

The background of the cover is a microscopic view of Lactobacillus paracasei bacteria. The bacteria are shown in various orientations and colors, including shades of blue, green, and red, against a dark, starry background. Some bacteria are larger and more prominent, while others are smaller and scattered throughout the field.

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Revisione della letteratura sul
***Lacticaseibacillus paracasei* Shirota (LcS)**

Sara Roggiani, Giorgia Procaccianti, Silvia Turrone

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Revisione della letteratura sul *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota (LcS)

Sara Roggiani^{1,2}, Giorgia Procaccianti², Silvia Turroni²

¹ Human Microbiomics Unit, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

² Unità di Scienze e Biotecnologie dei Microbiomi, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna

Aggiornamento 2024

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.pacinimedica.it

Stampa
IGP Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedica.it

Divisione Pacini Editore Medicina
Fabio Poponcini • Business Unit Manager
Tel.: 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato • Account Manager
Tel.: 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Francesca Gori • Business Development & Scientific
Editorial Manager
fgori@pacinieditore.it

Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising
Tel.: 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 - lcastelli@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 2024, n. 1. Finito di stampare nel mese di luglio 2024 presso le IGP della Pacini Editore Srl - Pisa. 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>

Introduzione

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)¹, sono "microrganismi vivi che, quando somministrati in adeguate quantità, apportano un beneficio alla salute dell'ospite"². Ad oggi è noto che i probiotici esercitano una serie di effetti sulla fisiologia umana, tra cui riduzione di disturbi intestinali (come costipazione, diarrea e malattie infiammatorie intestinali), miglioramento dei sintomi legati all'intolleranza al lattosio, riduzione dell'incidenza e gravità di infezioni, attenuazione di stati depressivi e miglioramento della salute cardio-metabolica. Tali effetti sono mediati dal metabolismo dei nutrienti, dall'antagonismo diretto e indiretto

nei confronti dei patogeni, dal miglioramento della funzione di barriera, dall'immunomodulazione, dall'effetto analgesico sul dolore viscerale, dalla comunicazione con il sistema nervoso centrale (lungo l'asse intestino-cervello) e, ovviamente, dalla modulazione del microbiota intestinale³. Va ricordato che questi meccanismi non sono condivisi da tutti i probiotici fino ad oggi conosciuti e che, in particolare, la produzione di specifici bioattivi e gli effetti immunologici, endocrinologici e neurologici tendono a essere ceppo-specifici.

I lattobacilli

Assieme ai bifidobatteri, i lattobacilli rappresentano il principale gruppo batterico a cui appartengono i più noti e sperimentati ceppi probiotici. Si tratta di microrganismi dall'eleva-



Figura 1.

Lactocaseibacillus paracasei Shirota.

ta diversità genotipica, fenotipica ed ecologica, capaci di colonizzare diverse nicchie del corpo umano, tra cui il tratto gastrointestinale⁴. Oltre all'utilizzo come probiotici, i lattobacilli sono molto impiegati anche nei processi di produzione di alimenti fermentati, quali latte, carne, alimenti vegetali e pane a lievitazione naturale.

A marzo 2020, le oltre 250 specie di *Lactobacillaceae* note sono state riclassificate in 25 generi (inclusi 23 nuovi generi)⁵. Ad esempio, la specie batterica *Lactobacillus casei* è stata riclassificata come *Lactocaseibacillus paracasei*. Il *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) è uno dei ceppi probiotici più studiati dalla comunità scientifica, la cui efficacia e sicurezza sono state ampiamente documentate in letteratura (Figura 1).

Lactocaseibacillus paracasei Shirota: le sue proprietà

A partire dagli anni '30, ovvero da quando è stato isolato per la prima volta dal microbiologo giapponese Dr. Minoru Shirota (da cui prende il nome), il ceppo *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) ha ricevuto considerevole attenzione per via delle promettenti caratteristiche tecnologiche e degli innumerevoli effetti benefici sulla salute, come dettagliato qui di seguito (vedi anche Tabella 1 e Figura 2).

LcS e sopravvivenza nel tratto gastrointestinale

Diversi studi hanno dimostrato che LcS è capace di sopravvivere al passaggio attraverso il tratto gastrointestinale, condizione alla base dell'efficacia dei probiotici. In particolare, è stato dimostrato che LcS raggiunge l'ileo terminale a partire da circa 2 ore dopo l'assunzione di un latte fermentato contenente anche il ceppo *Bifidobacterium breve* Yakult (BbrY), e che la sua concentrazione aumenta nel tempo, rappresentando temporaneamente

la quasi totalità del microbiota ileale, con un recupero pari a circa l'80% delle cellule ingerite⁶. Inoltre, non è stata trovata una correlazione negativa tra il tasso di vitalità di LcS e la concentrazione di acidi biliari, suggerendo una minima influenza da parte di questi ultimi. Lo studio più recente in letteratura riguardante la sopravvivenza di LcS nel tratto gastrointestinale è quello di Cook et. al. (2023), che ha coinvolto 25 adulti Statunitensi senza patologie e con motilità intestinale regolare. Tale studio ha dimostrato che, una settimana dopo il consumo giornaliero di una bevanda a base di latte scremato fermentato con 8 miliardi di LcS, erano presenti 6,4 log₁₀ UFC (unità formanti colonia) di LcS per grammo di feci. Tuttavia, due settimane dopo l'interruzione dell'assunzione del latte fermentato, si è osservato un ritorno alla condizione iniziale⁷. Questi risultati ricalcano quanto già visto in studi precedenti in altre coorti di diversa nazionalità⁸⁻¹⁰, incluse coorti pediatriche^{11,12}.

LcS e funzioni gastrointestinali (stipsi, IBS, IBD, NEC, epatopatie, intolleranza al lattosio, *Helicobacter pylori*)

Gli effetti benefici di LcS sul tratto gastrointestinale sono ormai consolidati grazie alla numerosa letteratura scientifica a supporto. Alla base di tali effetti vi è la capacità di LcS di colonizzare l'intestino e interagire con la comunità microbica residente. Ad esempio, è noto che la somministrazione di LcS porta a un miglioramento dei sintomi della **stipsi** in diverse popolazioni, tra cui anziani¹³, donne post-parto¹⁴, pazienti sottoposti a gastrectomia¹⁵, pazienti con costipazione idiopatica¹⁶⁻²¹, pazienti con nefropatie allo stadio terminale²², pazienti affetti da morbo di Parkinson e pazienti depressi^{3,24} e soggetti sani²⁵⁻²⁷. In particolare, nello studio di Ou et al. (2019)¹⁷, gli autori, attraverso una analisi metabolomica, hanno identificato un metabolita non volatile potenzialmente responsabile della mitigazio-

Tabella 1.

Studi clinici sugli effetti di *Lacticaseibacillus paracasei* Shirota in condizioni patologiche e non. Sono stati presi in considerazione solo gli studi pubblicati a partire dal 2019 citati in questa revisione della letteratura. 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 di soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Bambini	Volontari sani	510 vs 493 (controllo)	LcS 10 ⁸ UFC/die, 12 settimane	↓ Incidenza di costipazione e infezioni respiratorie acute	-	57
Adulti	Volontari sani	7	LcS 10,9 ± 0,1 log ₁₀ UFC e/o BbrY 10,8 ± 0,0 log ₁₀ UFC, assunzione singola	-	10 ⁹ UFC LcS raggiungono l'ileo terminale approssimativamente 2 ore dopo l'assunzione dove rappresentano temporaneamente più del 90% del microbiota ileale; nessuna correlazione negativa tra la concentrazione di acidi biliari e il tasso di vitalità di LcS ↓ <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> nel microbiota fecale	6
	Volontari sani	24	LcS 10 ⁸ UFC/die, 14 gg	-	LcS sopravvive al passaggio attraverso il tratto gastrointestinale, raggiungendo dopo 7 gg di assunzione 6,4 log ₁₀ UFC/g di feci (endpoint primario)	7
	Volontari sani	6 vs 6 (controllo)	LcS 10 ¹¹ UFC/die, 6 settimane	↑ Molecole espresse sulla superficie delle cellule fagocitarie periferiche (i.e., HLAABC, MICA, CD40 e GPR43)	-	99
	Volontari sani	10	LcS 1,2 x 10 ¹⁰ UFC/3 volte/die il giorno 1, poi 1 volta/die, 29 gg	-	Placca dentale: ↑ <i>Veillonella</i> , <i>Kingella</i> ↓ <i>Leptotrichia</i>	111



Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero di soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Adulti	Volontari sani (maratoneti)	20 vs 22 (placebo)	LcS 4 x 10 ¹⁰ UFC/die, 30 gg pre-maratona	↓ Citochine pro-infiammatorie, infiltrazione di neutrofili nella mucosa nasale ↑ Citochine antinfiammatorie, SIgA, peptidi antimicrobici	-	117
	Volontari sani (calcianti)	10 vs 9 (placebo)	LcS 3 x 10 ¹⁰ UFC/die, 8 settimane	Modulazione delle onde cerebrali theta e delta	-	116
	Volontari sani (acqua)	17 vs 18	LcS 4 x 10 ¹⁰ UFC/2 volte die + BbrY 1,2 x 10 ¹⁰ UFC/die + <i>L. lactis</i> 1 x 10 ¹⁰ UFC/die + <i>S. thermophilus</i> 1 x 10 ¹⁰ UFC/die, 28 gg	↑ Resilienza allo stress	-	121
	Volontari sani (giocatori di badminton)	15 vs 15 (placebo)	LcS 3 x 10 ¹⁰ UFC/die, 6 settimane	↓ Livelli di ansia e stress ↑ Capacità aerobica	-	115
	IBS (criteri di Roma III)	62	LcS 10 ¹⁰ UFC/die, 4 settimane	↑ Frequenza di defecazione ↓ Sintomi legati alla costipazione	↑ Livelli di SCFA fecali ↑ <i>Pseudobutyrvibrio</i> , Roseburia nei soggetti con costipazione ↓ <i>Pseudobutyrvibrio</i> nei soggetti a rischio diarroico	18
	Stipsi	16 vs 22 (controllo)	LcS 10 ⁸ UFC/die, 4 settimane	↑ Frequenza di defecazione ↓ Sintomi legati alla costipazione Miglioramento consistenza delle feci	-	17
	IBS-C (metanalisi)	1469	LcS 6,5 x 10 ⁹ UFC/die o 3 x 10 ¹⁰ UFC/die, 4 settimane	↑ Frequenza di defecazione, movimenti intestinali Miglioramento consistenza delle feci	-	29
	Epatopatia alcolica	58 (dose bassa) vs 54 (dose alta) vs 46 (placebo) vs 20 (controllo)	LcS 100 x 10 ⁹ /100 mL (dose bassa), LcS 200 x 108/200 mL (dose alta), 60 gg	↑ Metabolismo lipidico	↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	41

Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero di soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Adulti	Cirrosi	46 vs 46 (controllo)	LcS 6,5 x 10 ⁹ UFC/3 volte die, 6 mesi	↑ Citochine antinfiammatorie	-	42
	AAD/CDAD in pazienti ospedalizzati con lesioni spinali	181 vs 178 (placebo)	LcS 6,5 x 10 ⁹ UFC/ die, 2 settimane	↓ Incidenza di AAD nei pazienti che assumono inibitori di pompa protonica	-	48
	AAD/CDAD in pazienti ospedalizzati con lesioni spinali e che assumono regolarmente inibitori di pompa protonica	50 vs 45 (placebo)	LcS > 6,5 x 10 ⁹ UFC/ die, durata ciclo di antibiotici e 7 gg successivi	↓ Incidenza di AAD a 30 gg dalla fine del ciclo di antibiotici (endpoint primario) ↓ Rischio di AAD a 30 gg dalla fine del ciclo di antibiotici (analisi di regressione logistica multivariata)	-	47
	Obesità e diabete tipo 2	44 vs 42 (controllo)	LcS > 3 x 10 ⁸ UFC/ die + BbrY > 3 x 10 ⁶ UFC/die + GOS 7,5 g/ die, 24 settimane	Nessun cambiamento significativo nell'IL-6 (endpoint primario)	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , acetato, butirato	67
	Depressione	38 vs 31 (placebo)	LcS 10 ¹⁰ UFC/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>	23
	Disturbo depressivo maggiore o bipolare	18	LcS 8 x 10 ¹⁰ UFC/die, 12 settimane	↓ Sintomi depressivi	La riduzione dei sintomi è associata a maggiori livelli di Actinobacteria	75
Anziani	Morbo di Parkinson	65 vs 63 (placebo)	LcS 1 x 10 ¹⁰ UFC/die, 12 settimane	↓ Sintomi legati alla costipazione e sintomi non motori del morbo di Parkinson (ad es., depressione e ansia) ↑ Qualità della vita misurata come PDQ-39 e PACQoL	Nessun cambiamento significativo nella composizione del microbiota intestinale ↑ <i>Lactocaseibacillus</i> ↓ Concentrazione fecale di L-tirosina	76
	Volontari sani (residenti in case di riposo)	44 vs 44 (placebo)	LcS > 1,5 x 10 ¹⁰ UFC/ die, 6 mesi	↓ Numero di gg e durata della febbre	-	60



Popolazione	Stato di salute/ patologia/ disordine	Numero di soggetti	Intervento	Outcome clinico	Outcome microbiologico	Bibliografia
Anziani	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	107
	Volontari sani (metanalisi)	364	LcS da 1 x 10 ⁹ UFC/die a 4 x 10 ¹⁰ UFC/die, da 3 a 12 settimane	↑ Funzione delle cellule NK	-	88
	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	-	108

AAD: diarrea associata alla terapia antibiotica; BbrY: ceppo *Bifidobacterium breve* Yakult; CD40: cluster di differenziazione 40; CDAD: diarrea associate all'infezione da *Clostridioides difficile*; CRC: cancro del colon-retto; GOS: galatto-oligosaccaridi; GPR43: recettore accoppiato a proteina G 43; HLAABC: antigene leucocitario umano ABC; IBS: sindrome del colon irritabile; IBS-C: sindrome del colon irritabile con costipazione; IL: interleuchina; *L. lactis*: *Lactococcus lactis*; LcS: *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota; MICA: sequenza relativa al complesso polipeptidico MHC di classe I; NK: *natural killer*; PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire-39*; PACQoL: *Patient Assessment of Constipation Quality of Life*; StgA: immunoglobulina A secretoria; SCFA: acidi grassi a corta catena; *S. thermophilus*: *Streptococcus thermophilus*; UFC: unità formanti colonia; gg: giorni.

ne dei sintomi della stitichezza a seguito della assunzione di LcS, ovvero l'acido piperico. Inoltre, la somministrazione congiunta di LcS e *B. breve* Yakult (BbrY) è stata dimostrata portare a un miglioramento a lungo termine dei sintomi associati all'**intolleranza al lattosio**²⁸. LcS può apportare un beneficio anche in pazienti affetti da **sindrome del colon irritabile** (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS)⁹⁻³¹ e **malattie infiammatorie croniche intestinali** (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD)^{32,33}. In particolare, in modelli murini, la somministrazione di LcS migliorava i sintomi della colite e l'integrità dell'epitelio intestinale³⁴. Inoltre, LcS influenzava la composizione del microbiota intestinale, aumentando l'abbondanza relativa di specie batteriche benefiche e riducendo quella di potenziali patogeni. Il trattamento con LcS influenzava anche il pool di acidi biliari primari e secondari, sopprimeva l'espressione di mediatori pro-infiammatori quali interferone gamma (IFN- γ) e ossido ni-

trico (NO), e aumentava l'espressione di interleuchina 10 (IL-10). Dopo un trattamento a lungo termine (>3 mesi) con LcS, è stato osservato anche un miglioramento delle lesioni dell'intestino tenue nei soggetti che assumevano cronicamente aspirina³⁵.

Gli effetti benefici di LcS sono stati osservati anche in bambini affetti da **infezioni** dell'intestino tenue, ad esempio enterocolite necrotizzante^{36,37}, e in pazienti adulti con infezioni gastrointestinali, come quella da *Helicobacter pylori*^{38,39}.

L'attività di LcS è stata valutata anche nel contesto di **epatopatie** in studi preclinici e clinici. Ad esempio, nello studio preclinico di Yan et al. (2022)⁴⁰, LcS portava a una riduzione dei marcatori biochimici epatici e delle citochine infiammatorie, di conseguenza a una riduzione del danno a livello epatico e intestinale. Inoltre, LcS "correggeva" la disbiosi del microbiota intestinale. Negli studi clinici, la supplementazione con LcS portava a un miglioramento

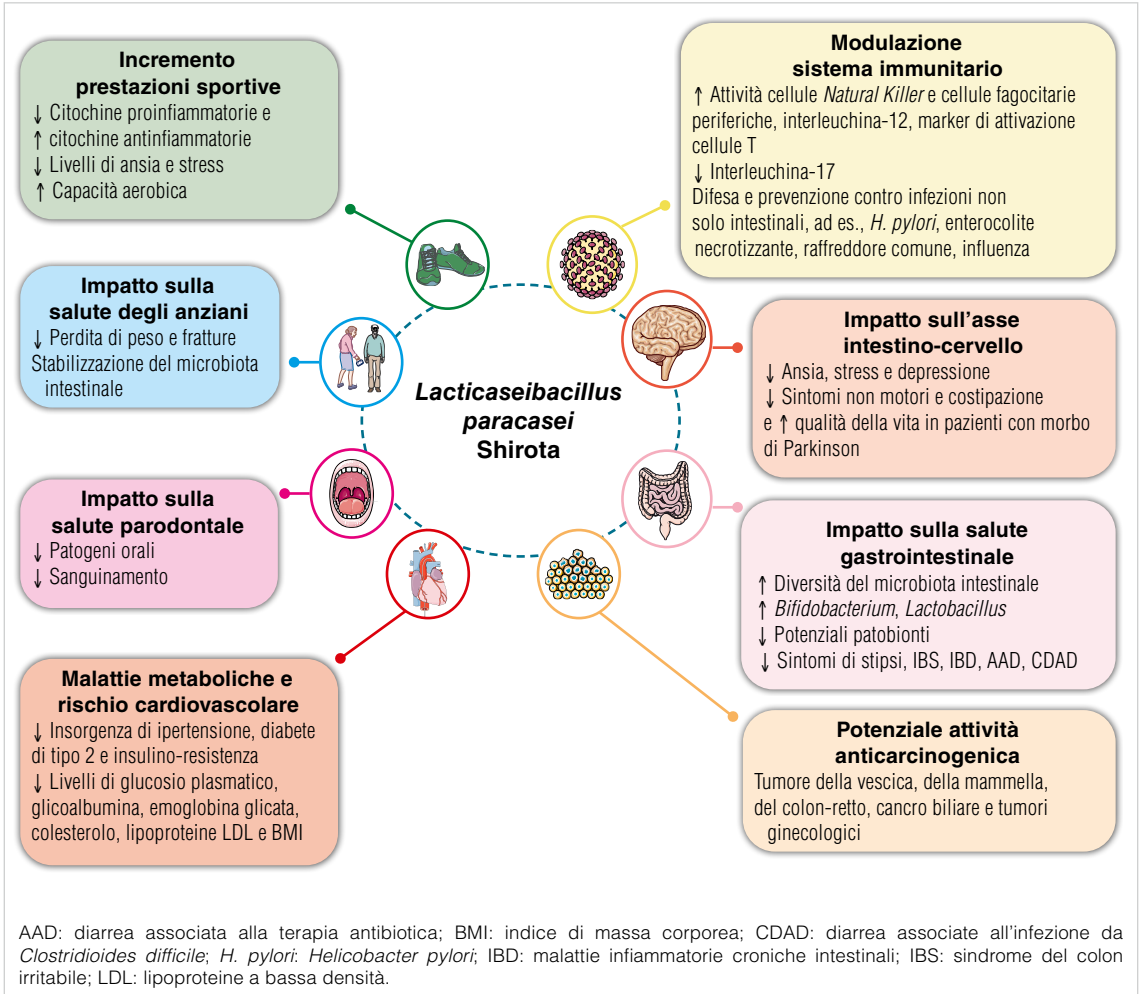


Figura 2.

Principali effetti benefici di *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota (LcS) sulla salute umana.

del metabolismo lipidico e glucidico, al ripristino della capacità fagocitaria dei neutrofili in pazienti con cirrosi alcolica, e a una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (quali le interleuchine IL-17a e IL-1b)⁴¹⁻⁴³. Questi effetti potrebbero contribuire a limitare il danno epatico causato dall'infiammazione cronica e a prevenire la progressione delle malattie epatiche verso stadi più gravi come la fibrosi e la cirrosi.

LcS e diarrea infettiva, diarrea associata alla terapia antibiotica (AAD) e diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD)

Un trial clinico ha dimostrato l'efficacia della somministrazione di LcS nel ridurre il rischio di sviluppare la **diarrea associata alla terapia antibiotica** (AAD), comune complicanza del trattamento antibiotico⁴⁴. In particolare, LcS

contrastava alcuni cambiamenti disbiotici tipicamente associati all'assunzione di antibiotici, quali la riduzione della diversità del microbiota intestinale e la diminuzione dell'abbondanza di *Bifidobacterium* spp. Inoltre, il trattamento con LcS una volta al giorno per la durata del trattamento antibiotico e per i 3 giorni successivi riduceva l'incidenza di AAD e della **diarrea associata all'infezione da *Clostridioides difficile*** (CDAD) in anziani ospedalizzati, che presentano un maggiore rischio di sviluppare complicanze secondarie, ad esempio disidratazione⁴⁵. Tuttavia, più recentemente, in un trial clinico randomizzato in doppio cieco, non sono state osservate variazioni significative nell'incidenza di AAD e CDAD a seguito della somministrazione di LcS in pazienti geriatrici⁴⁶. Come sottolineato dagli autori stessi, questo potrebbe essere attribuibile alla bassa prevalenza di AAD nella coorte e al numero ristretto di pazienti reclutati.

Effetti benefici sono stati osservati anche in pazienti con lesioni spinali, particolarmente suscettibili a diarrea per via della lunga ospedalizzazione e dei numerosi trattamenti farmacologici a cui sono sottoposti⁴⁷⁻⁵⁰. Inoltre, il trattamento simbiotico consistente in LcS in combinazione con il ceppo probiotico BbrY e galatto-oligosaccaridi, prima e dopo chirurgia epatica per la resezione di metastasi tumorali (con o senza cirrosi epatica), si è dimostrato efficace nel preservare l'integrità della barriera intestinale e nel ridurre il tasso di complicanze infettive⁵¹.

L'impiego di LcS si è rivelato benefico nel trattamento di **gastroenteriti infettive** anche di origine virale. Ad esempio, lo studio di Nagata et al. (2011)⁵² ha evidenziato che l'assunzione costante di LcS contribuiva significativamente all'attenuazione della febbre associata alla gastroenterite da norovirus, seppur non prevenendo l'insorgenza della stessa. Alla base dell'azione di LcS, vi era la sua capacità di modulare favorevolmente la composizione del microbiota intestinale, portando a una riduzione degli enterobatteri e a un aumento di

Bifidobacterium e *Lactobacillus*, come osservato in altri studi⁴⁴. Inoltre, la somministrazione di LcS per un periodo di 12 settimane a una larga popolazione di bambini in India (3.758) ha dimostrato di prevenire l'insorgenza di diarrea acuta, una condizione frequente in questo contesto geografico⁵³.

LcS e altre infezioni

Numerosi studi hanno dimostrato che LcS può essere utile nella prevenzione e nel trattamento di **infezioni extra-intestinali**, comprese quelle di natura respiratoria, in soggetti sani e malati⁵⁴⁻⁵⁶, inclusi bambini⁵⁷, atleti^{58,59} e anziani ricoverati in case di cura^{39,60,61}. Ad esempio, in uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, la somministrazione giornaliera di LcS correlava con una minor durata dell'infezione in anziani con infezioni acute del tratto respiratorio superiore⁶¹. Inoltre, l'assunzione giornaliera di latte fermentato con LcS è stata dimostrata ridurre il rischio di infezioni respiratorie in lavoratori sani di mezza età⁵⁵.

In pazienti con sepsi sottoposti a ventilazione artificiale, è stato osservato un calo nell'incidenza di enteriti e infezioni polmonari a seguito dell'assunzione di LcS, BbrY e galatto-oligosaccaridi⁵⁴. In aggiunta, il trattamento simbiotico portava a una modulazione della composizione e funzionalità del microbiota intestinale, con aumento di bifidobatteri, lattobacilli e acidi grassi a corta catena.

Analogamente, la somministrazione peri-operatoria del prodotto simbiotico riduceva l'insorgenza di complicanze post-operatorie, quali infezioni sistemiche, in pazienti sottoposti a trapianto di fegato⁶² e pazienti oncologici sottoposti a chirurgia epatica^{63,64}.

Nello studio di Motoori et al. (2017)⁶⁵, l'assunzione del simbiotico in pazienti con carcinoma esofageo sottoposti a chemioterapia neoadiuvante portava a un aumento nel microbiota intestinale di batteri benefici per l'ospite e a una diminuzione di potenziali patogeni. Inoltre, il gruppo che aveva ricevuto il simbiotico

mostrava livelli più alti di acido acetico e propionico, e minori incidenze di complicanze, ad esempio linfopenia grave, diarrea e neutropenia febbrile rispetto al gruppo di controllo.

Thomson et al. nel 2012⁵⁶ hanno presentato il caso clinico di un paziente con gravi ustioni e infezione da *Pseudomonas aeruginosa* con resistenza multi-farmaco, che coinvolgeva anche il tratto gastrointestinale come serbatoio di reinfezione delle ferite. Dopo somministrazione di LcS, *P. aeruginosa* tornava a essere sensibile ai farmaci. Studi in modelli murini hanno, inoltre, suggerito un effetto di LcS nel contrastare le infezioni da *H. pylori*⁶⁶.

LcS, malattie metaboliche e rischio cardiovascolare

Il ruolo di LcS è stato valutato anche nel contesto di **malattie metaboliche e rischio cardiovascolare**⁶⁷. In particolare, l'assunzione di LcS è stata dimostrata risultare in una diminuzione dei livelli di glucosio plasmatico, glicalbumina ed emoglobina glicata in soggetti obesi prediabetici⁶⁸. Inoltre, l'assunzione frequente di latte fermentato contenente LcS (registrata in un periodo di 5 anni) riduceva la probabilità di sviluppare ipertensione in persone anziane⁶⁹. I dati sono stati confermati in modello murino, dove LcS aiutava il trattamento dell'ipertensione e mostrava effetti benefici sul metabolismo del glucosio e dei lipidi, con riduzione del colesterolo totale e del glucosio plasmatico a digiuno⁷⁰.

LcS e asse intestino-cervello

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse nell'uso di LcS per il trattamento dello stress fisico e psicologico, quale quello associato alla sindrome da affaticamento cronico, agli impegni accademici o ai disturbi del sonno. LcS migliora, infatti, i sintomi d'ansia e quelli gastrointestinali, presumibilmente attraverso una serie di interazioni complesse lungo l'**asse**

intestino-cervello, il quale è oggetto di crescente consapevolezza e studio scientifico. Ad esempio, è stato riportato che un intervento con LcS in studenti di medicina prima di un esame accademico contrastava l'insorgenza di sintomi fisici e l'aumento del cortisolo salivare⁷¹⁻⁷³, probabilmente attraverso la segnalazione vagale e una ridotta reattività allo stress nel nucleo paraventricolare⁷³.

LcS è risultato efficace anche nel mantenere la qualità del sonno in condizioni di stress accademico, contrastando la diminuzione del sonno profondo e accorciando la latenza del sonno⁷⁴. Tali effetti sono stati associati alla capacità di LcS di preservare la diversità del microbiota intestinale.

Da studi clinici, è emerso che LcS migliora anche i sintomi psichici in pazienti affetti da depressione, specialmente in presenza di elevate abbondanze di bifidobatteri^{73,75}. Inoltre, il consumo giornaliero di LcS per 9 settimane alleviava la stitichezza e migliorava i sintomi depressivi in pazienti affetti da morbo di Parkinson, correggendo la disbiosi associata²⁴. Uno studio più recente ha confermato gli effetti favorevoli dell'assunzione giornaliera di LcS sui sintomi non motori e su specifici sintomi gastrointestinali (come la stitichezza) in pazienti affetti da morbo di Parkinson, seppur in assenza di cambiamenti significativi nel microbiota intestinale⁷⁶.

LcS e cancro

LcS è risultato avere un potenziale ruolo anche nel contesto tumorale. Recenti lavori hanno infatti dimostrato che LcS riduce il rischio di sviluppare **cancro alla vescica**⁷⁷ e il rischio di sue recidive dopo resezione transuretrale^{78,79}. Tra i meccanismi coinvolti vi è verosimilmente la modulazione del microbiota intestinale con ridotta produzione di metaboliti cancerogeni e l'immunomodulazione. In particolare, LcS potrebbe potenziare il sistema immunitario dell'ospite attraverso la stimolazione dei macrofagi a produrre IL-12, che a sua volta stimolerebbe

le cellule T helper a differenziarsi, produrre IFN- γ e promuovere l'immunità cellulare contro le cellule tumorali⁸⁰.

L'assunzione di LcS è stata dimostrata ridurre lo sviluppo anche di **tumori del colon-retto**, in particolare quelli con moderata e grave atipia. Tra i meccanismi sottostanti vi sono, ancora una volta, l'alterazione del microbiota intestinale e l'immunomodulazione, ma anche l'inattivazione di composti cancerogeni, l'inibizione delle vie di segnalazione delle tirosin-chinasi ed effetti antiproliferativi attraverso la regolazione dell'apoptosi e della differenziazione cellulare⁸¹. Inoltre, uno studio di popolazione condotto su donne giapponesi ha mostrato un'associazione inversa tra il consumo di bevande contenenti LcS a partire dall'adolescenza e l'insorgenza di **cancro al seno**⁸².

Uno studio pilota ha dimostrato che l'assunzione di un prodotto simbiotico composto da LcS, BbrY e galatto-oligosaccaridi prima e dopo l'intervento chirurgico in pazienti affetti da **cancro biliare** sottoposti a resezione epatobiliare riduceva le complicanze infettive in modo più efficace rispetto al solo trattamento post-operatorio, verosimilmente mediante potenziamento della funzione immunitaria^{63,64}.

Alcuni lavori hanno dimostrato i benefici di LcS anche nei **tumori ginecologici**, specialmente nel promuovere la clearance di anomalie citologiche correlate al Papilloma virus⁸³.

Uno studio condotto su modello animale ha riportato l'efficacia di LcS anche nel trattamento del **tumore al polmone**. In particolare, LcS inibiva la crescita delle cellule tumorali nella cavità toracica e prolungava il tempo di sopravvivenza, verosimilmente attraverso la modulazione del sistema immunitario dell'ospite, in particolare delle risposte immunitarie cellulari⁸⁴.

Il ruolo di LcS è stato valutato anche nel contesto della **mutagenesi**. Sperimentalmente, è stato dimostrato che LcS riduce il danno al DNA causato da cancerogeni chimici e previene la carcinogenesi^{85,86}. Inoltre, l'assunzione di LcS per 3 settimane diminuiva la muta-

genicità urinaria derivante dall'ingestione di carne macinata di manzo frita in soggetti sani non fumatori⁸⁷.

LcS e sistema immunitario

LcS può essere considerato un probiotico ad alto potenziale immunostimolatorio. Gli studi disponibili, infatti, dimostrano 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 fumate⁸⁸⁻⁹⁶.

Le cellule NK svolgono un ruolo fondamentale nel sistema immunitario, poiché sono in grado di rilevare e distruggere cellule infette o tumorali senza la necessità di una pre-attivazione, contribuendo così alla difesa dell'organismo. Inoltre, le cellule NK sono coinvolte nella secrezione di citochine, quali IFN- γ , IL-1 e fattore di necrosi tumorale- α (*Tumor necrosis factor- α* , TNF- α)^{97,98}.

In uno studio su adulti sani, l'assunzione giornaliera di LcS per 14 settimane (con interruzione tra la settimana 4 e la settimana 10) portava anche a una maggiore espressione dei marker di attivazione delle cellule T⁸⁹.

Un recente trial clinico ha dimostrato che l'assunzione giornaliera di una bevanda a base di LcS per 6 settimane aveva un effetto modulatore su diverse cellule del sistema immunitario, quali cellule dendritiche plasmacitoidi, cellule dendritiche convenzionali e monociti, e influenzava l'immunità innata e adattativa dell'ospite attraverso l'aumentata espressione del recettore CD40⁹⁹, validando quanto già osservato precedentemente in vitro¹⁰⁰. Inoltre, è stato dimostrato che LcS promuove l'instaurarsi di un profilo antinfiammatorio agendo sul pattern di citochine prodotte dalle cellule immunitarie. In particolare, LcS è in grado di indurre la produzione ad alti livelli di IL-12, la quale svolge un ruolo centrale nell'attivazione della risposta immunitaria innata^{95,101}. Attra-

verso la produzione di IL-12, LcS induce la differenziazione a cellule T helper¹⁸⁰. I ceppi probiotici che stimolano la produzione di IL-12 sono generalmente considerati promettenti per il potenziamento del sistema immunitario contro le infezioni e per la riduzione del rischio di sviluppo di neoplasie¹⁰².

Queste considerazioni sono supportate da un numero crescente di studi in vivo che indicano che LcS conferisce benefici significativi nella prevenzione delle infezioni, riducendo la suscettibilità a patogeni che penetrano attraverso le mucose, ad esempio il virus del raffreddore comune⁵⁸, il virus dell'influenza¹⁰³ e il virus dell'immunodeficienza umana^{104,105}. In aggiunta, LcS inibisce la produzione di IL-17 da parte delle cellule T helper 17, che svolgono un ruolo fondamentale nell'instaurarsi di patologie infiammatorie, tra cui le malattie autoimmuni e le IBD¹⁰⁶. LcS agisce direttamente sia a livello luminale che nelle placche di Peyer nella lamina propria al di sotto della mucosa epiteliale, dove i probiotici vengono generalmente introdotti tramite le cellule M, ma anche indirettamente, mediante modulazione del microbiota intestinale^{92,102}.

LcS in altri ambiti

Numerose applicazioni di LcS sono state valutate nella **popolazione anziana**, in relazione alla perdita di peso, alla composizione del microbiota intestinale e alla salute della cavità orale e delle ossa. Ad esempio, uno studio recente condotto in Giappone ha dimostrato che l'assunzione abituale di LcS promuoveva l'eubiosi del microbiota intestinale dell'anziano, favorendo un invecchiamento in salute¹⁰⁷. Inoltre, il trattamento a lungo termine (approssimativamente 20 anni) con LcS contrastava la perdita di peso negli anziani e riduceva il rischio di malattie associate¹⁰⁸.

LcS è stato anche dimostrato accelerare il processo di guarigione in anziani con frattura distale del radio, migliorando la formazione ossea, aumentando la densità minerale

ossea e prevenendo la perdita ossea¹⁰⁹. L'effetto di LcS è stato valutato anche nel trattamento dell'osteoartrite del ginocchio, dove ha contribuito a ridurre i livelli sierici di proteina C-reattiva ad alta sensibilità¹¹⁰. Grazie alle proprietà antinfiammatorie, LcS è stato dimostrato esercitare un ruolo attivo anche a livello orale, riducendo episodi di sanguinamento gengivale, inibendo direttamente o indirettamente la crescita di noti patogeni come *Streptococcus mutans* e specie di *Candida*, e migliorando così la **salute parodontale** negli adulti e negli anziani¹¹¹⁻¹¹⁴.

Con specifico riferimento agli **atleti**, il consumo di LcS è stato associato a una diminuzione dello stress da prestazione e alla modulazione del sistema immunitario¹¹⁵. In particolare, l'assunzione giornaliera di LcS potrebbe modulare le onde cerebrali theta (rilassamento) e delta (attenzione), migliorare le prestazioni fisiche e il benessere psicologico¹¹⁶.

Uno studio recente in maratoneti ha evidenziato livelli antinfiammatori più elevati e una ridotta infiltrazione neutrofila nella mucosa nasale nel gruppo trattato con LcS rispetto ad altri atleti e al gruppo placebo¹¹⁷. Uno studio pilota in giocatori di calcio ha dimostrato che LcS potrebbe essere utile nel controllare l'ammoniaca generata dall'esercizio fisico, verosimilmente mediante produzione di fenilacetato¹¹⁸.

Il ruolo di LcS è stato valutato anche nei pazienti con **malattia renale** allo stadio terminale sottoposti a emodialisi, che spesso presentano un funzionamento intestinale difettoso con defecazione anomala ed elevati livelli sierici di p-cresolo, tossina uremica prodotta da batteri intestinali²². In particolare, il trattamento con LcS potrebbe ridurre l'effetto tossico del p-cresolo¹¹⁹.

Infine, uno studio ha riportato effetti benefici di LcS sulla **salute della pelle**¹²⁰, verosimilmente mediati da un aumento dei livelli di assorbimento degli isoflavoni.

Considerazioni conclusive

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche disponibili, in parte riassunte e discusse in questa revisione della letteratura, si può concludere che *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota è un ceppo ben caratterizzato, in grado di sopravvivere al passaggio lungo il tratto gastrointestinale e soprattutto di esercitare una serie di effetti benefici sulla fisiologia umana, che si estendono ben oltre l'intestino. Tali effetti sono per lo più mediati dalla capacità di modulare favorevolmente il microbiota intestinale e le risposte immunitarie dell'ospite. Studi come buona parte di quelli riportati in questa revisione, che non si limitano a osservare gli effetti dei batteri probiotici ma mirano anche a caratterizzare i meccanismi molecolari sottostanti, sono fondamentali per il professionista così come per il consumatore, perché le loro scelte sul prodotto da consigliare/assumere siano realmente consapevoli e guidate dall'evidenza scientifica.

Bibliografia

- 1 Ministero della Salute. Linee Guida su Probiotici e Prebiotici – revisione marzo 2018.
- 2 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, 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. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- 3 Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med* 2019;25:716-29. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>.
- 4 De Angelis M, Gobbetti M. *Lactobacillus* SPP.: General Characteristics. In: Reference Module in Food Science. Amsterdam, Netherlands: Elsevier 2016.
- 5 Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70:2782-858. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>.
- 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. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1766942>.
- 7 Cook CM, Makino H, Kato K, et al. The probiotic *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota (LcS) in a fermented milk beverage survives the gastrointestinal tract of generally healthy U.S. Adults. *Int J Food Sci Nutr* 2023;74:645-53. <https://doi.org/10.1080/09637486.2023.2246693>.
- 8 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. <https://doi.org/10.6133/apjcn.112015.09>.
- 9 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03154.x>.
- 10 Yuki N, Watanabe K, Mike A, Tagami Y, 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. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(99\)00029-x](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(99)00029-x).
- 11 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. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12249>.
- 12 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. <https://doi.org/10.1159/000441066>.
- 13 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. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0113>.
- 14 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. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0076>.
- 15 Aoki T, Asahara T, Matsumoto K, et al. Effects of the continuous intake of a milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on abdominal symptoms, fecal microbiota, and metabolites in gastroenterized subjects. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:552-63. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.848469>.
- 16 Chen M, Ye X, Shen D, et al. Modulatory Effects of Gut Microbiota on Constipation: The Commercial Beverage Yakult Shapes Stool Consistency. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:475-77. <https://doi.org/10.5056/jnm19048>.
- 17 Ou Y, Chen S, Ren F, et al. *Lactobacillus casei* Strain Shirota Alleviates Constipation in Adults by Increasing the Pipecolinic Acid Level in the Gut. *Front Microbiol* 2019;10:324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00324>.
- 18 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. <https://doi.org/10.5056/jnm17085>.
- 19 Tilley L, Keppens K, Kushiro 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.
- 20 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. <https://doi.org/10.1007/s00053-011-0177-0>.
- 21 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. <https://doi.org/10.1155/2003/654907>.
- 22 Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1094-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq624>.
- 23 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. <https://doi.org/10.3390/nu13072238>.
- 24 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.
- 25 Tilley L, Keppens K, Kushiro 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;9:23-9.
- 26 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. <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.542408>.
- 27 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. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2010.05.016>.

- 28 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. <https://doi.org/10.1177/0884533612440289>.
- 29 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.04.063>.
- 30 Thijssen AY, Clemens CH, Vankeerkhoven V, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:8-14. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000484>.
- 31 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5020>.
- 32 Mitsuyama K, Matsumoto S, Yamasaki H, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus casei* in ulcerative colitis: a pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43(Suppl 1):78-81. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13661>.
- 33 Fujimori S, Tatsuguchi A, Guds K, et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1199-204. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x>.
- 34 Wong WY, Chan BD, Sham TT, et al. *Lactobacillus casei* Strain Shirota Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Increasing Taurine-Conjugated Bile Acids and Inhibiting NF- κ B Signaling via Stabilization of I κ B α . *Front Nutr* 2022;9:816836. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.816836>.
- 35 Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011;46:894-905. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0410-1>.
- 36 Candy DC, Densham L, Lamont LS, et al. Effect of administration of *Lactobacillus casei* Shirota on sodium balance in an infant with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:506-8. <https://doi.org/10.1097/00005176-200104000-00027>.
- 37 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. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29799>.
- 38 Cats A, Kuipers EJ, Boschaert 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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01452.x>.
- 39 Nagata S, Asahara T, Wang C, et al. The effectiveness of *Lactobacillus* beverages 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. <https://doi.org/10.1159/000442305>.
- 40 Yan R, Wang K, Wang Q, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota prevents acute liver injury by reshaping the gut microbiota to alleviate excessive inflammation and metabolic disorders. *Microb Biotechnol* 2022;15:247-61. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13750>.
- 41 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. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00852-8>.
- 42 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. <https://doi.org/10.3390/nu12061651>.
- 43 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.015>.
- 44 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* 2012;24:315-30. <https://doi.org/10.1080/09540105.2012.689816>.
- 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. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1223945>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/ajag.12116>.
- 47 Wong S, Hirani SP, Forbes A, et al. *Lactobacillus casei* Shirota probiotic drinks reduce antibiotic associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries who regularly consume proton pump inhibitors: a subgroup analysis of the ECLISP multicentre RCT. *Spinal Cord* 2024 Mar 22. <https://doi.org/10.1038/s41393-024-00983-w>.
- 48 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. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101098>.
- 49 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 multicentre study. *Int J Probiotics Prebiotics* 2015;10:85-90.
- 50 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114513002973>.
- 51 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:317-28. <https://doi.org/10.1177/0148607110379813>.
- 52 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. <https://doi.org/10.1017/S000711451100064X>.
- 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. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001780>.
- 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. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2167-x>.
- 55 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. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1056-1>.
- 56 Thomson CH, Hassan I, Dunn K. Yakult: a role in combating multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*? *J Wound Care* 2012;21:566, 568-9. <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.11.566>.
- 57 Mai TT, Thi Thu P, et al. Efficacy of probiotics on digestive disorders and acute respiratory infections: a controlled clinical trial in young Vietnamese children. *Eur J Clin Nutr* 2021;75:513-20. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00754-9>.
- 58 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3415-x>.
- 59 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. <https://doi.org/10.1123/ijsem.21.1.55>.
- 60 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. <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-024>.
- 61 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.04.005>.
- 62 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.02.013>.
- 63 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. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000219039.20924.88>.
- 64 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. <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0536-1>.
- 65 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. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.008>.
- 66 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. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.1.518-526.2004>.
- 67 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. <https://doi.org/10.3390/nu13020558>.
- 68 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. <https://doi.org/10.12938/bmfh.17-012>.
- 69 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;8:23-29. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0135>.
- 70 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. <https://doi.org/10.3164/jcfn.18.181>.
- 71 Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes* 2016;7:153-6. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0100>.
- 72 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. <https://doi.org/10.1128/AEM.04134-15>.
- 73 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. <https://doi.org/10.1111/nmo.12804>.
- 74 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. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0150>.
- 75 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. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051026>.
- 76 Yang X, He X, Xu S, et al. Effect of *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota supplementation on clinical responses and gut microbiome in Parkinson's disease. *Food Funct* 2023;14:6828-39. <https://doi.org/10.1039/d3fo00728f>.
- 77 Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T, et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int* 2002;68:273-80. <https://doi.org/10.1159/000058450>.
- 78 Aso Y, Akaza H, Kotake T, et al. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 1995;27:104-9. <https://doi.org/10.1159/000475138>.
- 79 Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. *BLP Study Group. Urol Int* 1992;49:125-9. <https://doi.org/10.1159/000282409>.
- 80 Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, et al. *Lactobacilli* activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2880-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500098102>.
- 81 Uccello M, Malaguamera G, Basile F, et al. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg* 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S35. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S35>.
- 82 Toi M, Hirota S, Tomotaki A, et al. Probiotic beverage with soy isoflavone consumption for breast cancer prevention: a case-control study. *Curr Nutr Food Sci* 2013;9:194-200. <https://doi.org/10.2174/15734013113099990001>.
- 83 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. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328355ed23>.
- 84 Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Int J Food Microbiol* 1998;41:133-40. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(98\)00046-4](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00046-4).
- 85 Visek WJ, ed. Proceedings of the Conference on Nutrition and Cancer. *Cancer Res* 2019;52.
- 86 Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H, et al. Food-derived mutagens and carcinogens. *Cancer Res* 1992;52(7 Suppl):2092s-8s.
- 87 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. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(93\)90261-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(93)90261-7).
- 88 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. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0670-z>.
- 89 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. <https://doi.org/10.1111/sji.12495>.
- 90 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. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0487-1>.
- 91 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. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005630>.
- 92 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. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.2.15661>.
- 93 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(3 Suppl 2):791S-3S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.791S>. Erratum in: *J Nutr* 2018;148:160.
- 94 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03165.x>.
- 95 Shida K, Suzuki T, Kiyoshima-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. <https://doi.org/10.1128/CVI.00076-06>.
- 96 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. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.07.019>.
- 97 Guillerey C. NK Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020;1273:69-90. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0_4.
- 98 Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood* 2008;112:461-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-077438>.

- ⁹⁹ Naito T, Morikawa M, Yamamoto-Fujimura M, et al. Diverse impact of a probiotic strain, *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota, on peripheral mononuclear phagocytic cells in healthy Japanese office workers: a randomized, double-blind, controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2023;42:65-72. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2022-043>.
- ¹⁰⁰ You J, Dong H, Mann ER, et al. Probiotic modulation of dendritic cell function is influenced by ageing. *Immunobiology* 2014;219:138-48. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.08.012>.
- ¹⁰¹ Folligne B, Nutten S, Grangette C, et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 2007;13:236-43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i2.236>.
- ¹⁰² 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03204.x>.
- ¹⁰³ Hori T, Kiyoshima J, Shida K, et al. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:593-7. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.3.593-597.2001>.
- ¹⁰⁴ 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. <https://doi.org/10.3390/ijms18102185>.
- ¹⁰⁵ 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. <https://doi.org/10.3390/nu7105396>.
- ¹⁰⁶ Zambrano-Zaragoza JF, Romo-Martínez EJ, Durán-Avelar Mde J, et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases. *Int J Inflam* 2014;2014:651503. <https://doi.org/10.1155/2014/651503>.
- ¹⁰⁷ 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91917-6>. Erratum in: *Sci Rep* 2021;11:16224.
- ¹⁰⁸ 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. <https://doi.org/10.3390/nu12061599>.
- ¹⁰⁹ Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Benef Microbes* 2016;7:631-7. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0067>.
- ¹¹⁰ Lei M, Guo C, Wang D, et al. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes* 2017 13;8:697-703. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0207>.
- ¹¹¹ 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;47:3190-3202. <https://doi.org/10.1177/0300060519853655>.
- ¹¹² 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. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402012000500011>.
- ¹¹³ Slawik S, Staufienbier I, Schilke R, et al. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:857-63. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.45>.
- ¹¹⁴ Sutula J, Coultwhaite 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. <https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.21003>.
- ¹¹⁵ Salleh RM, Kuan G, Aziz MNA, et al. Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. *Nutrients* 2021;13:1783. <https://doi.org/10.3390/nu13061783>.
- ¹¹⁶ Adikari AMGCP, Appukutty M, Kuan G. Effects of daily probiotics supplementation on anxiety induced physiological parameters among competitive football players. *Nutrients* 2020;12:1920. <https://doi.org/10.3390/nu12071920>.
- ¹¹⁷ 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. <https://doi.org/10.3390/nu11071678>.
- ¹¹⁸ 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.
- ¹¹⁹ 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. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00052.2006>.
- ¹²⁰ Nagino T, Kaga C, Kano M, et al. Effects of fermented soymilk with *Lactobacillus casei* Shirota on skin condition and the gut microbiota: a randomised clinical pilot trial. *Benef Microbes* 2018;9:209-18. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0091>.
- ¹²¹ Kato Y, Shimomura Y, Takada Y, et al. Correlation between lactic acid bacteria beverage intake and stress resilience. *Kobe J Med Sci* 2021;67:E1-6.

Realizzato con il contributo non condizionato di



Yakult Italia Srl
Via Vincenzo Monti 51 - 20123 Milano
E-mail: 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

LinkedIn Yakult Italia