

Rola mikrobioty jelitowej w patofizjologii i profilaktyce różnych schorzeń układu pokarmowego

The role of intestinal microbiota in pathophysiology and prevention of various gastrointestinal diseases

STRESZCZENIE

W ostatnich latach coraz więcej wyników badań udowadnia, że mikrobiota jelitowa odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie chorób wielu narządów. Właściwy skład ilościowy i jakościowy mikroorganizmów jelitowych, żyjących z gospodarzem w stanie symbiozy — czyli eubioza, pozwala na utrzymanie stanu homeostazy.

W przypadku zmian mikrobioty wywołanych przez wiele czynników środowiskowych oraz zależnych od gospodarza dochodzi do rozwoju dysbiozy, która może objawiać się w postaci zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, ale także układu nerwowego i oddechowego, zaburzeń metabolicznych czy zwiększonej podatności na zakażenia.

Dlatego tak ważne jest utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej. Oprócz odpowiedniej diety, zdrowego stylu życia, unikania zbędnych leków pomocne jest stosowanie probiotyków. Terminem tym określa się zespół żywych mikroorganizmów, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza i pozwalają na odnowienie prawidłowego składu ilościowego i jakościowego mikrobioty. Korzystne może być stosowanie ich wraz prebiotykami, czyli nieulegającymi trawieniu składnikami żywności, które stymulują wzrost i aktywność bakterii jelitowych.

W pierwszej części niniejszego artykułu omówiono mechanizm działania probiotyków przejawiający się wpływem na barierę jelitową, układ immunologiczny i aktywację enzymatyczną bakterii jelitowych. W dalszej części wyszczególniono choroby układu pokarmowego, zarówno infekcyjne, czynnościowe, jak i metaboliczne, w których korzystne okazało się stosowanie probiotyków. Opisano także w skrócie mechanizm korzystnego działania probiotyków w tych jednostkach chorobowych. Dodatkowo w tabeli, opartej na wytycznych *World Gastroenterology Organisation*, zestawiono większość dostępnych probiotyków i prebiotyków, z dokładnym opisem ich składu, dawkowaniem i wskazaniami

Michał Kukla^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii,
Collegium Medicum Uniwersytetu
Jagiellońskiego w Krakowie
²Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Michał Kukla
Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków,
tel. + 48 12 400 1550
e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897-3590

do zastosowania (na podstawie przeprowadzonych badań) oraz nazwami dostępnych preparatów, w skład których wchodzi.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 73–87

Słowa kluczowe: mikrobiota, probiotyk, prebiotyk, bariera jelitowa, dysbioza, eubioza

ABSTRACT

In recent years, a growing number of research papers prove that intestinal microbiota plays an essential role in the pathogenesis of many organ diseases. The proper quantitative and qualitative composition of intestinal microorganisms living with the host in a state of symbiosis, called eubiosis, allows maintenance of the state of homeostasis.

In the case of microbiota changes, which may be caused by many environmental and host-dependent factors, the state of dysbiosis develops, which may manifest itself in the form of not only gastrointestinal but also nervous, respiratory, and metabolic disorders, as well as increased susceptibility to infections.

That is why it is crucial to maintain proper intestinal microbiota. In addition to a proper diet, healthy lifestyle, and avoidance of unnecessary drugs, the use of probiotics is very helpful. The term 'probiotic' is used to describe a set of live microorganisms which, when administered in appropriate amounts, have a beneficial effect on the health of the host and allow the renewal of the correct quantitative and qualitative composition of the microbiota. Of positive impact is their use together with prebiotics, i.e. non-digestible food ingredients that stimulate the growth and activity of intestinal bacteria.

The first part of the following article discusses the mechanism of action of probiotics, manifesting itself in the effect on the intestinal barrier, immune system and enzymatic activation of intestinal bacteria. In the further part of the work, gastrointestinal diseases, both infectious, functional and metabolic, in which the use of probiotics proved favorable are mentioned. The mechanism of beneficial effects of probiotics in these disease entities is also briefly described. In addition, the table, based on the guidelines of the World Gastroenterology Organization, compares most of the probiotics and prebiotics available, with a detailed description on their composition, dosage and indications for use (based on the carried out tests), as well as the names of the specific formulations, containing them.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 73–87

Key words: microbiota, probiotic, prebiotic, intestinal barrier, dysbiosis, eubiosis

WSTĘP

Bakterie zostały po raz pierwszy zaobserwowane w 1686 roku przez przyrodnika i przedsiębiorcę Antoniego van Leeuwenhoeka. Ich dobroczynny wpływ na zdrowie człowieka zauważyli jednak dopiero na przełomie XIX i XX wieku Louis Pasteur i Ilja Miecznikow. Rosyjski mikrobiolog i laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny

dowiodł, że spożywanie jogurtów i kefirów zawierających bakterie fermentacji mlekowej, w tym *Lactobacillus spp.* wpływa korzystnie na zdrowie, a także może być stosowane jako metoda bakteryjnej terapii zastępczej. Termin „probiotyk” został wprowadzony w 1965 roku przez Lilly i Stillwell [1], którzy określili go jako substancję lub organizm wpływający na równowagę mikroflory jelitowej. W 2001 roku

Schrezenmeir i de Vrese [2] określili probiotyk jako produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę i w ten sposób korzystnie wpływają na zdrowie. W toku badań naukowych w XX wieku okazało się, że modyfikować jego mikroflorę mogą nie tylko bakterie dostarczane do organizmu, ale także niektóre substancje zwane prebiotykami. W 1995 roku Gibson i Roberfroid [3] wprowadzili koncepcję probiotyku i zdefiniowali go jako nieulegający trawieniu składnik żywności, który korzystnie wpływa na gospodarza poprzez selektywne stymulowanie wzrostu i/lub aktywności jednej lub ograniczonej liczby bakterii w okrężnicy. Z kolei na przełomie XX i XXI wieku amerykański genetyk, mikrobiolog, a także noblista Jashua Lederberg określił mikrobom jako ogół mikroorganizmów (bakterii, grzybów, itd.) występujących w danym środowisku (np. w jelicie człowieka) [4]. Obecnie termin mikrobom jest rozumiany jako zbiór genów reprezentowanych przez mikrobiotę. Z kolei określenie „mikrobiota” to właśnie ogół mikroorganizmów występujących w danym środowisku i często jest ono używane zamiennie ze słowem „mikroflora” [5].

Początek XXI wieku przyniósł niespodziewany rozwój badań nad wykorzystaniem probiotyków i prebiotyków w medycynie. Liczba odkrywanych, badanych i wykorzystywanych w leczeniu substancji i szczepów bakterii jest ogromna. Autorzy niniejszej pracy postarają się przedstawić najnowsze doniesienia ze świata nauki (poparte wynikami badań doświadczalnych, klinicznych, metaanalizami, a także rekomendacjami światowych i polskich towarzystw naukowych) na temat wykorzystania ich w najczęściej spotykanych jednostkach chorobowych w praktyce lekarskiej rodzinnych.

PODSTAWOWA ROLA PROBIOTYKÓW

1. Funkcja metaboliczna — polega na rozkładaniu i fermentacji niestrawionych resztek pokarmowych. Mikrobiota jest odpowiedzialna za produkcję krótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych (SCFAs, *short chain fatty acids*), które stanowią dodatkowe źródło energii. Podstawowe SCFAs to kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy. Kwas octowy bierze udział w lipogenezie, kwas propionowy reguluje glukoneogenezę, a kwas masłowy jest źródłem energii dla komórek jelita (kolonocytów i enterocytów), przez co umożliwia prawidłową regenerację nabłonka jelitowego i zachowanie jego integralności. Ponadto mikrobiota wytwarza witaminę K i witaminy z grupy B.

2. Funkcja troficzna, jak wspomniano, polega na utrzymaniu ciągłości nabłonka, poprzez dostarczenie energii w postaci kwasu masłowego i zapewnienie homeostazy układu immunologicznego.
3. Funkcja ochronna (immunologiczna) — polega na ochronie przed patogenami, hamuje ich rozwój dzięki obecności kwasu mlekowego, SCFAs, nadtlenku wodoru, bakteriocyn, a także konkurowanie o składniki pokarmowe oraz miejsce zasiedlania na powierzchni błony śluzowej jelita. Mikrobiota wchodzi w skład bariery jelitowej i ma zasadnicze znaczenie w jej właściwym funkcjonowaniu.

MECHANIZMY DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW

■ Wpływ na barierę jelitową

Bariera jelitowa oddziela środowisko zewnętrzne (światło jelita) od wnętrza organizmu. Pierwszą warstwą bariery, licząc od światła jelita, są mikrobiologiczna flora jelitowa oraz warstwa śluzowa. Warunkiem, aby szczep drobnoustrojów mógł być nazywany probiotykiem, jest posiadanie zdolności adhezji (przylegania) do komórek błony śluzowej gospodarza [6]. Ta zdolność jest konieczna, aby mógł on pobudzać mechanizmy immunologiczne i być antagonistą w stosunku do bakterii patogennych [7, 8]. Wykazano, że kilka białek *Lactobacillus* promuje tę adhezję [9] poprzez wytwarzanie adhezyn powierzchniowych, które ułatwiają przyczepienie do



Probiotyk to produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę i w ten sposób korzystnie wpływają na zdrowie



Warunkiem tego, by szczep drobnoustrojów mógł być nazywany probiotykiem, jest posiadanie zdolności adhezji (przylegania) do komórek błony śluzowej gospodarza

warstwy śluzowej [10]. Komórki nabłonkowe jelit wydzielają mucynę, aby uniknąć adhezji bakterii chorobotwórczych [11]. Drobnoustroje probiotyczne wykazują zdolność stymulacji ekspresji i wydzielania mucyny przez komórki kubkowe nabłonka (*goblet cells*), co dodatkowo wpływa na podniesienie zdolności ochronnych komórek nabłonkowych [12]. Kolejnym elementem bariery jest pojedyncza warstwa komórek nabłonkowych utworzona głównie przez enterocyty. W warstwie tej znajdują się wspomniane już komórki kubkowe, a także komórki Panetha syntetyzujące defensyny, komórki enterochromatofilne uwalniające hormony i neuropeptydy oraz komórki M wychytujące antygeny ze światła jelita. Integralność tej warstwy zapewniają ściśle złącze międzykomórkowe zbudowane z zbudowane z 4 białek: kładyn, okładyn, białek adhezyjnych i triceluliny. Pod warstwą komórek nabłonkowych znajduje się blaszka właściwa zawierająca tkankę limfatyczną, łączną oraz układ nerwowy.



Dzięki bliskości układu komórek, układu odpornościowego i białek transportowych bakterie probiotyczne wpływają na wiele szlaków związanych z prawidłową reakcją układu odpornościowego

■ **Pobudzenie układu odpornościowego**

Dzięki bliskości układu komórek, układu odpornościowego i białek transportowych bakterie probiotyczne wpływają na wiele szlaków związanych z prawidłową reakcją układu odpornościowego. W zależności od szczepu hamują aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NFκB, *nuclear factor-κB*), a tym samym zmniejszają wydzielanie cytokin prozapalnych. Stymulują także jego transport do jądra komórkowego i zwiększają aktywność określonych genów [13]. Kombinacje szczepów *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* wywołują z kolei zmiany w kaskadach sygnałowych szlaku kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), które hamowały niepożądane i szkodliwe działanie cytokin prozapalnych interferonu gamma (IFN-γ, *interferon gamma*) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*). Wydaje się, że stwarza to możliwość wykorzystania ich w chorobach ze wzmoczoną odpowiedzią

zapalną [14]. Najbardziej przebadanym szlakiem odpowiedzi sygnałowej układu odpornościowego jest szlak receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów gamma (PPAR-γ, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Zwiększona przez probiotyki ekspresja tego receptora zmniejsza stan zapalny [15]. Aktywują go także krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe SCFAs powstające w wyniku fermentacji prebiotyków i włókien węglowodanowych prowadzonej przez drobnoustroje mikrobioty jelitowej [16]. Wykazano także obniżone stężenie PPAR-γ u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniach na szczurach udowodniono, że podanie szczepu probiotycznego *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 zwiększa stężenie tego receptora, tym samym zmniejszając insulinoporność oraz stopień stłuszczenia wątroby [17].

Znany jest także wpływ bakterii probiotycznych na poszczególne typy komórek układu odpornościowego. Nie w pełni dojrzałe komórki dendrytyczne są najczęściej pobudzane przez bakterie fermentacji mlekowej. Wytwarzają one cytokiny (m.in. interleukinę 12 [IL-12]), które aktywują inne komórki układu odpornościowego między innymi komórki NK (*natural killers*). Te z kolei przez wytwarzanie IFN-γ pobudzają limfocyty Th1. Szczególne właściwości w tej kwestii przypisuje się *Lactobacillus acidophilus* [18]. Bakterie probiotyczne oraz bakterie stanowiące naturalną mikrobiotę jelit wpływają także na różnicowanie się i utrzymanie równowagi wśród populacji limfocytów T regulatorowych, w tym limfocytów Th3, TR1, limfocytów T CD4+CD25+ oraz limfocytów Tγδ. Poprzez wpływ na populację limfocytów T, probiotyki wykazują działanie przeciwzapalne, przyczyniając się do hamowania nieprawidłowo ukierunkowanej odpowiedzi immunologicznej [19]. Nie bez wpływu na działanie probiotyków pozostają limfocyty B. Są one pobudzane do zwiększonego wydzielania immunoglobulin klasy IgA, które są obecne w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, a także wydzielane do światła jelita [20].

■ Aktywność enzymatyczna bakterii

Aktywność enzymatyczna bakterii probiotycznych w świetle jelita odgrywa ogromną rolę. *Lactobacillus* i *Bifidobacteria* wykazują ponad 20 jak dotąd zbadanych aktywności enzymatycznych. Dodanie do diety *Bifidobacterium longum* przyczynia się do zmiany aktywności mikrobioty poprzez obniżenie aktywności β -glukuronidazy, która hamuje nieprawidłowe tworzenie się krypt, co jest jednym z pierwszych etapów rozwoju raka jelita grubego [21].

Poza tym probiotyki oddziałują z kwasami żółciowymi w świetle jelita, modyfikując ich metabolizm, a tym samym wpływając na wchłanianie cholesterolu. Hydrolaza soli kwasów żółciowych (BSH, *Bile Salt Hydrolase*) jest enzymem wytwarzanym przez kilka gatunków bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym i przez bakterie wchodzące w skład większości znanych probiotyków. Enzym ten może uczestniczyć w pierwszej reakcji dekonjugacji soli kwasów żółciowych [22, 23]. Biorąc pod uwagę to korzystne działanie bakterii produkujących BSH, aktywność BSH została uwzględniona w wytycznych Organizacji Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO, *Food and Agriculture Organization*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dotyczących oceny probiotyków [24]. Enzymatyczna dekonjugacja kwasów żółciowych przez probiotyczny BSH została uznana za jeden z głównych mechanizmów działania hipocholesterolemicznego przypisywanego probiotykom [25, 26].

ZASTOSOWANIE PROBIOTYKÓW I PREBIOTYKÓW W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

■ Biegunka poantybiotykowa

Biegunka poantybiotykowa jest definiowana jako zespół objawów występujący w trakcie lub do 2 miesięcy po zakończeniu terapii lekami przeciwbakteryjnymi. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ACG, *American College of*

Gastroenterology) z 2016 roku zalecają stosowanie probiotyków u dorosłych, jednak nie rekomendują konkretnego szczepu [27]. Światowa Organizacja Gastroenterologiczna (WGO, *World Gastroenterology Organisation*) w wytycznych z 2017 roku w prewencji biegunki zaleca kilkanaście różnych szczepów bakterii zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i szpitalnym [28]. Zalecenia przedstawiono w tabeli 1.

■ Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit to najczęstsza przyczyna biegunek nabywana przez osoby hospitalizowane. Jest wywoływane przez zakażenie Gram-dodatnią laseczką *Clostridium difficile*, do którego dochodzi głównie z powodu stosowania antybiotyków. Choroba stanowi następstwo zaburzeń fizjologicznej mikrobioty jelita grubego. Jej przyczyną jest spożycie przetrwalników *C. difficile*, które „kiełkują” w jelicie grubym — namnażając się i uwalniając toksyny, powodują biegunkę i uszkodzenie ściany jelita. W zapobieganiu pomaga zachowanie higieny przez pacjentów, a także personel medyczny. Istotne jest także zapobieganie nawrotom choroby poprzez ograniczenie stosowania antybiotyków, szczególnie z grupy cefalosporyn III generacji, fluorochinolonów i klindamycyny. Stosowanie probiotyków w prewencji zakażenia do 2016 roku nie było zalecane. Dopiero w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) [78] określono warunkowe zalecenie użycia *Saccharomyces boulardii* u dzieci. W 2017 roku WGO wydało zalecenia dla osób dorosłych stosowania kilkunastu szczepów, co zostało poparte badaniami naukowymi (tab. 1) [28].

■ Infekcja *Helicobacter pylori*

Infekcja *Helicobacter pylori* powoduje u ludzi przewlekłe aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka, które może prowadzić do



Biegunka poantybiotykowa jest definiowana jako zespół objawów występujący w trakcie lub do 2 miesięcy po zakończeniu terapii lekami przeciwbakteryjnymi



Rzekomobłoniaste zapalenie jelit to najczęstsza przyczyna biegunek nabywana przez osoby hospitalizowane

Tabela 1. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyk, synbiotyk	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat
Biegunka poantybiotykowa				
Jogurt <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	$\geq 10^{10}$ CFU raz dziennie	[29]	Profilaktyka u chorych hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie	Jogurt Actimel
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	$\geq 10^{10}$ CFU raz dziennie	[29]		Bio-K plus
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10^{10} CFU dwa razy dziennie	[29]		Dicoflor*, LoG-Gic60*, Floractin*, Floridral*
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[29, 30]		Enterol
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU dwa razy dziennie	[31]	Profilaktyka u chorych hospitalizowanych	BioGaia Gastrus*
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	3×10^{10} CFU	[32]		Swanson EpicPro 25*, Lactostad*
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	$2,5 \times 10^9$ CFU dwa razy dziennie	[33]		Sanprobi Barrier*
Biegunka spowodowana zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>				
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5×10^{10} CFU raz dziennie i $4-10 \times 10^{10}$ CFU raz dziennie	[34]		Bio-K plus
Jogurt with <i>Lactobacillus casei</i> DN114 + <i>L. bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10^7-10^8 CFU dwa razy dziennie	[35]		Jogurt Actimel
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[35]		Enterol
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10^9 CFU raz dziennie	[36]	Zmniejszenie ilości kolonii <i>Clostridium difficile</i> u zdrowych dorosłych bez biegunki	Once Daily Prenatal*, Swanson <i>L. reuteri</i> plus*
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Cultech strains)	2×10^{10} CFU raz dziennie	[37]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
Oligofruktoza	4 g trzy razy dziennie	[38]		Oligofruktoza
Infekcja <i>Helicobacter pylori</i>				
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6×10^9 CFU dwa razy dziennie	[39]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią pierwszej linii	Dicoflor*, LoG-Gic60*, Floractin*, Floridral*
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10^8-10^{10} CFU dwa razy dziennie	[40]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią	Ido Form Kid*
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU trzy razy dziennie	[41]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią lewofloksacyną	BioGaia Gastrus*
Mieszanka <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>galacto-oligosaccharides</i>	5×10^8 CFU + 1×10^9 CFU dwa razy dziennie	[42]	Pozytywnie wpływa na współpracę z pacjentem w terapii sekwencyjnej	Swanson Ultima-te 16*, Swanson Epic Pro*

→

Tabela 1 cd. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyk, synbiotyki	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ CFU, 2,5 × 10 ⁶ CFU, 5 × 10 ³	[43]	Zwiększenie skuteczności eradykacji w terapii pierwszej linii	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[39]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią	Enterol
Kefir	250 ml dwa razy dziennie	[44]		Produkt spożywczy
<i>Bacillus clausii</i> (Szczep <i>enterogermina</i>)	2 × 10 ⁹ zarodników trzy razy dziennie	[45]		Normabiotic*
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, <i>L. reuteri</i> ATCC 6475	1 × 10 ⁸ CFU dwa razy dziennie	[46, 47]		BioGaia Gastrus
Niepowiktana objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego				
<i>Lactobacillus casei</i> podgatunek DG	24 miliardy żywych liofilizowanych bakterii dziennie	[48]	Zmniejszenie objawów	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[49]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
Zespół jelita nadwrażliwego				
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[50]	Poprawa w zakresie objawów ogólnych IBS i jakości życia	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1 × 10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[51, 52]	Zmniejszenie dolegliwości bólowych jamy brzusznej	Sanprobi IBS
<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ CFU trzy razy dziennie	[52]		Symbioflor 2
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, and <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	1 × 10 ¹⁰ CFU	[53]	Poprawa w IBS score, głównie w zakresie dolegliwości bólowych jamy brzusznej i rytmu wypróżnień	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Bacillus coagulans</i> i fruktooligosacharydy	15 × 10 ⁷ CFU trzy razy dziennie	[54]	Zmniejszenie bólu oraz nasilenia zaparcí	DiflosChoco*
<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 miliardy CFU dwa razy dziennie	[55]	Zmniejszenie dolegliwości bólowych jamy brzusznej i wzdęć	Probio-Lac PLUS*
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[56]	Poprawa IBS score w zakresie jakości życia	Enterol
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ CFU raz dziennie	[57, 58]	Poprawa w zakresie objawów ogólnych IBS	Alflorex SYM-BIOSYS
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 w sfermentowanym mleku (wraz z <i>Streptococcus thermophilus</i> i <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ CFU dwa razy dziennie	[59, 60]	Poprawa w zakresie jakości życia związanego ze stanem zdrowia w postaci zaparciowej IBS	Jogurt Activia*
<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[52, 61]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim



Tabela 1 cd. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyk, synbiotyki	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[52, 62]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim.
Krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy	5 g dziennie	[63]		PreFlora fos*
Galaktooligosacharydy	3,5 g dziennie	[64]		Galaktomune* (okresowo dostępny w Polsce)
<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[65]		DiflosChoco*
<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[66]		Iribos 30
Choroby wątroby				
Encefalopatia wątrobowa				
Laktuloza	45–90 g dziennie	[67]		Laktulosum, Duphalac
Mieszanka zawierająca szczepy <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU trzy razy dziennie	[68]	Pierwotna profilaktyka encefalopatii	VSL#3*, Vivomixx*
Mieszanka zawierająca szczepy <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU trzy razy dziennie	[69, 70]	Wtórna profilaktyka encefalopatii	VSL#3*, Vivomixx*
Jogurt z <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>bifidobacteria</i> , <i>L. casei</i>	340 g dziennie	[71]	Poprawa w zakresie minimalnej encefalopatii wątrobowej	Jogurt Actimel *
NAFLD				
Jogurt (<i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>) wzbogacony o <i>L. acidophilus</i> La5 and <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g dziennie	[72]	Spadek aktywności aminotransferaz	Lidl Pilos - jogurt naturalny 2%
Mieszanka <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> i <i>L. bulgaricus</i> + fruktooligosacharydy	10 ⁷ dwa razy dziennie (dawka minimalna)	[73, 74]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz poprawa insulinooporności i wyników pomiarów sztywności wątroby w elastografii	Swanson Ultimate 16*, Swanson Epic Pro*
<i>Lactococcus lactis</i> Rosell®- 1058, <i>Lactobacillus casei</i> Rosell®- 215, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell®-52, <i>Bifidobacterium bifidum</i> Rosell®-71	1 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[23]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny	Sanprobi 4Enteric*
NASH				
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	Tabletka zawierające 500 milionów bakterii dziennie	[75]	Spadek aktywności aminotransferaz	Laciflor Strong*
<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5000 milionów żywych bakterii	[76, 77]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz poprawa w zakresie histopatologicznej klasyfikacji NASH	Trilac IBS*

Tabele opracowano na podstawie wytycznych WGO na temat stosowania probiotyków i prebiotyków z lutego 2017 roku; *produkt zawierający niewłaściwą dawkę lub dodatek innych, nieuwjętych w wytycznych substancji/szczepów bakterii; CFU (*colony factor unit*) — jednostka określająca liczbę mikroorganizmów lub komórek; IBS (*irritable bowel syndrome*) — zespół jelita nadwrażliwego; FOS (*fructooligosaccharides*) — fruktooligosacharydy; NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) — niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) — niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

choroby wrzodowej, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, raka gruczołowego żołądka, a także chłoniaka MALT. Leczenia wymagają wszystkie przypadki stwierdzonej infekcji. W najnowszych zaleceniach konsensusu z Maastrich V/Florencji z 2017 roku znajdują już swoje miejsce probiotyki, a także preparaty spożywcze [79]. Są one zalecane do zmniejszenia działań niepożądanych terapii eradykacyjnej, a także zwiększają skuteczność eradykacji (tab. 1).

■ Niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego

Uchyłki jelita grubego to uwypuklenia śluzówki i warstwy podśluzowej jelita powstające w miejscach zmniejszonego oporu. Stwierdza się je u 25–30% osób w grupie wiekowej 50–60 lat. Wraz z wiekiem odsetek osób z uchyłkami wzrasta. Jedynie u 20–30% osób dają one objawy wywołując chorobę uchyłkową jelita grubego. Charakteryzuje się ona dolegliwościami w obrębie jamy brzusznej (często nawracającymi, zlokalizowanymi głównie w lewym dolnym kwadrancie brzucha), wzdęciami i zmianą rytmu wypróżnień. Dolegliwości często łagodnieją po oddaniu stolca. Poza standardowymi metodami leczenia rekomendowane w zmniejszeniu dolegliwości są dwa szczepy probiotyków *Lactobacillus casei* podgatunek DG, *Lactobacillus paracasei* B21060, które niestety nie są dostępne jeszcze na polskim rynku (tab. 1). Udowodnione działanie w zapobieganiu zapaleniu uchyłków oraz przebiegu jego rokowania ma dieta bogata w błonnik rozpuszczalny [80]. Zalecenie stosowania go zarówno w bezobjawowej uchyłkowości, jak i objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej znalazło się w polskim konsensusie interdyscyplinarnym dotyczącym diagnostyki i leczenia choroby schyłkowej okrężnicy z 2015 roku. Zalecana obecnie dawka przez akademię żywienia oraz dietetyki (*Academy of Nutrition and Dietetics*) rekomenduje 25 gramów dziennie dla kobiet i 38 gramów dziennie dla mężczyzn [81]. Kolejny probiotykiem o udowodnionym

wpływie na przebieg choroby jest kwas mślawy. W badaniu klinicznym z randomizacją, z 2014 roku, stwierdzono, że podawanie 150 mg maślanu sodu dwa razy na dobę zmniejszyło istotnie uczucie dyskomfortu oraz dolegliwości bólowe w jamie brzusznej w stosunku do osób z grupy otrzymującej placebo [82]. Niestety, zbyt mała liczba doniesień nie pozwoliła dotychczas na umieszczenie go w żadnych światowych zaleceniach.

■ Zespół jelita nadwrażliwego

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) to przewlekła choroba jelita cienkiego i grubego, w której nie obserwuje się zmian organicznych ani biochemicznych. Przyczyny jego występowania nie są do końca wyjaśnione. Do czynników odgrywających rolę w rozwoju tej choroby należą zaburzenia funkcji motorycznej jelit, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia osi mózgowo-jelitowej, przebyte infekcyjne, dysbioza jelitowa. Choroba ta objawia się zaburzeniami rytmu wypróżnień (biegunki i/lub zaparcia), bólami brzucha, zmniejszeniem dolegliwości po oddaniu stolca. Objawy mają charakter przewlekły i nawrotowy. Zespół ten nie wpływa na skrócenie długości życia, ale znacząco pogarsza jego jakość. Bardzo dużo uwagi w badaniach naukowych poświęcono prebiotkom i probiotkom jako potencjalnym metodom leczenia IBS. Część zaleceń przedstawiono w tabeli 1.

■ Encefalopatia wątrobowa

Jest to zespół zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu ciężkich ostrych lub przewlekłych chorób wątroby, prawdopodobnie w wyniku działań endogennych neurotoksyn, obecności fałszywych neuroprzekazników lub nadmiernej aktywacji układu GABA-ergicznego. Objawiają się zaburzeniami zachowania, nastroju, osobowości, czynności intelektualnych, świadomości i aktywności nerwowo-mięśniowej o różnym stopniu nasilenia. Można ją podzielić na minimalną (utajoną), wykrywaną



Zespół jelita nadwrażliwego to przewlekła choroba jelita cienkiego i grubego, w której nie obserwuje się zmian organicznych ani biochemicznych

jedynie za pomocą testów psychometrycznych, oraz jawną, dającą objawy w postaci epizodycznej (odwracalna) lub utrwaloną z objawami nawracającymi bądź utrzymującymi się stale. W leczeniu i prewencji od wielu lat zastosowanie ma prebiotyk laktuloza (beta-galaktozydofruktoza), który jest syntetycznym dwucukrem nieulegającym metabolizmowi w świetle przewodu pokarmowego (brak swoistych dwusachyrazad na błonie kosmków jelita cienkiego). W jelicie grubym związek ten jest rozkładany w procesie fermentacji przez beztlenowce (głównie *Bacteroides spp.*) do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (kwasu mlekowego i octowego), które zmniejszają odczyn pH w świetle jelita. Zakwaszenie treści jelitowej sprzyja transformacji amoniaku do niewchłanianego z jelit jonu amonowego (NH₄⁺), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu wydalania ze stolcem azotu i obniżenia stężenia amoniaku we krwi. Pomocniczymi mechanizmami działania laktulozy są efekt przeczyszczający (biegunka osmotyczna) oraz modyfikacja mikrobioty jelitowej w kierunku zastępowania bakterii ureazododatnich bakteriami z rodziny *Lactobacillus* [83 34]. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia odnośnie do stosowania mieszanek probiotycznych zawierających bakterie z wyżej wymienionej rodziny, a także produktów spożywczych je zawierających (tab. 1).



Termin NAFLD obejmuje proste niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

■ Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Termin NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) obejmuje proste niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL, *nonalcoholic fatty liver*) oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*). Częstość występowania tego schorzenia znacznie wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat i obecnie NAFLD jest najczęściej występującą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych. Dotyka 6–35% dorosłych ludzi na świecie, a 17–46% w Europie. Ma to najpewniej związek ze stylem życia w krajach Europy Zachodniej i USA prowadzącym do coraz

częściej występowania nadwagi i otyłości oraz ich licznych powikłań. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby nierzadko współistnieje z zespołem metabolicznym lub jego poszczególnymi składowymi (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, hipertriglicydemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*], zwiększony obwód talii). Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby może dawać niecharakterystyczne objawy, takie jak osłabienie, złe samopoczucie czy dolegliwości bólowe w prawej okolicy podżebrowej. Najczęściej jednak przebiega bezobjawowo. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL, *European Association for the Study of the Liver*), Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) i Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Badań nad Otyłością (EASO, *European Association for the Study of Obesity*) [84] definiują NAFLD jako obecność stłuszczenia w > 5% hepatocytów w badaniu histopatologicznym lub zawartość tłuszczu w wątrobie > 5,6% w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego lub w rezonansie magnetycznym z kontrastowaniem fazowym, przy braku innych przyczyn uszkodzenia wątroby oraz dziennym spożyciu alkoholu < 30 g u mężczyzn i < 20 g u kobiet. W praktyce klinicznej często podejrzenie NAFLD wysuwa się na podstawie nieinwazyjnego badania, jakim jest ultrasonografia jamy brzusznej bądź podwyższonej aktywności transaminaz alaninowej i asparaginianowej oraz/lub gamma-glutamylotranspeptydazy w badaniach laboratoryjnych. Podstawową metodą leczenia NAFLD jest modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, dieta ubogokaloryczna, śródziemnomorska, ograniczenie spożycia fruktozy i alkoholu. Do tej pory żaden lek nie jest oficjalnie zarejestrowany do leczenia NASH, choć skuteczność kilku substancji potwierdzono wstępnie w badaniach klinicznych Są to: pioglitazon, rozyglitazon, witamina E,

n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*), kwasu ursodeoksycholowego, niezbędne fosfolipidy (EPL, *essential phospholipids*). Badanie ukierunkowano także na użycie probiotyków w leczeniu NALFD. Przeprowadzono je w grupie osób otyłych, wyniki potwierdziły, że ich mikrobom znacznie różni się od osób z prawidłową masą ciała [85]. Wątroba jako pierwszy narząd na drodze krwi z przewodu pokarmowego jest najbardziej narażona na groźne produkty pochodzenia bakteryjnego. Jednym z nich jest lipopolisacharyd (LPS) — substancja prozapalna wytwarzana przez patogeny jelitowe. U osób z NAFLD znacznie częściej obserwuje się zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, a tym samym więcej LPS dociera do wątroby, nasilając w niej stan zapalny [23, 86]. Znaczny spadek liczebności szczepów probiotycznych bakterii z rodziny *Bifidobacterium* oraz wzrost organizmów z grupy *Firmicutes* powoduje wytwarzanie ligandów dla receptorów TLR, a głównie dla TLR4 za pośrednictwem których dochodzi do wytwarzania TNF- α i IL-1 β . Powodują one nasilenie procesu zapalnego w wątrobie. Okazuje się również, że probiotyki mogą dostarczać ligandów dla receptorów TLR, przy czym efektem nie jest produkcja czynników prozapalnych, lecz przeciwzapalnych cytokin, na przykład IL-10 [29]. Nowe wytyczne WGO z 2017 roku zalecają użycie probiotyków w NAFLD i NASH (tab. 1).

WNIOSKI

W ostatnich latach wiedza o znaczeniu mikrobioty jelitowej ludzkiego organizmu znacznie się poszerzyła. Nowa badania i próby kliniczne pokazują coraz ciekawszy wpływ namnożonych w laboratoriach probiotyków na organizm człowieka. Niestety, wydaje się, że przyjdzie poczekać jeszcze kilka lat, zanim mechanizmy działania odkrytych bakterii zostaną w pełni zrozumiane, a skład ludzkiej mikrobioty całkowicie poznany. Do tego czasu należy korzystać ze sprawdzonych, przebadanych szczepów o udokumentowanym pozytywnym wpływie na organizm.

PIŚMIENNICTWO:

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965; 147(3659): 747–748, doi: [10.1126/science.147.3659.747](https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747), indexed in Pubmed: [14242024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14242024/).
2. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl): 361S–364S, doi: [10.1093/ajcn/73.2.361s](https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s), indexed in Pubmed: [11157342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157342/).
3. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401–1412, doi: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401), indexed in Pubmed: [7782892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782892/).
4. Lederberg J, McCray AT. Ome sweet ,omics – a genealogical treasury of words. *The Scientist*. 2001; 15(7): 8.
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(2): 81–90, doi: [10.1038/nrurol.2014.361](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361), indexed in Pubmed: [25600098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600098/).
6. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(2): 160–174, doi: [10.1159/000342079](https://doi.org/10.1159/000342079), indexed in Pubmed: [23037511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23037511/).
7. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, et al. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018; 10(1), doi: [10.3390/nu10010042](https://doi.org/10.3390/nu10010042), indexed in Pubmed: [29303974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303974/).
8. Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, et al. Adhesion of lactobacilli and their anti-infectivity potential. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 2042–2056.
9. Van Tassel ML, Miller MJ. Lactobacillus adhesion to mucus. *Nutrients*. 2011; 3(5): 613–636, doi: [10.3390/nu3050613](https://doi.org/10.3390/nu3050613), indexed in Pubmed: [22254114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254114/).
10. Buck BL, Altermann E, Svingerud T, et al. Functional analysis of putative adhesion factors in *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(12): 8344–8351, doi: [10.1128/AEM.71.12.8344-8351.2005](https://doi.org/10.1128/AEM.71.12.8344-8351.2005), indexed in Pubmed: [16332821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16332821/).
11. Collado M, Gueimonde M, Salminen S. Probiotics in Adhesion of Pathogens. *Bioactive Foods in Promoting Health*. 2010: 353–370, doi: [10.1016/b978-0-12-374938-3.00023-2](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374938-3.00023-2).
12. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013; 5(6): 1869–1912, doi: [10.3390/nu5061869](https://doi.org/10.3390/nu5061869), indexed in Pubmed: [23760057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760057/).
13. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712), indexed in Pubmed: [20672012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/).
14. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006; 130(3): 731–746, doi: [10.1053/j.gastro.2005.12.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.015), indexed in Pubmed: [16530515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530515/).
15. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712), indexed in Pubmed: [20672012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/).

16. Viladomiu M, Hontecillas R, Yuan L, et al. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(6): 929–939, doi: [10.1016/j.jnutbio.2013.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.01.006), indexed in Pubmed: [23541470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541470/).
17. Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, et al. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10(1): 35, doi: [10.1186/1743-7075-10-35](https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-35), indexed in Pubmed: [23590862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590862/).
18. Rizzello V, Bonaccorsi I, Dongarrà ML, et al. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 473097, doi: [10.1155/2011/473097](https://doi.org/10.1155/2011/473097), indexed in Pubmed: [21660136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660136/).
19. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712), indexed in Pubmed: [20672012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/).
20. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298(6): G807–G819, doi: [10.1152/ajpgi.00243.2009](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00243.2009), indexed in Pubmed: [20299599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299599/).
21. Kulkarni N, Reddy BS. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* cultures on the azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation and fecal bacterial beta-glucuronidase. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994; 207(3): 278–283, doi: [10.3181/00379727-207-43817](https://doi.org/10.3181/00379727-207-43817), indexed in Pubmed: [7800683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7800683/).
22. Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics--interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168(7): 1880–1895, doi: [10.1007/s12010-012-9904-4](https://doi.org/10.1007/s12010-012-9904-4), indexed in Pubmed: [23054820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054820/).
23. Grał M, Wronka KM, Lewandowski Z, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017; 36(6): 1530–1539, doi: [10.1016/j.clnu.2017.04.021](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.021), indexed in Pubmed: [28506447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506447/).
24. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina: American Cordoba Park Hotel. Rome, Italy: FAO/WHO 2001.
25. Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics — interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168(7): 1880–1895, doi: [10.1007/s12010-012-9904-4](https://doi.org/10.1007/s12010-012-9904-4), indexed in Pubmed: [23054820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054820/).
26. Kumar R, Grover S, Batish VK. Hypocholesterolaemic effect of dietary inclusion of two putative probiotic bile salt hydrolase-producing *Lactobacillus plantarum* strains in Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr*. 2011; 105(4): 561–573, doi: [10.1017/S0007114510003740](https://doi.org/10.1017/S0007114510003740), indexed in Pubmed: [20923582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923582/).
27. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(5): 602–622, doi: [10.1038/ajg.2016.126](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.126), indexed in Pubmed: [27068718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068718/).
28. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.
29. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7381–7391, doi: [10.3748/wjg.v20.i23.7381](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7381), indexed in Pubmed: [24966608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966608/).
30. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(18): 1959–1969, doi: [10.1001/jama.2012.3507](https://doi.org/10.1001/jama.2012.3507), indexed in Pubmed: [22570464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570464/).
31. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(7): 793–801, doi: [10.1111/apt.13344](https://doi.org/10.1111/apt.13344), indexed in Pubmed: [26216624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216624/).
32. Cimperman L, Bayless G, Best K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(9): 785–789, doi: [10.1097/MCG.0b013e3182166a42](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182166a42), indexed in Pubmed: [21552138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552138/).
33. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian Xu, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014; 32(4): 458–463, doi: [10.1016/j.vaccine.2013.11.053](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.053), indexed in Pubmed: [24291194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291194/).
34. Koning CJM, Jonkers DM, Stobberingh EE, et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(1): 178–189, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01547.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01547.x), indexed in Pubmed: [17900321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900321/).
35. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012; 16(11): e786–e792, doi: [10.1016/j.ijid.2012.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005), indexed in Pubmed: [22863358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863358/).
36. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5): CD006095, doi: [10.1002/14651858.CD006095.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub3), indexed in Pubmed: [23728658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728658/).
37. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)*. 2012; 34(1): 133–143, doi: [10.1007/s11357-011-9208-6](https://doi.org/10.1007/s11357-011-9208-6), indexed in Pubmed: [21264685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264685/).
38. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol*. 2004; 7(1): 59–62, indexed in Pubmed: [15179608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15179608/).
39. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(5): 442–448, doi: [10.1016/s1542-3565\(04\)00677-9](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00677-9), indexed in Pubmed: [15880313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15880313/).

40. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111030, doi: [10.1371/journal.pone.0111030](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030), indexed in Pubmed: [25365320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365320/).
41. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, et al. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(17): e685, doi: [10.1097/MD.0000000000000685](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000685), indexed in Pubmed: [25929897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929897/).
42. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 740381, doi: [10.1155/2012/740381](https://doi.org/10.1155/2012/740381), indexed in Pubmed: [22690211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690211/).
43. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012; 17(4): 254–263, doi: [10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x), indexed in Pubmed: [22759324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759324/).
44. Du YQ, Su T, Fan JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(43): 6302–6307, doi: [10.3748/wjg.v18.i43.6302](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6302), indexed in Pubmed: [23180952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23180952/).
45. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011; 14(4): 344–347, doi: [10.1089/jmf.2010.0099](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0099), indexed in Pubmed: [21186984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186984/).
46. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(2): 155–168, doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x), indexed in Pubmed: [17229240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229240/).
47. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(5): 407–413, doi: [10.1097/MCG.0000000000000007](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000007), indexed in Pubmed: [24296423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296423/).
48. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014; 7(1): 4–13, doi: [10.1177/1756283X13503514](https://doi.org/10.1177/1756283X13503514), indexed in Pubmed: [24381643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381643/).
49. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease - a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 38(7): 741–751, doi: [10.1111/apt.12463](https://doi.org/10.1111/apt.12463).
50. Lahner E, Esposito G, Zullo A, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(41): 5918–5924, doi: [10.3748/wjg.v18.i41.5918](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5918), indexed in Pubmed: [23139608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139608/).
51. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(10): 1123–1132, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x), indexed in Pubmed: [21418261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418261/).
52. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(30): 4012–4018, doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4012](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012), indexed in Pubmed: [22912552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912552/).
53. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, 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(10): 1547–61; quiz 1546, 1562, doi: [10.1038/ajg.2014.202](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202), indexed in Pubmed: [25070051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/).
54. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, et al. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome — a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(1): 51–62, doi: [10.1111/apt.12787](https://doi.org/10.1111/apt.12787), indexed in Pubmed: [24815298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815298/).
55. Rogha M, Esfahani MZ, Zargazadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus Coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014; 7(3): 156–163, indexed in Pubmed: [25120896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25120896/).
56. Jafari E, Vahedi H, Merat S, et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med*. 2014; 17(7): 466–470, doi: [0141707/AIM.003](https://doi.org/10.141707/AIM.003), indexed in Pubmed: [24979556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979556/).
57. Choi CH, Jo SY, Park HJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(8): 679–683, doi: [10.1097/MCG.0b013e318204593e](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318204593e), indexed in Pubmed: [21301358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301358/).
58. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1581–1590, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x), indexed in Pubmed: [16863564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863564/).
59. 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(3): 325–332, doi: [10.1136/gut.2008.167270](https://doi.org/10.1136/gut.2008.167270), indexed in Pubmed: [19091823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091823/).
60. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 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(3): 475–486, doi: [10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x), indexed in Pubmed: [17635382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635382/).

61. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(1): 104–114, doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x), indexed in Pubmed: [18801055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801055/).
62. Sinn DH, Song JiH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(10): 2714–2718, doi: [10.1007/s10620-007-0196-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-0196-4), indexed in Pubmed: [18274900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274900/).
63. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(1): 48–57, doi: [10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x), indexed in Pubmed: [17919270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919270/).
64. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008; 99(2): 311–318, doi: [10.1017/S000711450779894X](https://doi.org/10.1017/S000711450779894X), indexed in Pubmed: [17697398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697398/).
65. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, 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(5): 508–518, doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x), indexed in Pubmed: [19053980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053980/).
66. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009; 31(10): 655–659, doi: [10.1358/mf.2009.31.10.1441078](https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.10.1441078), indexed in Pubmed: [20140275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140275/).
67. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(26): 8709–8716, doi: [10.3748/wjg.v20.i26.8709](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709), indexed in Pubmed: [25024629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024629/).
68. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5): CD003044, doi: [10.1002/14651858.CD003044.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003044.pub4), indexed in Pubmed: [27153247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153247/).
69. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(6): 1003–8.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.006), indexed in Pubmed: [24246768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246768/).
70. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1043–1050, doi: [10.1038/ajg.2012.113](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.113), indexed in Pubmed: [22710579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710579/).
71. Zhao LN, Yu T, Lan SY, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39(6): 674–682, doi: [10.1016/j.clin-re.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.clin-re.2015.03.008), indexed in Pubmed: [25956487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956487/).
72. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(6): 662–671, doi: [10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x), indexed in Pubmed: [21251030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251030/).
73. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014; 97(12): 7386–7393, doi: [10.3168/jds.2014-8500](https://doi.org/10.3168/jds.2014-8500), indexed in Pubmed: [25306266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25306266/).
74. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3): 535–542, doi: [10.3945/ajcn.113.068890](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890), indexed in Pubmed: [24401715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401715/).
75. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013; 4(5): 531–537, indexed in Pubmed: [23930163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930163/).
76. Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(9): 1090–1095, indexed in Pubmed: [22013734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013734/).
77. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(2): 545–553, doi: [10.1007/s10620-011-1887-4](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4), indexed in Pubmed: [21901256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901256/).
78. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3): 495–506, doi: [10.1097/MPG.0000000000001081](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001081), indexed in Pubmed: [26756877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756877/).
79. Malfertheiner P, Mégraud F, O Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht Consensus Report. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 1997; 9(1): 1–2, doi: [10.1097/00042737-199701000-00002](https://doi.org/10.1097/00042737-199701000-00002).
80. Gross V. Aminosalicylates. *Dig Dis.* 2012; 30(1): 92–99, doi: [10.1159/000335906](https://doi.org/10.1159/000335906), indexed in Pubmed: [22572694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572694/).
81. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(11): 1861–1870, doi: [10.1016/j.jand.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26514720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514720/).
82. Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis--a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(3): 387–393, doi: [10.1007/s00384-013-1807-5](https://doi.org/10.1007/s00384-013-1807-5), indexed in Pubmed: [24343275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343275/).
83. Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12(4): 433–436, doi: [10.1097/00004836-199008000-00016](https://doi.org/10.1097/00004836-199008000-00016), indexed in Pubmed: [2398251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2398251/).

84. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–1402, doi: [10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004), indexed in Pubmed: [27062661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/).
85. Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(9): 581–597, doi: [10.1038/nrc3800](https://doi.org/10.1038/nrc3800), indexed in Pubmed: [25145482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145482/).
86. Augustyn M, Grys I, Kukła M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019; 5(1): 1–10, doi: [10.5114/ceh.2019.83151](https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151), indexed in Pubmed: [30915401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915401/).