

LA MODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE: NUTRACEUTICA IN GASTROENTEROLOGIA

Modulation of gut microbiota: nutraceuticals in gastroenterology

Francesca Mangiola, Lucrezia Laterza, Antonio Gasbarrini

Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma

Keywords

Probiotics
Prebiotics
Gut Microbiota
Irritable bowel syndrome
Inflammatory Bowel diseases

Abstract

The modulation of the gut microbiota is currently a promising therapeutic approach in several gastrointestinal diseases. The use of probiotic, prebiotic and symbiotic is widespread in clinical practice, although not always supported by conclusive scientific evidence. Supplementation with probiotics and prebiotics has been shown effective in the treatment of infection by *Helicobacter pylori*, in inflammatory bowel diseases and in many other gastrointestinal pathologies. Further studies are required to better define and delineate the correct therapeutic approach in the modulation of the intestinal flora.

Introduzione

La modulazione della flora intestinale è stata accolta con ampio consenso nel mondo scientifico come approccio terapeutico in numerose malattie gastrointestinali, permettendo di apportare modifiche qualitative e quantitative al microbiota intestinale, attore protagonista nella costituzione della barriera gastrointestinale.

Il microbiota intestinale è composto da migliaia di differenti specie microbiche e più di 15.000 tipi di batteri, per un peso pari a 1 kg. L'ipotesi di un importante ruolo del microbiota intestinale nel mantenimento dell'omeostasi del sistema gastrointestinale è supportata da numerosi studi che ne hanno rilevato una alterazione qualitativa e quantitativa in numerose patologie gastrointestinali ed extra-gastrointestinali [1, 2]. I probiotici, attualmente molto utilizzati nelle patologie a carico del sistema gastrointestinale (**Tabella 1**), esplicano il loro effetto terapeutico interagendo su più livelli nella ricostituzione della barriera gastrointestinale. Oltre a riequilibrare la composizione della flora, hanno la capacità di aumentare la produzione di mucina da parte delle *goblet cells*, di rafforzare le *tight junctions* apicali e quindi l'adesione intercellulare aumentando la trascrizione di *Zonulina occludens 1* ed impedendo il passaggio di grandi molecole nella lamina propria [3-6]. Sono coinvolti nella modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria, promuovendo la produzione di linfociti T regolatori. Possono inoltre regolare la risposta di tipo Th1, inibire la produzione da parte delle cellule dendritiche di citochine pro infiammatorie come interleuchina 12 (IL-12), tumor necrosis factor α (TNF- α) e interferone alfa (IFN- α) o aumentare l'espressione di mediatori antiinfiammatori come IL-10 e fattore di crescita trasformante alfa (TGF- α) [5].

La dose necessaria al fine di garantire l'efficacia clinica dei probiotici è variabile; in generale, i prodotti contenenti probiotici devono avere un numero minimo di cellule vitali compreso tra 10^6 e 10^8 unità formanti colonie per grammo (CFU/g) di prodotto finale o 10^8 - 10^{10} CFU/die (considerando 100 g o 100 mL di cibo ingerito) [7]. Il Ministero della Salute italiano raccomanda un numero minimo di 10^9 CFU per porzione giornaliera del prodotto per ottenere un effetto benefico salute nell'intestino.

Un prebiotico è un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbiota, definito come "ingrediente

Corrispondenza: Francesca Mangiola. Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, L.go Gemelli, 8 - 00168 Roma.
E-mail: fra.mangiola@gmail.com

Tabella 1 Efficacia dei probiotici in IBS e IBD: risultati da studi clinici e metanalisi.

Patologia	Somministrazione	N. pazienti e tipo di studio	Risultati	Referenza
IBS	Probiotici	1225 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS.	[15]
IBS	Probiotici	1650 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo.	[16]
IBS	Probiotici	3452 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo	[17]
	Simbiotici	198 (metanalisi)	Non significativo Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo.	
IBS	Probiotici	1793 (metanalisi)	Miglioramento di dolore addominale, bloating e flatulenza	[18]
IBS	Lactobacillus spp.	440 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS.	[19]
Pouchite refrattaria	VSL#3	36 (studio clinico)	Efficacia nel mantenere remissione dopo induzione con terapia antibiotica.	[20]
UC	Probiotico contenente <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	30 (studio clinico)	Efficace nella prevenzione della riacutizzazione.	[21]

selettivamente fermentabile che permette cambiamenti specifici nella composizione e/o attività del microbiota gastrointestinale, consentendo vantaggi per l'ospite [8, 9].

La selettività è un attributo chiave che distingue prebiotici da altre fibre dietetiche. I più utilizzati sono carboidrati a catena corta, come inulina, frutto-oligosaccaridi, e galatto-saccaridi. Dal metabolismo di questi carboidrati vengono prodotti gli acidi grassi a catena corta (*short chain fatty acids*, SCFA) che costituiscono un importante stimolo rigenerativo per gli enterociti. È stato inoltre evidenziato che la terapia con prebiotici porta a una riduzione di citochine infiammatorie come IL-6 e TNF- α , diminuzione dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) e aumento della fagocitosi, dell'attività *natural killer* e dei livelli sierici di IL-10 [10, 11].

I simbiotici sono prodotti che prevedono l'unione di uno o più microrganismi probiotici con una fibra prebiotica. Il concetto di simbiotico offre un grande potenziale per aumentare l'efficacia di questa classe di alimenti funzionali, non solo per l'azione in loco ma anche per la stabilità del prodotto durante il periodo di conservazione [12, 13]. Tale combinazione di prodotti può portare all'iniziale adattamento del probiotico al substrato prebiotico, promuovendo l'interazione positiva all'interno del sistema gastrointestinale, con un vantaggio di tipo competitivo rispetto ad altri componenti del microbiota intestinale [14].

L'utilizzo di modulatori del microbiota nelle malattie dell'apparato gastrointestinale

Infezione da *Helicobacter pylori*

L'alterazione del microbiota intestinale è sempre presente nelle patologie dell'intestino, come *primum movens* o conseguenza. La stabilizzazione della flora intestinale può avere un effetto terapeutico nelle acuzie di malattia e un effetto profilattico nel prevenire recidive.

In considerazione della capacità dei probiotici di stabilizzare e ripristinare il microbiota intestinale, il loro utilizzo è stato ultimamente considerato come fattore nella terapia eradicante per l'infezione da *Helicobacter pylori* [22-25]. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti dei probiotici sulla crescita di *H. pylori*, tra cui la produzione di sostanze antimicrobiche, la competizione al sito adesione delle cellule epiteliali e la stabilizzazione della barriera della mucosa [26-29].

La metanalisi di Muhan ha dimostrato che la supplementazione di probiotici è in grado di migliorare i tassi di eradicazione e ridurre l'incidenza globale di effetti collaterali antibiotico-relati; inoltre, ha evidenziato che l'uso di probiotici multi-specie può essere più vantaggioso rispetto all'utilizzo del solo *Lactobacillus* nel diminuire l'incidenza degli effetti collaterali indotti [30]. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli già riportati da Zhi Fa et al. [31]. Tuttavia, la lunghezza ottimale e la tempistica della terapia di supplementazione non sono ancora ben definite [32, 33].

FrancaVilla et al. hanno valutato su 100 pazienti *H. pylori*-positivi la somministrazione di una combinazione di ceppi probiotici (*L. reuteri* DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC PTA 6475) o placebo durante uno studio a 3 fasi (fase di pre-eradicazione - giorni 0-28; trattamento di eradicazione - giorni 29-35; follow-up - giorni 36-96). Gli autori hanno osservato che i probiotici testati hanno mostrato un effetto inibitorio sulla crescita del patogeno; inoltre, quando *L. reuteri* DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC PTA

6475 sono stati associati con la terapia eradicante (claritromicina-amoxicillina per 7 giorni), hanno aumentato significativamente i tassi di eradicazione [34].

D'altra parte, Navarro-Rodriguez et al. hanno riportato che un composto contenente probiotico *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum* e *Streptococcus faecium* ($1,25 \times 10^9$ CFU ciascuno) somministrato per 30 giorni in pazienti con ulcera peptica o dispepsia funzionale *H. pylori*-relate, precedentemente trattati con furazolidone, tetraciclina e lansoprazolo per 7 giorni, non ha aumentato l'efficacia né migliorato gli effetti collaterali [35]. Su questa linea, un interessante studio condotto da Szajewska et al. hanno dimostrato che la supplementazione con *S. boulardii* ha portato a un effetto limitato sul tasso di eradicazione di *H. pylori*, pur riducendo gli effetti negativi legati alla terapia farmacologica [36]. Secondo Ruggiero, i differenti risultati ottenuti dai numerosi studi clinici rispecchiano la diversità dei ceppi probiotici e agenti antibiotici esaminati (incluse dosi e periodi di tempo di somministrazione) [37].

Sindrome del colon irritabile

La presenza della infiammazione di basso grado e della immuno-disreattività, caratteristica dei pazienti affetti da *irritable bowel syndrome* (IBS), testimoniata dall'aumento sia delle cellule infiammatorie nella mucosa del colon che di citochine pro-infiammatorie e recettori *toll-like* (TLR) [38, 39], sostiene il meccanismo fisiopatologico dell'utilità di probiotici, ben noti per i loro effetti immunomodulanti [40, 41]. Inoltre, i probiotici si sono mostrati efficaci nella riduzione dell'ipersensibilità viscerale in diversi modelli murini [42-45].

Seta et al. hanno studiato l'effetto di un prebiotico a base di frutto-oligosaccaridi su 44 pazienti affetti da IBS e hanno osservato che la somministrazione di prebiotici ha portato a un aumento di bifidobatteri nei campioni fecali raccolti durante lo studio [46].

Nel 2010, Moayyedi ha pubblicato una revisione sistematica di 19 studi randomizzati; nonostante la soddisfacente qualità degli studi presi in considerazione e il significativo beneficio dei probiotici nel migliorare i sintomi nei pazienti affetti da IBS, a causa dell'eterogeneità di studi gli autori hanno concluso che la vera importanza terapeutica dei probiotici e il miglior ceppo probiotico sono ancora da identificare [16]. Un'ulteriore metanalisi pubblicata nel 2014 è stata influenzata dai medesimi fattori, giungendo a conclusioni simili [17].

L'efficacia di specifici ceppi probiotici in pazienti con IBS è stato valutato attraverso metanalisi mirate. Tra queste, il lavoro di Mc Farland ha evidenziato che la somministrazione di *Saccharomyces boulardii* dopo 4 settimane di trattamento ha portato a significativa riduzione del numero giornaliero di evacuazioni nei pazienti con IBS e diarrea (IBS-D) [47]. Anche l'utilizzo dei prebiotici è stato ampiamente studiato in tale patologia. Hunter et al. hanno valutato in uno studio in doppio cieco l'effetto di 2 gr di oligofruuttosio o 1 gr di saccarosio, 3 volte al giorno, entrambi somministrati per 4 settimane; peso, pH fecale e tempo di transito intestinale non hanno subito modifiche, portando alla conclusione che la somministrazione di oligofruuttosio alla dose di 6 gr die non ha nessun valore terapeutico in tale tipologia di pazienti [48]. Olesen e Gudmand-Hoyer hanno eseguito uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e hanno invece riportato differenze significative nella gravità e nella durata dei sintomi (distensione addominale, rombo addominale, flatulenza anormale e dolore addominale) in pazienti affetti da IBS che hanno ricevuto 20 g di un composto a base di frutto-oligosaccaridi in polvere al giorno per 12 settimane, rispetto a quelli che avevano assunto il placebo [49].

Malattia infiammatoria intestinale

Una delle vie patogenetiche della *inflammatory bowel disease* (IBD) è rappresentata da una alterata risposta immunitaria a patogeni in individui con suscettibilità genetica [50]. Probiotici, prebiotici e simbiotici possono ripristinare l'equilibrio microbico intestinale, migliorando così la funzione di barriera intestinale e migliorare la risposta immunitaria locale [51-53]. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti benefici dei probiotici in pazienti con IBD, che includono l'inibizione della crescita e della proliferazione di patogeni attraverso la riduzione del pH intestinale luminale

e la sintesi di defensine, e meccanismi che inibiscono la loro adesione e traslocazione attraverso l'epitelio [51, 54].

Tali evidenze sono supportate da numerosi studi su diversi tipi di probiotici: nello studio di Zocco et al., la somministrazione di *L. rhamnosus GG*, comparato con mesalazina, ha mostrato un tempo libero da recidiva significativamente più lungo in pazienti con colite ulcerosa (UC) quiescente [55]. Inoltre, la somministrazione rettale per 8 settimane di *L. reuteri ATCC 5573* ha ottenuto un significativo maggior numero di tassi di remissione clinica rispetto al placebo nei bambini con UC attiva [56].

Tra i singoli ceppi, *Escherichia coli Nissle 1917* (ECN 1917) è tra i più ampiamente studiati [57]. In tre studi randomizzati, la somministrazione orale di ECN 1917 ha dimostrato efficacia e sicurezza paragonabili a quelli della mesalazina nel mantenimento della remissione nei pazienti con UC quiescente [58-60]. Inoltre, la somministrazione rettale di ECN 1917 è stata dimostrata più efficace del placebo nell'indurre la remissione dei pazienti con UC attiva distale lieve a moderata [61].

Tra le combinazioni probiotici, VSL#3 (composto contenente *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii ssp. Bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* e *S. thermophilus*) mostra i risultati più rilevanti. In diversi studi clinici randomizzati, ha mostrato di essere efficace nell'induzione della remissione in pazienti con UC lieve-moderata, sia se associato ad un trattamento convenzionale o meno [62-64]. In una recente metanalisi, la somministrazione di VSL#3, dato come terapia adiuvante a mesalazina o immunomodulatori, era significativamente più efficace della terapia convenzionale da sola nell'indurre sia remissione (*Odds Ratio* [OR] 2,4) che risposta alla terapia (OR 3,03; *Number Needed to Treat* [NNT] 3-4) [65]. Altre combinazioni di probiotici, basati principalmente su bifidobatteri e lattobacilli, non sembrano replicare i risultati affidabili di VSL#3 [66-68].

Rahimi et al. hanno pubblicato una metanalisi su otto studi clinici con pazienti affetti da morbo di Crohn (CD) e hanno concluso che i probiotici non sono stati efficaci nel mantenimento della remissione e nel prevenire le recidive cliniche ed endoscopica della malattia [69]. Più di recente, un articolo pubblicato da Shen et al., sulla base di una metanalisi di 23 studi randomizzati controllati, tra cui un totale di 1763 soggetti, ha mostrato che VSL#3® è efficace per la gestione della UC, mentre il suo effetto sul CD era molto meno pronunciato [70].

Come per l'IBS, l'eterogeneità degli studi, così come l'inclusione di diversi ceppi, dosaggi e la durata di terapia compromettono i risultati delle metanalisi disponibili. In base a questa considerazione, nelle linee guida per il trattamento delle IBD il ruolo dei probiotici è molto limitato.

Malattia diverticolare

La malattia diverticolare è fortemente influenzata dalla proliferazione batterica nei diverticoli, portando a possibili fenomeni ischemici diverticolari e infiammazione peridiverticolare; pertanto una manipolazione terapeutica della flora può essere utile nel controllo dell'infiammazione e nel controllo dei sintomi in questi pazienti [71, 72].

Le ipotesi fisiopatologiche che supportano l'uso dei probiotici includono l'azione inibitoria verso i patogeni, l'aumentata secrezione di IgA all'interno delle placche di Peyer e la modulazione del sistema immunitario tramite l'inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie [73-75]. Molti studi dimostrano l'efficacia della somministrazione di probiotici con una risposta clinica positiva sui sintomi addominali o sulla frequenza di recidiva, specialmente in pazienti sintomatici con malattia diverticolare semplice [76-82].

Due piccoli studi prospettici hanno valutato la somministrazione di *Escherichia coli* + *Proteus vulgaris* nel prevenire le recidive di diverticolite; entrambi gli studi hanno provato l'efficacia di tale approccio terapeutico, ma l'assenza di un braccio placebo limita l'importanza di questi risultati [79, 83]. Altri autori hanno valutato l'effetto dei probiotici nella prevenzione della diverticolite acuta. Fric et al. hanno valutato la somministrazione di ECN a pazienti a seguito del terzo episodio di diverticolite, dimostrando che l'intervallo fino alla successiva recidiva era significativamente più lungo dopo il trattamento probiotico [76]. Tursi et al. hanno valutato anche il ruolo dei probiotici nel prevenire riacutizzazioni di diverticolite. La combinazione di Balsalazide

e VSL#3 è stata più efficace del solo VSL # 3 nel prevenire la ricaduta di diverticolite non complicata [79].

Conclusioni

La modulazione della flora intestinale rappresenta un potenziale approccio terapeutico con scarsi effetti collaterali. Sono comunque necessari ulteriori studi per meglio definire il tipo di modulatore più adatto alla specifica patologia, la posologia e la durata della terapia.

Probiotici, prebiotici e simbiotici appaiono per molti aspetti, approcci terapeutici attuali e promettenti per la gestione di molte malattie gastrointestinali. Tuttavia, la variabilità negli studi finora condotti riguardo ceppi, dosaggi e durata del trattamento e le diverse popolazioni di studio, che differiscono per sesso, età e indice di massa corporea, non permette di arrivare a conclusioni certe [84]. Inoltre, gli studi futuri su probiotici dovrebbero includere l'analisi del microbiota per poter verificare la loro presenza nella flora intestinale di un sottoinsieme rappresentativo di pazienti esposti, e devono subire la stessa metodologia rigorosa applicata alla sperimentazione clinica in campo farmacologico. I prebiotici sembrano essere opzioni terapeutiche promettenti per le malattie gastrointestinali, ma sono necessari ulteriori studi, con più ampie popolazioni di studio, che permettano di stabilirne efficacia, modalità e durata di trattamento.

Box Principali probiotici utilizzati in ambito gastroenterologico.	
Probiotico	Indicazioni
Bifidobacterium animalis DN-173 010	Meteorismo, rallentato transito intestinale
Bifidobacterium casei	Meteorismo, rallentato transito intestinale
Escherichia coli Nissle 1917	Colite ulcerosa in fase di remissione, in alternativa o associato alla mesalazina IBS post infettiva
VSL#3 (formula contenente 1 ceppo di <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 specie di <i>Lactobacillus</i> e 3 specie di Bifidobacterium)	In associazione a farmaci convenzionali per indurre la remissione nella colite ulcerosa Disbiosi
Bacillus clausii (ceppi O/C, NR, SIN, e T)	Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene. Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici. Turbe acute e croniche gastro-enteriche dei lattanti, imputabili ad intossicazioni o a dismicrobismi intestinali e a disvitaminosi.

Bibliografia

- [1] Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr.* 2015; 114: 1993-2015.
- [2] Mangiola F et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 361-8.
- [3] Scaldaferrri F et al. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41: 581-602.
- [4] Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7: 503-14.
- [5] Ng SC et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 300-10.
- [6] Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 286: G613-26.
- [7] Champagne CP et al. Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices. *Int J Food Microbiol.* 2011; 149: 185-93.
- [8] Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. *J Nutr.* 1999; 129 (7 Suppl.): 1438S-41S.
- [9] Rastall RA. Functional oligosaccharides: application and manufacture. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010; 1: 305-39.
- [10] Roberfroid M et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104 (Suppl. 2): S1-63.
- [11] Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 701-14.
- [12] Kolida S, GR. Gibson JH. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011; 2: 373-93.

- [13] Sanders ME, Marco ML. Food formats for effective delivery of probiotics. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010; 1: 65-85.
- [14] Holzapfel HP et al. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147: 109-16.
- [15] Sullivan W. Challenges to professionalism: work integrity and the call to renew and strengthen the social contract of the professions. *Am J Crit Care*. 2005; 14: 78-80, 84.
- [16] Hassan ST Sudomova M. Probiotics as Dietary Supplements for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in Children: A Role Beyond Infection. *Children (Basel)*. 2016; 3.
- [17] Oh B, Kim JW, Kim BS. Changes in the Functional Potential of the Gut Microbiome Following Probiotic Supplementation during *Helicobacter Pylori* Treatment. *Helicobacter*. 2016; 21: 493-503.
- [18] Franceschi F et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007; 12 (Suppl. 2): 59-63.
- [19] World Gastroenterology O, World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45: 383-8.
- [20] Collado MC et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25: 385-91.
- [21] Michetti P et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion*. 1999; 60: 203-9.
- [22] Nam H et al. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol*. 2002; 68: 4642-5.
- [23] Lu, M., et al., Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016. 11: p. e0163743.
- [24] Lv Z et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015; 9: 707-16.
- [25] Matsushima M, Takagi A. "Is it effective?" to "How to use it?": the era has changed in probiotics and functional food products against *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 851-3.
- [26] Lau CS, Ward A RS, Chamberlain A. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016; 9: 275-89.
- [27] Francavilla R et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48: 407-13.
- [28] Navarro-Rodriguez T et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 56.
- [29] Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1069-79.
- [30] Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5: 384-91.
- [31] Brint EK et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 329-36.
- [32] Scully P et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2235-43.
- [33] Cammarot G et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015; 149: 191-212.
- [34] Cheifetz AS et al. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152: 415-429 e15.
- [35] Ait-Belgnaoui A et al., *Lactobacillus farciminis* treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut*. 2006; 55: 1090-4.
- [36] Kamiya T et al., Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006; 55: 191-6.
- [37] Verdu EF et al., Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*. 2006; 55: 182-90.
- [38] Eutamene H et al., Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr*. 2007; 137: 1901-7.
- [39] Silk DB et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 508-18.
- [40] Moayyedi P et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010; 59: 325-32.
- [41] Ford AC et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1547-61; quiz 1546, 1562.
- [42] McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2202-22.
- [43] Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 1999; 129 (7 Suppl.): 1451S-3S.
- [44] Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1570-5.
- [45] Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 5941-50.
- [46] Wasilewski A et al. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21: 1674-82.
- [47] Curro D et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *Br J Pharmacol*. 2016.
- [48] Scaldaferri F et al., Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 435268.
- [49] Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 2179-94.
- [50] Zocco MA et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1567-74.
- [51] Oliva S et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 327-34.
- [52] Scaldaferri F et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol*. 2016. 22: 5505-11.

- [53] Kruis W 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.
- [54] Kruis W 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.
- [55] Rembacken BJ et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 354: 635-9.
- [56] Matthes H et al. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med.* 2010, 10: 13.
- [57] Tursi A et al. 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: P1126-31.
- [58] Tursi A et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2218-27.
- [59] Sood A et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 1202-9, 1209 e1.
- [60] Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 1562-7.
- [61] Ishikawa H et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22: 56-63.
- [62] Kato K et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1133-41.
- [63] Wildt S et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2011; 5: 115-21.
- [64] Rahimi R et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2524-31.
- [65] Shen, J., Z.X. Zuo, and A.P. Mao, Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 21-35.
- [66] Tursi A. New medical strategies for the management of acute diverticulitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9: 1293-304.
- [67] Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 664-84.
- [68] Bermudez-Brito M et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012. 61: 160-74.
- [69] Lahner E et al. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 25: 79-86.
- [70] Scafoli E et al. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 673-83.
- [71] Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 313-5.
- [72] Tursi A et al. Beclomethasone dipropionate plus VSL#3 for the treatment of mild to moderate diverticular colitis: an open, pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 644-5.
- [73] Tursi A et al. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 312-6.
- [74] Tursi A et al. Balsalazide and/or high-potency probiotic mixture (VSL#3) in maintaining remission after attack of acute, uncomplicated diverticulitis of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22: 1103-8.
- [75] Annibale B et al. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* sub. *paracasei* F19 on abdominal symptoms in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011; 57: 13-22.
- [76] Lahner E et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5918-24.
- [77] Stollman N et al. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47: 621-9.
- [78] Dughera L et al. Acute recurrent diverticulitis is prevented by oral administration of a polybacterial lysate suspension. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004; 50: 149-53.
- [79] Caselli M et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 1527-40.
- [80] Hoveyda N et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 15.
- [81] Didari T et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 3072-84.
- [82] Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of *Lactobacillus* in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med.* 2015; 54: 243-9.
- [83] Mimura T et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004; 53: 108-14.
- [84] Cui HH et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 1521-5.