
13. Wang YH, Huang Y. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbiol Biotechnol* 2014;30:847-53.
14. Nova E, Viadel B, Warnberg J, Carreres JE, Marcos A. Beneficial effects of a synbiotic supplement on self-perceived gastrointestinal well-being and immunoinflammatory status of healthy adults. *J Med Food* 2011;14:79-85.
15. Clavel T, Fallani M, Lepage P, Levenez F, Mathey J, Rochet V *et al.* Isoflavones and functional foods alter the dominant intestinal microbiota in postmenopausal women. *J Nutrition* 2005;135:2786-92.
16. Colecchia A, Vestito A, La Rocca A, Pasqui F, Nikiforaki A, Festi D. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:349-58.
17. van den Heuvel EG, Muijs T, Brouns F, Hendriks HF. Short-chain fructo-oligosaccharides improve magnesium absorption in adolescent girls with a low calcium intake. *Nutr Res* 2009;29:229-37.
18. Ducros V, Arnaud J, Tahiri M, Coudray C, Bornet F, Bouteloup-Demange C *et al.* Influence of short-chain fructo-oligosaccharides (sc-FOS) on absorption of Cu, Zn, and Se in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24:30-7.
19. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(Suppl 3)Pt 2:S224-33.
20. Langkamp-Henken B, Bender BS, Gardner EM, Herrlinger-Garcia KA, Kelley MJ, Murasko DM *et al.* Nutritional formula enhanced immune function and reduced days of symptoms of upper respiratory tract infection in seniors. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:3-12.
21. DiRienzo DB. Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets. *Nutr Rev* 2014;72:18-29.
22. Kumar S, Bansal A, Chakrabarti A, Singhi S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of candida colonization in a PICU-a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013;41:565-72.

*Conflicts of interest.*—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.