

## Comparison of three probiotics in the treatment of acute diarrhea in mentally retarded children

C. BARONE, R. PETTINATO, E. AVOLA, A. ALBERTI, D. GRECO, P. FAILLA, C. ROMANO

**Background.** This article aims to compare the use of VIS-01 (Yovis®) with two other probiotics (lactic acid bacteria), such as Lactogermine® and Codex® in the treatment of acute diarrhea in children with mental retardation. A recent paper highlights the superiority of the first drug, claiming new perspectives in probiotic therapy.

**Methods.** The authors perform a prospective study on 33 mentally retarded children (mean age 10.3 years), divided in three groups, each treated with a different probiotic (VIS-01, Lactogermine® and Codex®) at the beginning of an acute diarrhea. These children were admitted at the Pediatric Unit of the Oasi Maria SS. Institute in Troina. The dosage was suited to the technical record of the drug. During the clinical course the following items have been recorded: number of evacuations; time of alvine normalization; presence, quality, and length of fever; other associated features or side effects.

**Results.** The time of alvine normalization did not show statistically significant differences between the three groups.

**Conclusions.** In conclusion, the use of Yovis® does not modify in a statistically significant way with respect to the remaining drugs the clinical course of acute diarrhea in the mentally retarded children of the present study.

**Key words:** Probiotics - Diarrhea - Mental retardation.

Received April 6, 1999.

Accepted for publication November 30, 1999.

Address reprint requests to: C. Romano - Unità Operativa di Pediatria, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Oasi Maria SS, Via Conte Ruggero, 73 - 94018 Troina (EN).  
E-mail: cromo@oasi.en.it

*From the Unit of Paediatrics  
Institute Oasi Maria SS IRCCS - Troina (Enna)*

Acute diarrhea is defined as an increased loss of water and electrolytes through the faeces. The most recent epidemiological survey performed in Sicily on the incidence of acute diarrhea in paediatric age<sup>1</sup> reports an incidence rate of 0.479/child/year. The incidence rate was significantly ( $p > 0.001$ ) higher (0.86) in children younger than 5 years. Infantile acute diarrhea usually follows an intestinal infection, but those rare cases due to food intolerance or parenteral causes. The pathogenesis of infectious diarrhea is linked to an osmotic or secretive pathway. Osmotic diarrhea follows the cell damage with a decrease in the absorbing surface, while the secretive one comes after the action of toxins produced by some micro-organism. The micro-flora plays an important role in gut physiology through several actions such as a barrier against pathogen micro-organisms<sup>2</sup> and an improvement of the local immune response with adhesion to the mucosa.<sup>2</sup> The impaired biological balance of the micro-flora is involved in the pathogenesis of intestinal disorders and other diseases, such as erythematous systemic lupus, rheumatoid arthritis, and Kawasaki's disease.<sup>3</sup> Such knowledge has led to current therapy with

TABLE I.—Composition of Yovis® (germs number/g).  
 Composizione di Yovis® (numero germi/g).

Micro-organism	Quantity
<i>S. Salivarius</i> subsp. <i>Thermophilus</i>	204 billions
<i>Bifidobacteria</i> ( <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> )	93 billions
<i>L. acidophilus</i>	2 billions
<i>L. plantarum</i>	220 millions
<i>L. casei</i>	220 millions
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgarius</i>	300 millions
<i>S. faecium</i>	30 millions

TABLE II.—Composition of Lactogèrmine® for phial  
 (not including water-soluble vitamins).

Composizione di Lactogèrmine® per flaconcino (escluse le  
 vitamine idrosolubili).

Micro-organism	Minimal quantity (live cells)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 billion
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500 millions
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1 billion
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	1 billion

high doses of lactobacilli in order to counteract the imbalance of the gut micro-flora. Probiotics may be defined as "food supplements", containing live micro-organisms which improve the microbiological balance of the host and, thus, achieving beneficial effects on health status.<sup>4</sup> Main probiotics are lactobacilli, streptococci, bifid bacteria, and yeasts. Each of them acts with different mechanisms, but it can be hypothesised an inhibition of the intestinal inflammation through a modulation of the immune response.<sup>5</sup> Most recent articles document the effects of probiotics: prevention of adhesion and replication of pathogens of the intestinal mucosa through several antimicrobial mechanisms,<sup>6</sup> production of various enzymes exerting favourable synergetic effects on digestion and decreasing the symptoms of intestinal malabsorption,<sup>7</sup> prevention of cancer and immune action.<sup>8</sup> The aim of this study is the comparison of VIS-01 (Yovis®) with two different probiotics such as Lactogèrmine® and Codex® in mentally retarded children affected by acute diarrhea. Tables I and II list, respectively, the composition of Yovis® and Lactogèrmine®. Codex® contains 5bn live

germs of *Saccharomices Boulardii* in each 250 mg capsule or envelope.

## Materials and methods

Three groups of 11 children affected by acute diarrhea have been set up in random fashion, matched for age (mean of 10.1 years in group 1, 10.9 years in group 2, and 9.9 years in group 3), sex (8 M: 3F in each group) and degree of mental retardation. Yovis® has been administered to group 1 subjects, Lactogèrmine® to group 2 and Codex® to group 3. Dosage has been suited to the technical record of the drugs. A culture of the faeces for the viral and bacterial species most frequently involved in diarrhea has been performed before starting the therapy. Following items have been analysed during the clinical course: number of defecations; time of belly normalisation; presence, features and duration of the fever; other associated symptoms. A faeces culture has been performed at the end of the diarrhea. The following statistical tests have been used: 1) Kolgomorov-Smirnov, Lilliefors and Shapiro-Wilk tests for the evaluation of sample distribution normality; 2) Kruskal-Wallis test for the analysis of variance for classes and median test for comparison of the three groups.

## Results

The number of daily defecations before starting treatment was overlapping among the groups (mean 5.7 in group 1; 6 in group 2; 5.8 in group 3). Table III shows the diarrhea disappearance time in the population sample. The distribution analysis failed to demonstrate its normality. As for the distribution of diarrhea disappearance time, group 1 has no statistical difference with group 2 ( $p=0.1649$ ) or with group 3 ( $p=0.3611$ ). The fever appeared in a single subject of group 3, was associated with pharyngitis and faded after one day of symptomatic treatment. Starting cultures of faeces were positive in 3 (2 for staphylococci and 1 for rotavirus) subjects of group 1, in 2 (1 for staphylococci and

TABLE III.—Diarrhea disappearance time (hours) in the examined subjects.  
*Tempo di normalizzazione (ore) dell'alvo nei pazienti esaminati.*

No. cases	Group 1	Group 2	Group 3
1	48	24	48
2	48	24	48
3	48	48	48
4	48	48	48
5	48	48	67
6	48	48	72
7	72	64.8	72
8	72	72	72
9	72	96	72
10	96	144	96
11	96	96	96

1 for rotavirus) subjects of group 2, in 7 (3 for staphylococci and 4 for rotavirus) subjects of group 3. The ending faeces culture, performed at the fading of the diarrhea, showed the normalisation of 2 (those for staphylococci) out of 3 in group 1, of both in group 2, of 4 (those for rotavirus) out of 7 in group 3. No associated symptoms were recorded in all subjects.

### Discussion and conclusions

The use of probiotics for the treatment of acute diarrhea in mentally retarded children resulted safe in the present study, because no side effects appeared. A recent study<sup>9</sup> showed that the use of lactobacilli per os, when compared with a placebo, is associat-

ed with a decreased incidence, and an overlapping duration and etiology of diarrhea. The effectiveness of the drugs has been studied correctly, because the severity of diarrhea was overlapping among the groups, due to the overlapping number of daily defecations. Statistical analysis has been impaired by the small sample size, not allowing the use of parametric tests. In conclusion all the examined drugs have shown an equal effectiveness for the treatment of acute diarrhea in mentally retarded children.

### References

- Lupo L, De Grandi V, Ganci E, Nastri A, Ielo S, Mistretta A *et al*. Epidemiology of acute diarrhea in children living in Sicily. *Eur J Epidemiol* 1989;5:400-2.
- Salmiinen S, Isolauri E, Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995;41 (Suppl. 1):5-15.
- Famularo G, Moretti S, Marcellini S, De Simone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R, editor. *Probiotics 2. Application and practical aspects*. London: Chapman and Hall, 1997:133.
- Salmiinen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM *et al*. Demonstration of safety of probiotics. A review. *Int J Food Microbiol* 1998;44:93-106.
- D'Angelo G, Angeletti C, Catassi C, Coppa GV. Probiotics in childhood. *Minerva Pediatr* 1998;50:163-73.
- Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999;39:13-126.
- Goldin BR. Health benefits of probiotics. *Br J Nutr* 1998;80:S203-7.
- Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüero G, Gobatto N. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Sci* 1995;78:1597-606.
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L *et al*. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134(Suppl 1):15-20.

## Comparazione dell'utilizzo di tre farmaci probiotici nel trattamento della diarrea acuta in bambini affetti da ritardo mentale

La diarrea acuta è per definizione una aumentata perdita di acqua ed elettroliti con le feci. Il più recente studio epidemiologico effettuato in Sicilia sulla incidenza di diarrea acuta in età pediatrica<sup>1</sup> riporta un tasso di incidenza di 0,479 per bambino per anno. Nella stesso lavoro il tasso di incidenza diventava significativamente ( $p < 0,001$ ) maggiore (0,86) nei bambini di età inferiore a 5 anni. Nella pratica clini-

ca la diarrea acuta infantile è quasi sempre secondaria ad una infezione intestinale se si escludono quei rari casi dovuti ad intolleranze alimentari e quelli da cause «parenterali». La patogenesi della diarrea infettiva è riconducibile a due meccanismi principali: quello osmotico e quello secretivo. La diarrea osmotica è secondaria al danno cellulare con riduzione della superficie assorbittiva, quella secretiva all'azione di tos-

sine prodotte da alcuni microrganismi. La microflora intestinale svolge un importante ruolo sulla fisiologia dell'intestino mediante diverse azioni tra le quali la barriera contro microrganismi patogeni<sup>2</sup> e miglioramento della risposta immunitaria locale con l'adesione alla mucosa intestinale<sup>2</sup>. L'alterato equilibrio biologico della microflora è implicato nella patogenesi di disordini intestinali e anche in alcune patologie sistemiche (Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, malattia di Kawasaki)<sup>3</sup>. Queste conoscenze hanno condotto all'introduzione nella corrente terapia medica della somministrazione di alte dosi di lattobacilli al fine di ristabilire l'equilibrio della microflora intestinale. I probiotici possono essere definiti come «supplementi alimentari», contenenti microrganismi viventi che migliorano l'equilibrio microbiologico dell'ospite, ed hanno, per questo fatto, effetti benefici sulla salute<sup>4</sup>. I principali probiotici sono i lattobacilli, gli streptococchi, i bifidobatteri e i lieviti. Il meccanismo d'azione dei probiotici non è completamente conosciuto in quanto i meccanismi sono diversi a seconda dei ceppi utilizzati. Comunque, è ipotizzabile che essi inibiscano l'infiammazione intestinale mediante una modulazione della risposta immunitaria<sup>5</sup>. I più recenti lavori in letteratura documentano i diversi effetti clinici dei probiotici: prevenzione dell'adesione e della replicazione di patogeni della mucosa enterica mediante diversi meccanismi antimicrobici<sup>6</sup>, produzione di vari enzimi che esercitano effetti sinergici favorevoli sulla digestione e riducono i sintomi del malassorbimento intestinale<sup>7</sup>, effetti antitumorali e azione immunitaria<sup>8</sup>. Lo scopo di questo studio è la comparazione dell'utilizzo di VIS-01 (Yovis®) con altri due probiotici come la lactogermine e il codex in bambini con ritardo mentale affetti da diarrea acuta. Le tabelle I e II riportano, rispettivamente, la composizione di Yovis® e Lactogermine®. Il Codex® contiene 5 miliardi di germi vivi di *Saccharomyces boulardii* in ogni busta o capsula da 250 mg.

### Materiali e metodi

Sono stati costituiti in maniera random 3 gruppi di soggetti affetti da diarrea acuta in età pediatrica, comparabili per età (media di 10,1 anni nel gruppo 1; di 10,9 anni nel gruppo 2; di 9,9 anni nel gruppo 3), sesso (8 maschi e 3 femmine in tutti i 3 gruppi) e grado di ritardo mentale, di numerosità uguale a 11. I soggetti del gruppo 1 sono stati sottoposti alla somministrazione di VIS-01, quelli del gruppo 2 a Lactogermine® e quelli del gruppo 3 a Codex®. La posologia terapeutica è stata regolata seguendo le indicazioni della scheda tecnica del prodotto. Prima di iniziare la somministrazione del fermento lattico è stata eseguita una coprocultura per gli agenti batterici e virali più comunemente causa di diarrea. Durante il decorso clinico sono stati analizzati i seguenti para-

metri: numero delle evacuazioni; tempo di normalizzazione dell'alvo; presenza, caratteristiche e durata di febbre; altri sintomi associati. All'avvenuta normalizzazione dell'alvo è stata eseguita una coprocultura di controllo. Sono stati utilizzati i seguenti metodi statistici: 1) i test di Kolgomorov-Smirnov, di Lilliefors e di Shapiro-Wilk per la valutazione della normalità della distribuzione del campione; 2) il test di Kruskal-Wallis per l'analisi della varianza per classi e il test della mediana per la comparazione fra i tre gruppi.

### Risultati

Il numero delle evacuazioni giornaliere prima dell'inizio della terapia risultava sovrapponibile tra i gruppi (media 5,7 nel gruppo 1; 6 nel gruppo 2; 5,8 nel gruppo 3). La tabella III evidenzia il tempo di scomparsa della diarrea nella popolazione esaminata. L'analisi della distribuzione del campione non ha evidenziato la sua normalità. Per quanto riguarda la distribuzione del tempo di scomparsa della diarrea, il gruppo 1 (trattato con Yovis®) non mostra differenze statisticamente significative se confrontato con il gruppo 2, trattato con Lactogermine® (p=0,1649), o col gruppo 3, trattato con Codex® (p=0,3611). Per quanto riguarda la febbre, questa era presente in 1 solo soggetto del gruppo 3, era associata ad una faringite ed è scomparsa dopo 1 giorno di terapia sintomatica. Per quanto riguarda le coproculture, queste all'esordio della sintomatologia erano positive in 3 (2 per stafilococchi e 1 per rotavirus) soggetti del gruppo 1, in 2 (1 per stafilococchi e 1 per rotavirus) soggetti del gruppo 2, in 7 (3 per stafilococchi e 4 per rotavirus) soggetti del gruppo 3. La coprocultura di controllo, eseguita alla normalizzazione dell'alvo, vedeva la negativizzazione di 2 su 3 (quelle per stafilococchi) coproculture nel gruppo 1, di entrambe le coproculture del gruppo 2, di 4 su 7 (quelle per rotavirus) coproculture del gruppo 3. In nessuno dei soggetti esaminati venivano riportati sintomi associati.

### Discussione e conclusioni

L'utilizzo di farmaci probiotici (due già conosciuti ed uno di recente presentazione in commercio) per il trattamento della diarrea acuta in bambini affetti da ritardo mentale si è dimostrato sicuro, poiché non sono stati riscontrati effetti collaterali. Uno studio recente<sup>9</sup> ha evidenziato che l'uso di lattobacilli per via orale, quando confrontato con placebo, si associa ad una ridotta incidenza di diarrea e ad una sovrapponibile durata ed eziologia della stessa. L'efficacia dei 3 farmaci si è potuta studiare correttamente, poiché la gravità della diarrea era sovrapponibile nei 3 gruppi, essendole il numero delle evacuazioni giornaliere

re. L'elaborazione statistica ha purtroppo risentito della scarsa numerosità del campione, che non ha permesso di utilizzare test parametrici. In conclusione tutti i tre farmaci hanno dimostrato eguale efficacia per il trattamento della diarrea acuta in bambini affetti da ritardo mentale.

#### Riassunto

**Obiettivo.** Questo lavoro persegue lo scopo di confrontare, in bambini affetti da ritardo mentale e diarrea acuta, l'uso di VIS-01 (Yovis®) con due altri farmaci a base di lattobacilli, disponibili in commercio (Lactogèrmine® e Codex®). Una recente pubblicazione ha infatti evidenziato la superiorità del primo farmaco nei confronti degli altri, parlando di nuove prospettive della batterioterapia orale.

**Metodi.** Si tratta di una indagine prospettica su 33 bambini (età media 10,3 anni) affetti da ritardo mentale, che sono stati suddivisi in tre gruppi, ciascuno

supplementato con un diverso farmaco probiotico (VIS-01, Lactogèrmine® e Codex®) all'esordio di una diarrea acuta. Questi bambini erano ricoverati presso l'Unità Operativa di Pediatria dell'IRCCS Oasi Maria SS. di Troina. La posologia terapeutica è stata regolata secondo la scheda tecnica del farmaco. Durante il decorso clinico sono stati analizzati i seguenti parametri: numero delle evacuazioni; tempo di normalizzazione dell'alvo; presenza, caratteristiche e durata di febbre; altri sintomi associati o effetti collaterali.

**Risultati.** Il tempo di normalizzazione dell'alvo non mostrava differenze statisticamente significative nei tre gruppi.

**Conclusioni.** L'uso di Yovis non modifica in maniera statisticamente significativa rispetto agli altri due farmaci il decorso clinico della diarrea acuta presentata dai bambini con ritardo mentale del presente studio.

Parole chiave: Probiotici - Diarrea - Ritardo mentale.

U  
C  
R  
S  
G  
R  
AR  
GI

UH  
HO

Vol.