

LAB4 COMPLEX

Caratteristiche e studi clinici

Ad oggi c'è ancora molto che purtroppo non conosciamo sulla natura del nostro microbioma intestinale e su come cercare di mantenerlo sempre nella sua condizione ottimale. Sicuramente sappiamo che non è possibile riuscire a riprodurre la copia perfetta della complessità del microbioma in un supplemento alimentare. Inoltre prove sempre più in aumento evidenziano come i benefici dei probiotici attualmente in commercio siano momentanei e non permanenti, in quanto i batteri risultano transienti e quindi non in grado di fissarsi permanentemente nel lume intestinale.

Quindi la domanda che ci dobbiamo porre è quali criteri utilizzare quando scegliamo un integratore alimentare di fattori probiotici?

La risposta è essere selettivi e scrupolosi nella scelta, scegliendo i giusti tipi di batteri per le nostre necessità assumendo i corretti quantitativi in termini di miliardi di microrganismi per ottenere il massimo effetto benefico. Le caratteristiche dei batteri per ottenere quindi i migliori risultati dovranno essere: utilizzo di ceppi di origine umana, resistenti al pH acido e la garanzia che raggiungano vivi il lume intestinale. Inoltre devono essere sicuri, stabili, ad alta potenza e soprattutto dimostrare dopo vari studi di essere clinicamente efficaci.

LAB4 COMPLEX

LAB4 COMPLEX è uno dei complessi probiotici più studiati da un punto di vista clinico, è formato da 4 ceppi batterici benefici, **due ceppi di *Lactobacillus acidophilus*, un ceppo di *Bifidobacterium bifidum* e un ceppo di *Bifidobacterium lactis***. Sono stati sottoposti ad approfonditi screening e test per garantirne l'efficacia e la stabilità, compreso la resistenza al pH acido dello stomaco, alla bile e agli enzimi pancreatici e l'aderenza alla mucosa intestinale. In seguito alla conduzione di trials interni è stata dimostrata l'inibizione nei confronti di *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*. Il complesso probiotico LAB4 è estremamente sicuro tanto che sono stati condotti più di dieci studi clinici in cui è stato fatto assumere a donne in gravidanza e bambini.

Noi crediamo inoltre che la combinazione tra probiotici e prebiotici (come i FOS o fruttoligosaccaridi) è sicuramente più efficiente dell'assunzione dei soli probiotici nell'aiutare a modificare il pH del lume intestinale attraverso la produzione di acido lattico, rendendo così inospitale l'ambiente ai batteri opportunisti.

I probiotici Biocare hanno un'eccellente resistenza al pH acido con una sopravvivenza del 90% nello stomaco pieno e una sopravvivenza sopra il 50% in un ambiente più ostile come lo stomaco vuoto.

In un trial umano in cui si utilizza la tecnica del fingerprinting del DNA (o impronta digitale del DNA) è stato dimostrato che i ceppi di Biocare *L.acidophilus* e *L.salivarius* sono in grado di sopravvivere e di attraversare in maniera eccellente tutto il tratto gastrointestinale.

Disbiosi: È stata somministrata una terapia antibiotica a 155 pazienti per sette giorni al fine di portare ad una riduzione della crescita eccessiva di *coliformi*, *enterococchi* e *stafilococcus aureus* (2). I 155 pazienti hanno assunto per 21 giorni una integrazione con LAB4 ed è stata vista una significativa riduzione nel numero dei ceppi resistenti agli antibiotici dopo la terapia antibiotica (>70%). L'assunzione di LAB4 porta anche all'inibizione di una crescita eccessiva di *Candida albicans* (3). Inoltre è stato dimostrato che in 138 pazienti sottoposti a terapia antibiotica per infezione da *Clostridium difficile*, dopo supplementazione del complesso probiotico LAB4 per 20 giorni, si aveva una significativa riduzione di diarrea associata a *Clostridium difficile* rispetto al gruppo placebo (4).

L'azione antibiotica di lattobacilli e bifidobatteri è spesso sottostimata.

IBS: 52 persone a cui è stata diagnosticata l'IBS sono state divise in due gruppi. Al primo gruppo è stato somministrato LAB4 per otto settimane, al secondo gruppo è stato somministrato un placebo. I sintomi dell'IBS sono stati monitorati e valutati ogni due settimane per tutto il periodo di studio complessivo di dieci settimane. LAB4 ha significativamente ridotto tutti i sintomi dell'IBS nei pazienti del primo gruppo rispetto al gruppo del placebo (5).

Immunità: In uno studio che ha coinvolto 57 bambini di età tra i 3 e i 7 anni, è stato dimostrato che assumendo 12.5 miliardi di LAB4 con 50 mg di vitamina C ogni giorno per 6 mesi si sono ridotti significativamente sintomi di tosse e raffreddori. Si è avuto un 50% di riduzione dei sintomi totali, 33% di riduzione nel numero di episodi, significativa riduzione nell'uso di medicinali e il 50% di riduzione di antibiotici, l'assenza da scuola si è praticamente dimezzata passando da una media di 14.2 giorni di assenza contro i 7.5 giorni (6).

Permeabilità intestinale e resistenza: 30 partecipanti di una gara sono stati divisi in tre gruppi, il gruppo 1 ha assunto 30 miliardi di probiotici LAB4, il gruppo 2 ha assunto

probiotici e antiossidanti (acido alfa lipoico e n-acetil carnitina), e il gruppo 3 ha assunto un placebo. I livelli di endotossine si sono ridotti del 43.9% nel gruppo 1 e del 36.8% nel gruppo 2. Si era significativamente ridotta anche la permeabilità intestinale. Entrambi i gruppi che avevano assunto i probiotici avevano mostrato meno sintomi di problematiche gastrointestinali durante la gara e l'avevano terminata più velocemente rispetto al gruppo che aveva assunto il placebo (7).

In uno studio a doppio cieco, i maratoneti che avevano assunto 25 miliardi di probiotici LAB4 ogni giorno per 28 giorni prima di correre la maratona e una dose addizionale di probiotico (50 miliardi in totale) la mattina della gara 2 ore prima della partenza mostravano una riduzione significativa a livello di sintomi di problematiche digestive dopo le prime 2 settimane, così come durante la gara aiutando a migliorare la velocità di corsa fino alle fasi finali (8).

Ansia e capacità cognitiva: In uno studio pilota su 50 persone, la metà ha assunto 50 miliardi di probiotici LAB4, l'altra metà ha assunto il placebo, il tutto per 6 settimane. Il gruppo che ha assunto il probiotico ha mostrato un significativo miglioramento nella riduzione dei sintomi legati all'ansia, mentre il gruppo che ha assunto il placebo ha mostrato un aumento dei sintomi. Il gruppo che ha assunto il probiotico ha mostrato anche migliori livelli di attenzione e concentrazione (9).

In uno studio condotto su animali, LAB4 ha significativamente migliorato la memoria a breve termine e incrementato i livelli di GABA (10).

Sistema cardiovascolare: Studi condotti su animali ed in vitro hanno mostrato come il complesso LAB4 ha effetti anche sulla riduzione dei livelli di colesterolo e adesso si sta investigando se ci possono essere effetti positivi sull'aterosclerosi. LAB 4 ha mostrato di favorire l'aumento dell'enzima idrolasi degli acidi biliari (BSH) e la riduzione della captazione del colesterolo da parte delle cellule intestinali attraverso l'inibizione del gene NPC1L1 che codifica per una proteina responsabile del trasporto del colesterolo all'interno degli enterociti. In topi alimentati con una dieta ricca di grassi, l'integrazione di LAB4 e *L.plantarum* (CUL 66) ha portato ad una diminuzione totale del colesterolo del 14% e ad una riduzione del peso. Si aveva un aumento dell'84% nell'espressione del gene CYP7A1 (colesterolo 7 alfa idrossilasi) l'enzima limitatore della velocità nella sintesi dei sali biliari a partire dal colesterolo. L'aumento dell'escrezione di acidi biliari nelle feci aumenta la domanda di nuova sintesi di bile (dal colesterolo circolante) in modo da sostituire ciò che è perso con le feci (11).

Infiammazione: In uno studio condotto per 12 settimane, a 20 persone sane sono stati fatti assumere 25 miliardi di probiotici LAB4 con 2 grammi di FOS. Alla fine dello studio,

il risultato di questa integrazione ha portato ad un significativo aumento delle citochine antinfiammatorie (IL-10 e TGF- β) e ad una riduzione della citochine proinfiammatorie (IL-6 e IL-1 β). Questi risultati sono stati rilevati dopo 6 settimane con un continuo miglioramento dei dati fino alla fine della dodicesima settimana (12).

***Helicobacter pylori*:** Numerosi trial clinici hanno dimostrato come i probiotici abbiano una azione antimicrobica nei confronti di microrganismi patogeni come *C.difficile* (17,18), *E.coli* (19) e *H.pylori* (20) principalmente attraverso la produzione di acido lattico e di sostanze chiamate batteriocine. I probiotici inibiscono la crescita di *H.pylori* (20) e migliorano l'efficacia del trattamento antibiotico (21).

Integrità intestinale/infiammazione: I probiotici modulano l'integrità delle giunzioni fra le cellule della mucosa intestinale non solo in adulti sani che conducono una vita sedentaria normale ma anche in soggetti che praticano attività sportiva molto intensa (22,23). Si assiste ad una significativa riduzione dei markers infiammatori come TNF-ALFA e IL-6 in seguito all'integrazione di fattori probiotici.

Diarrea: Una meta-analisi che ha coinvolto 34 persone ha mostrato come il *Lactobacillus acidophilus* aiuti a ridurre il rischio di andare incontro alla problematica della diarrea acuta del viaggiatore (24).

Vaginosi batterica: L'assunzione orale di *Lactobacillus acidophilus* ha ridotto i sintomi di vaginosi in tutte le 30 pazienti che hanno partecipato allo studio e che hanno assunto il probiotico per 7 giorni. Il probiotico sotto forma di supposta invece ha mostrato di essere in grado di ridurre la comparsa di recidive di vaginosi batterica dopo 11 mesi di trattamento, rappresentando così un potenziale trattamento aggiuntivo all'assunzione orale del probiotico (25,26).

Obesità: Numerosi studi clinici randomizzati a breve termine hanno mostrato i benefici dei prebiotici e dei probiotici sulla sensibilità insulinica, markers infiammatori, rilascio post prandiale dell'insulina e tolleranza al glucosio. L'integrazione di lattobacilli e bifidobatteri, insieme ad una dieta adeguata, per tutta la durata dello studio clinico ha portato ad una significativa riduzione della circonferenza della vita in confronto al placebo in un gruppo di 256 donne (27).

Gestione del colesterolo: Una dettagliata review di Kumar (2021) delinea il potenziale terapeutico dei probiotici nel trattamento delle problematiche cardiovascolari e di ipercolesterolemia (28).

FOS

I Fos sono fruttani a catena corta di inulina i quali sono composti da oligosaccaridi a sua volta formati da unità di glucosio e fruttosio. Questi prebiotici sono stati studiati a fondo e i loro benefici sono diversi.

Costipazione: Favoriscono la produzione e l'evacuazione della massa fecale e il contenuto di acidi grassi a catena corta.

Microflora: Favoriscono la crescita dei batteri probiotici. Promuovono la crescita di colonie dei batteri benefici nel colon, in particolare di *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.* Aiutano anche a ridurre la crescita di colonie di batteri potenzialmente patogeni come *Escherichia coli* (31,32,33).

Sistema cardiovascolare: È stato dimostrato per il sistema cardiovascolare e metabolico un effetto simbiotico positivo di FOS e *Lactobacillus salivarius* sul profilo lipidico, markers infiammatori e sensibilità insulinica. È stato dimostrato che si ottiene una significativa riduzione del colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e concentrazione dei markers infiammatori come la proteina C-reattiva, l'interleuchina 6 e il fattore di necrosi tumorale alfa e contemporaneamente si ottiene un significativo incremento del colesterolo HDL (33).

Bibliografia

1. Mahenthiralingam E, Marchbank A, Drevinek P, Garaiova I, Plummer S. Use of colony-based bacterial strain typing for tracking the fate of *Lactobacillus* strains during human consumption. *BMC Microbiology*. 2009;9(1):251. doi:10.1186/1471-2180-9-251
2. Madden JAJ, Plummer SF, Tang J, et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *International Immunopharmacology*. 2005;5(6):1091-1097. doi:10.1016/j.intimp.2005.02.006
3. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of probiotics on oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/nu11102449

4. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Huter J. Clostridium difficile pilot study: Effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *International Microbiology*. 2004;7(1):59-62. doi:10.2436/im.v7i1.9445
5. Williams EA, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: A multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009;29(1):97-103. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03848.
6. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: A randomised controlled pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69(3):373-379. doi:10.1038/ejcn.2014.174
7. Roberts JD, Suckling CA, Peedle GY, Murphy JA, Dawkins TG, Roberts MG. An exploratory investigation of endotoxin levels in novice long distance triathletes, and the effects of a multi-strain probiotic/prebiotic, antioxidant intervention. *Nutrients*. 2016;8(11):1-18. doi:10.3390/nu8110733
8. Pugh JN, Sparks AS, Doran DA, et al. Four weeks of probiotic supplementation reduces GI symptoms during a marathon race. *European Journal of Applied Physiology*. 2019;119(7):1491-1501. doi:10.1007/s00421-019-04136-3
9. Owen L, Reinders M, Narramore R, et al. A double blind, placebo controlled, randomised pilot trial examining the Owen L, Reinders M, Narramore R, et al. A double blind, placebo controlled, randomised pilot trial examining the effects of probiotic administration on mood and cognitive function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73(OCE1):2018. doi:10.1017/s0029665114000433
10. O'Hagan C, Li J V., Marchesi JR, Plummer S, Garaiova I, Good MA. Long-term multi-species Lactobacillus and Bifidobacterium dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in middle-aged rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2017;144:36-47. doi:10.1016/j.nlm.2017.05.015
11. Michael DR, Davies TS, Moss JWE, et al. The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiotics: An acute study in C57BL/6J mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-02889-5
12. Hepburn NJ, Garaiova I, Williams EA, Michael DR, Plummer S. Probiotic supplement consumption alters cytokine production from peripheral blood mononuclear cells: A preliminary study using healthy individuals. *Beneficial Microbes*. 2013;4(4):313-318. doi:10.3920/BM2013.0012
13. Mahenthiralingam E, Marchbank A, Drevinek P, Garaiova I, Plummer S. Use of colony-based bacterial strain typing for tracking the fate of Lactobacillus strains during human consumption. *BMC Microbiology*. 2009;9. doi:10.1186/1471-2180-9-251

14. Sierra S, Lara-Villoslada F, Sempere L, Olivares M, Boza J, Xaus J. Intestinal and immunological effects of daily oral administration of *Lactobacillus salivarius* CECT5713 to healthy adults. *Anaerobe*. 2010;16(3):195-200. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.02.001
15. O'Callaghan J, Buttó LF, Macsharry J, Nally K, O'Toole PW. Influence of adhesion and bacteriocin production by *Lactobacillus salivarius* on the intestinal epithelial cell transcriptional response. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012;78(15):5196-5203. doi:10.1128/AEM.00507-12
16. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011;3(6):637-687. doi:10.3390/nu3060637
17. Johnson S, Maziade PJ, McFarland L V., et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(11). doi:10.1016/j.ijid.2012.06.005
18. Kondepudi KK, Ambalam P, Nilsson I, Wadström T, Ljungh Å. Prebiotic-non-digestible oligosaccharides preference of probiotic bifidobacteria and antimicrobial activity against *Clostridium difficile*. *Anaerobe*. 2012;18(5):489-497. doi:10.1016/j.anaerobe.2012.08.005
19. Bujňáková D, Kmet' V. Inhibitory potential of lactobacilli against *Escherichia coli* internalization by HT 29 cells. *Folia Microbiologica*. 2012;57(4):269-272. doi:10.1007/s12223-012-0122-9
20. Chen X, Liu XM, Tian F, et al. Antagonistic activities of Lactobacilli against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial cells. *Journal of Food Science*. 2012;77(1). doi:10.1111/j.1750-3841.2011.02498.
21. Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2013;19(3):113-120. doi:10.4103/1319-3767.111953
22. Möndel M, Schroeder BO, Zimmermann K, et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human β -defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunology*. 2009;2(2):166-172. doi:10.1038/mi.2008.77
23. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2012;9(1). doi:10.1186/1550-2783-9-45
24. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(6):374-382. doi:10.1016/S1473-3099(06)70495-9
25. Ratna Sudha M, Maurya AK. Effect of oral supplementation of the probiotic capsule

UB-01BV in the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Beneficial Microbes*. 2012;3(2):151-155. doi:10.3920/BM2011.0054

26. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(2):120.

27. Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: A randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2011;30(2):156-164. doi:10.1016/j.clnu.2010.09.009

28. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/902917

29. Fructose Oligosaccharide - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed December 15, 2020. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fructose-oligosaccharide>

30. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Frontiers in Medicine*. 2019;6(FEB):19. doi:10.3389/fmed.2019.00019

31. Meksawan K, Chaotrakul C, Leeaphorn N, Gonlchanvit S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. Effects of fructo-oligosaccharide supplementation on constipation in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2016;36(1):60-66. doi:10.3747/pdi.2014.00015

32. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. In: *Journal of Nutrition*. Vol 138. American Society for Nutrition; 2008. doi:10.1093/jn/138.9.1818s

33. Rajkumar H, Kumar M, Das N, Kumar SN, Challa HR, Nagpal R. Effect of Probiotic *Lactobacillus salivarius* UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharid on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015;20(3):289-298. doi:10.1177/1074248414555004