

**QMC**

Quaderni di Medicina e Chirurgia

# Revisione della letteratura su *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota

Proprietà di  
*Lacticaseibacillus paracasei* Shirota

Silvia Turroni, Federica D'Amico, Simone Rampelli, Monica Barone



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

# Revisione della letteratura su *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota

Proprietà di  
*Lacticaseibacillus paracasei* Shirota

**Silvia Turrone, Federica D'Amico, Simone Rampelli, Monica Barone**

Unità di Scienze e Biotecnologie dei Microbiomi, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna

#### Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri  
Medicina Interna

Pier Carlo Salari  
Pediatria

Massimo Mari  
Psichiatria

*Direttore Responsabile*  
Patrizia Alma Pacini

*Edizione*  
Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

#### Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini - Sales Manager  
Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato - Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

*Redazione*  
Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

*Grafica e impaginazione*  
Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

Quaderni di Medicina e Chirurgia 2022, n. 1. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>.

## Introduzione

Tutti conoscono il termine “probiotico”, ma pochi sono consapevoli dell'importanza che tale categoria di microrganismi riveste nel contesto della salute umana, così come della molteplicità di studi che nel corso degli anni hanno esplorato efficacia clinica, sicurezza e meccanismi d'azione.

I probiotici, secondo la definizione ufficiale FAO/WHO (*Food and Agriculture Organization/ World Health Organization*), ripresa dalle “Linee Guida su Probiotici e Prebiotici” del Ministero della Salute italiano (revisione marzo 2018) <sup>1</sup>, sono “microrganismi vivi che, quando somministrati in adeguate quantità, apportano un beneficio alla salute dell'ospite” <sup>2</sup>. Negli ultimi anni si è assistito a una forte evoluzione della ricerca scientifica, anche grazie ad avanzamenti tecnologici, con un conseguente aumento delle conoscenze inerenti agli effetti dei probiotici sulla fisiologia umana. Tra questi è possibile annoverare: la riduzione di disturbi intestinali (costipazione, diarrea e malattie infiammatorie intestinali), il miglioramento dei sintomi legati all'intolleranza al lattosio, la riduzione dell'incidenza e gravità di infezioni, l'attenuazione di stati depressivi e il miglioramento della salute cardio-metabolica. Tali effetti sono per lo più mediati dalla modulazione della comunità microbica residente a livello intestinale, più comunemente nota con il termine di “microbiota intestinale”, e dalle interazioni con il sistema immunitario <sup>3</sup>.

## I lattobacilli

Attualmente, insieme ai bifidobatteri, i lattobacilli rappresentano il principale gruppo batterico a cui appartengono i più noti e sperimentati ceppi probiotici.

**Più di 200 specie e sottospecie di *Lactobacillus* sono state isolate da un'ampia gamma di risorse** <sup>4</sup>.

In particolare, i lattobacilli sono abili nel fermentare una grande quantità di substrati che

includono latte, carne e vegetali (es. yogurt, salame, crauti, ecc.) <sup>5</sup> e rappresentano anche uno dei componenti principali della maggior parte dei prodotti attualmente in commercio contenenti probiotici.

Dal 2020 sono stati riclassificati alcuni gruppi di batteri in base alle somiglianze tra loro, aiutando gli scienziati a comprendere meglio i meccanismi comuni e il modo in cui interagiscono con la fisiologia umana.

I batteri del genere *Lactobacillus* sono stati riassegnati in 25 generi separati, mantenendo il nome della specie per coerenza. Nei nuovi generi, quasi tutti i batteri *Lactobacillus* iniziano ancora con la lettera maiuscola ‘L.’, in modo che sia facile riconoscerli con i nomi abbreviati.

Un esempio di riclassificazione di *Lactobacillus*: la specie batterica *Lactobacillus casei* è stata riclassificata come *Lacticaseibacillus paracasei*. Il *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) **è uno dei ceppi probiotici più studiati dalla comunità scientifica e oggetto di un'ampia letteratura che evidenzia l'efficacia e la sicurezza della sua somministrazione** (Figura 1).

## *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota: le sue proprietà

Fin dagli anni '30, quando è stato selezionato e coltivato in latte per la prima volta dal microbiologo giapponese **Dr. Minoru Shirota** (da cui prende il nome), il ceppo *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) ha ricevuto considerevole attenzione per via delle promettenti caratteristiche tecnologiche e degli innumerevoli effetti benefici sulla salute (Tabella 1, Figura 2). In particolare, grazie alla resistenza al succo gastrico e agli acidi biliari, LcS assunto per via orale riesce a raggiungere indenne l'intestino, come confermato da diversi studi condotti su soggetti sani, sia adulti che bambini <sup>6-11</sup>.



**Figura 1.**  
*Lactocaseibacillus paracasei* Shirota (LcS).

### **LcS e microbiota intestinale: cosa dice la letteratura**

Diversi studi hanno, inoltre, dimostrato che LcS è in grado di modulare positivamente il **microbiota intestinale**, promuovendo la crescita di microrganismi associati alla salute, come bifidobatteri e lattobacilli<sup>9,12-17</sup>, e riducendo quella di potenziali patogeni, come *Clostridium* spp. ed enterobatteri<sup>9,14,17,18</sup>. In particolare, è risultato che l'assunzione di LcS da parte di studenti sottoposti a stress accademico abbia favorito la diversità della composizione del microbiota e la riduzione dei sintomi gastrointestinali<sup>18</sup>. Si ricorda che un maggior livello di diversità è

riconosciuto come marcatore di intestino sano (cioè in eubiosi) e, in generale, di un buono stato di salute. Inoltre, l'assunzione di LcS da parte di adulti e anziani determina un aumento della motilità intestinale, favorendo una regolare evacuazione, grazie all'azione degli acidi grassi a corta catena (principalmente acetato, propionato e butirrato)<sup>15,17</sup>. Si tratta di metaboliti microbici derivanti dalla fermentazione delle fibre, che svolgono un ruolo chiave e multifattoriale nella fisiologia umana, in quanto coinvolti nella regolazione del metabolismo, nella modulazione del sistema immunitario e persino nella regolazione dell'attività del sistema nervoso centrale<sup>19</sup>.

**Tabella 1.**

Studi clinici sugli effetti di *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota in condizioni patologiche e non. Sono stati presi in considerazione solo gli studi pubblicati a partire dal 2017. Per ogni studio, è descritto il disegno in termini di popolazione, patologia/disordine, numero dei soggetti arruolati e intervento somministrato, così come i principali risultati clinici e microbiologici (con riferimento al microbiota intestinale se non diversamente specificato).

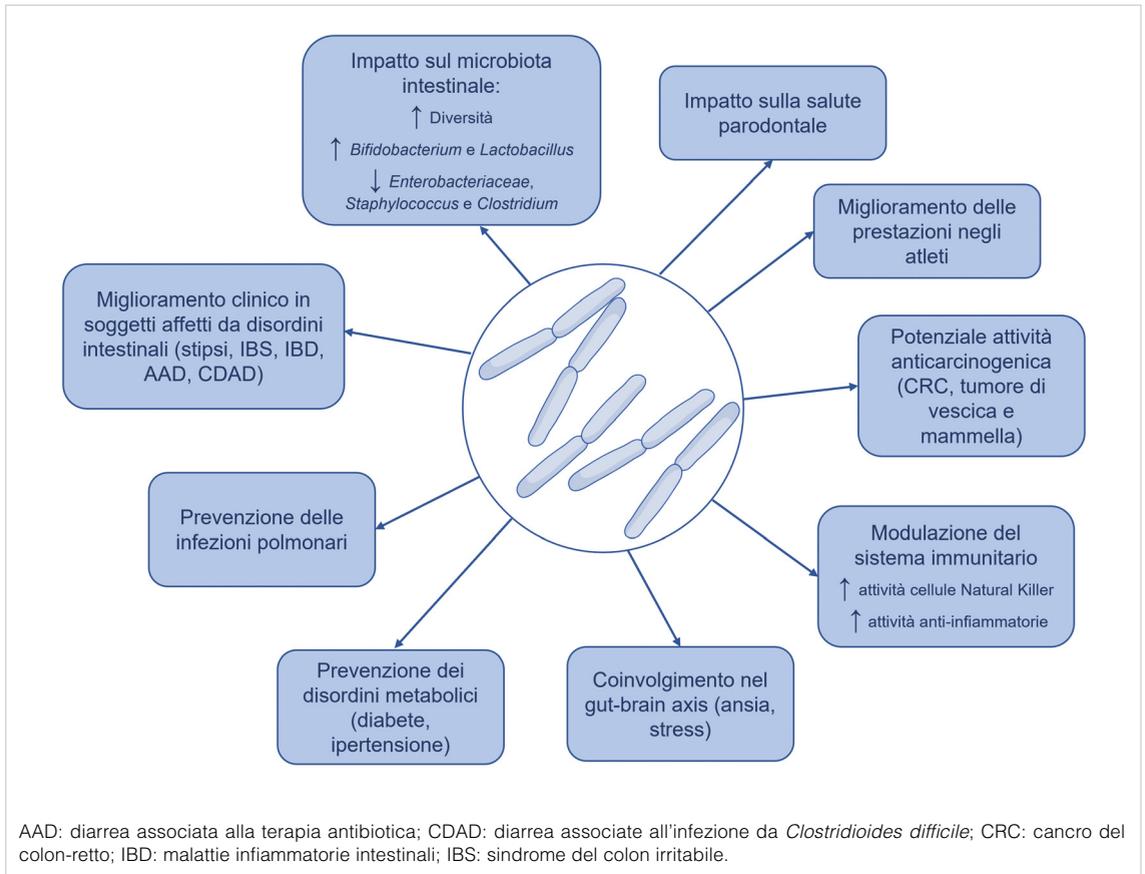
Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero dei soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Bambini	HIV	60 vs 20 (sani)	LcS $6,5 \times 10^8$ CFU/die, 8 settimane	↓ Carico plasmatico di HIV ↑ Cellule T CD4+ T e Th2	No cambiamenti nella frequenza di rilevazione di 16S/23S rDNA nel plasma	97
Adulti	Volontari sani	49 vs 47 (controllo)	LcS $1 \times 10^{11}$ CFU/die, 12 settimane	↓ Incidenza di infezioni polmonari	-	63
	Volontari sani	48 vs 46 (placebo)	LcS $1 \times 10^{11}$ CFU/die, 11 settimane	↑ Soddisfazione percepita del sonno (durante un periodo di stress crescente)	-	72
	Volontari sani	10	LcS $1,2 \times 10^{10}$ CFU/3 volte die il giorno 1, poi 1 volta die, 29 giorni	-	Placca dentale: ↑ <i>Veillonella</i> , <i>Kingella</i> ↓ <i>Leptotrichia</i>	104
	Volontari sani (maratoneti)	20 vs 22 (placebo)	LcS $4 \times 10^{10}$ CFU/die, 30 giorni pre-maratona	↓ Citochine pro-infiammatorie, infiltrazione di neutrofili nella mucosa nasale ↑ Citochine antinfiammatorie, SlgA, peptidi antimicrobici	-	109
	Volontari sani (calcatori)	10 vs 9 (placebo)	LcS $3 \times 10^{10}$ CFU/die, 8 settimane	Modulazione delle onde cerebrali teta e delta	-	108
	Volontari sani	17 vs 18 (acqua)	LcS $4 \times 10^{10}$ CFU/2 volte die + BbrY $1,2 \times 10^{10}$ CFU/die + <i>L. lactis</i> $1 \times 10^{10}$ CFU/die + <i>S. thermophilus</i> $1 \times 10^{10}$ CFU/die, 28 giorni	↑ Resilienza allo stress	-	73
	Volontari sani (giocatori di badminton)	15 vs 15 (placebo)	LcS $3 \times 10^{10}$ CFU/die, 6 settimane	↓ Livelli di ansia e stress ↑ Capacità aerobica	-	75



Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero dei soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Adulti	IBS (criteri di Roma III)	62 soggetti	LcS $10^{10}$ CFU/die, 28 giorni	↑ Frequenza di defecazione ↓ Sintomi legati alla costipazione	↑ <i>Pseudobutyrvibrio</i> , <i>Roseburia</i> nei soggetti costipati ↓ <i>Pseudobutyrvibrio</i> nei soggetti a rischio diarroico	21
	IBS-C (metanalisi)	1.469 pazienti	LcS $6,5 \times 10^9$ CFU/die o $3 \times 10^{10}$ CFU/die, 4 settimane	↑ Frequenza di defecazione, movimenti intestinali, consistenza delle feci	-	22
	Stipsi	16 vs 22 (controllo)	LcS $10^{10}$ CFU/die, 28 giorni	↑ Frequenza di defecazione, consistenza delle feci ↓ Sintomi legati alla costipazione	-	20
	AAD/CDAD in pazienti ospedalizzati con lesioni spinali	181 vs 178 (placebo)	LcS $6,5 \times 10^9$ CFU/die, 2 settimane	↓ Incidenza di AAD nei pazienti che assumono PPI	-	42
	Cirrosi	46 vs 46 (controllo)	LcS $6,5 \times 10^9$ CFU/3 volte die, 6 mesi	↑ Citochine antinfiammatorie	-	38
	Epatopatia alcolica	58 (dose bassa) vs 54 (dose alta) vs 46 (placebo) vs 20 (controllo)	LcS $100 \times 10^9/100$ ml (dose bassa), LcS $200 \times 10^9/200$ ml (dose alta), 60 giorni	Miglioramento del metabolismo epatico	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>	13
	Sepsi in pazienti con ventilazione assistita	35 vs 37 (placebo)	LcS + BbrY $10^{10}$ CFU/die + GOS 10 g/die	↓ Incidenza di infezioni polmonari, enteriti	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , acetato	54
	Obesità	48 vs 50 (placebo)	LcS $> 1 \times 10^{11}$ CFU/die, 8 settimane	↓ Glicemia alla prima ora post-carico, glicalbumina, emoglobina glicata, colesterolo totale e LDL	-	67
	Obesità e diabete tipo 2	44 vs 42 (controllo)	LcS $> 3 \times 10^8$ CFU/die + BbrY $> 3 \times 10^8$ CFU/die + GOS 7,5 g/die, 24 settimane	No cambiamenti significativi nell'IL-6 (endpoint primario)	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , acetato, butirrato	68

Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero dei soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Adulti	Depressione	38 vs 31 (placebo)	LcS 10 <sup>10</sup> CFU/die, 9 settimane	↓ Sintomi depressivi, IL-6	↑ <i>Adlercreutzia</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Veillonella</i> ↓ <i>Rikenellaceae</i> _ RC9_gut _group, <i>Sutterella</i> , <i>Oscillibacter</i>	76
	Disturbo depressivo maggiore o bipolare	18	LcS 8 × 10 <sup>10</sup> CFU/die, 12 settimane	↓ Sintomi depressivi	La riduzione dei sintomi è associata a maggiori livelli di actinobacteria	74
	Artrosi del ginocchio	230 vs 231 (placebo)	LcS > 6 × 10 <sup>9</sup> CFU/2 volte al giorno, 6 mesi	↓ hs-CRP Miglioramento degli indici correlati all'artrosi e al dolore	-	105
Anziani	Rischio di ipertensione	254 (basso consumo) vs 98 (alto consumo)	LcS < 3 volte a settimana (basso consumo), LcS ≥ 3 volte a settimana (alto consumo)	↓ Rischio di ipertensione	-	65
	Volontari sani (residenti in case di riposo)	44 vs 44 (placebo)	LcS > 1,5 × 10 <sup>10</sup> CFU/die, 6 mesi	↓ Numero di giorni e durata della febbre	-	94
	Volontari sani (metanalisi)	364	LcS 1,3 × 10 <sup>10</sup> CFU/ die, 4 settimane; LcS 4 × 10 <sup>10</sup> CFU/die, 3 settimane	↑ Funzione delle cellule NK	-	95
	CRC rimosso per via endoscopica	128 vs 109 (no estensione al termine dello studio)	LcS 3 g/die, > 20 anni	↓ Incidenza cumulativa di CRC, perdita di peso	-	107
	Volontari sani	160 (basso consumo) vs 58 (alto consumo)	LcS < 3 volte a settimana (basso consumo), LcS ≥ 3 volte a settimana (alto consumo)	-	L'alto consumo di LcS è associato a stabilità del microbiota intestinale	106

AAD: diarrea associata alla terapia antibiotica; BbrY: Ceppo *Bifidobacterium breve* Yakult; CDAD: diarrea associate all'infezione da *Clostridioides difficile*; CFU, unità formanti colonia; CRC: cancro del colon-retto; GOS: galatto-oligosaccaridi; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; hs-CRP: proteina C reattiva ad alta sensibilità; IBS, sindrome del colon irritabile; IBS-C: sindrome del colon irritabile con costipazione; IL: interleuchina; *L. lactis*: *Lactococcus lactis*; LcS: *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota; NK, natural killer; PPI: inibitori di pompa protonica; SlgA, immunoglobulina A secretoria; *S. thermophilus*: *Streptococcus thermophilus*.



**Figura 2.** Principali effetti benefici di *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) sulla salute umana.

### LcS e disturbi intestinali: cosa dice la letteratura

I benefici di LcS sono stati evidenziati anche nel contesto di diversi **disturbi intestinali**, quali stipsi, sindrome del colon irritabile e morbo di Crohn, in termini di miglioramento dei sintomi intestinali e regolarizzazione della frequenza di defecazione <sup>20-32</sup>. L'assunzione di LcS in combinazione con il ceppo *Bifidobacterium breve* Yakult (BbrY) ha portato anche al miglioramento dei sintomi di intolleranza al lattosio, un effetto che persisteva per almeno tre mesi dalla cessazione della som-

ministrazione <sup>33</sup>. Inoltre, miglioramenti delle lesioni dell'intestino tenue sono stati osservati in soggetti facenti uso cronico di aspirina, dopo trattamento prolungato (per più di tre mesi) con LcS <sup>34</sup>. L'effetto benefico di LcS è stato altresì osservato in casi di infezione del tratto gastrointestinale, ad esempio in bambini affetti da enterocolite necrotizzante <sup>35</sup>, in pazienti con gastroenterite acuta e in soggetti colonizzati da *Helicobacter pylori* a livello gastrico <sup>34,36</sup>. In caso di cirrosi, l'assunzione di LcS ha portato anche a un miglioramento della funzionalità del sistema immunitario, in termini di ripristino della capacità fagocitica

dei neutrofili<sup>37</sup> e di riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (quali le interleuchine IL17a e IL1b)<sup>38</sup>.

Il ruolo di LcS è stato valutato anche nel contesto della **diarrea associata alla terapia antibiotica** (AAD), comune complicanza del trattamento antibiotico, così come della diarrea associata all'**infezione da *Clostridioides difficile*** (CDAD)<sup>39</sup>. In particolare, un trial clinico multicentrico ha dimostrato l'efficacia della somministrazione di LcS nel ridurre il rischio di sviluppare AAD/CDAD in pazienti sottoposti a terapia antibiotica, rispetto a un gruppo di controllo<sup>40</sup>. Lo stesso risultato è stato osservato in pazienti con lesioni spinali, particolarmente suscettibili a tali disordini per via della lunga ospedalizzazione e dei numerosi trattamenti farmacologici a cui sono sottoposti<sup>41,42</sup>. Al contrario, uno studio condotto in pazienti con patologie renali, sottoposti a terapia antibiotica, non ha osservato variazioni nell'incidenza di AAD/CDAD a seguito della somministrazione di LcS rispetto a un gruppo placebo<sup>43</sup>. Tuttavia, come discusso dagli stessi autori, lo studio era sottodimensionato e questo potrebbe aver contribuito alla mancata rilevazione di differenze tra i gruppi in analisi. D'altro canto, il consumo di LcS, in combinazione con il ceppo probiotico BbrY e i prebiotici galatto-oligosaccaridi (GOS) (ovvero in formulazione simbiotica), si è dimostrato efficace nel preservare l'integrità della barriera intestinale e nel ridurre il tasso di complicanze infettive in pazienti con o senza cirrosi epatica, sottoposti a chirurgia epatica per la resezione di metastasi tumorali<sup>44</sup>. Con particolare riferimento alla popolazione anziana, che è nota essere ad aumentato rischio di sviluppare AAD e complicanze secondarie (ad esempio, disidratazione), la somministrazione di LcS è risultata associata a una riduzione della durata di AAD/CDAD in pazienti ospedalizzati rispetto a un gruppo di controllo<sup>45,46</sup>. Inoltre, l'intake di LcS ha contrastato la diminuzione della biodiversità del microbiota intestinale tipicamente associata alla terapia

antibiotica, favorendo la crescita di microrganismi benefici come quelli appartenenti ai generi *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*<sup>47</sup>. Per quanto riguarda specificatamente le infezioni da *C. difficile*, l'assunzione giornaliera di una bevanda di latte scremato fermentato contenente LcS ha contribuito a ridurre significativamente l'incidenza di CDAD<sup>48</sup>. Un altro studio ha dimostrato che l'assunzione continua di LcS contribuiva anche all'attenuazione della febbre causata da gastroenterite da norovirus, mediante "correzione" dello squilibrio (cioè disbiosi) del microbiota intestinale dell'anziano (con diminuzione di enterobatteri e aumento di bifidobatteri e lattobacilli), sebbene non fosse in grado di proteggere dall'insorgenza della patologia<sup>49,50</sup>. L'utilizzo di LcS si è dimostrato generalmente utile per il trattamento di **gastroenteriti infettive**, causate sia da agenti virali sia batterici, anche nella popolazione pediatrica<sup>51,52</sup>. In particolare, in uno studio di popolazione condotto su 3.758 bambini in India, la somministrazione di LcS per 12 settimane preveniva l'insorgenza di diarrea acuta, particolarmente frequente in questo paese<sup>53</sup>.

## LcS in altri apparati e organi: cosa dice la letteratura

Utilizzato in combinazione con altri ceppi probiotici (BbrY) e/o prebiotici (GOS), LcS è stato, inoltre, in grado di ridurre l'incidenza di enteriti oltre che di **infezioni polmonari** in pazienti con sepsi sottoposti a ventilazione artificiale, e di modulare la composizione e la funzionalità del microbiota intestinale, con aumento di bifidobatteri, lattobacilli e acidi grassi a corta catena<sup>54</sup>. Effetti positivi sono stati osservati anche in pazienti oncologici sottoposti a chirurgia epatica, con una riduzione significativa dell'incidenza di complicanze post-operatorie dovute a infezioni sistemiche<sup>55-57</sup>, così come in pazienti con carcinoma esofageo, con una riduzione dell'insorgenza

di eventi avversi della chemioterapia mediante modulazione del microbiota intestinale <sup>58</sup>. Studi in modelli murini hanno, inoltre, suggerito un effetto di LcS nel contrastare le infezioni da *Helicobacter pylori* <sup>59</sup>. In generale, LcS può essere dunque ritenuto un prezioso alleato nel ridurre il rischio di insorgenza di infezioni, anche respiratorie, in individui sani e malati, inclusi bambini, atleti, e anziani ricoverati in casa di cura <sup>14,60-63</sup>.

Il ruolo di LcS è stato valutato anche nel contesto di **malattie metaboliche e rischio cardiovascolare**. Uno dei primi lavori risale al 1995, quando la somministrazione di un estratto di LcS per due mesi a soggetti anziani ipertesi è stata dimostrata risultare nel miglioramento di una serie di parametri, quali pressione, frequenza cardiaca, colesterolo totale e glicemia a digiuno <sup>64</sup>. Più recentemente, il consumo abituale (per 3 volte o più a settimana) di latte fermentato contenente LcS da parte della popolazione anziana è stato dimostrato avere anche un ruolo preventivo nei confronti dei parametri legati all'ipertensione <sup>65</sup>. Similmente, LcS è stato suggerito essere utile nella prevenzione di disordini metabolici come il diabete tipo 2 e, in particolare, nel contrastare l'insorgenza di insulino-resistenza <sup>66</sup>. Con specifico riferimento all'obesità, il consumo di latte fermentato contenente LcS è risultato associato al miglioramento dei livelli di emoglobina glicata, glicalbumina, colesterolo totale e LDL <sup>67</sup>. In soggetti obesi affetti da diabete tipo 2, il consumo di un simbiotico, contenente LcS, BbrY e GOS, non risultava invece in cambiamenti nei marcatori di infiammazione ma migliorava complessivamente l'ambiente intestinale, in termini di aumentate quantità di bifidobatteri, lattobacilli e acidi grassi a corta catena <sup>68</sup>.

Inoltre, LcS ha mostrato un interessante potenziale per il trattamento dello stress fisico e psicologico (come quello correlato alla sindrome da affaticamento cronico, legato a impegni accademici o a disturbi del sonno), con miglioramento dell'umore e la riduzione

di stati d'ansia e di sintomi gastrointestinali, verosimilmente attraverso molteplici interazioni lungo l'ormai assodato **asse intestino-cervello** <sup>18,69-72</sup>. Recenti lavori hanno confermato i benefici di LcS anche sul benessere psichico, specialmente in relazione alla riduzione dello stress e dell'ansia in atleti e studenti universitari, e del miglioramento della sintomatologia depressiva in pazienti con depressione e disturbo bipolare <sup>73-76</sup>. Gli effetti sono risultati associati a una diminuzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie e alla modulazione del microbiota intestinale, che è noto influenzare il sistema nervoso e, in particolare, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene attraverso la produzione di **metaboliti neuroattivi** (come acidi grassi a corta catena e neurotransmettitori) e la stimolazione del rilascio di ormoni e citochine <sup>77</sup>.

LcS è risultato avere un potenziale anche nel **contesto tumorale**. Uno studio pilota ha suggerito un possibile impatto di LcS anche nei tumori ginecologici, specialmente nel promuovere la clearance di anomalie citologiche correlate al Papilloma virus <sup>78</sup>. Tra i meccanismi coinvolti vi è verosimilmente la modulazione del microbiota intestinale, con ridotta produzione di metaboliti cancerogeni, quali quelli derivanti dal metabolismo proteico <sup>79-81</sup>. Con riferimento alla **modulazione del sistema immunitario**, gli studi sono coerenti nel dimostrare un aumento dell'attività delle cellule *Natural Killer* (NK) a seguito della somministrazione di LcS in diverse coorti di soggetti, adulti e anziani, inclusi fumatori abituali, per i quali è nota un'associazione inversa tra attività delle cellule NK e numero di sigarette fumate <sup>82-89</sup>. Si ricorda che le cellule NK sono di fondamentale importanza nei meccanismi di immuno-sorveglianza, in quanto coinvolte nel controllo ed eliminazione di cellule infette da virus, così come di cellule tumorali. Inoltre, è stato dimostrato che LcS influenza la funzionalità di macrofagi, cellule dendritiche e cellule T, così come il pattern di citochine da essi prodotte, promuovendo un generale

profilo antinfiammatorio. Verosimilmente, LcS agisce direttamente sia a livello luminale che nelle placche di Peyer nella lamina propria al di sotto della mucosa epiteliale, ma anche indirettamente, mediante modulazione del microbiota intestinale<sup>86,90,91</sup>. Sulla base delle innumerevoli proprietà immunomodulanti, la somministrazione di LcS è stata proposta come strategia per il supporto della funzione immunitaria in adulti<sup>92,93</sup> e anziani<sup>88,94,95</sup>, persino in individui sieropositivi, inclusi i bambini<sup>100,101</sup>, e in soggetti con mielopatie virali<sup>98</sup>. Grazie alle proprietà antinfiammatorie, LcS è stato dimostrato esercitare un ruolo attivo anche a livello orale, riducendo episodi di sanguinamento gengivale, inibendo direttamente e/o indirettamente la crescita di noti patogeni come *Streptococcus mutans* e specie di *Candida*, e migliorando complessivamente la **salute parodontale**<sup>99-104</sup>.

Recentemente, è stato osservato un effetto di LcS nel ridurre i livelli di proteina C reattiva (CRP) e quindi di infiammazione, anche in pazienti affetti da osteoartrosi<sup>105</sup>.

Tantissime sono le applicazioni di LcS nella **popolazione anziana**, sia come profilassi abituale che come adiuvante in concomitanza delle terapie. Un recente studio in individui ricoverati in casa di riposo ha evidenziato un ridotto tasso di insorgenza di febbre (pari a quello osservato nella stagione estiva) a seguito del consumo abituale di LcS durante i sei mesi invernali (da ottobre/novembre a marzo/aprile); al contrario, i casi di febbre erano più del doppio nel gruppo di controllo, ovvero in coloro che non assumevano LcS, bensì un placebo<sup>94</sup>. È stato, inoltre, dimostrato che l'utilizzo abituale di LcS stabilizza il microbiota intestinale degli individui anziani, rendendolo meno soggetto a variazioni durante l'arco dell'anno e quindi preservando l'effetto barriera che esso esercita nei confronti di potenziali patogeni<sup>106</sup>. Infine, è stato evidenziato che il consumo di LcS a lungo termine (>10 anni) contrasta la perdita di peso e l'insorgenza di sarcopenia, tipici tratti

di fragilità associati al deterioramento dello stato di salute dell'anziano<sup>107</sup>.

Con specifico riferimento agli **atleti**, il consumo di LcS è stato associato a diminuzione dello stress da prestazione, modulazione del sistema immunitario e un più veloce recupero dallo sforzo fisico. In particolare, il suo consumo abituale risultava nel miglioramento di alcuni parametri fisiologici connessi all'ansia (in particolar modo delle onde cerebrali teta connesse al rilassamento e di quelle delta connesse all'attenzione)<sup>108</sup> e in migliorate risposte del sistema immunitario post-gara<sup>109</sup>. Inoltre, benché non siano state osservate variazioni nell'incidenza di infezioni delle vie respiratorie, il consumo abituale di LcS da parte di atleti universitari è stato associato a una diminuzione dei livelli di anticorpi contro virus erpetici come Epstein Barr virus e citomegalovirus, il che potrebbe comunque rappresentare un beneficio in termini di stato immunitario<sup>93</sup>. La somministrazione di LcS è stata dimostrata essere altresì utile nel controllare i livelli ammoniacali a seguito di esercizio fisico intenso<sup>110</sup>.

## Considerazioni conclusive

Complessivamente, sulla base delle numerose ricerche scientifiche disponibili, si può concludere che *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota è un ceppo ben caratterizzato, in grado di superare la barriera gastrica e giungere all'intestino vivo.

Caratterizzazioni dettagliate delle attività di batteri probiotici, inclusi i meccanismi coinvolti, sono necessarie per indirizzare la scelta non solo del consumatore, ma anche del clinico, verso una selezione più consapevole del prodotto da assumere/consigliare. Come ripetutamente dimostrato dalla letteratura, tali caratterizzazioni non possono prescindere dalla valutazione da parte del ceppo probiotico della capacità di modulazione del microbiota intestinale, partner simbiotico dell'organismo umano, coinvolto in numerose attività fondamentali per il nostro benessere.

## Bibliografia

- 1 Ministero della Salute. Linee Guida su Probiotici e Prebiotici – revisione marzo 2018.
- 2 Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
- 3 Suez J, Zmora N, Segal E, *et al.* The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med* 2019;25:716-29.
- 4 Salvetti E, Torriani S, Felis GE. The genus *Lactobacillus*: a taxonomic update. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2012;4:217-26.
- 5 Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:487-513.
- 6 Takada T, Chinda D, Mikami T, *et al.* Dynamic analysis of human small intestinal microbiota after an ingestion of fermented milk by small-intestinal fluid perfusion using an endoscopic retrograde bowel insertion technique. *Gut Microbes* 2020;11:1662-76.
- 7 Mai TT, Hop DV, Anh TT, *et al.* Recovery of *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS) from the intestine of healthy Vietnamese adults after intake of fermented milk. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26:72-7.
- 8 Wang R, Chen S, Jin J, *et al.* Survival of *Lactobacillus casei* strain Shirota in the intestines of healthy Chinese adults. *Microbiol Immunol* 2015;59:268-76.
- 9 Wang C, Nagata S, Asahara T, *et al.* Intestinal microbiota profiles of healthy pre-school and school-age children and effects of probiotic supplementation. *Ann Nutr Metab* 2015;67:257-66.
- 10 Tuohy KM, Pinart-Gilberga M, Jones M, *et al.* Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol* 2007;102:1026-32.
- 11 Yuki N, Watanabe K, Mike A, *et al.* Survival of a probiotic, *Lactobacillus casei* strain Shirota, in the gastrointestinal tract: selective isolation from faeces and identification using monoclonal antibodies. *Int J Food Microbiol* 1999;48:51-7.
- 12 Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:899-907.
- 13 Li X, Liu Y, Guo X, *et al.* Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury. *Eur J Clin Nutr* 2021;75:1227-36.
- 14 Nagata S, Asahara T, Wang C, *et al.* The effectiveness of *Lactobacillus* beverage in controlling infections among the residents of an aged care facility: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Ann Nutr Metab* 2016;68:51-9.
- 15 Matsumoto K, Takada T, Shimizu K, *et al.* Effects of a probiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on defecation frequency, intestinal microbiota, and the intestinal environment of healthy individuals with soft stools. *J Biosci Bioeng* 2010;110:547-52.
- 16 Matsumoto K, Takada T, Shimizu K, *et al.* The effect of a probiotic milk product containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the defecation frequency and the intestinal microflora of sub-optimal health state volunteers: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Biosci Microflora* 2006;25:39-48.
- 17 Shioiri T, Yahagi K, Nakayama S, *et al.* The effects of a synbiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and transgalactosylated oligosaccharides on defecation frequency, intestinal microflora, organic acid concentrations, and putrefactive metabolites of sub-optimal health state volunteers: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Biosci Microflora* 2006;25:137-46.
- 18 Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, *et al.* Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:3649-58.
- 19 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332-45.
- 20 Ou Y, Chen S, Ren F, *et al.* *Lactobacillus casei* strain Shirota alleviates constipation in adults by increasing the pipercolinic acid level in the gut. *Front Microbiol* 2019;10:324.
- 21 Chen S, Ou Y, Zhao L, *et al.* Differential effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on patients with constipation regarding stool consistency in China. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:148-58.
- 22 Wen Y, Li J, Long Q, *et al.* The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg* 2020;79:111-9.
- 23 Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V, *et al.* Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:8-14.
- 24 Sakai T, Kubota H, Gawad A, *et al.* Effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on constipation-related symptoms and haemorrhoids in women during puerperium. *Benef Microbes* 2015;6:253-62.
- 25 van den Nieuwboer M, Klomp-Hogeterp A, Verdoorn S, *et al.* Improving the bowel habits of elderly residents in a nursing home using probiotic fermented milk. *Benef Microbes* 2015;6:397-403.

- 26 Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, *et al.* Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57:117-21.
- 27 Krammer HJ, von Seggern H, Schaumburg J, *et al.* Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology* 2011;33:109-13.
- 28 Sakai T, Makino H, Ishikawa E, *et al.* Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:423-30.
- 29 Barrett JS, Canale KE, Geary RB, *et al.* Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:5020-4.
- 30 Fujimori S, Tatsuguchi A, Gudis K, *et al.* High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1199-204.
- 31 Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, *et al.* Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003;17:655-9.
- 32 Tilley L, Keppens K, Kushi A, *et al.* A probiotic fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota improves stool consistency of subjects with hard stools. *Int J Probiotics Prebiotics* 2014;9:23-30.
- 33 Almeida CC, Lorena SL, Pavan CR, *et al.* Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract* 2012;27:247-51.
- 34 Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MA, *et al.* Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:429-35.
- 35 Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, *et al.* Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:81-6.
- 36 Akoglu B, Loytved A, Nuiding H, *et al.* Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota improves kidney function, inflammation and bowel movements in hospitalized patients with acute gastroenteritis – A prospective study. *J Funct Foods* 2015;17:305-13.
- 37 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, *et al.* Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:945-51.
- 38 Macnaughtan J, Figorilli F, García-López E, *et al.* A double-blind, randomized placebo-controlled trial of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota in stable cirrhotic patients. *Nutrients* 2020;12:1651.
- 39 Wong S, Saif M, O'Driscoll J, *et al.* Use of probiotics in preventing antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* associated diarrhoea in spinal injury centres: an international survey of four western European countries. *Int J Probiotics Prebiotics* 2015;10:85-90.
- 40 Lee LYW, Golmohamad R, MacFaul G. Prevention of relapse following *Clostridium difficile* infection using probiotic *Lactobacillus casei* Shirota. *Int J Probiotics Prebiotics* 2013;8:145-8.
- 41 Wong S, Jamous A, O'Driscoll J, *et al.* A *Lactobacillus casei* Shirota probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2014;111:672-8.
- 42 Wong S, Hirani SP, Forbes A, *et al.* A study into the effect of *Lactobacillus casei* Shirota in preventing antibiotic associated diarrhoea including *Clostridioides difficile* infection in patients with spinal cord injuries: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine* 2021;40:101098.
- 43 Helps A, Bell E, Mactier R. Prospective randomized double-blind study of efficacy of probiotic milk drink in reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea. *Int J Probiotics Prebiotics* 2015;10:145-52.
- 44 Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, *et al.* Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:317-28.
- 45 Kamhuber C, Hörst-Kollmann S, Rek A, *et al.* Preventing antibiotic associated diarrhoea using a probiotic *Lactobacillus casei* preparation. *Z Gastroenterol* 2009;47-P1.
- 46 Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentre randomised controlled pilot study. *Australas J Ageing* 2015;34:38-42.
- 47 Pirker A, Stockenhuber A, Remely M, *et al.* Effects of antibiotic therapy on the gastrointestinal microbiota and the influence of *Lactobacillus casei*. *Food Agric Immunol* 2013;24:315-30.
- 48 Lewis JN, Thomas LV, Weir W. The potential of probiotic fermented milk products in reducing risk of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* disease. *Int J Dairy Technol* 2009;62:461-71.
- 49 Bian L, Nagata S, Asahara T, *et al.* Effects of the continuous intake of *Lactobacillus casei* strain Shirota-fermented milk on risk management of long-term inpatients at health service facilities for the elderly. *Int J Probiotics Prebiotics* 2011;6:123-32.

- 50 Nagata S, Asahara T, Ohta T, *et al.* Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br J Nutr* 2011;106:549-56.
- 51 Sugita T, Togawa M. Clinical effect of biolactis powder, a *Lactobacillus casei* preparation, on rotavirus-induced pediatric enteritis. *JPN J Pediatr* 1994;47:2755-62.
- 52 Pickerd N, Tuthill D. Resolution of cryptosporidiosis with probiotic treatment. *Postgrad Med J* 2004;80:112-3.
- 53 Sur D, Manna B, Niyogi SK, *et al.* Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011;139:919-26.
- 54 Shimizu K, Yamada T, Ogura H, *et al.* Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2018;22:239.
- 55 Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, *et al.* Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:104-13.
- 56 Sugawara G, Nagino M, Nishio H, *et al.* Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006;244:706-14.
- 57 Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, *et al.* Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2011;201:498-502.
- 58 Motoori M, Yano M, Miyata H, *et al.* Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:93-9.
- 59 Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, *et al.* *In vitro* and *in vivo* inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:518-26.
- 60 Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, *et al.* Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011;21:55-64.
- 61 Thomson CH, Hassan I, Dunn K. Yakult: a role in combating multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*? *J Wound Care* 2012;21:566, 568-9.
- 62 Fujita R, Iimuro S, Shinozaki T, *et al.* Decreased duration of acute upper respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blinded, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population. *Am J Infect Control* 2013;41:1231-5.
- 63 Shida K, Sato T, Iizuka R, *et al.* Daily intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *Eur J Nutr* 2017;56:45-53.
- 64 Nakajima K, Hata Y, Osono Y, *et al.* Antihypertensive effect of extracts of *Lactobacillus casei* in patients with hypertension. *J Clin Biochem Nutr* 1995;18:181-7.
- 65 Aoyagi Y, Park S, Matsubara S, *et al.* Habitual intake of fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. *Benef Microbes* 2017;8:23-9.
- 66 Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr* 2015;113:596-602.
- 67 Naito E, Yoshida Y, Kunihiro S, *et al.* Effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota-fermented milk on metabolic abnormalities in obese prediabetic Japanese men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2018;37:9-18.
- 68 Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, *et al.* Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Nutrients* 2021;13:558.
- 69 Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:355-61.
- 70 Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009;1:6.
- 71 Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, *et al.* Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1027-36.
- 72 Takada M, Nishida K, Gondo Y, *et al.* Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2017;8:153-62.
- 73 Kato Y, Shimomura Y, Takada Y, *et al.* Correlation between lactic acid bacteria beverage intake and stress resilience. *Kobe J Med Sci* 2021;67:E1-E6.
- 74 Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, *et al.* Effect of *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota on improvement in depressive symptoms, and its association with abundance of Actinobacteria in gut microbiota. *Microorganisms* 2021;9:1026.
- 75 Salleh RM, Kuan G, Aziz MNA, *et al.* Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. *Nutrients* 2021;13:1783.

- <sup>76</sup> Zhang X, Chen S, Zhang M, *et al.* Effects of fermented milk containing *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota on constipation in patients with depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2021;13:2238.
- <sup>77</sup> Mitrea L, Nemeş SA, Szabo K, *et al.* Guts imbalance imbalances the brain: a review of gut microbiota association with neurological and psychiatric disorders. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:813204.
- <sup>78</sup> Verhoeven V, Renard N, Makar A, *et al.* Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:46-51.
- <sup>79</sup> Hayatsu H, Hayatsu T. Suppressing effect of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Cancer Lett* 1993;73:173-9.
- <sup>80</sup> Ishikawa H, Akedo I, Otani T, *et al.* Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005;116:762-7.
- <sup>81</sup> De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, *et al.* Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G358-68.
- <sup>82</sup> Morimoto K, Takeshita T, Nanno M, *et al.* Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. *Prev Med* 2005;40:589-94.
- <sup>83</sup> Shida K, Suzuki T, Klyoshima-Shibata J, *et al.* Essential roles of monocytes in stimulating human peripheral blood mononuclear cells with *Lactobacillus casei* to produce cytokines and augment natural killer cell activity. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:997-1003.
- <sup>84</sup> Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, *et al.* Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Exp Immunol* 2006;146:109-15.
- <sup>85</sup> Takeda K, Okumura K. Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the human NK-cell activity. *J Nutr* 2007;137:791S-3S.
- <sup>86</sup> Shida K, Nanno M, Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *Gut Microbes* 2011;2:109-14.
- <sup>87</sup> Reale M, Boscolo P, Bellante V, *et al.* Daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota increases natural killer cell activity in smokers. *Br J Nutr* 2012;108:308-14.
- <sup>88</sup> Dong H, Rowland I, Thomas LV, *et al.* Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *Eur J Nutr* 2013;52:1853-63.
- <sup>89</sup> Harbige LS, Pinto E, Allgrove J, *et al.* Immune response of healthy adults to the ingested probiotic *Lactobacillus casei* Shirota. *Scand J Immunol* 2016;84:353-64.
- <sup>90</sup> Yasuda E, Serata M, Sako T. Suppressing effect on activation of macrophages by *Lactobacillus casei* strain Shirota genes determining the synthesis of cell wall-associated polysaccharides. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:4746-55.
- <sup>91</sup> Chiba Y, Shida K, Nagata S, *et al.* Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology* 2010;130:352-62.
- <sup>92</sup> Nagao F, Nakayama M, Muto T, *et al.* Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the immune system in healthy subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64:2706-8.
- <sup>93</sup> Gleeson M, Bishop NC, Struszczyk L. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota ingestion on common cold infection and herpes virus antibodies in endurance athletes: a placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:1555-63.
- <sup>94</sup> Kushiro A, Shimizu K, Takada T, *et al.* Decreased number of days of fever detection and duration of fever with continuous intake of a fermented milk drink: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of elderly nursing home residents. *Biosci Microbiota Food Health* 2019;38:151-7.
- <sup>95</sup> Gui Q, Wang A, Zhao X, *et al.* Effects of probiotic supplementation on natural killer cell function in healthy elderly individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1630-7.
- <sup>96</sup> Falasca K, Vecchiet J, Ucciferri C, *et al.* Effect of probiotic supplement on cytokine levels in HIV-infected individuals: a preliminary study. *Nutrients* 2015;7:8335-47.
- <sup>97</sup> Ishizaki A, Bi X, Nguyen LV, *et al.* Effects of short-term probiotic ingestion on immune profiles and microbial translocation among HIV-1-infected Vietnamese children. *Int J Mol Sci* 2017;18:2185.
- <sup>98</sup> Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, *et al.* A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2005;237:75-81.
- <sup>99</sup> Staab B, Eick S, Knöfler G, *et al.* The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2009;36:850-6.
- <sup>100</sup> Slawik S, Staufienbiel I, Schilke R, *et al.* Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:857-63.
- <sup>101</sup> Mendonça FH, Santos SS, Faria Ida S, *et al.* Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in

- the oral cavity of elderly. *Braz Dent J* 2012;23:534-8.
- <sup>102</sup> Sutula J, Coulthwaite LA, Thomas LV, *et al.* The effect of a commercial probiotic drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on oral health in healthy dentate people. *Microb Ecol Health Dis* 2013;24.
- <sup>103</sup> Lin X, Chen X, Chen Y, *et al.* The effect of five probiotic lactobacilli strains on the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Oral Dis* 2015;21:e128-34.
- <sup>104</sup> Hu X, Huang Z, Zhang Y, *et al.* Effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on dental plaque microbiota. *J Int Med Res* 2019;47:3190-202.
- <sup>105</sup> Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes* 2017;8:697-703.
- <sup>106</sup> 106. Amamoto R, Shimamoto K, Park S, *et al.* Yearly changes in the composition of gut microbiota in the elderly, and the effect of lactobacilli intake on these changes. *Sci Rep* 2021;11:12765.
- <sup>107</sup> Mutoh M, Yoshimura K, Fujii G, *et al.* Very long-term treatment with a *Lactobacillus* probiotic preparation, *Lactobacillus casei* strain Shirota, suppresses weight loss in the elderly. *Nutrients* 2020;12:1599.
- <sup>108</sup> Adikari AMGCP, Appukutty M, Kuan G. Effects of daily probiotics supplementation on anxiety induced physiological parameters among competitive football players. *Nutrients* 2020;12:1920.
- <sup>109</sup> Vaisberg M, Paixão V, Almeida EB, *et al.* Daily intake of fermented milk containing *Lactobacillus casei* Shirota (Lcs) modulates systemic and upper airways immune/inflammatory responses in marathon runners. *Nutrients* 2019;11:1678.
- <sup>110</sup> Fuskevåg OM, Broster A, Davies N, *et al.* *Lactobacillus casei* Shirota modulation of ammonia metabolism in physical exercise. *Int J Probiotics Prebiotics* 2012;7:13-6.

Realizzato con il contributo di

**Yakult**

*Science for Health*

Yakult Italia Srl  
Via Vincenzo Monti 51 - 20123 Milano  
E-mail: [science@yakult.it](mailto:science@yakult.it)  
Tel.: 02 831 281

---

La invitiamo a visitare i nostri canali di informazione  
riservati ai medici e ai professionisti della salute:

[www.scienceforhealth.it](http://www.scienceforhealth.it)

LinkedIn Yakult Italia