

Probiotiki pri boleznih prebavil

Probiotics in gastrointestinal disorders

Rok Orel*

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 63–69

Ključne besede: probiotiki, mikrobiota, potovalna driska, kronične vnetne črevesne bolezni

Keywords: probiotics, microbiota, travel diarrhea, chronic inflammatory bowel disease

IZVLEČEK

Probiotiki so specifični živi mikroorganizmi, ki če jih uživamo v primerni količini, koristno vplivajo na zdravje. Da lahko nek mikroorganizem štejemo kot probiotik, moramo točno poznati njegov genotip in fenotip, dokazana mora biti zmožnost preživetja v izdelku in ob prehodu skozi prebavila, biti mora varen in imeti mora s kvalitetnimi raziskavami dokazane klinične učinke. Mehanizmi delovanja, s tem pa tudi klinični učinki, so specifični za vsak sev. Izsledkov raziskav z določenim specifičnim sevom probiotika zato ne moremo posploševati na druge, četudi sorodne seve. Probiotiki učinkujejo preko različnih mehanizmov: vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote, preprečujejo naselitev patogenih mikroorganizmov, utrjujejo črevesno pregrado, usmerjajo črevesni imunski odziv in vplivajo na črevesno senzibiliteto in motiliteto. V prispevku je opisana klinična uporabnost probiotikov za zdravljenje in preprečevanje okužb črevesa, preprečevanje pojava driske ob jemanju antibiotikov in driske na potovanju, zdravljenje različnih oblik kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in lajšanje simptomov funkcionalnih gastrointestinalnih motenj, kot so sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalno zaprtje in funkcionalne bolečine v trebuhu.

ABSTRACT

Probiotics are specific live microorganisms that may, when ingested in correct quantity, confer a health benefit on the host. To classify as a probiotic, a microorganism has to have a known genotype and phenotype, known survival potential in product and upon passage through the gastrointestinal tract, must be safe and have proven clinical effect, specific for each strain. Mechanisms of action and therefore clinical effects are strain-specific. Probiotics affect gut microbiota, prevent colonization with pathogens, effect enteric barrier, direct enteric immune response and effect gut motility and sensibility. Clinical use of probiotics is reviewed in prevention and treatment of antibiotic-associated and travel diarrhea, other gut infections, their use in chronic inflammatory bowel disease and functional disorders.

* Prof. dr. Rok Orel, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

UVOD

Probiotiki so definirani kot specifični živi mikroorganizmi, ki če jih uživamo v zadostni količini, koristno vplivajo na zdravje (1). Da lahko smatramo določen mikroorganizem za probiotik mora izpolnjevati več pogojev (2).

Znan mora biti njegov genotip in fenotip (presnovni profil), ki natančno opredeljujeta posamezen mikroorganizem. Pomembna niso samo rod in vrsta ampak tudi podvrsta, ki ji pri mikroorganizmih imenujemo sev. Večina probiotikov res pripada rodovoma *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*, kar pa še zdaleč ne pomeni, da so vsi laktobacili ali bifidobakterije zdravju koristni. Celo med predstavniki različnih sevov iste vrste se lahko učinki zelo razlikujejo. Ker so torej učinki vezani na določen specifičen sev, mora biti zmeraj označeno, kateri sev ali sevi se nahajajo v izdelku. Ker morajo biti vsi probiotični sevi registrirani in shranjeni v eni izmed svetovnih zbirk, v strokovni literaturi večinoma uporabljajo njihovo poimenovanje na podlagi »registerske številke«, ki so jim jo dodelili. Ker pa si končni potrošniki, tako strokovni kot laični, tako zapleteno poimenovanje težko zapomnijo, so številnim pogosto uporabljanim sevom proizvajalci in lastniki patentov nadeli še bolj enostavna poimenovanja, ki pogosto asociirajo na njihove najpomembnejše klinične učinke. Tako je npr. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 poimenovan tudi *Lactobacillus reuteri* ProTectis. Pri posameznih pogosto uporabljanih probiotičnih sevih se je takšno poenostavljeno poimenovanje tako udomačilo, da se uporablja tudi kot uradna oznaka v znanstvenih delih. Tak primer je *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, ki ga povsod omenjajo le še kot *Lactobacillus* GG. Oznaka GG izhaja iz začetnic priimkov znanstvenikov, ki sta ga prva izolirala.

Ker mora na mesto naselitve in delovanja, se pravi v končne dele ozkega in v široko črevo, priti dovolj živih probiotičnih mikroorganizmov, da bi lahko dosegli svoj učinek, je važno, da so sposobni preživeti v izdelku, pa tudi prehoda skozi agresivne dele

prebavil, kot sta želodec in dvanajstnik. Ker so probiotiki živi mikroorganizmi, ki jih vnašamo v telo, je ključno, da so varni. Ker večina probiotikov izvira bodisi iz črevesne mikrobiote zdravih ljudi ali iz hrane, ki jo že stoletja brez nevarnosti uživamo, imajo dodeljen status varnih (GRAS – generally regarded as safe). Kljub temu je treba vsak sev, preden ga komercialno uporabimo, natančno pregledati na morebitne virulencne dejavnike, ki bi lahko povzročali okužbo in na nosilstvo genov na odpornost proti antibiotikom na plazmidni DNK, saj bi le to lahko prenesli na druge mikroorganizme v črevesu. Dejansko je glede na razširjenost uporabe zelo malo primerov, ko so probiotiki povzročili pomembne okužbe in v takih primerih je šlo večinoma za kritično bolne in imunsko kompromitirane osebe (3, 4).

Najpomembnejša lastnost, da lahko nek sev štejemo za probiotik, pa je s kliničnimi raziskavami dokazan učinek na zdravje. Zavedati se moramo, da so tudi mehanizmi delovanja in posledični kliničnega učinka za vsak bakterijski sev drugačni in specifični. Le na podlagi kvalitetnih, večinoma dvojno slepih s placebom kontroliranih raziskav, lahko vemo, kateri sev je pri neki klinični indikaciji učinkovit. Za nekatere klinične indikacije že poznamo nekaj specifičnih sevov z zelo visoko dokazano stopnjo učinkovitosti, pri nekaterih drugih sicer več raziskav potrjuje učinkovitost določenih sevov, a je teh raziskav bodisi premalo, ali pa so narejene z različnimi probiotiki in lahko zato govorimo le o zelo verjetni učinkovitosti. V pregledu bodo najprej prikazani osnovni mehanizmi delovanja probiotikov, v nadaljevanju pa uporaba probiotikov pri različnih boleznih prebavil, stopnja dokazane učinkovitosti in kateri so tisti probiotični sevi z dokazano učinkovitostjo pri posamezni indikaciji.

MEHANIZMI DELOVANJA PROBIOTIKOV

Probiotiki lahko koristno vplivajo na zdravje preko več različnih mehanizmov (5). Prvi izmed njih je tako imenovana kolonizacijska rezistenca, se pravi,

zmanjšanje možnost, da bi se v prebavilih naselili patogeni mikroorganizmi. Probiotične bakterije v črevesu tekmujejo z drugimi mikroorganizmi, tudi patogenimi, za hranilne snovi in za mesta pritrjanja na črevesno sluznico. Poleg tega številni probiotiki pri svoji presnovi tvorijo kratkoverižne maščobne kisline, te povzročajo zakisanje črevesne vsebine, nizek pH pa zavira rast večine patogenih mikrobov. Poleg tega nekateri probiotiki izločajo antibiotikom podobne snovi, bakteriocine, ki direktno uničujejo nekatere patogene mikroorganizme (6).

Probiotični mikroorganizmi komunicirajo s črevesnimi epitelnimi celicami in celicami črevesnega imunskega sistema, preko tako imenovanih receptorjev za razpoznavo vzorcev (angl. Pattern recognition receptor), ki se nahajajo na membranah in v citoplazmi somatskih celic (7–9). Ti specifični receptorji, ki pripadajo povečini družinama t.i. Toll-like receptorjev in NOD receptorjev, prepoznajo posamezne bakterijske komponente, kar sproži različne celične odzive. Preko takšnih povezav lahko nekateri probiotiki sprožijo povečano sekrecijo mucina, ki tvori nekakšen zaščitni plašč med črevesnimi epitelnimi celicami in vsebino v črevesni svetlini (10), izločanje defenzinov, nespecifičnih protimikrobnih dejavnikov, ki jih izdelujejo epitelne celice (11) in jačanje čvrstih stikov med črevesnimi epitelnimi celicami (12, 13). Na ta način probiotiki krepijo t.i. črevesno pregrado, ki zmanjšuje možnost, da bi patogeni mikroorganizmi prehajali v črevesno sluznico.

Eden najpomembnejših učinkov nekaterih probiotikov je vpliv na delovanje črevesnega imunskega sistema, tako nespecifičnega kot specifičnega (14). V grobem lahko učinke, ki jih imajo probiotiki na imunski odziv razdelimo v dve skupini, v imunsko spodbujanje, ki ima za posledico boljšo obrambo pred škodljivimi mikroorganizmi, in v protivneten učinek, ki je ključen za zmanjšanje neželenih vnetnih dogajanj v črevesu (15).

Probiotiki lahko vplivajo tudi na črevesno senzibiliteto in motiliteto. Učinki so lahko posredni, npr. preko vpliva na črevesno vnetje, presnovo, pH čre-

sne vsebine (nižji pH spodbuja peristaltiko), itd., ali neposredni, preko direktnega delovanja na celice črevesnega živčnega sistema (16, 17).

KLINIČNA UPORABNOST PROBOTIKOV PRI BOLEZNIH PREBAVIL

Akutni infekcijski gastroenteritis

Veliko kvalitetnih kliničnih raziskav in meta-analiz le teh je pokazalo, da lahko nekateri specifični probiotiki skrajšajo infekcijsko drisko in olajšajo njen potek, zmanjšajo potrebo po hospitalizacijah in po parenteralni rehidraciji (18–20). Vendar pa so dokazi zares trdni le za dva specifična probiotika, *Lactobacillus rhamnosus* GG in probiotično kvasovko *Saccharomyces boulardii*, zato je njuna uporaba priporočena tudi v različnih strokovnih smernicah za zdravljenje driske (21, 22). Oba seva verjetno tudi zmanjšata možnost prenosa povzročiteljev driske, zlasti virusnih, z bolnikov na zdrave ljudi, torej vplivata tudi preventivno (23, 24).

Večino drisk v razvitih delih sveta povzročijo okužbe z virusi (rota, korona, kalici, adeno itd.), v deželah v razvoju pa bakterije. Omenjena seva sta dokazano uspešna za zdravljenje drisk v razvitem svetu, torej virusnih drisk. Manj dokazana je njuna učinkovitost proti bakterijskim povzročiteljem driske. Za nas so bakterijske driske pomembne zlasti kot t.i. driske na potovanjih. Pri potovanju v nekatere dele sveta, kot so dežele Afrike, jugovzhodne Azije in Južne Amerike, je verjetnost da na potovanju dobimo drisko kar 50 odstotna. Probiotiki, ki so namenjeni preprečevanju drisk na potovanjih so tisti, ki preprečujejo delovanje patogenih bakterij, predvsem enterotoksigenih sevov *Escherichia coli*, ki je najpogostejši povzročitelj teh drisk. Kot najuspešnejši sevi za preprečevanje drisk na potovanjih veljajo *Bifidobacterium bifidum* v kombinaciji z *Lactobacillus acidophilus* in *Saccharomyces boulardii* (25).

Driske ob jemanju antibiotikov

Ko jemljemo antibiotike, zlasti širokospektralne, le ti poleg patogenih bakterij, ki jih želimo uničiti, pobijejo številne mikroorganizme, ki sestavljajo našo normalno črevesno mikrobioto. Porušenje ravnotežja v sestavi črevesnih bakterij omogoča razrast nekaterim na antibiotike odpornim patogenim in oportunističnim mikroorganizmom, ki povzročijo pojav driske. Raziskave so pokazale, da se pri zdravljenju z antibiotiki kot so aminopenicilini brez ali z klavulansko kislino, cefalosporini in klindamicin, driska kot neželeni učinek pojavi v 10 do 40 odstotkih. V večini gre za blage driske, ki prenehajo kmalu, ko prekinemo antibiotično zdravljenje. V nekaj odstotkih pa pride do hudih drisk, ki jih povzročijo toksini *Clostridium difficile*, v najhujših primerih celo do smrtno nevarnega psevdomembranoznega kolitisa.

Številne raziskave in meta-analize so pokazale, da nekateri specifični probiotiki, predvsem *Lactobacillus rhamnosus* GG in *Saccharomyces boulardii*, približno za polovico zmanjšajo možnost pojava driske (26-28). Za optimalen učinek pa je pomembno, da začnemo probiotik jemati sočasno z pričetkom jemanja antibiotika in ne šele takrat, ko se driska že pojavi. Prav tako je pomembno, da probiotik jemljemo dovolj dolgo, vsaj še kak teden po prenehanju antibiotičnega zdravljenja, saj se driske zaradi antibiotikov lahko pojavijo vse do dva meseca po zaključku zdravljenja. Probiotika nikoli ne vzamemo hkrati z antibiotikom, ampak z nekaj urnim zamikom, sicer bi antibiotik lahko pobil tudi večji del probiotičnih bakterij.

Kronične vnetne črevesne bolezni

Prevladuje mnenje, da sta ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen posledica nenormalnega imunskega odziva na črevesne mikroorganizme pri posameznikih z genetskim nagnjenjem. Številne raziskave so pokazale, da imajo bolniki s temi boleznimi spremenjeno sestavo črevesne mikrobiote v primerjavi z zdravimi osebami. Zato se je v

zadnjih dveh desetletjih veliko raziskav ukvarjalo z iskanjem učinkovitih probiotikov za zdravljenje teh bolezni. Ker pa gre za sklop različnih bolezni, ki imajo tudi drugačne patogenetske in imunske značilnosti, so se pri različnih oblikah in aktivnostih bolezni izkazali za učinkovite različni specifični probiotični sevi.

Če strnemo rezultate številnih raziskav in meta-analiz v povzetek, lahko rečemo, da so nekateri probiotiki, predvsem večsevni preparat VSL#3, ki vsebuje osem različnih sevov (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* in *Streptococcus Salivarius* subsp. *thermophilus*), dokazano izboljšali uspeh zdravljenja aktivnega ulceroznega kolitisa, če so bili dodani k standardni terapiji z mesalazinom, kortikosteroidi in imunomodulatorji (29–33). Omenjeni VSL#3 in probiotični sev *Escherichia coli* Nissle 1917 sta enako učinkovita kot mesalazin pri vzdrževalnem zdravljenju ulceroznega kolitisa in se zato svetujeta pri bolnikih, ki slabše prenašajo zdravljenje s tem zdravilom (34–37). Verjetno ju je smiselno tudi dodati k standardnim zdravilom za vzdrževanje remisije, saj je takšno zdravljenje verjetno nekoliko učinkovitejše.

Za sedaj raziskovalci še niso našli probiotikov, ki bi bili učinkoviti pri zdravljenju Crohnove bolezni, ne za dosego, ne za vzdrževanje remisije. Pač pa je vrsta raziskav dokazala izjemno učinkovitost VSL#3 pri preprečevanju pojava paučitisa, ki se pogosto pojavi pri bolnikih po kolektomiji in vzpostavitvi ilealnega rezervoarja (poucha) z analno anastomozo (38–43). VSL#3 se je izkazal kot zelo učinkovit za preprečevanje ponovitev poučitisa po antibiotičnem zdravljenju in ga zato priporočajo tudi smernice za preprečevanje in zdravljenje poučitisa (44).

Funkcionalne gastrointestinalne motnje

Funkcionalne gastrointestinalne motnje (FGIM), kot so dispepsija, funkcionalne trebušne bolečine,

sindrom razdražljivega črevesa in druge, so izredno pogoste, saj prizadanejo preko četrtnine prebivalstva razvitih delov sveta in so eden najpogostejših gastrointestinalnih vzrokov za obisk pri zdravniku. Raziskave so pokazale, da črevesna mikrobiota igra pomembno vlogo pri nastanku nekaterih izmed teh motenj.

Veliko raziskav in meta-analiz je potrdilo učinkovitost nekaterih probiotikov pri zmanjšanju simptomov sindroma razdražljivega črevesa (45–49). Če strnemo njihove zaključke je razvidno, da lahko različni probiotiki pomembno zmanjšajo količino in težo posameznih simptomov kot so trebušne bolečine, driska, zaprtje in napihnjenost, ter skupno oceno stopnje prizadetosti in vpliva motnje na kvaliteto življenja bolnikov. Če pogledamo učinkovitost specifičnih sevov, ugotovimo, da je bilo zelo veliko raziskav narejenih s fermentiranim mlečnim izdelkom, ki vsebuje *Bifidobacterium animalis* DN-173010, imenovanim tudi *Bifidobacterium lactis* DN-173010 (50–53). V vseh raziskavah je prišlo do signifikantnega izboljšanja glede na indekse za ocenjevanje simptomov kot celote, posebno pa sta se izboljšali frekvenca odvajanja blata in trdota blata pri osebah, ki so imele tudi simptome zaprtja. Omenjeni sev dokazano skrajšuje čas prehoda črevesne vsebine in je zato dokazano učinkovit tudi za zdravljenje funkcionalnega zaprtja (54–57). Posebej je potrebno omeniti še izredno velik in objektivno s trebušno pletizmografijo izmerjen učinek na napihnjenost trebuha in dnevna nihanja v obsegu trebuha, ki sta izredno moteča simptoma pri delu bolnikov s sindromom razdražljivega črevesa.

Nekaj raziskav je pokazalo tudi učinkovitost seva *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pri zdravljenju funkcionalnih trebušnih bolečin (58), zaprtja in napihnjenosti (59, 60), a je bila večina the raziskav narejenih na otrocih. Podobna rezultate so dobili tudi pri uporabi seva *Lactobacillus rhamnosus* GG, a spet so bile vse raziskave narejene na pediatričnih pacientih (61–63).

ZAKLJUČEK

Probiotiki so dokazano učinkoviti pri zdravljenju in preprečevanju nekaterih boleznih prebavil. Najbolj je dokazana njihova učinkovitost pri zdravljenju akutnih infekcijskih drisk, preprečevanju driske zaradi jemanja antibiotikov, zdravljenju ulceroznega kolitisa, preprečevanju paučitisa in lažšanju simptomov nekaterih funkcionalnih gastrointestinalnih motenj, kot sta sindrom razdražljivega črevesa in funkcionalno zaprtje. Zavedati pa se moramo, da so učinki pri vsaki od omenjenih boleznih vezani na specifične seve. Zato moramo zdravniki podobno kot za zdravila vedeti, kateri probiotik svetovati bolniku pri posamezni indikaciji. Svetovanje na vselej temelji na spoznanjih kvalitetnih kliničnih raziskav. Tako zagovarjanje stališča, da imajo probiotiko premalo dokazano učinkovitost, da bi jih v praksi priporočali, kot prepričanje, da so vsi probiotiki enako učinkoviti, predstavljata vsaj resno pomanjkanje strokovnega znanja, če že ne strokovne napake v škodo bolnika. Prav tako pa je potrebno vedeti, da tudi probiotiki, ki so zelo učinkoviti pri eni bolezni, niso nujno uspešni pri zdravljenju druge bolezni. Zato morajo zdravniki, farmacevti, dietetiki in drugi strokovnjaki, ki svetujejo bolnikom ob njihovih težavah poznati kateri specifični probiotik je potrebno izbrati pri določeni indikaciji.

Literatura

1. Food and Agriculture Organisation of the United Nations; World Health Organisation. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
2. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: 26–46.
3. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 687–703.
4. Liang M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008; 66: 192–202.
5. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions: a review. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 57–62.
6. Corr SC, Hill C, Gahan CGM. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Research* 2009; 56: 1–15.

7. Sanz Y, De Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Intern Rev Immunol* 2009; 28: 397–413.
8. Michelsen KS, Arditì M. Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 48–54.
9. Gomez-Llorente C, Munoz S, Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. 3rd International Immunonutritional Workshop. Session 5: Early programming of the immune system and the role of nutrition. *Proc Nutr Soc* 2010; 96: 381–9.
10. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucine gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: 315–22.
11. Schlee M, Harder J, Köten B, et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 528–35.
12. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225–8.
13. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804–16.
14. Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nature Rev Microbiol* 2012; 10: 66–78.
15. Prisciandaro L, Geier M, Butler R, Cummins A, Howarth G. Probiotics and their derivatives as treatments of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1906–14.
16. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35–7.
17. Wang B, Mao YK, Dorio C, Pasyk M, Wu RJ, Bienenstock J, Kunze WA. Luminal administration ex vivo of a live *Lactobacillus* species moderates mouse jejunal motility within minutes. *FASEB J* 2010; 24: 4078–88.
18. Salari P, Nikfar S, Abdollehi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy – Drug Targets* 2012; 11: 3–14.
19. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 11: CD003048.
20. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther*. 2012; 12: 395–410.
21. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 619–21.
22. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2011. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf.
23. Guarino A, Le Veccio A, Berni Canani R. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 25: 18–23.
24. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: S149–53.
25. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5 :97–105.
26. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 33–40.
27. Johnston BC, Goldberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827.
28. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *JAMA* 2012; 307: 1959–69.
29. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Giglioblanco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI126–31.
30. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539–46.
31. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, et al. probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 760–8.
32. Sood A, Midha Y, Makharia GK, et al. The probiotic preparation VSL#3 induces remission in patients with mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroentero Hepatol* 2009; 7: 1202–9.
33. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218–27.
34. Zigra PI, Maipa VE, Almanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *Neth J Med* 2007; 65: 411–8.
35. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. A systematic review of interventional studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–23.
36. Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–8.

37. Kruijs W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.
38. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dig Colon Rectum* 2007; 50: 2075–8.
39. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
40. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy; a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
41. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.
42. Pronio A, Montesani, Butteroni C, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 662–8.
43. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001176.
44. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1424–31.
45. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033–49.
46. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 104: 325–32.
47. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003019.
48. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650–61.
49. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15. doi: 10.1186/1471-230X-9-15.
50. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mourets M, Mercier C-H, Matuchansky C. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475–86.
51. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on abdominal distention and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104–14.
52. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B, Trevisan C, Hall C. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis* 2009; 10: 61–70.
53. Guyonnet D, Schlumberger A, Mhamdi L, Jacob S, Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms. A randomised, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr* 2009; 22: 1–9.
54. Bouvier M, Méance S, Bouley C, Berta JL, Grimaud JC. Effect of consumption of milk fermented by the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on colonic transit time in healthy humans. *Bioscience Microflora* 2001; 20: 43–8.
55. Méance S, Cayuela C, Turchet P, Raimondi A, Lucas C, Antoine JM. A fermented milk with a *Bifidobacterium* probiotic strain DN-173010 shortened oro-faecal gut transit time in elderly. *Microb Ecology Health Dis* 2001; 13: 217–22.
56. Marteau P, Cuillerier E, Méance S, et al. *Bifidobacterium lactis* strain DN-173010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 587–93.
57. Méance S, Cayuela C, Raimondi A, Turchet P, Lucas C, Antoine JM. Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium lactis* strain DN-173010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb Ecology Health Dis* 2003; 15: 15–22.
58. Romano C, Ferrau V, Cavatio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010; DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x
59. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010; 157(4):598–602.
60. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925–31.
61. Francavilla R, Miniello V, Magistrá AM, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*: 2010; 126: 1445–52.
62. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84.
63. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children; a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197–201.