

## MIKROBIOMTHERAPIE

### Nicht-Interventionelle Studie zur Wirkung von komplexen Probiotika und L-Glutamin bei akuten und chronischen Darmbeschwerden

M. Janu, N. Wopfner, 4. April 2018

#### ABSTRACT

##### Mikrobiom des Darms

Das Mikrobiom des Darms (Darmflora) besteht aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen. Die Mikroorganismen haben entweder symbiotische (unterstützende), pathogene (krankmachende) oder kommensale (indifferente) Eigenschaften.

Die individuelle Zusammensetzung des Mikrobioms hat einen entscheidenden Einfluss auf die Funktion des Darms als zentrales Verdauungs- und Immunorgan des Menschen. Die richtige Zusammensetzung des Mikrobioms fördert die normale Verdauung, stärkt das Immunsystem, schützt die Darmschleimhaut und sorgt für ein ausgeglichenes Hormonsystem. Ist das Mikrobiom hingegen gestört, kann es nach aktueller Studienlage zu vielfältigen Erkrankungen kommen.

##### Mikrobiomtherapie und Studie

Primäres Ziel der Mikrobiomtherapie ist der Aufbau einer gesunden Darmflora, um die Darmfunktionen

wieder zu normalisieren und Entzündungsreaktionen auf natürlichem Wege einzudämmen und akute sowie chronische Darmerkrankungen zu behandeln.

Gegenstand dieser Nicht-Interventionellen Studie ist die Wirkung einer Mikrobiomtherapie mit komplexen Probiotika in Kombination mit der Aminosäure L-Glutamin über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 4 Wochen auf die Symptomatik akuter und chronischer Darmbeschwerden wie Obstipation, Diarrhoe, Dysbakterien, Darmmykosen, Reizdarmsyndrom, Colitis ulcerosa und Leaky-Gut-Syndrom.

An der Studie nahmen insgesamt 130 Patienten teil. Davon haben insgesamt 115 Patienten die Therapie eingehalten. Mehr als 78 Prozent der Patienten haben das Therapieziel erreicht. Zudem kam es bei einem Großteil der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität.

Die Ergebnisse dieser Intervention zeigen deutlich, dass eine Mikrobiomtherapie mit komplexen Probiotika in Kombination mit L-Glutamin eine wirksame und effiziente Maßnahme zur Prävention und Therapie bei Darm assoziierten Erkrankungen darstellt.

## MIKROBIOMTHERAPIE

### Mikrobiom

Mikroorganismen sind nicht nur an der Entstehung von Krankheiten beteiligt, sondern spielen auch für Physiologie des Menschen eine wichtige Rolle. Das menschliche Mikrobiom ist an verschiedenen Prozessen im Körper beteiligt, etwa dem Aufschließen von Nahrungsbestandteilen oder immunologischen Funktionen wie dem Schutz vor Infektionen.

Das am besten untersuchte Mikrobiom, ist das des Darms. Die Zusammensetzung der bakteriellen Flora variiert von Individuum zu Individuum, allerdings haben Wissenschaftler sogenannte Enterotypen identifiziert, bei denen jeweils eine bestimmte Bakteriengattung im Darmmikrobiom vorherrscht (1,2).

### Mikrobiom und Enteropathien

Bei Störungen des Darmmikrobioms kann es zu akuten bzw. chronischen Darmbeschwerden (Enteropathien) kommen wie Obstipation, Diarrhoe, Meteorismus, Dysbakterien, Darmmykose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Barrierestörungen.

Eine zentrale Rolle bei der Genese und beim Verlauf von Enteropathien spielt die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms das aus verschiedenen Bakteriengattungen (wie Bifidobakterien und Laktobazillen) besteht (3,4).

Eine zunehmende Zahl wissenschaftlicher Befunde bestätigt insoweit die positiven prophylaktischen bzw. therapeutischen Wirkungen einer gezielten oralen Substitution von **Probiotika** mit definierten Bakterienstämmen und von **L-Glutamin** als unentbehrlicher Aminosäure für die Aufrechterhaltung der Funktion der Darmschleimhaut (5-7).

## Probiotika

Probiotika sind spezielle Zubereitungen mit lebenden Darmbakterien zur oralen Einnahme. Zweck der Probiotika sind positive gesundheitliche Effekte durch die Besiedlung des Darmmikrobioms mit gesundheitsfördernden symbiotischen Darmbakterien sowie die Unterdrückung des Wachstums unerwünschter, krankmachender Bakterien (8).

Die am besten untersuchten Darmbakterienstämme sind Laktobazillen und Bifidobakterien. Die positiven gesundheitlichen Wirkungen von Laktobazillen und Bifidobakterien sind insbesondere bei folgenden Indikationen belegt:

- Durchfallerkrankungen (9,10)
- Magen-Darm-Erkrankungen (11-14)
- Verbesserung und Stabilisierung der Darmgesundheit (15)
- Infekte und Entzündungen des Urogenitaltrakts (16,17)
- Stimulierung des Immunsystems (18,19)
- Behandlung von Allergien (20).

## Präbiotika

Präbiotika sind unverdauliche Lebensmittelbestandteile, die eine selektive Nahrungsgrundlage für Darmbakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien darstellen. Sie tragen auf diese Weise gezielt zur Vermehrung der gesundheitsfördernden Laktobazillen und Bifidobakterien im Mikrobiom bei. Zu den bekanntesten Präbiotika zählen Inulin und Oligofruktose (FOS), die somit einen positiven Einfluss auf die Darmflora ausüben.

## L-Glutamin

L-Glutamin ist die zentrale Aminosäure für die Funktion der Darmschleimhaut (Mukosa). L-Glutamin dient den Enterozyten des Darmepithels nämlich als Hauptenergiequelle. Der Gastrointestinaltrakt hat daher im Körper den höchsten L-Glutaminbedarf.

Eine glutaminarme Ernährung führt stets zu einer Atrophie der Schleimhautzellen. Ein Glutaminmangel führt außerdem zu einer Erhöhung der Darmpermeabilität (Leaky-Gut-Syndrom) und kann somit das unerwünschte Einwandern pathogener Stoffe und Keime in die Blutbahn zur Folge haben.

Speziell beim Leaky-Gut-Syndrom konnte gezeigt werden, dass die Gabe von L-Glutamin zur Stabilisierung der Darmwandfunktion beiträgt und ein Überreten von Keimen aus dem Darm in die Bauchhöhle unterbinden kann (21,22).

Mit erhöhter Darmpermeabilität einhergehende Erkrankungen, bei denen eine Glutamin-Supplementation sinnvoll sein kann, sind Nahrungsmittelunverträglichkeiten und damit assoziierte Störungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Reizdarm. Die genannten Folgen einer glutaminarmen Ernährung können durch eine ausreichende L-Glutamin Supplementation wieder rückgängig gemacht werden.

In einer klinischen Studie an Colitis ulcerosa Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die tägliche Gabe mit Glutamin angereicherten Nahrungsmittels bereits nach vierwöchiger Verabreichung (unabhängig vom Krankheitsstadium) zu einer signifikanten Besserung der klinischen und endoskopischen Parameter führte.

Nach dem Absetzen des Nahrungsmittels kam es zu einer erneuten Verschlechterung der Erkrankung (23). Klinische Studien an Morbus Crohn Patienten zeigten, dass die Darmpermeabilität und Morphologie durch Glutamin Gabe stark verbessert werden kann (24,25).

## Mikrobiomtherapie

Primäres Therapieziel bei akuten bzw. chronischen Darmerkrankungen muss sein, die Barrierefunktion des Darms wiederherzustellen, Darmfunktionen wieder zu normalisieren und Entzündungsreaktionen auf natürlichem Wege einzudämmen (4,26,27).

Die Darmschleimhaut ist ein wichtiger Schutzschild unseres Körpers. Im Falle ihrer Beeinträchtigung, kann es zu einer Vielzahl von Erkrankungen kommen.

Die positiven Wirkungen von komplexen Probiotika in Kombination mit L-Glutamin beruhen im Wesentlichen auf der Verbesserung bzw. Stabilisierung der wichtigen immunologischen Barrierefunktion der Mukosa bzw. des Darmepithels. Zusätzlich wird die Zusammensetzung der Darmflora optimiert, eine pathogene Fehlbesiedelung des Darms vermieden und die gesunde Funktion des sogenannten darmassoziierten Immunsystems (GALT) verbessert.

## Nicht-Interventionelle Studie (NIS)

In den bisherigen Studien wurden die beschriebenen positiven Effekte bei darmassoziierten Erkrankungen bisher nur *entweder* mit Probiotika *oder* mit L-Glutamin untersucht. Die Effekte einer Kombination beider Stoffe wurden bisher jedoch nicht untersucht.

In dieser Studie wurde daher die Wirkung komplexer Probiotika in einer Kombination mit der Aminosäure L-Glutamin bei verschiedenen Darmbeschwerden über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 4 Wochen evaluiert.

Gegenstand der Untersuchung waren akute und chronische Enteropathien der Darmschleimhaut (Colitis ulcerosa), Barrierestörungen (Leaky Gut Syndrom), Reizdarmsyndrom (RDS), Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus oder Dysbakterien und Darmmykosen. Nicht evaluiert wurde hingegen die Auswirkung der Mikrobiomtherapie auf Morbus chron.

Alle Studienteilnehmer wurden vor und nach der Therapie mittels Fragebogen und ärztlicher Diagnostik anonymisiert evaluiert.

Hierbei handelt es sich um eine Nicht-Interventionelle Studie ohne verbindliche Vorgaben auf die Art und Dauer der individuellen Behandlungsroutine (hinsichtlich Diagnostik und Therapie) im konkreten Einzelfall.

Die konkrete Therapie lag ausschließlich im Ermessen des Therapeuten bzw. des behandelnden Arztes.

### Verwendete Präparate

Studiengegenstand ist eine Kombination der Präparate LIFE LIGHT® PRIME MikroLife 11 Bio und LIFE LIGHT® BASIC L-Glutamin plus.

**LIFE LIGHT® Prime MikroLife 11 Bio** ist das weltweit erste komplexe Probiotikum mit 11 speziell aufeinander abgestimmten, synergistischen Darmbakterienstämmen in Bio-Qualität.

Zutaten (in absteigender Reihenfolge):

- Bio-Inulin
- Bio-Reisstärke
- Probiotika (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* und *Streptococcus thermophilus*)

2 Gramm Probiotika enthalten mindestens  $5 \times 10^9$  koloniebildende Einheiten (KbE).

**LIFE LIGHT® BASIC L-Glutamin plus** enthält als einziges am Markt erhältliches Präparat reines L-Glutamin in synergistischer Wirkkombination mit bioaktivem Vitamin D3 (Cholecalciferol), das zu einer normalen Funktion des darmassoziierten Immunsystems beiträgt.

Zutaten (in absteigender Reihenfolge):

- L-Glutamin
- Cholecalciferol

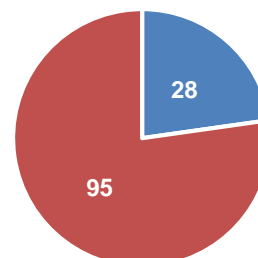
3,3 Gramm des Präparates enthalten 3,298 g Glutamin und 5 µg Vitamin D3 (100% ETD).

### Studienteilnehmer

Teilgenommen haben 23 Ärzte und Therapeuten mit insgesamt 130 Patienten. Davon 31 Männer und 99 Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 47,75 Jahren. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 66,33 kg bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,69 m.

#### 123 Patienten

- 28 Männer
- 95 Frauen



**Tabelle 1:** Demographische Daten der Patienten

Alle teilnehmenden Patienten zeigten vor der Intervention typische Symptome akuter bzw. chronischer Darmbeschwerden. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte im Ermessen der teilnehmenden Ärzte bzw. Therapeuten unter Berücksichtigung der konkreten Diagnose im Einzelfall.

### Bewertungskriterien

Im Rahmen der Studie wurden von den behandelnden Ärzten bzw. Therapeuten insbesondere folgende studienrelevanten Patientendaten anonymisiert erhoben:

#### a) Demografische Patientendaten

- Geschlecht
- Alter
- Körpergröße
- Körpergewicht

#### b) Labordiagnostische Untersuchungen

- Stuhlprobe

#### c) Symptomatik

- Obstipation
- Meteorismus (Gärung)
- Dysbakterien
- Reizdarmsyndrom
- Leaky-Gut-Syndrom
- Diarrhoe
- Meteorismus (Fäulnis)
- Darmmykosen
- Chronische Colitis
- Zöliakie
- Stuhl pH-Wert
- Entzündungen (Th1/Th2)

d) Allgemeine Befindlichkeit des Patienten

e) Compliance

f) Erreichung des Therapieziels

Die im Einzelfall relevanten Daten wurden vom behandelnden Arzt bzw. Therapeuten in einem standardisierten Fallberichtsformular schriftlich dokumentiert. Zu diesem Zweck wurden die Patienten vor, während und nach der Intervention untersucht und zur individuellen Ausprägung der genannten Bewertungskriterien befragt.

Die Auswahl und Bewertung der jeweiligen Daten im Rahmen des Fallberichtes erfolgte jeweils im Ermessen des behandelnden Arztes bzw. Therapeuten unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Einzelfalls.

Die demografischen Patientendaten wurden einmalig vor Beginn der Intervention erhoben.

Die Bewertung der Symptomatik und der Allgemeinen Befindlichkeit erfolgte jeweils mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) als anerkanntem Bewertungsverfahren aufgrund der erhobenen Daten.

Die Bewertung des Schweregrades der Symptomatik erfolgte auf einer Skala von 0 bis 5. Die Note 0 bedeutet Beschwerdefreiheit. Die Note 5 entspricht hingegen einer ausgeprägten Symptomatik.

Die Bewertung der Allgemeinen Befindlichkeit erfolgte auf einer Skala von 0 bis 10. Die Note 0 bedeutet hierbei ebenfalls Beschwerdefreiheit. Die Note 10 entspricht einer schlechten Lebensqualität.

### Intervention

Die Intervention war auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 4 Wochen ausgelegt.

In der Standardtherapie erhielt jeder Studienteilnehmer 2-mal täglich ein komplexes Probiotikum (LIFE LIGHT® PRIME MikroLife 11 Bio) sowie 1-mal täglich L-Glutamin (LIFE LIGHT® BASIC L-Glutamin plus).

Das **Probiotikum** (1g) wurde jeweils mittels eines Messlöffels in 250 ml lauwarmen Wasser aufgelöst und 15 Minuten stehen gelassen. Die orale Einnahme erfolgte nach nochmaligem Umrühren morgens (nüchtern) und abends (vor dem Schlafen). Im Falle einer Antibiotikatherapie erfolgte die Einnahme des Probiotikums erst 2 Stunden nach der Einnahme des Antibiotikums.

**L-Glutamin** (3,3g entspricht 1 leicht gehäuften Teelöffel) wurde in 1 Liter Wasser aufgelöst und über den Tag verteilt schluckweise getrunken.

Nährstoffe	Tagesdosis
<b>Probiotika</b>	<b>2 x 1 g</b>
<b>L-Glutamin</b>	<b>3,3 g</b>
<b>Vitamin D3</b>	<b>5 µg (100% ETD)</b>

**Tabelle 2:** Standardtherapie während der Intervention

Zusätzlich wurden bei einzelnen Patienten folgende Therapiemaßnahmen verordnet:

- Kuhmilchkarenz (keine Kuhmilch bzw. Kuhmilchprodukte) bei 62 Patienten
- Eiweißkarenz (kein tierisches Eiweiß wie Eier oder Fleisch) bei 12 Patienten
- eine Glutenkarenz (kein glutenhaltiges Getreide bzw. keine Getreideprodukte wie Mehl, Brot oder Teigwaren) bei 34 Patienten.

Abweichungen von der empfohlenen Standardtherapie (Tagesdosis) lagen im Ermessen des behandelnden Arztes bzw. Therapeuten unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Einzelfalls und waren im Fallbericht jeweils schriftlich zu dokumentieren.

### Ergebnis der Intervention

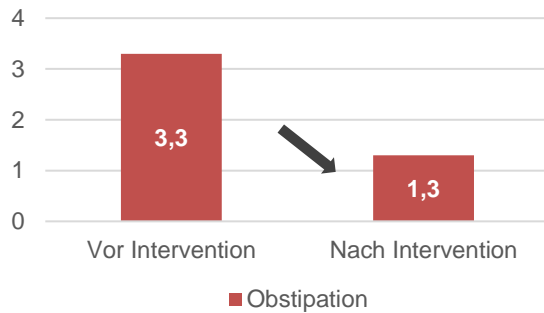
Die gegenständliche Nicht-Interventionelle Studie zur gezielten oralen Substitution von komplexen Probiotika in Kombination mit L-Glutamin weist eine überdurchschnittliche hohe Compliance der Patienten auf. Sie belegt deswegen nicht nur die eindeutige Wirksamkeit der Therapie, sondern auch die gute Verträglichkeit der Probiotika - L-Glutamin Kombination bei darmassoziierten Erkrankungen.

### Symptomatik

Im Zuge der 4-wöchigen Intervention wurde bei den Studienteilnehmern eine signifikante Verbesserung der gegenständlichen Symptomatik bei Obstipation, Darmgärung, Diarrhoe, Reizdarm und Chronische Colitis festgestellt. Betreffend Darmfäulnis, Dysbakterien, Darmmykosen und Leaky Gut lagen im Studienkollektiv keine Endbefunde vor, sodass im Rahmen der Studie keine Aussagen möglich waren.

## a) Obstipation

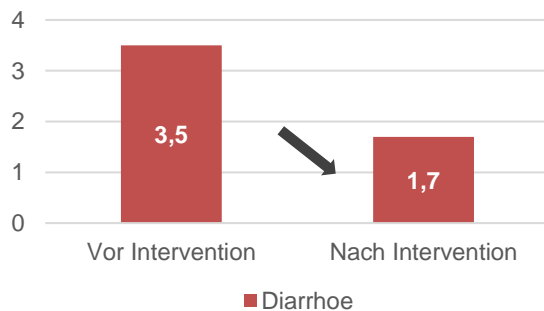
Auf einer Skala von 0 (Beschwerdefreiheit) bis 5 (ausgeprägte Symptomatik) verbesserten sich die Beschwerden bei Obstipation von 3,30 um **60%** auf 1,33.



**Tabelle 3: Symptomatik bei Obstipation**

## b) Diarrhoe

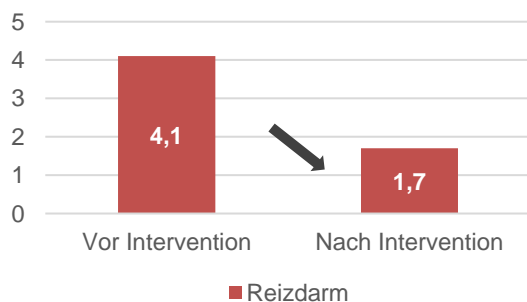
Auch bei Diarrhoe konnte die Symptomatik ebenfalls um beachtliche **52%** reduziert werden.



**Tabelle 4: Symptomatik bei Diarrhoe**

## c) Reizdarm

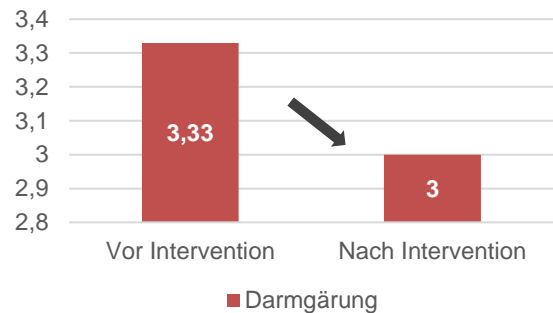
Auf einer Skala von 0 (Beschwerdefreiheit) bis 5 (ausgeprägte Symptomatik) verbesserte sich das Reizdarmsyndrom von 4,14 auf 1,71, was einer signifikanten Verbesserung von **59%** entspricht.



**Tabelle 5: Symptomatik bei Reizdarm**

## d) Darmgärung

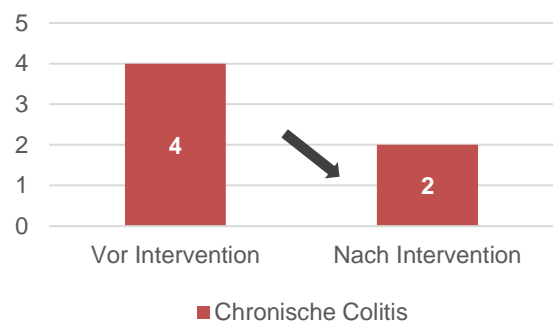
Auch die Symptomatik der Darmgärung konnte um rund **10%** reduziert werden. Es besteht Grund zur Annahme, dass sich dieser Wert bei einem größeren Patientenkollektiv noch weiter verbessert.



**Tabelle 6: Symptomatik bei Darmgärung**

## e) Chronische Colitis

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte ebenfalls bei Chronischer Colitis festgestellt werden. Die Symptomatik reduzierte sich von einem Ausgangswert 4,00 vor der Intervention auf einen Wert von 2,00. Die 4-wöchige Intervention hatte somit eine Verbesserung von rund **50%** zur Folge.



**Tabelle 7: Symptomatik bei Chronischer Colitis**

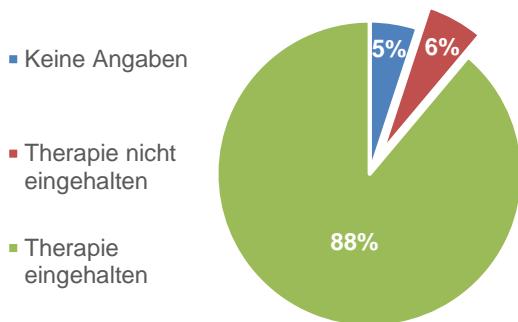
Aufgrund der geringen Dauer der lediglich 4-wöchigen Intervention ist davon auszugehen, dass sich die Symptomatik bei einer längeren Dauer der Intervention weiter verbessern kann.

### Lebensqualität

Die signifikante Reduktion der oben erwähnten Symptomatik spiegelt zudem eine deutliche Steigerung der Lebensqualität der teilnehmenden Patienten wieder.

## Compliance

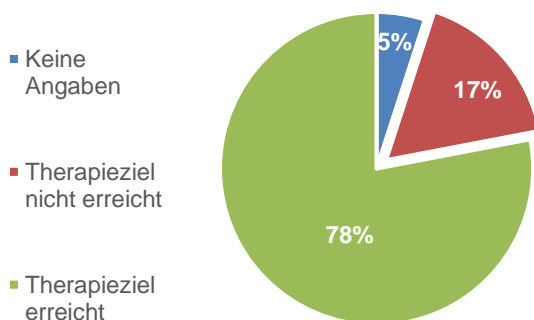
Von 130 Patienten haben insgesamt 115 Patienten die vierwöchige Probiotika und L-Glutamin Supplementierungs-Therapie im Rahmen der Studie abgeschlossen. Dies entspricht einer Compliance von rund 88% der Patienten. Die hohe Patienten-Compliance bestätigt die gute Verträglichkeit der gegenständlichen Mikrobiomtherapie.



**Tabelle 8:** Compliance des Patientenkollektivs

## Therapieziel

Beim Großteil der Patienten war die Intervention ein Erfolg. Bei insgesamt 101 Patienten wurde das geplante Therapieziel erreicht. Dies entspricht rund 78% aller teilnehmenden Patienten. Bei lediglich 29 Patienten (22%) wurde das Therapieziel nicht erreicht.



**Tabelle 9:** Erreichung des Therapieziels

## Conclusio

Die gegenständliche Mikrobiomtherapie mit komplexen Probiotika (Darmbakterienstämmen) in Kombination mit der Aminosäure L-Glutamin setzt an der Ursache von Magen-Darmerkrankungen (Enteropathien) an. Bei der Genese und beim Verlauf von Enteropathien spielt die konkrete Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms des Betroffenen eine zentrale Rolle.

In der gegenständlichen Studie wurde gezeigt, dass die gezielte Supplementation ausgewählter Bifidobakterien und Laktobazillen-Stämme eine signifikante Verbesserung von Magen-Darm-Erkrankungen durch Herstellung einer gesunden Darmflora zu Folge hat. Durch die Gabe von L-Glutamin wird außerdem noch die optimale Nährstoffversorgung der Darmschleimhaut (Mukosa) stark verbessert.

Die Ergebnisse dieser Intervention zeigen deutlich, dass eine Therapie mit ausgewählten Probiotika und L-Glutamin eine wirksame und effiziente Maßnahme zum therapeutischen Einsatz bei Darm assoziierten Erkrankungen darstellt. Ebenso können Probiotika und L-Glutamin im präventiven Einsatz Magen-Darm-Erkrankungen vorbeugen.

Im Hinblick auf die geringe Dauer der 4-wöchigen Intervention ist davon auszugehen, dass sich die Symptomatik bei einer längeren Dauer der Intervention weiter verbessern kann. Dies gilt insbesondere für chronische Beschwerden, die sich über einen langen Zeitraum entwickelt haben.

## Autoren

### Dr. med. Magdalena Janu

Ärztin für Allgemeinmedizin, ÖAK Diplom für Akupunktur, Mitglied des Fachsenats des FORUM VIA SANITAS Salzburg / Österreich

### Mag. Dr. rer. nat. Nicole Wopfner

Biologin, Ernährungswissenschaftlerin, Mitglied des Fachsenats des FORUM VIA SANITAS Elsbethen / Österreich

## Literaturverzeichnis

1. Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 2015 Sep 15;16(1):191.
2. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016 Feb;65(2):330–9.
3. Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host Microbe.* 2017 Apr 12;21(4):433–42.
4. Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;14(5):315–20.
5. Sarac F, Salman T, Gun F, Celik A, Gurler N, Dogru Abbasoglu S, et al. Effect of probiotic supplementation on bacterial translocation in common bile duct obstruction. *Pediatr Surg Int.* 2015 Feb;31(2):155–61.
6. Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, et al. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl:S52–5.
7. Xu RY, Wan YP, Zhou YQ, Lu LP, Chen ZQ, Wu YJ, et al. Glutamine-supplemented parenteral nutrition and probiotics in four adult autoimmune enteropathy patients. *Gut Liver.* 2014 May;8(3):324–8.
8. Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, Clerici M, Giovannini M, Morelli L, et al. Probiotics and health: an evidence-based review. *Pharmacol Res.* 2011 May;63(5):366–76.
9. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Nov;45 Suppl:S149–53.
10. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1959–69.
11. Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song I-D, Woong Lee H, Joon Kim H, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Mar;46(3):220–7.
12. Astegiano M, Pellicano R, Terzi E, Simondi D, Rizzetto M. Treatment of irritable bowel syndrome. A case control experience. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006 Dec;52(4):359–63.
13. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs.* 2012 Apr 16;72(6):803–23.
14. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr;27(2):195–200.
15. Nissen L, Chingwaru W, Sgorbati B, et al. Gut health promoting activity of new putative probiotic/protective *Lactobacillus* spp. strains: a functional study in the small intestinal cell model. *Int J Food Microbiol.* 2009 Nov 15;135(3):288–94.
16. Manzoor A, Ul-Haq I, Baig S, Qazi JI, Seratlic S. Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens. *Jundishapur J Microbiol. Kowsar;* 2016 Jan;9(1):e18952.
17. Korshunov VM, Gudieva ZA, Efimov BA, Pikina AP, Smeianov VV, Reid G, et al. [The vaginal *Bifidobacterium* flora in women of reproductive age]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1999 Jul;(4):74–8.
18. Khani S, Hosseini HM, Taheri M, Nourani MR, Imani Fooladi AA. Probiotics as an alternative strategy for prevention and treatment of human diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012 Apr;11(2):79–89.
19. Vasile N, Ghindea R, Vassu T. Probiotics--an alternative treatment for various diseases. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2011 Apr;70(2):54–9.
20. Johansson MA, Sjögren YM, Persson J-O, Nilsson C, Sverremark-Ekström E. Early colonization with a group of *Lactobacilli* decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *Zimmer J, editor. PLoS One.* 2011;6(8):e23031.

21. Quan Z-F, Yang C, Li N, Li J-S. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J Gastroenterol*. 2004 Jul 1;10(13):1992–4.
22. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics (Sao Paulo). Faculdade de Medicina / USP*; 2010 Jun;65(6):635–43.
23. Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Aug;17(8):818–24.
24. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):1000–12.
25. Akobeng AK, Miller V, Thomas AG, Richmond K. Glutamine supplementation and intestinal permeability in Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2000 May;24(3):196.
26. Wang J-Z, Du W-T, Xu Y-L, Cheng S-Z, Liu Z-J. Gut microbiome-based medical methodologies for early-stage disease prevention. *Microb Pathog*. 2017 Apr;105:122–30.
27. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(5):628157–10.