MED SPORT 2017;70:000-000
DOI: 10.23736/S0025-7826.17.03037-X

REVIEW

Probiotic supplements and athletic performance: a review of the literature

Probiotici e performance atletica: una revisione della letteratura

Vincenzo C. FRANCAVILLA [1] *, Tindaro BONGIOVANNI [2], Lorenzo TODARO [2], Vincenzo DI PIETRO [3], Giuseppe FRANCAVILLA [3]

[1]Kore University, Enna, Italy; [2]Unione Sportiva Città di Palermo, Palermo, Italy; [3]Paolo Giaccone University Hospital, Palermo, Italy

*Corresponding author: Vincenzo C. Francavilla, Kore University, Enna, Italy. E-mail: cristianfra@tin.it

SUMMARY

Probiotic supplementation traditionally focused on gut health. However, recently, the clinical applications of probiotics have broadened to allergic, metabolic, inflammatory, gastrointestinal and respiratory conditions. Gastrointestinal health is important for regulating adaptation to exercise and physical activity. Several researches conducted in athletes or active individuals indicate modest clinical benefits in terms of reduced frequency, severity and/or duration of respiratory and gastrointestinal illness. The likely mechanisms of probiotic's action include interaction with the gut microbiota, interaction with the mucosal immune system and immune signaling directed to a variety of organs and systems. Although scientific evidence for an ergogenic effect of probiotics is lacking, probiotics may provide athletes with secondary health benefits that could positively affect athletic performance through enhanced recovery from fatigue, improved immune function, and maintenance of healthy gastrointestinal tract function.

(*Cite this article as:* Francavilla VC, Bongiovanni T, Todaro L, Di Pietro V, Francavilla G. Probiotic supplements and athletic performance: a review of the literature. Med Sport 2017;70:____. DOI: 10.23736/S0025-7826.17.03037-X)

KEY WORDS: Probiotics - Immunity - Gastrointestinal microbiome - Dietary supplements.

RIASSUNTO

La supplementazione dei probiotici è stata inizialmente utilizzata in ambito gastroenterico. Negli ultimi anni, l'impiego è stato esteso al trattamento di patologie allergiche, metaboliche, infiammatorie e respiratorie. La salute gastrointestinale è condizione essenziale per la regolazione del processo di adattamento all'esercizio e all'attività fisica. Diversi studi condotti su atleti e individui fisicamente attivi hanno indicato modesti benefici clinici in termini di ridotta frequenza, severità, e/o durata di malattie respiratorie e gastrointestinali. I probabili meccanismi d'azione dei probiotici includono la diretta interazione con il microbiota intestinale, l'interazione con il sistema immunitario mucosale e con il complesso network di comunicazione tra organi e sistemi. Sebbene la ricerca scientifica non abbia ancora valutato la complessità dell'effetto ergogenico dei probiotici, questi possono sicuramente migliorare la salute dell'individuo e modificare la performance atletica attraverso un migliore recupero dalla fatica, un miglioramento della risposta immunitaria e il mantenimento della salute del tratto gastrointestinale.

PAROLE CHIAVE: *Probiotici - Immunità - Microbioma gastrointestinale - Integratori alimentari.*

Probiotics rich foods and probiotic supplements contain non-pathogenic bacteria that colonise the intestine and potentially provide numerous health benefits, including a reduced incidence of upper airway disorders and gastrointestinal diseases. Such bacteria occur naturally in fermented food products, such as yogurt, kefir, sauerkraut, cabbage kimchi, and soybean-

Gli alimenti ricchi in probiotici e i supplementi di probiotici contengono batteri non patogeni che colonizzano l'intestino e possono potenzialmente dare diversi effetti benefici che includono la riduzione dell'incidenza di affezioni delle prime vie aeree e di malattie gastrointestinali. Tali batteri si trovano naturalmente nei prodotti alimentari fermentati come yogurt, kefir, crauti, ca-

based miso and natto.[1] Probiotics are comprised of various strains having a specific action: helping digestion, reconstructing the mucous barrier and enhancing the immune function. At least two additional factors having a definite therapeutic effect should be taken into account: 1) the "natural" bacterial flora, the microbiota, always tends to return to its original conditions after each change induced through the "external" administration of "non-autochthonous" strains; and 2) each bacterium has an anatomical niche of its own, for instance, the *Helicobacter pylori* only colonises the gastric mucosa, other strains colonise specific segments of the intestine (such as the bifidobacteria that prefer the small intestine, or the *Lactobacillus rhamnosus* that shows a definite liking for the terminal ileum-colon.

Numerous are the health benefits ascribed to probiotic bacteria, including effects on the gastrointestinal tract function, immune response, and allergic conditions, as well as on hyperlipidaemia and hypertension.[1] As a result, there is great interest in the use of probiotics supplements in the general population and in athletes in particular.

Probiotics modulate the immunity of the gastrointestinal tract by interacting with specific receptors present in the intestinal epithelial cells, M cells and dendritic cells; they also interact with the mucosa-related immune system, a complex system establishing mutual correlations between inductive sites, contained in the gastrointestinal tract, and effector sites, contained both in the gastrointestinal tract itself and in other mucosal surfaces, such as the upper respiratory tract and the urogenital tract.[2, 3]

Probiotic supplementation may reduce the incidence of disorders affecting the upper airways, and it also seems to play a role in reducing gastrointestinal disorders, a common problem in athletes practising endurance sports. Yet another health benefit attributed to probiotics seems to be a capacity to mitigate the risk of infections in the gastrointestinal tract, a widespread concern when travelling abroad.[4]

For a professional athlete, gastrointestinal health should be a priority: many studies, in fact, have underscored the important function of the intestine in digestion and the supply of energy substrates for exercise and physical activity. Moreover, as mentioned above, the intestine plays a major role in enhancing the defences against infections and regulating the mucosal homeostasis.

*volo kimchee, miso di soia e natto [1]. I probiotici, comprendono vari ceppi che svolgono specifiche attività: si rendono utili sia come "aiutanti della digestione", sia come "ricostruttori della barriera mucosa", che, infine, come "modulatori immunitari". Bisogna tener conto di almeno altri due aspetti che hanno un sicuro effetto terapeutico: 1) la "naturale" flora batterica, il microbiota, tende sempre a ripristinarsi dopo ogni modificazione indotta con la somministrazione "esterna" di ceppi per così dire "non autoctoni" e 2) ogni batterio ha una sua nicchia anatomica; come per esempio l'*Helicobacter pylori *colonizza esclusivamente la mucosa gastrica, così diversi ceppi batterici colonizzano specifiche porzioni di intestino (i bifidi in modo selettivo il piccolo intestino, o il* Lactobacillus rhamnosus *che di gran lunga predilige il colon-ileo terminale).*

Numerosi sono i benefici sulla salute attribuiti ai probiotici, inclusi gli effetti sulla funzionalità gastrointestinale, sul sistema immunitario e le allergie, sulla dislipidemia, sull'ipertensione [1]. Di conseguenza, c'è grande interesse nell'utilizzo di supplementi di probiotici nella popolazione comune e nella comunità di sportivi.

I probiotici modulano l'immunità del tratto gastrointestinale interagendo con specifici recettori presenti a livello delle cellule epiteliali intestinali, delle cellule M e delle cellule dendritiche; interagiscono inoltre con il sistema immunitario associato alle mucose, un complesso sistema che mette in correlazione tra loro siti induttivi, presenti all'interno del tratto gastrointestinale, con siti effettori, presenti all'interno del tratto gastrointestinale stesso e altre superfici mucosali come il tratto respiratorio superiore e il tratto uro-genitale [2, 3].

La supplementazione di probiotici può ridurre l'incidenza di affezioni delle vie respiratorie superiori così come sembra essere efficace nel ridurre i disagi gastrointestinali, un problema molto comune negli atleti di sport di resistenza. Un altro potenziale beneficio dei probiotici sembrerebbe essere quello di ridurre il rischio di infezioni del tratto gastrointestinale, una preoccupazione comune quando si viaggia all'estero [4].

Per un atleta professionista la salute intestinale dovrebbe pertanto essere una priorità; numerosi sono infatti gli studi che sottolineano l'importanza dell'intestino per la digestione e la fornitura di substrati energetici per l'esercizio e l'attività fisica. Inoltre, come summenzionato l'intestino gioca un ruolo primario nel mediare le difese contro infezioni e nella regolazione dell'omeostasi mucosale.

Physical exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation

Intense physical exercise causes an increase in gastrointestinal symptoms, such as cramps, diarrhoea, abdominal bloating, nausea and bleeding. These problems have been associated with alterations to intestinal permeability and compromised intestinal barrier function. Increased gastrointestinal permeability, the so-called "leaky gut syndrome," may lead to endotoxemia, resulting in enhanced susceptibility to infections and autoimmune disorders caused by the passage of harmful microorganisms and toxins into the blood stream. The key components affecting the intestinal barrier function and gastrointestinal permeability consist of cellular junctions, or tight junctions (TJs), *i.e.*, protein complexes situated in the paracellular spaces between the epithelial cells and the intestinal wall. The structural and functional integrity of these junctions depends on complex interactions between the substances produced by resident bacteria, the metabolism of intestinal epithelial cells and the activity of mucosa-associated lymphoid tissue. There is evidence that the administration of probiotics has beneficial effects on the integrity of the intestinal barrier in acute diseases.[5] Alterations to the intestinal barrier following physiological hypoperfusion, especially in the case of prolonged physical stress, may result in changes in nutrient absorption-utilisation levels, immune response and system inflammatory states, with detrimental effects on other organs/apparatus, especially the respiratory and urinary systems, impairing the functions of such systems and decreasing resistance to bacterial and viral infections. While the increase in intestinal permeability is basically due to an alternation of the mucosal barrier at the TJs, the reduction in absorbent/enzymatic capacity is essentially due to the loss of the anatomo-functional integrity of the enterocytes. This is compounded by the "distortion" of the local immune response, causing abnormal lymphocyte stimulation and induction of proinflammatory cytokines, with effects that are local at first and subsequently systemic, resulting in latent systemic inflammatory states, which have no clinical effects but may become clinically manifest if the problem becomes chronic; this is clearly exemplified by autoimmune phenomena in genetically predisposed subjects, and all those eczematous-cutaneous forms associ-

Esercizio fisico, disfunzione della barriera intestinale e supplementazione di probiotici

L'intensità dell'esercizio fisico determina un aumento di sintomi gastrointestinali come crampi, diarrea, gonfiore addominale, nausea e sanguinamento. Questi problemi sono stati associati ad alterazioni della permeabilità intestinale e diminuita funzione della barriera intestinale. L'aumentata permeabilità gastrointestinale, la cosiddetta leaky gut syndrome*, può condurre a una endotossiemia, determinando un'aumentata suscettibilità per infezioni e malattie autoimmuni, causate dall'ingresso in circolo di patogeni e tossine. I componenti chiave che determinano la funzione della barriera intestinale e la permeabilità gastrointestinale sono le giunzioni cellulari o (*tight junctions*), strutture proteiche localizzate a livello dei canali paracellulari tra le cellule epiteliali e la parete intestinale. L'integrità strutturale e funzionale di tali giunzioni dipende da sofisticate interazioni tra sostanze prodotte dai residenti intestinali, dal metabolismo delle cellule epiteliali intestinali e dalle attività del tessuto linfoide associato alle mucose. Esiste la prova che la somministrazione di probiotici influenza in maniera benefica l'integrità della barriera intestinale in condizioni acute [5]. Le modificazioni della barriera intestinale secondarie all'ipoperfusione "fisiologica", specie in caso di stress fisico prolungato, può rendersi responsabile di alterazioni sia nell'assorbimento-utilizzazione dei nutrienti, che di modificazioni della reattività immunitaria e dello stato flogistico sistemico, con effetti anche su altri organi/apparati, specie quelli respiratorio e urinario, con alterazione della funzione di questi ultimi e una diminuita resistenza ad infezioni batteriche e virali. Mentre l'incremento della permeabilità intestinale è dovuto essenzialmente ad alterazione della barriera mucosa a livello delle* tight junctions*, la riduzione della capacità assorbente/enzimatica è essenzialmente dovuta alla perdita dell'integrità anatomo-funzionale degli enterociti. A ciò va sommata la "distorsione" della risposta immunitaria locale, con stimolazione abnorme dei linfociti ed induzione di citochine pro infiammatorie, con effetto prima locale e successivamente sistemico, che determina stati di infiammazione sistemica latente, senza effetti clinici, ma che può rendersi manifesta ove tali situazioni si cronicizzino; i fenomeni autoimmunitari in soggetti geneticamente predisposti ne sono l'esempio più classico, così come tutte quelle forme eczematose-cutanee legate alle cosiddette intolleranze alimentari, ma anche, secondo dati recenti, la sindrome metabo-*

ated with the so-called food intolerances, and even, according to recent studies, the metabolic syndrome and type 2 diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases. In actual fact, many of these conditions may be correlated to macromolecules, foods, additives and preservatives in general, which end up by behaving as antigens, instead of nutrients, and activate the local immune system, precisely when an impaired barrier lets such elements penetrate into the submucosa, where, in the small intestine, lies the resident immune system.

Besides enhancing cardiovascular performance,[6] physical exercise also increases gastrointestinal permeability through several mechanisms associated with reduced blood flow and intestinal hyperthermia. Pals *et al.* documented increased gastrointestinal permeability after a run on a treadmill at 80% of the VO_{2max} correlated with the increase in internal temperature.[7]

Mechanisms and effects of probiotics

The human gastrointestinal tract is colonised by more than 1000 different bacterial species, which may be macroscopically grouped into two phila: *Bacteroidetes* and *Firmicutes*.[8] In western society, the main and preeminent species of bacteria are: *Bacteroides*, *Eubacteria*, *Peptostreptococci*, *Bifidobacteria*, *Enterobacteria*, *Streptococci*, *Lactobacilli*, *Clostridia* and *Staphylococci*.[9] The composition of the gut flora of an adult is mostly stable, but it can be greatly affected by a multiplicity of factors: genetics, age, nutritional requirements, immune system conditions, use of antibiotics, alcohol consumption, pH, bowel transit time and presence of material in the intestine.[10]

Probiotics exercise their main activity by modifying the pH, synthesising and releasing various antibacterial compounds, including bacteriocins, organic acids and hydrogen peroxide.[1] As mentioned before, they influence local immunity by interacting with mucosa-related lymphoid tissue, preserving the physiology of the intestinal barrier and systemic immunity, enhancing some aspects of both inborn and acquired immune response. Some probiotic strains, especially some from the lactobacilli and bifidobacteria species, enhance the activity of natural killer cells, the bactericidal capacity of neutrophils and monocytes, modify the production of cytokines, and increase antibody concentrations,[11] with effects that may extend

lica e il diabete tipo 2, la malattia cardiovascolare e le malattie neurodegenerative. In effetti, molte di queste situazioni, sono correlabili alle macro-molecole, alimenti, additivi e conservanti in generale, che finiscono per comportarsi non da nutrienti ma da antigeni, attivando il sistema immunitario locale, proprio quando una barriera alterata permette uno sconfinamento degli stessi nello spazio sottomucoso, sede, nel piccolo intestino, del sistema immunitario residente.

L'esercizio fisico aumenta non solo la performance cardiovascolare [6], ma anche la permeabilità gastrointestinale attraverso molteplici meccanismi correlati al ridotto flusso sanguigno e all'ipertermia intestinale. Pals et al. *hanno documentato un'aumentata permeabilità gastrointestinale dopo una corsa sul tapis roulant all'80% della VO_{2max} correlata all'aumento della temperatura interna [7].*

Meccanismi ed effetti dei probiotici

Il tratto gastrointestinale umano è colonizzato da più di 1000 differenti specie batteriche che possono essere macroscopicamente suddivise in due filotipi: Bacteroidetes *e* Firmicutes *[8]. Nelle società occidentali, i principali e preminenti batteri sono le specie:* Bacteroides, Eubacteria, Peptostreptococci, Bifidobacteria, Enterobacteria, Streptococci, Lactobacilli, Clostridia *e* Staphylococci *[9]. La composizione della flora batterica intestinale di un organismo adulto è generalmente stabile, tuttavia può essere fortemente influenzata da numerosi fattori: genetica, età, richieste nutrizionali, status immunitario, uso di antibiotici, stress, uso di alcool, pH, tempo di transito intestinale e presenza di materiale nell'intestino [10].*

I probiotici esercitano la loro principale attività modificando il pH, sintetizzando e rilasciando diverse sostante antibatteriche, incluse le batteriocine, acidi organici e perossido d'idrogeno [1]. Essi, come accennato, influenzano l'immunità locale, interagendo con il tessuto linfoide associato alle mucose, mantenendo la fisiologia della barriera intestinale e l'immunità sistemica, potenziando alcuni aspetti delle risposte sia dell'immunità innata che acquisita. Alcuni ceppi di probiotici, particolarmente le specie dei lactobacilli o dei bifidobatteri, potenziano l'attività delle cellule natural killer*, la capacità microbicida dei neutrofili e dei monociti, modificano la produzione di citochine e aumentano le concentrazioni degli anticorpi [11], con effetti che possono estendersi dalla sede intestinale ad altre sedi mucosali, incluso il tratto respiratorio.*

from the intestine to other mucous membrane lined organs, including the respiratory tract.

An aspect that has to be taken into due account is the specific role played by the different bacterial strains: *L. rhamnosus* is known for its beneficial effects on epithelial cells,[12] and, besides fostering the production of butyric acid, it modulates the function of dendritic cells to induce a new form of hyporesponse of T cells;[13, 14] Besides balancing the intestinal flora, *L. plantarum* effectively suppresses the growth of *gas* producing bacteria, clostridia and other methanogenic bacteria, restoring intestinal eubiosis, with remission of the symptoms;[15, 16] several studies have shown that besides improving the microbial flora, lactic ferment *L. fermentum* protects the liver from alcohol and its effects and is able to improve a number of specific functions.[17, 18]

Indications on health and the potential benefits offered by probiotics

Probiotics have always been known to have beneficial effects in the prevention and treatment of many illnesses; a recent systematic review of the literature has described how, in lactose-intolerant subjects, the probiotics contained in yogurt helped enhance tolerance to said nutrient, and has revealed that a number of bacterial strains perform an antimicrobial activity through the production of important organic acids, such as lactic acid and acetic acid, hydrogen peroxide, diacetyl, β-hydroxypropionate, aldehyde and other peptides and bacteriostatic and/or bactericidal proteins. Such antimicrobial properties may inhibit the growth of a large number of pathogenic bacteria.[1]

Simenhoff *et al.* have shown that bacteria belonging to the *Lactobacillus acidophilus* species can have favourable effects on pathogen colonisation of the small intestine — an organ which, as is known, is physiologically host to few bacteria —, inhibiting the production of gas such as dimethylamine.[19] The latest systematic review of the literature on the benefits of probiotics on upper respiratory tract infections (URTI), which considered the results of 12 controlled and randomised trials conducted on 3720 subjects, concluded that probiotics were able to reduce the incidence of upper respiratory tract infections and, at the same time, reduce the number of days with symptoms, which were 2, on average, in an acute episode.[11]

L'aspetto su cui è fondamentale focalizzare l'attenzione è sicuramente il differente ruolo esercitato dai diversi ceppi batterici: L. rhamnosus *è noto per conferire effetti benefici alle cellule epiteliali [12], induce la produzione di acido butirrico, modula la funzione delle cellule dendritiche al fine di indurre una nuova forma di iporisposta delle cellule T [13, 14];* L. plantarum*, oltre a riequilibrare la flora batterica intestinale, contrasta efficacemente i batteri gasogeni, i clostridi e altri metanogeni, ristabilendo l'eubiosi intestinale con remissione della sintomatologia [15, 16]; diversi studi hanno dimostrato come il fermento lattico (*L. fermentum*) oltre ad aiutare la flora microbica, è in grado di proteggere il fegato dall'alcol e dai suoi effetti, e di migliorare alcune funzioni specifiche [17, 18].*

Indicazioni sulla salute e potenziali benefici derivanti dall'assunzione di probiotici

Da sempre associati agli effetti benefici nella prevenzione e trattamento di diverse condizioni mediche, una recente revisione sistematica della letteratura ha descritto come, in soggetti affetti da intolleranza al lattosio, i probiotici presenti nello yogurt si sono dimostrati validi alleati per potenziare la tolleranza allo stesso e che alcuni ceppi batterici esibiscono un'attività antimicrobica attraverso la produzione di alcuni importanti acidi organici, come acido lattico e acido acetico, perossido d'idrogeno, diacetile, β-idrossipropione, aldeide e altri peptidi e proteine batteriostatiche e/o battericide. Tali proprietà antimicrobiche possono inibire la crescita di un grande numero di batteri patogeni [1].

Simenhoff et al. *hanno dimostrato come batteri della specie* Lactobacillus acidophilus *fossero in grado di influenzare positivamente la colonizzazione patogena del piccolo intestino che, com'è noto, fisiologicamente è sede di pochi batteri, inibendo la produzione batterica di gas come la dimetilamina [19]. La più recente revisione sistematica della letteratura sui benefici dei probiotici per le infezioni alle alte vie respiratorie (*upper respiratory tract infections*, URTI), elaborata sui dati di 12 studi randomizzati e controllati che hanno coinvolto 3720 partecipanti, ha concluso che i probiotici erano in grado di ridurre l'incidenza di infezioni del tratto respiratorio superiore e, allo stesso tempo, di ridurre i giorni dei sintomi che per un episodio acuto erano in media 2 [11].*

Tuttavia, sebbene la maggior parte delle evidenze sia a favore di effetti positivi sulla salute in generale (Figura 1), ulteriori studi sono necessari

However, even though a wealth of evidence testifies to the beneficial effects of probiotics on health in general (Figure 1), further studies are necessary to understand the specific action of the different strains, which have significant and disparate effects.

Studies on probiotics in athletes

Several studies have demonstrated how probiotic bacteria can strengthen the immune response of the host, modulate inflammatory phenomena, reduce the incidence and length of upper airway infections, change the lipid profile and in some instances, determine an improvement in athletic performance. Their multiorgan effect may be ascribed to the complex communication between the mucosa-related lymphoid tissue of the intestine and all the other lymphoid tissues associated with other organs or systems: it is precisely through this cross-talk of the immune system that the intestinal bacterial flora is able to interact and maintain the host in good health.

Studies on athletes may be subdivided into two groups: reviews and controlled and randomised clinical trials conducted with the following species *Lactobacillus casei*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* and *L. rhamnosus*.

A recent review by Pyne *et al.*[20] identified 15 significant clinical trials that investigated the

per comprendere le specifiche azioni dei diversi ceppi, i quali esercitano ampi e disparati effetti.

Studi sui probiotici negli atleti

Sono ormai diversi i lavori che hanno dimostrato come i batteri probiotici possono rinforzare le difese immunitarie dell'ospite, modulare i fenomeni infiammatori, ridurre l'incidenza e la durata delle infezioni delle vie aeree superiori, modificare il profilo lipidico e in alcuni casi determinare un miglioramento della prestazione sportiva. L'effetto multiorgano è attribuibile alla complessa comunicazione del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale con tutti gli altri tessuti linfoidi associati alle mucose di altri organi o apparati, ed è proprio attraverso questo cross-talk *del sistema immunitario che la flora batterica intestinale riesce ad interagire e a mantenere la salute dell'ospite.*

Gli studi condotti sugli atleti possono essere divisi in due categorie: revisioni e studi sperimentali controllati e randomizzati nei quali i ceppi batterici utilizzati sono stati le specie Lactobacillus casei, L. fermentum, L. acidophilus *e* L. rhamnosus.

Una recente revisione condotta da Pyne et al. [20] *ha identificato 15 studi sperimentali rilevanti che hanno investigato i risultati immunomodulatori e clinici del regolare utilizzo di probiotici in atleti. Degli 8 studi che hanno registrato l'incidenza delle URTI, 5 ne hanno trovato una ridotta frequenza o una riduzione dei giorni di febbre mentre*

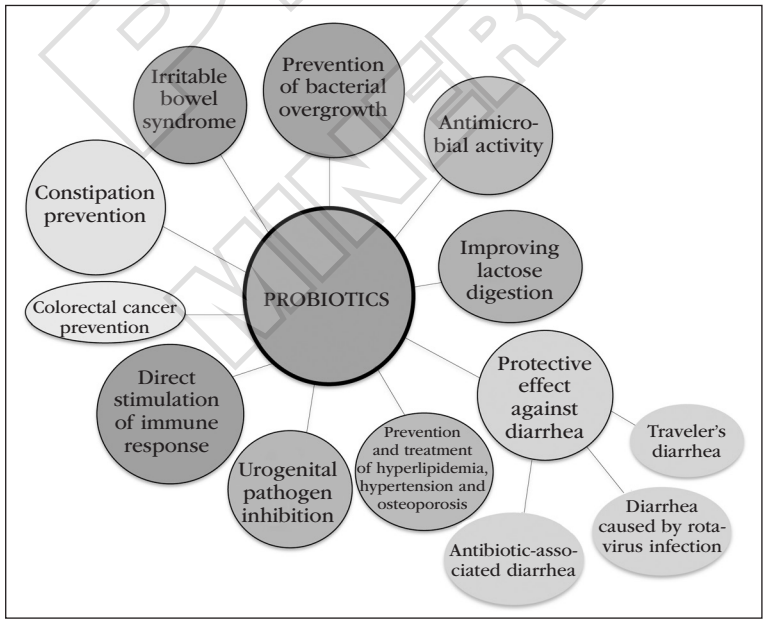

Figure 1.—Potential benefits of probiotic supplementation.
Figura 1. — *Potenziali effetti benefici dei probiotici.*

immunomodulating and clinical effects of the regular use of probiotics in athletes. Of the 8 clinical trials that studied the incidence of URTI, 5 found a reduced frequency or fewer days with fever, 3 did not find any effect or any significant effect. To this day, the trials showing a reduced incidence rate of URTI in athletes used *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* with daily doses of 10^{10} alive bacteria. Even though a majority of the studies have examined the effects of probiotics on a small number of active subjects over a time period of less than 6 months, an understanding of the mechanism of action of certain strains has been gained and sufficient evidence has been obtained from studies conducted on athletes and physically active individuals. Nevertheless, additional larger scale clinical trials are necessary to confirm that the consumption of probiotics can reduce the number of training days lost due to illness and especially to determine which probiotic strains are most effective, what protocol is most effective and whether or not their effects are strain-specific.

A study by Clancy *et al.* showed how four-week supplementation with *Lactobacillus acidophilus* improved the immune function of athletes suffering from fatigue by increasing the secretion of the gamma interferon and regulating the activity of $CD4^+$ lymphocytes. In this clinical trial, the subjects were administered 2.0×10^{10} cells per day.[21] These results suggest a defect in the T cells of athletes suffering from fatigue and a possibility of treating such a deficiency with probiotics therapy, T lymphocytes being a type of lymphocyte that plays a central role in cell-mediated immunity and the preservation of immune homeostasis.

Subsequently, Cox *et al.* observed that a month of supplementation with *Lactobacillus fermentum* during the winter period in 20 elite category runners reduced to less than half the number of days of URT infections compared with the subjects taking a placebo. Furthermore, the infection episodes that occurred during the supplementation were seen to be less severe. [22] In a controlled, randomised study conducted on 99 subjects of both sexes, West *et al.* observed a substantial reduction in gastrointestinal and respiratory symptoms in male subjects, but not in female subjects, following 77 days of supplementation with *L. fermentum*.[23] The numbers of *Lactobacillus* detected in faecal samples increased by 7.7 times in male subjects, whereas in women the increase was not as clear. A randomised double-blind study examined 141 run-

3 studi non hanno rilevato alcun effetto o effetti irrilevanti. Ad oggi, gli studi che hanno mostrato una ridotta incidenza di URTI negli atleti hanno utilizzato le specie batteriche Lactobacillus *e* Bifidobacterium *e usato dosi giornaliere di 10^{10} batteri vivi. Sebbene la maggior parte degli studi abbia esaminato gli effetti dei probiotici su un piccolo numero di individui attivi per un periodo inferiore ai 6 mesi, vi è comunque una comprensione del meccanismo d'azione di certi ceppi ed emerge sufficiente evidenza negli studi su atleti e individui fisicamente attivi. Tuttavia, ulteriori studi su larga scala sono necessari per confermare che l'assunzione di probiotici può ridurre il numero di giorni di allenamento persi per malattia e soprattutto per determinare quali siano i probiotici più efficaci, quale sia il protocollo più efficace e se i loro effetti siano ceppo-specifici.*

In uno studio di Clancy e collaboratori, è stato visto come la supplementazione per quattro settimane con Lactobacillus acidophilus *in atleti affaticati abbia migliorato la funzione immunitaria aumentando la secrezione dell'interferone gamma e regolando l'attività dei linfociti $CD4^+$. In questo studio i soggetti venivano supplementati con un dosaggio di 2.0×10^{10} cellule al giorno [21]. Tali risultati suggeriscono un difetto delle cellule T negli atleti affaticati e la possibilità di modificarla con la terapia probiotica; linfociti T che giocano un ruolo centrale nell'immunità cellulomediata e nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria.*

Successivamente Cox et al. *hanno osservato che un mese di supplementazione con* Lactobacillus fermentum *durante il periodo invernale in 20 corridori di categoria élite ha ridotto a meno della metà il numero dei giorni di infezioni alle prime vie aeree rispetto al gruppo che prendeva un placebo. Negli episodi di infezioni verificatesi durante la supplementazione la severità era inoltre più bassa [22]. West* et al. *in uno studio controllato e randomizzato che ha coinvolto 99 soggetti di entrambi i sessi, hanno riscontrato una sostanziale riduzione della sintomatologia gastrointestinale e respiratoria nei soggetti maschi, ma non nelle femmine, dopo supplementazione per 77 giorni con* L. fermentum *[23]. La composizione microbica fecale di* Lactobacillus *aumentava di 7.7 volte in maschi, mentre c'era un poco chiaro incremento nelle donne. Uno studio in doppio cieco randomizzato ha esaminato 141 corridori che assumevano placebo o* L. rhamnosus *per i 3 mesi precedenti una maratona. Non sono emerse differenze significative circa il numero di episodi relativi a sintomatologie gastrointestinali e respiratorie nelle due settimane dopo la maratona.*

ners taking either a placebo or *L. rhamnosus* during the 3-month period preceding a marathon. No significant differences were observed in the number of episodes of gastrointestinal and respiratory illnesses during the two weeks after the marathon. However, it appeared that gastrointestinal symptoms in the group that had taken the probiotic tended to last less time. [24] A study that examined the efficacy of a combination of *L. rhamnosus* and *L. paracasei* administered in a dosage of 2×10^9 cells per day over a 4-week period found that a combined supplementation with the two strains determined an increase in plasma levels of antioxidants.[25] Two studies examined the effects of supplementation with *L. casei* in physically active subjects. Tiollier *et al.* conducted a supplementation study on a group of 47 French military cadets undertaking 3 weeks of intensive training followed by a 5-day combat course and observed a modest reduction in the incidence of respiratory tract infections.[26] Another study conducted for 16 weeks on 84 active subjects showed a lower incidence rate of respiratory tract infections in the group taking *L. casei* compared with the control group. Better maintenance of salivary IgA levels seems to be a key element to explain this improvement in the groups taking the probiotics.[27] 4 clinical trials conducted in 2012 examined the effects of probiotics supplementation over a time period of between 4 and 16 weeks, using single strains (two studies) and blends (the remaining two). Only 1 of these 4 studies gave the clinical details of the upper respiratory tract diseases, and the immune system parameters specified in the studies were different: salivary IgA, white cells, concentration of antimicrobial proteins, LDL and antioxidants, intestinal permeability markers and serum cytokines. This wide range of biomarkers exemplifies the difficulties encountered in trying to identify health benefits in various groups of athletes. A small study conducted on rugby players for 4 weeks using a blend of probiotic strains revealed a 27% reduction in respiratory tract episodes, which were also seen to last less.[28]

In a recent clinical trial, Shing *et al.* found that supplementing 10 runners for four weeks with capsules containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Streptococcus* delayed fatigue, compared to when the athletes were not taking the probiotics, and therefore determined performance improvements.[29] In July 2016, a Serbian equipe published the results of a double-blind trial conducted on 39 elite class athletes for 14 weeks using *L. helveticus* Lafti® L10 in a

C'era, tuttavia, una tendenza verso più corta durata dei sintomi gastrointestinali nel gruppo che aveva assunto il probiotico [24]. In un lavoro che ha esaminato l'efficacia di una combinazione di L. rhamnosus *e* L. paracasei *ad un dosaggio di* 2×10^9 *cellule al dì per 4 settimane la supplementazione con la combinazione dei due ceppi ha indotto un aumento dei livelli plasmatici di antiossidanti [25]. Due studi hanno esaminato gli effetti della supplementazione di* L. casei *in individui fisicamente attivi. Tiollier* et al. *hanno supplementato un gruppo di 47 cadetti francesi per un periodo di 3 settimane di allenamento, seguito da 5 giorni di combattimento rilevando una moderata riduzione nell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio [26]. L'altro studio condotto per 16 settimane su 84 soggetti attivi ha evidenziato come il gruppo che assumeva* L. casei *andava incontro ad una minore incidenza di sintomatologia legata ad affezioni del tratto respiratorio rispetto al gruppo controllo. Un miglior mantenimento dei livelli di IgA salivari sembrerebbe essere l'elemento chiave per spiegare questo miglioramento nel gruppo che assumeva i probiotici [27]. Nel 2012 4 studi hanno investigato la supplementazione di probiotici per un periodo compreso tra le 4 e le 16 settimane, impiegando singoli probiotici (due studi) o miscele (altri due). Solo uno studio dei 4 pubblicati ha riportato i dati clinici delle malattie respiratorie del tratto superiore e i parametri immunologici riportati erano diversi nei singoli lavori: IgA salivari, globuli bianchi, concentrazioni delle proteine antimicrobiche, LDL e antiossidanti, marker di permeabilità intestinale e citochine sieriche. Questa grande diversità di biomarker illustra la grande difficoltà nell'identificare eventuali benefici in diversi gruppi di atleti. Un piccolo studio condotto su giocatori di rugby per 4 settimane utilizzando una miscela di ceppi probiotici, ha riportato una riduzione del 27% degli episodi relativi al tratto respiratorio e una minore durata degli stessi [28].*

Recentemente Shing et al. *hanno osservato come la supplementazione per quattro settimane in 10 corridori con una formulazione in capsule di* Lactobacillus, Bifidobacterium *e* Streptococcus *desse una ritardata insorgenza della fatica rispetto a quando gli stessi corridori non assumevano probiotici, determinando quindi un miglioramento della performance [29]. Nel luglio 2016, un gruppo di studio serbo pubblica i risultati di uno studio in doppio cieco randomizzato placebo-controllo condotto su 39 atleti di categoria élite per 14 settimane nel quale è stato utilizzato il ceppo* L. helveticus *Lafti® L10 alla dose quotidiana di* 2×10^{10} *batteri vivi. Lafti® L10 riduceva significativamen-*

daily dose of 2×10^{10} alive bacteria. Lafti® L10 was seen to significantly reduce the length of URTI episodes (7.25±2.90 *vs.* 10.64±4.67 days, P=0.047) and reduce the number of symptoms in the group treated with probiotics (4.92±1.96 *vs.* 6.91±1.22; P=0.035). URTI episodes severity and incidence rate did not differ between the two treatments. Hence, this strain seems effective in reducing the length of upper respiratory tract infections in elite athletes.[30]

In view of the small number of studies and the considerable differences in experimental approach, it is hoped that well designed supplementation studies be conducted on athletes practising different disciplines, providing athletic performance data besides the clinical data.

Susceptibility and illness in elite athletes

Athletes engaging in intensive training or long-term competitions may experience an increased risk of developing upper respiratory tract disorders. The most common diseases in athletes include viral infections, the common cold and sore throat caused by allergies or inflammation due to inhalation of cold, dry or contaminated air.[31] While normally such illnesses have mild consequences, in a professional athlete they may result in less effective training and poorer performance in competitions, and in some cases, they may cause the interruption or the loss of a training session. A prolonged period of intense physical activity may cause a temporary depression of leukocyte function, creating an "open time window" during which the host is less protected and viruses and bacteria can take hold, causing an increased risk of occurrence of infection symptoms.[32] Additional factors, such as the competition, the psychological stress, lack of sleep, exposure to extreme environments (*e.g.*, altitude), and even malnutrition may impair the immune response resulting in higher risk of infection.[4]

During physical exercise, since pulmonary ventilation rates increase, the airways are more exposed to the bacteria and viruses present in the air. An increase in the permeability of the intestinal barrier may also permit the passage of bacterial endotoxins into the blood stream, especially when physical exercise is prolonged and performed in a hot climate.[33] In contact sports, skin abrasions may cause a higher risk for transdermal infections. Thus, a multiplicity of factors makes athletes more susceptible to infec-

te la durata degli episodi di URTI (7.25±2.90 vs. *10.64±4.67 giorni, P=0.047) e diminuiva il numero di sintomi nel gruppo probiotico (4.92±1.96* vs. *6.91±1.22; P=0.035). Severità ed incidenza di URTI non differivano tra i due trattamenti. Questo ceppo sembra quindi essere utile per la riduzione della durata delle URTI negli atleti di élite [30].*

Dato il piccolo numero degli studi e la sostanziale diversità negli approcci sperimentali sono auspicabili studi di supplementazione ben disegnati in praticanti discipline diverse, includendo anche la valutazione della performance atletica oltre ai dati clinici.

*S*uscettibilità ad *a*ffezioni negli atleti di élite

Atleti impegnati in allenamenti intensi o che si trovano a competere in gare di lunga durata possono sperimentare un aumentato rischio di sviluppare sintomi di malattie delle vie respiratorie superiori. Le malattie più comuni negli atleti sono le infezioni virali, il comune raffreddore e il mal di gola a causa di allergia o infiammazione causata da inalazione di aria fredda, secca o inquinata [31]. Di per sé, queste affezioni hanno delle conseguenze generalmente banali, ma per un atleta professionista possono essere causa di una minore "brillantezza" in allenamento, una "sottoperformance" e in alcuni casi possono determinare l'assenza o l'interruzione di una seduta di allenamento. Un prolungato periodo di attività fisica intensa può determinare una transitoria depressione della funzione leucocitaria che crea una "finestra aperta" di diminuita protezione dell'ospite, durante la quale virus e batteri possono prendere piede causando un aumentato rischio di insorgenza di sintomi dell'infezione [32]. Altri fattori come la gara, lo stress psicologico, la carenza di sonno, l'esposizione ad ambienti estremi (per esempio, altitudine) così come la malnutrizione possono causare una depressione dell'immunità e condurre ad aumentato rischio d'infezione [4].

Durante l'esercizio fisico, poiché i tassi di ventilazione polmonare sono aumentati, vi è una maggiore esposizione delle vie aree a batteri e virus presenti nell'aria. Un aumento della permeabilità della barriera intestinale può anche permettere l'ingresso di endotossine batteriche in circolo, in particolare quando l'esercizio fisico è prolungato e svolto in condizioni climatiche calde [33]. Negli sport da contatto, possono verificarsi abrasioni della pelle che aumentano il rischio di infezioni transdermiche. Sono pertanto molteplici i fattori che rendono gli atleti maggiormente suscettibili

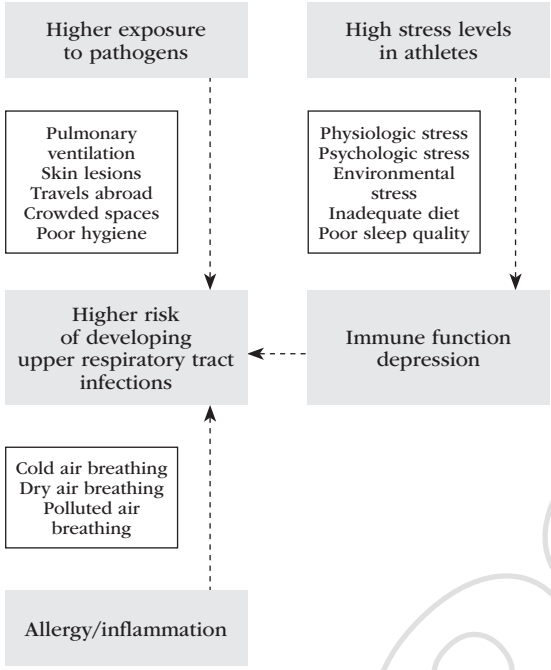

Figure 2.—Risk factors for upper respiratory tract infections.
Figura 2. — *Cause che determinano un'aumentata suscettibilità a sviluppare sintomi di infezioni alle alte vie respiratorie.*

tions: physical, mental, environmental and psychological stressors, poor eating habits and/or nutritional deficits, as well as the fact that many elite athletes have to travel a lot (Figure 2).

Practical recommendations

The nutritional needs of athletes should be met primarily through a well-balanced and diversified diet, involving the consumption of unrefined foods and foods naturally rich in probiotics.[34] Nevertheless, in some cases and after a careful medical-nutritional anamnesis, supplementation with specific formulations may prove necessary. Various probiotics formulations are available in the market, as pills, capsules, tablets or powders to be dissolved in water, or as probiotics enriched chewing-gums: a wealth of solutions to satisfy the preferences of individual athletes.[35] But lactic ferments are not all the same, even those belonging to the same species will differ on account of origin and technological processing, while each strain will produce a specific biological action.

It is important to test the effects of probi-

alle infezioni: stressor *fisici, mentali, ambientali, psicologici, inadeguate abitudini nutrizionali e/o deficit nutrizionali, oltre ai numerosi viaggi ai quali molti sportivi di élite devono far fronte (Figura 2).*

Raccomandazioni pratiche

I fabbisogni nutrizionali dell'atleta dovrebbero essere soddisfatti principalmente attraverso una dieta varia ed equilibrata con il consumo di cibi non raffinati e alimenti che naturalmente contengono probiotici [34]. Tuttavia, in alcuni casi e dopo un'attenta anamnesi medica-nutrizionale è necessaria la supplementazione con formulazioni specifiche. In commercio sono disponibili diverse formulazioni di probiotici: dalle compresse alle capsule, alle bustine da sciogliere in acqua fino ai chewing-gum arricchiti in probiotici; tante soluzioni per incontrare le preferenze dei singoli atleti [35]. I fermenti lattici non sono però tutti uguali: pur della stessa specie, sono diversi per nascita, attività, per preparazione tecnologica ed ogni ceppo esplica una specifica azione biologica.

È importante provare la supplementazione di probiotici durante la preparazione estiva per conoscere la reazione dell'atleta al prodotto somministrato o la presenza/assenza di effetti indesiderati; infatti nei primi giorni possono verificarsi un'aumentata flatulenza e borborigmi; quest'aumentata attività intestinale non deve preoccupare perché riflette la colonizzazione batterica [23]. I supplementi contenenti probiotici dovrebbero essere trasportati e conservati in modo appropriato evitando l'esposizione a fonti di calore.

In termini pratici, all'U.S. Città di Palermo abbiamo messo a punto un protocollo di supplementazione (Figura 3) che inizia già dal ritiro precampionato e si articola in una prima fase della durata di 21 gg caratterizzata da una sequenza ben precisa: i primi sette giorni viene somministrata una miscela di fermenti lattici costituita da Saccharomyces cerevisiae *sub.* boulardii, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, *seguita da 7 giorni di probiotici della specie* Bifidobacterium lactis, breve, bifidum *e* longum. *Infine, altri 7 giorni di* L. rhamnosus *e* L. acidophilus. *Il protocollo prevede alla fine di questi 21 gg un periodo di wash out di 15 giorni seguito da una seconda fase di 30 giorni nella quale, nei primi 20 giorni viene somministrata una miscela di* L. rhamnosus, B. lactis, B. longum, L. plantarum *e* L. acidophilus *e negli ultimi 10 giorni una miscela di* L. fermentum *e* L. acidophilus. *Tale schema va ripetuto dopo 15 giorni d'interruzione e poi*

otics supplementation during summer training activities to ascertain an athlete's reaction to a product and the presence/absence of undesired effects. During the first days of probiotic consumption, in fact, an increase in flatulence and borborygmus may be observed, but this enhanced intestinal activity should not be viewed as a cause for concern, since it merely reflects bacterial colonisation underway.[23] Probiotics supplements should be handled and stored appropriately, avoiding exposure to heat sources.

In actual practice, at our sports club U.S. Città di Palermo we have defined a supplementation protocol (Figure 3) that begins as early as the pre-championship retreat and is comprised of an initial 21-day stage characterised by a clearly defined sequence of activities: during the first seven days, the athletes are given a blend of lactic ferments consisting of *Saccharomyces cerevisiae* sub. *boulardii*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, during the following 7-day period they get probiotics of the following species *Bifidobacterium lactis*, *breve*, *bifidum* and *longum*, and during the last 7-day period they are given *L. rhamnosus* and *L. acidophilus*. At the end of the 21-day period, the protocol provides for a 15-day wash-out period, followed by another 30-day stage during which a blend of *L. rhamnosus*, *B. lactis*, *B. longum*, *L. plantarum* e *L. acidophilus* is administered in the course of the first 20 days, and a blend of *L. fermentum* and *L. acidophilus* is given during the last 10 days. This sequence is repeated after a 15-day break and then repeated again at 1 month intervals for 6 months; the aim of this long-term treatment is to bring about a relatively "stable" change in the intestinal microbiota of the athletes. We believe there are no absolute certainties, and the sequence takes into due account a variety of factors: "barrier," "abdominal gas," "immune modulation," "topographic location," and "nutrient optimisation."

In day-to-day practice, with a view to promoting better compliance and more appropriate utilisation practices, athletes should be encouraged to monitor their own reactions to the quantities of probiotics consumed.

Conclusions

Probiotics may reduce the risk of gastrointestinal and respiratory disorders during training periods and in the course of stressful competitions. The health benefits of probiotics may be

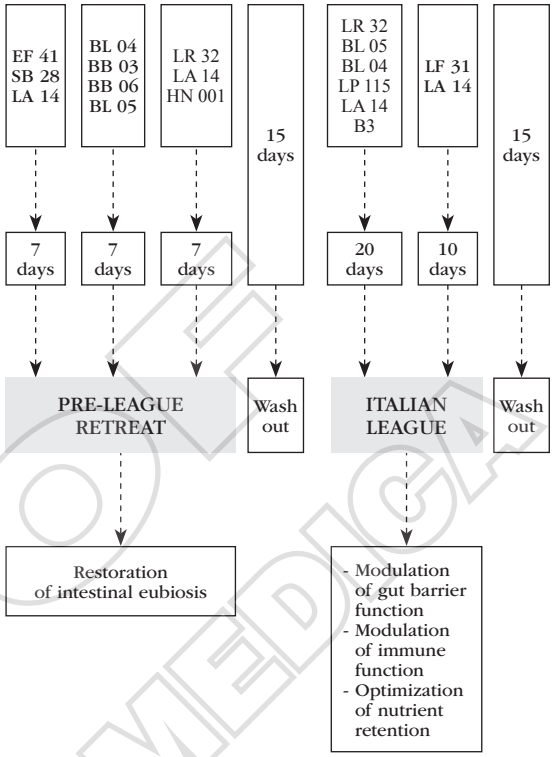

Figure 3.—Probiotic supplementation protocol used at the Unione Sportiva Città di Palermo.
Figura 3. — *Protocollo di supplementazione di probiotici all'U.S. Città di Palermo.*

a mesi alterni, per 6 mesi; tale periodo di trattamento ha lo scopo di determinare una modificazione relativamente "stabile" del microbiota intestinale dell'atleta. Riteniamo che non ci sia nulla di categorico e la sequenza considera i fattori "barriera", "gas addominale", "modulazione immunitaria", "localizzazione topografica" e "ottimizzazione dei nutrienti".

Nella pratica quotidiana, l'atleta va incoraggiato a rivedere e monitorare la sua risposta alla dose di probiotici assunta al fine di promuovere una migliore compliance *e una miglior pratica di utilizzo.*

Conclusioni

I probiotici possono ridurre il rischio di malattie gastrointestinali e respiratorie durante periodi di allenamento e competizioni stressanti. I benefici clinici dei probiotici sono ascrivibili ai cambiamenti del microbiota intestinale e alla modulazione, al potenziamento e mantenimento dell'integrità delle barriere mucosali nei tratti

attributed to changes in the intestinal microbiota and the modulation, enhancement and preservation of the integrity of the mucosal barriers in the gastrointestinal and respiratory tracts. Practical issues to be addressed in connection with probiotics supplementation include a medical-nutritional anamnesis of the individual athlete, strain selection and dose identification as a function of inter-individual variability.

As for the ergogenic effects of probiotics on athletic performance, at present the literature provides no evidence that athletic performance can be improved by the consumption of probiotics. However, a daily dose of 10^{10} live bacteria may offer athletes a valid support for maintaining a good state of general health, by improving their immune function, and it seems capable of re-establishing the immune response depressed by intensive physical exercise. Additional potential beneficial effects include the preservation of a healthy intestinal microflora, which, in all likelihood, can be a valid means for preventing illness and protecting the organism against stressors such as travel, infective agents, use of antibiotics.

There is still much work to be done, however, to determine which strains are most effective, and dose-response studies are called for to define probiotics supplementation best practices for the sports community.

gastrointestinale e respiratorio. Questioni pratiche circa la supplementazione di probiotici includono l'anamnesi medico-nutrizionale dei singoli atleti, la supplementazione e l'individualizzazione del dosaggio tenendo conto della variabilità interindividuale.

Per quel che concerne l'effetto ergogenico sulla performance atletica, in letteratura non vi è al momento alcuna evidenza che l'assunzione di probiotici sia in grado di migliorare la prestazione sportiva. Tuttavia, i probiotici, assunti giornalmente alla dose di 10^{10} batteri vivi, possono rappresentare per gli atleti un valido supporto per il mantenimento di un buono stato di salute generale, un miglioramento della funzione immunitaria e sembrano essere in grado di ristabilire l'attività immunitaria che viene depressa in seguito ad esercizio fisico intenso. In aggiunta, altri potenziali effetti favorevoli per l'atleta riguardano il mantenimento di una salubre microflora intestinale la quale può, molto probabilmente, rappresentare un utile elemento preventivo nei confronti di malattie oltre a difendere l'organismo da stressor *come viaggi, agenti infettivi e uso di antibiotici.*

Resta tuttavia molto lavoro da compiere per chiarire quali ceppi sono più efficaci e sono auspicabili studi dose-risposta per definire modelli best practice *di supplementazione dei probiotici nella comunità sportiva.*

References/*Bibliografia*

1) Nichols AW. Probiotics and athletic performance: a systematic review. Curr Sports Med Rep 2007;6:269-73.
2) Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. Am J Surg 2002;183:390-98.
3) Takahashi I, Nochi T, Yuki Y, Kiyono H. New horizon of mucosal immunity and vaccines. Curr Opin Immunol 2009;21:352-58.
4) Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. Immunol Cell Biol 2016;94:117-23.
5) Lamprecht M, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. Med Sport Sci 2012;59:47-56.
6) Francavilla G, Abrignani MG, Braschi A, Sciacca R, Francavilla VC, Caracciolo MM, *et al*. Physical exercise and sport activities in patients with and without coronary heart disease. Monaldi Arch Chest Dis 2007;68:87-95.
7) Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. J Appl Physiol 1997;82:571-6.
8) Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, *et al*. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. Intern J Obes 2008;32:1720-24.
9) Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). Crit Rev Food Sci Nutr 1999;39:13-26.
10) Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches to modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr 1999;69:1052S-57S.
11) Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD006895.
12) Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. Arch Biochem Biophys 1975;171:662-72.
13) Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. Gut 1994;35(Suppl 1):S35-8.
14) Donato KA, Gareau MG, Wang YJ, Shrrman PM. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon-gamma and tumour necrosis factor-α-induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. Microbiology 2010;156:3288-97.
15) Nobeaek S, Johansson ML, Molin G, Ahme S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:1231-8.
16) Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1143-7.
17) Barone R, Rappa F, Macaluso F, Caruso Bavisotto C, Sangiorgi C, Di Paola G, *et al*. A mouse model of alcoholic liver disease reveals protection by Lactobacillus fermentum. 2nd World Conference on Targeting Liver Diseases Applications; Sciences, Clinical Innovations & Biotechnology. Malta, 25th-26th June 2015).
18) Kim *et al*. Effect of Lactobacillus fermentum on alcohol metabolism and liver functions in rats. J Microbiol Biotechnol 2003;13:919-25.
19) Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried Lactobacillus acidophilus. Min Electrol Metab 1996;22:92-6.
20) Pyne DB, West NP, Cox AJ, Cripps AW. Probiotics supplementation for athletes – clinical and physiological effects. Eur J Sport Sci 2015;15:63-72.
21) Clancy RL, Gleeson M, Cox A, Callister R, Dorrington M, D'Este C, *et al*. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of Lactobacillus acidophilus. Br J Sports Med 2006;40:351-4.

22) Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. Br J Sports Med 2010;44:222-6.
23) West NP, Pyne DB, Cripps AW, Hopkins WG, Eskesen DC, Jairath A, *et al.* Lactobacillus fermentum (PCC®) supplementation and gastrointestinal and respiratory-tract illness symptoms: a randomised control trial in athletes. Nutr J 2011;Apr 11:10:30.
24) Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. Intern J Sports Nutr Exerc Metab 2007;17:352-63.
25) Martarelli D, Verdenelli MC, Scuri S, Cocchioni M, Silvi S, Cecchini C, Pompei P. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. Curr Microbiol 2011;62:1689-96.
26) Tiollier E, Chennaoui M, Gomez-Merino D, Drogou C, Filaire E, Guezennec CY. Effect of a probiotics supplementation on respiratory infections and immune and hormonal parameters during intense military training. Military Med 2007;172:1006-11.
27) Gleeson M, Bishop N, Oliveira M, McCauley T, Tauler P, Lawrence C. Effects of a *Lactobacillus salivarius* probiotic intervention on infection, cold symptom duration and severity, and mucosal immunity in endurance athletes. Intern J Sport Nutr Exerc Metab 2012;22:235-42.
28) Haywood B, Black K, Baker D, McGarvey J, Healey P, Brown R. Probiotic supplementation reduces the duration and incidence of infections but not severity in elite rugby union players. J Sci Med Sport 2014;17:356-60.
29) Shing CM, Peake JM, Lim CL, Briskey D, Walsh NP, Fortes MB, *et al.* Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. Europ J Appl Physiol 2014;114:93-103.
30) Michalickova D, Minic R, Dikic N, Andjelkovic M, Kostic-Vucicevic M, Stojmenovic T, *et al. Lactobacillus helveticus* Lafti L10 supplementation reduces respiratory infection duration in a cohort of elite athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Appl Physiol Nutr Metab 2016;41:782-9.
31) Bermon S. Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link? Exerc Immunol Rev 2007;13:6-14.
32) Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, Oliver SJ, Bermon S, Kajaniene A. Position statement part two: maintaining immune health. Exerc Immunol Rev 2011;17:64-103.
33) Lambert GP. Intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, and gastrointestinal symptoms: the "canary in the coal mine" during exercise-heat stress? Med Sport Sci 2008;53:61-73.
34) Desbrow B, McCormack J, Burke L, Cox G, Fallon K, Hislop M, *et al.* Sports dietitians Australia position statement: Sports nutrition for the adolescent athlete. Int J Sports Nutr Exerc Metab 2014;24:570-84.
35) Lehtoranta L, Kalima K, He L, Lappalainen M, Roivainen M, Närkiö M, *et al.* Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland. J Clin Virol 2014;60:276-81.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Manuscript accepted: May 29, 2017. - Manuscript received: November 17, 2016.