

Pomen probiotikov kot prehranskih dopolnil in zdravil

Importance of probiotics as food supplements or drugs

Karmen Teskač, Natalija Hudournik, Romana Marinšek-Logar, Julijana Kristl

Povzetek: Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki po zaužitju ugodno vplivajo na zdravje. Kadar je gostiteljeva fiziologija prizadeta zaradi porušenega ravnotežja črevesne mikrobiote, je zelo dobrodošla zunanja probiotična podpora. Učinkovitost probiotikov je odraz njihovega delovanja po različnih medsebojno prepletenih mehanizmih in tako opravljajo veliko koristnih nalog. Predvsem zmanjšajo pogostnost okužb, prek metabolnih procesov uravnajo fiziologijo organizma ter okrepijo gostiteljev imunski sistem.

Tržno dostopni probiotični izdelki so namenjeni samozdravljenju in so neomejeno dostopni uporabnikom. Zato morajo biti varni, imeti majhno tveganje za neželene učinke ter ne smejo biti niti genotoksični niti kancerogeni. Proizvajalci teh izdelkov morajo zagotoviti izbiro probiotikov, izdelanih po natančno določenih selekcijskih merilih varnostne, funkcionalne in tehnološke kakovosti. Samo probiotiki, ki izpolnjujejo te kriterije, zmorejo preživeti neugodne pogoje v prebavilih in se naseliti v okolju debelega črevesa, kjer lahko izrazijo svoj probiotični učinek.

Ključne besede: probiotiki, črevesna mikrobiota, varnost, učinkovitost, tržni izdelki

Abstract: Probiotics, which are living microorganisms and are able to express beneficial effects on health when ingested, are presented. When host physiology is affected due to the demolished microbiota balance, the consumption of probiotics is advised. Complex mechanisms of action lead to many beneficial probiotic effects. The most prominent are decreased frequency of infections, normalization of physiology through metabolic processes, and strengthening of host immune system as well.

Probiotic products available on the market are used for self-treatment and are limitlessly available to the consumers. For this reason they should be safe, have low potential for undesired effects and must not be genotoxic or carcinogenic. Manufacturer of these products have to assure that a selection of probiotic covers safety, functional and technological views. When probiotics suit these criteria, they can survive unfavorable conditions of gastrointestinal tract and colonize large intestine where probiotic effect can be sufficiently expressed.

Key words: probiotics, gastric microbiota, safety, efficacy, market products

1 Uvod

Ponudniki vse več tržno dostopnih probiotičnih izdelkov nas prepričujejo, da njihovo uživanje pozitivno vpliva na naše zdravje, ki ga najbolj prizadenejo negativne posledice današnjega hitrega življenjskega tempa. Navodilo enega od probiotičnih pripravkov pravi, da: »... dodatek probiotika X k hrani zagotavlja uravnoteženje črevesne mikrobiote, ki je nepogrešljiva za dobro počutje in močan imunski sistem. Izdelek vsebuje probiotične kulture in se priporoča kot dodatek k zdravljenju z antibiotiki, ko pride pogosto do motenj v ravnovesju črevesne flore, predvsem zaradi naselitve množice zdravju škodljivih bakterij in klic ...«. Je torej uživanje probiotikov ena od skrivnosti zdravega in dolgega življenja?

2 Probiotiki kot podpora naravni črevesni flori

Danes je veljavna definicija, ki so jo sprejeli tudi organi Organizacije združenih narodov (OZN), pristojni za zdravje in prehrano, pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) (World Health Organization - WHO) in Organizaciji za prehrano in kmetijstvo (The Food and Agriculture Organization - FAO). Po njej so probiotiki živi mikroorganizmi, ki dodani prehrani ali krmi vplivajo na gostiteljevo fiziologijo tako, da okrepijo črevesni in sistemski imunski odgovor ter izboljšajo prehransko in mikrobno ravnovesje v prebavilih (1).

Črevesna mikrobiota spada med najbolj celostne sisteme, na splošno je dobro prilagojena, izjemno stabilna in precej specifična za posameznika. Porazdelitev mikrobiote v prebavilih je v posameznih predelih zelo raznolika, medtem ko število mikroorganizmov narašča vzdolž prebavne poti (slika 1) (2). Trenutno je poznanih okoli 1250 različnih filotipov črevesnih bakterij, pretežno striktnih anaerobov, od katerih je približno 85 % nujno potrebnih za normalno delovanje črevesja, v manjšem obsegu pa so prisotne tudi potencialno patogene bakterije (3). V normalnih pogojih stabilnega delovanja prebavil prevladujejo nevtralni in zdravju koristni mikroorganizmi (4). Navadno se črevesna mikrobiota stabilizira pri dveletnih otrocih. S staranjem se začne obseg dobre flore zmanjševati, črevesna stena pa slabše vsrkavati hranila. Na ravnovesje črevesne mikrobiote negativno vpliva sodoben način življenja, ki lahko pripelje do prevlade patogenih mikroorganizmov, kar poruši mikrobno ravnotežje in povzroči preobrat iz koristnega v škodljivo delovanje (5). V tovrstnih primerih je zelo dobrodošla zunanja podpora s probiotiki, kar je potrjeno s številnimi znanstvenimi prispevki.

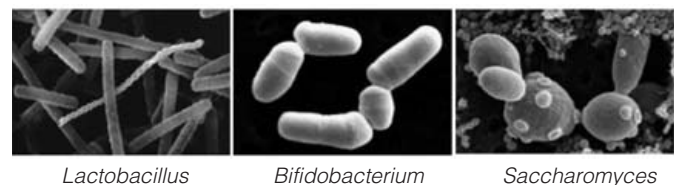
	CELOKUPNO ŠTEVILO BAKTERIJ	ŠTEVILO BIFIDO- BAKTERIJ	ŠTEVILO LAKTO- BACILOV
ŽELODEC	0-10 ⁴	0-10 ²	0-10 ³
TANKO ČREVO			
JEJUNUM	0-10 ⁵	0-10 ⁴	0-10 ⁴
ILEUM	10 ⁴ – 10 ⁹	10 ³ – 10 ⁸	10 ² – 10 ⁵
DEBELO ČREVO	10 ⁹ – 10 ¹²	10 ⁸ – 10 ¹¹	10 ⁶ – 10 ⁸

Slika 1: Poseljenost posameznih delov prebavil z mikrobioto. Številke izražajo število vseh bakterij oz. samo bifidobakterij in laktobacilov na gram vsebine (CFU/g; colony forming units). Skupno število bakterij v želodcu je običajno pod 10⁴ CFU/g vsebine, kar je posledica kislega pH v želodcu. V tankem črevesu je število med 10⁴ v začetnem delu do 10⁸ CFU/g v končnem. Glavni omejevalni dejavniki so hiter prehod hrane, izločkov žolča in encimov slinavke. Najpogosteje je poseljeno debelo črevo, kjer gram vsebine vsebuje do 10¹² bakterij (2).

Figure 1: Distribution of microbiota in gastrointestinal tract. Data present the quantity (CFU/g) of all bacteria or only Bifidobacterium and Lactobacillus, respectively. In stomach, the number of bacteria is under 10⁴ CFU/g of content due to the low pH. In the small intestine, the presence of microbiota is increasing from 10⁴ CFU in the upper part to 10⁸ CFU/g in the lower. The reasons are fast food passage and secreting products of bile and pancreatic enzymes. The most colonized is large intestine where a gram of content contains 10¹² CFU (2).

3 Vrste probiotikov

Na trgu dosegljivi pripravki vsebujejo bakterijske seve, ki so enaki oz. karseda podobni mikrobioti, katera je naravno prisotna v prebavilih. Tako prevladujejo bakterije iz roda *Lactobacillus* (npr. *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. rhamnosa* GG ...) in *Bifidobacterium* (npr. *B. bifidum*, *B. thermophilum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* ...) (slika 2), velikokrat pa so prisotni še sevi rodov *Lactococcus* (npr. *L. lactis*) in *Enterococcus* (npr. *E. faecium*). Čeprav rod *Bifidobacterium* ne pripada mlečnokislinskim bakterijam, ima kar nekaj njihovih lastnosti, npr. gram-pozitivnost, fermentativnost, tvorbo laktata in druge. Zato so med mlečnokislinske bakterije povečini uvrstili vse navedene rodove, vključno z rodom *Bifidobacterium*. Probiotikom podobne učinke pripisujejo tudi nekaterim drugim mikroorganizmom, ki niso naravno prisotni v prebavilih, npr. kvasovkam (*Saccharomyces boulardii*) (slika 2) (6).



Slika 2: Morfologija nekaterih probiotičnih bakterij (Avtorji fotografij: SciMAT/Photo Researchers).

Figure 2: Morphology of some probiotic microorganisms (Photo Credit: SciMAT/Photo Researchers).

4 Osnovni mehanizmi probiotičnega delovanja

Probiotiki delujejo po različnih mehanizmih, med drugim so sposobni tvoriti kratkoverižne maščobne kisline, ustvarjati neugodne življenjske pogoje za patogene bakterije ter uravnavati homeostazo obrambnih mehanizmov,

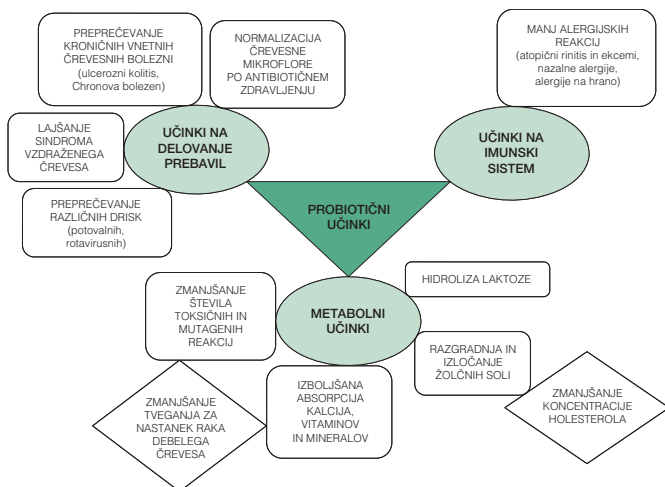
Probiotiki ojačijo epitelno pregrado črevesne stene ter pospešijo njeno obnovo posredno s fermentacijsko tvorbo kratkoverižnih maščobnih kislin, ki so prisotne v obliki soli, kot so acetat, butirat in propionat. Našteti metaboliti so neposredni hranilni substrati za sluznične celice, zato pospešujejo njihovo rast. Prav tako povečujejo absorpcijo vode in neposredno vplivajo na tvorbo proteinov akutne faze ter vnetnih mediatorjev, kot so interleukini IL-6, IL-10 in drugih. Sodelujejo tudi pri procesih programirane apoptoze (7).

Probiotične bakterije so sposobne z mehanizmom kompetitivnega izločanja zasesti mesto na črevesni sluznici, kamor se sicer pripenjajo patogene bakterije, ki tako sprožijo črevesno okužbo. Probiotiki dosegajo odpornost proti naselitvi patogenih bakterij tudi z ustvarjanjem neugodnih življenjskih pogojev, kot je tvorba bakteriocinov in laktata, ter s kompeticijo za hranilne snovi (8).

Probiotiki uravnavajo tudi homeostazo obrambnih mehanizmov, saj so sposobni z aktivacijo imunskih celic inducirati imunske mehanizme proti kroničnim okužbam (9). Izredno močan vpliv na imunski sistem imajo tudi zato, ker je v črevesju kar 70-odstotni delež imunskega sistema (gut associated lymphoid tissue - GALT).

5 Učinki probiotikov

Probiotično delovanje se prepleta s številnimi koristnimi učinki na gostiteljevo črevesno mikrobioto in vzdrževanje homeostaze. Povzetek probiotičnih učinkov shematično prikazuje slika 3 (10).



Slika 3: Spekter koristnih probiotičnih učinkov, doseženih z delovanjem na gostiteljevo prebavno pot.

Figure 3: Spectra of beneficial probiotic effects achieved by their action on the host gastrointestinal tract.

Tako je npr. protitumorski učinek (oz. pozitivni učinek 'podpornega' zdravljenja raka na debelem črevesu) rezultat kombinacije procesov, kot so: povečan imunski odziv; zaviranje delovanja določenih bakterij ali encimov, ki tvorijo karcinogene iz prokarcinogenov; vezava in razgradnja karcinogenov oz. mutagenih snovi; ter tvorjenje protitumorskih snovi (11). Nekatere učinke pa pripisujejo samo določenim vrstam mikroorganizmov. Za bifidobakterije so npr. ugotovili, da v prebavilih sintetizirajo vitamine, kot so vitamin B₁, B₂, B₆ in K. Tako gostitelja oskrbijo z določenimi biološko aktivnimi snovmi, ki jih sam ne more tvoriti. Bifidobakterije so sposobne sintetizirati tudi nekatere pomembne aminokisliline. Zraven šibke proteolitične aktivnosti mlečnokislinskih bakterij tudi povečajo absorpcijo kalcija iz prebavil (12). Kljub vsem naštetim lastnostim, ki opravičujejo uporabo probiotikov v številne koristne namene, je njihov glavni cilj najpogosteje zmanjšanje pojavnosti prebavnih težav, predvsem drisk in drugih okužb, povzročenih npr. z bakterijama *Clostridium difficile* ali *Helicobacter pylori*.

6 Merila za izbiro varnih, učinkovitih in tehnološko sprejemljivih probiotičnih sevov

Probiotiki so namenjeni samozdravljenju oz. preprečevanju, lajšanju in odpravljanju simptomov in zdravstvenih težav, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom. To pomeni, da mora biti verjetnost nepravilnega prepoznavanja bolezni in nepravočasnega zdravljenja zmanjšana na najmanjšo mero. Ker so probiotični izdelki neomejeno

dostopni uporabnikom, morajo biti čim bolj varni po sestavi, torej imeti veliko terapevtsko širino in majhno tveganje za neželene učinke ter ne smejo biti genotoksični niti kancerogeni. Proizvajalci probiotikov morajo zagotoviti, da bo celoten nabor pripravkov izdelan po natančno določenih selekcijskih merilih (13), ki določajo varnostne, funkcionalne in tehnološke postavke.

6.1 Varnostni profil probiotičnih sevov

Kljub dolgotrajni zgodovinski uporabi mlečnokislinskih bakterij oz. njihovi normalni prisotnosti v človeški mikrobioti se moramo zavedati, da gre za živa bitja s spremenljivim genomom, zaradi česar obstaja možnost, da bi okužila gostitelja (14). Za nekaj sevov iz rodu *Enterococcus* se je izkazalo, da so zmožni povzročiti okužbe, saj so bili tkivno izolirani v primerih endokarditisa, okužb ran in sečil ter še nekaterih drugih zapletih (15). Opisali so tudi pojav fungemije v povezavi s kvasovko *Saccharomyces boulardii* (16). Primeri okužb s sevi iz rodu *Lactobacillus* so izjemno redki in večinoma omejeni na bolnike z oslabiljeno imunostjo. Opisana je tudi možnost čezmerne stimulacije imunskega sistema pri bolnikih z artritisom (17).

V okviru evropskega projekta (Biosafety evaluation of probiotic lactic acid bacteria used for human consumption – PROSAFE), ki je v obdobju 2002 do 2006 proučeval varno uporabo probiotičnih mlečnokislinskih bakterij za humano uživanje, so prišli do nekaterih novih dognanj. Na njihovi osnovi so priporočili merila, standarde, zakonodajo in postopke ter uvedli nove standardizirane metode za preizkušanje varnosti probiotikov pred prihodom na tržišče in tudi na tržišču. Pomembne cilje projekta PROSAFE prikazuje preglednica I (18).

6.2 Funkcionalni vidik probiotičnih sevov

Probiotični sev mora zadostiti tudi kriterijem funkcionalnosti, ki so rezultat sklopljenosti zgoraj opisanih probiotičnih mehanizmov, kateri se lahko prevesijo v človeku škodljivo delovanje.

Adhezijska in kolonizacijska sposobnost probiotika podaljša čas njegovega zadrževanja v prebavilih in poveča učinkovitost odstranjevanja neželenih črevesnih bakterij. Prav tako obstaja večja verjetnost spodbujanja imunskega sistema, saj omogoča probiotikom stik z limfoidnim tkivom debelega črevesa, ki je posrednik tako lokalnih kot sistemskih imunskih odgovorov. Vendar lahko adhezijska in kolonizacijska sposobnost povečata pojavnost okužb, kar se je pokazalo pri laktobacilih. Njihov izolat iz tkiva z endokarditisom je izkazoval povečano vezavo na fibronektin, fibrinogen in kolagen. Kljub vsemu še nimamo prepričljivih dokazov o povezavi med adhezijskimi sposobnostmi bakterij in njihovo varnostjo (19). Znano je, da se probiotični mikroorganizmi zadržijo v prebavnih poteh le nekaj dni. Torej lahko sklepamo, da učinek hitro izgine, ko nehamo uživati probiotični izdelek (20).

Dolgotrajna uporaba mlečnokislinskih bakterij in dosedanje *in vivo* raziskave kažejo na izredno pozitivno sprejemljivost probiotikov. Tako sta npr. probiotika *L. rhamnosus GG* in *L. reuteri SD2222* izkazala dobre rezultate v drugi fazi kliničnih raziskav, saj sta statistično izboljšala bolezensko stanje in kakovost življenja. Zmanjšala se je tudi pogostnost zbolevanja. Ugotovili so hitrejše okrevanje ob jemanju probiotika v primerjavi s placebom. Podobne rezultate so dosegli tudi v tretji fazi kliničnih raziskav, v kateri so učinkovitost probiotika primerjali s standardno terapijo. Alternativa pri zdravljenju vse

Preglednica 1: Priporočena varnostna opredelitev mlečnokislinskih bakterij (povzeto po 18)

Table 1: Recommended safety assessments of lactic acid bacteria (summarized from 18)

RAZISKOVALNI CILJI	METODOLOGIJA
TAKSONOMSKI OPIS MKB	→ biokemijske in molekulske metode (npr. sekvenčna analiza 16S rDNK v neodvisnem taksonomsko ekspertnem laboratoriju)
ODKRIVANJE ANTIBIOTIČNE ODPORNOSTI IN UGOTAVLJANJE NJIHOVEGA HORIZONTALNEGA PRENOSA PRI MKB	→ določanje minimalne inhibicijske koncentracije protimikrobnega zdravila (test mikrorazredčevanja gojišča LSM)
ODKRIVANJE ZNANIH IN NOVIH VIRULENTNIH DEJAVNIKOV PRI MKB	→ prisotnost sekundarnih prostih žolčnih kislin, ki so domnevno mutagene (test določanja dekonjugacije primarnih žolčnih soli, ki so končni produkti metabolizma holesterola). (Izkazala se je tudi pozitivna stran omenjene pretvorbe v smislu zniževanja ravni serumskega holesterola.) → analiza probiotičnih metabolitov ter virulentnih dejavnikov (genov), kot so hemolizini, hialuronidaza, adhezini, gelatinaza, agregacijska snov, citolizin (uporaba <i>in vitro</i> modela kolona)
UGOTAVLJANJE MOŽNIH NEGATIVNIH UČINKOV NA IMUNSKI SISTEM	→ model podganjega endokarditisa [laktobacili so izkazali 100- do 10.000-krat manjšo kužnost od običajnih povzročiteljev endokarditisa, kot sta <i>Staphylococcus aureus</i> in <i>Streptococcus viridans</i>] → mišji model imunske oslabilnosti (kontrola spreminjanja mase živali, anatomskih parametrov, ugotavljanje translokacije bakterij v kri, vranico in jetra ...)
VARNOST PRI LJUDEH	→ ugotavljanje preživetja, poselitve ter genotipske in fenotipske stabilnosti MKB po peroralnem vnosu (1. faza kliničnih raziskav)

Legenda: MKB - mlečnokislinske bakterije; LSM - gojišče, primerno za proučevanje mlečnokislinskih bakterij (*Lactic Acid Bacteria Susceptibility test Medium*)

pogostnejših hiperholesterolemij bi lahko bile tudi mlečnokislinske bakterije *L. reuteri* CRL1098. Po njihovem jemanju (10^4 na dan - sedemdnevna terapija) se je za 17 % povečalo razmerje HDL/LDL, ne da bi se ob tem pojavili kakršni koli pomembni neželeni učinki (21).

6.3 Tehnološki vidik probiotičnih sevov

Če probiotični sev ustreza prvima dvema meriloma (o varnosti in funkcionalnosti), sledi preverjanje tehnoloških parametrov, ki opredeljujejo obstojnost probiotika med proizvodnjo. Zaradi izrazite raznolikosti probiotičnih sevov se veliko proizvajalcev odloča za lastno gojenje določenega probiotičnega seva z definirano funkcionalnostjo in robustnostjo. Samo dovolj stabilni probiotični sevi zmorejo preživeti tehnološke postopke, skladiščenje in distribucijo. Zaželeno je, da dodani probiotični sev nima negativnega vpliva na senzorične lastnosti izdelka.

Po drugi strani pomeni velik izziv za proizvajalce vključevanje probiotičnih sevov v zanje nenaravna okolja oz. v 'nemlečne' izdelke. S primerno izbiro farmacevtske oblike in z optimizacijo proizvodnih postopkov je možno zmanjšati obremenitev probiotikov in tako povečati njihovo obstojnost pri izpostavljenosti povišani temperaturi, vlagi, kisiku, kislem želodčnem okolju, žolčnim kislinam in prebavnim encimom ter tako prispevati k večjemu preživetju probiotičnih mikroorganizmov. Samo doseg dovolj visoke koncentracije probiotika v debelem črevesu zagotavlja določeno učinkovitost. Upoštevati je potrebno, da je uporabnikom najprijaznejše peroralno jemanje, predvsem v trdni farmacevtski obliki. Te vsebujejo probiotike v suhem stanju, kar omogoča večjo obstojnost probiotikov in tudi enostavnejšo distribucijo. Zaradi občutljivosti probiotikov za povišane temperature

je kljub finančno ugodnejšemu sušenju z razprševanjem primernejša metoda liofilizacija (sušenje z zamrzovanjem) (20). Z upoštevanjem navedenega se uspešno uveljavlja mikrokapsuliranje in oblaganje probiotičnih sevov z gastrorezistentno oblogo ter tudi dodajanje prebiotikov (22). Slednji so vlaknine, največkrat inulin, ki jih bakterije debelega črevesa med fermentacijo pretvorijo v nižje maščobne kisline (glejte poglavje 4. *Osnovni mehanizmi probiotičnega delovanja*) (23). Nenazadnje pa so se mlečnokislinske bakterije (*Lactococcus lactis*) izkazale tudi kot primeren sistem za izražanje proteina sladkega okusa, npr. brazeina, s čimer bi se lahko v prihodnosti izognili vse prepoznanim nezdravim sladilom v mlečnih probiotičnih izdelkih (24).

7 Probiotični izdelki

Skoraj neverjetno je pričakovati, da bi lahko z vnosom probiotikov v tako celosten in specifičen mikroben sistem, kot vlada v prebavilih, dosegli opazno spremembo. Vendar se je izkazalo, da učinki probiotikov prispevajo k stabilnosti mikrobiote in v določenih patoloških stanjih ugodno spremenijo potek bolezni (25). Tako kljub temu, da so le redke probiotične bakterije dovolj znanstveno proučene v smislu njihovega vpliva na zdravje, tržišče beleži izrazit porast probiotičnih izdelkov. Po pričakovanju mora proizvajalec zagotavljati pravilno deklariran, funkcionalen in varen izdelek. Žal se proizvajalci pogosto zanašajo le na uveljavljeni status laktobacilov in bifidobakterij kot varnih bakterij (Generally Recognized as Safe - GRAS), pri tem pa zanemarijo številne pomembne kriterije, ki opredeljujejo varnost mlečnokislinskih bakterij (26).

Probiotične izdelke lahko najdemo v trgovinah z živili, specializiranih prodajalnih in lekarnah, kot živila, prehranska dopolnila ali zdravila. Kako torej v današnji pestri ponudbi probiotičnih izdelkov izbrati varen in učinkovit pripravek?

I. Fermentirani mlečni izdelki so naravno ekološko okolje probiotikov, zato jih uvrščamo v skupino funkcionalne hrane. Telesu nudijo nekaj več od osnovne hrane, saj izkazujejo pozitiven učinek na zdravje, s čimer zabrišejo mejo med hrano in zdravili. Ker so največkrat prisotne bakterije s statusom GRAS, morajo ti izdelki zadostiti merilom, ki veljajo za vso hrano. Priporočljivo je upoštevati rok uporabe, saj se v času do njegovega izteka količina koristnih bakterij v izdelku zmanjšuje in pade na vrednost, pri kateri več ne doseže probiotičnega učinka.

II. V zdravilih in prehranskih dopolnilih v obliki kapsul ali tablet se probiotiki najpogosteje nahajajo kot koncentrirani in stabilizirani mikroorganizmi (preglednica II), ki večinoma ustrezajo priporočilu, da mora biti za doseganje probiotičnega učinka dnevni odmerek vsaj 10^8 CFU (27).

a) Na slovenskem tržišču so kot zdravilo brez recepta registrirane samo kapsule Linex®. Klasifikacija ATC jih uvršča v farmakoterapevtsko skupino A (Zdravila za bolezni prebavil in presnove): A07 (Antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila), A07FA (Mikroorganizmi z antidiaroičnim delovanjem), A07FA01 (Mlečnokislinske bakterije) (28). Po definiciji je zdravilo med drugim namenjeno tudi za preprečevanje bolezni ali bolezenskih stanj in mora imeti preverjene kakovost, varnost in učinkovitost, za kar poskrbijo proizvajalci in nadzorujejo pristojni državni organi.

b) Druga skupina farmacevtskih oblik, ki vsebujejo probiotike, so prehranska dopolnila. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/03 in 44/04) v 3. členu dopušča prisotnost mikroorganizmov v teh izdelkih. Izkazani morajo biti hranilni ali fiziološki učinki, njihova varnost za prehrano ljudi pa znanstveno utemeljena. Namen prehranskih dopolnil je dopolnjevati običajno prehrano (2. člen pravilnika) in ne zdraviti ali preprečevati bolezni in bolezenskih stanj (7. člen pravilnika). Jasno mora biti označena kakovostna in količinska vsebnost, priporočeni dnevni odmerek ter nevedbi: »Prehransko dopolnilo« ter »Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano.« in opozorili: »Priporočenega dnevnega odmerka ne smemo prekoračiti.« ter »Shranjevati nedosegljivo otrokom!« (8. člen pravilnika). Ustreznost izdelka nadzoruje uradni organ. Slovenska zakonodaja sicer ne predpisuje, da bi neodvisni državni organi predhodno morali preverjati dejansko sestavo prehranskega dopolnila, vendar se kontrole kvantitativne sestave na slovenskem tržišču občasno izvajajo. Ministrstvo za zdravje lahko zahteva od proizvajalca oz. uvoznika dodatno strokovno dokumentacijo (znanstveno raziskavo), da gre za prehransko dopolnilo (11. člen pravilnika) (30).

Oznaka 'prehransko dopolnilo' prihrani proizvajalcu kar nekaj časa in stroškov, čeprav nemalo prehranskih dopolnil podpirajo izvedeni klinični poskusi. Veliko teh izdelkov je proizvedenih v drugih evropskih državah, kjer so na tržišču kot prehranska dopolnila in so kot taka prišla na tržišče tudi v Slovenijo. Prehranska dopolnila in živila naj bi bila kakovostna in varna.

Preglednica I: Nekateri probiotični izdelki, dosegljivi v Sloveniji kot zdravila brez recepta ali prehranska dopolnila za peroralno uporabo.
Table II: Some of probiotic products in Slovenia in a form of drugs available without prescription or food supplements for peroral use.

Probiotični izdelek	Vrsta mikroorganizmov	Število mikroorganizmov
Linex® - kapsule	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Ena kapsula vsebuje $1,20 \times 10^7$ liofiliziranih MKB
Prolife® - kapsule	<i>Lactobacillus sporogenes</i>	$6,0 \times 10^8$
Prolife® - pastile	<i>Lactobacillus sporogenes</i>	$5,0 \times 10^8$
Probio® - kapsule	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	$22,5 \times 10^8$ $7,50 \times 10^8$ $2,50 \times 10^8$ $7,50 \times 10^8$ $0,50 \times 10^8$ $5,00 \times 10^8$
Bion 3 (Junior)® - tablete	<i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Ni podatka
Acidophillus NOW 4x6® - kapsule	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i>	$2,00 \times 10^9$ $1,20 \times 10^9$ $0,20 \times 10^9$ $0,20 \times 10^9$ $0,20 \times 10^9$ $0,20 \times 10^9$

Legenda: MKB – mlečnokislinske bakterije

Velikokrat trgovci ne upoštevajo določil o nenavajanju ali neoglaševanju zdravilnega učinka svojega izdelka in v želji po zaslužku pogosto izkoriščajo lahkovernost ljudi. V tem oziru je pomembno, da izpostavimo lekarniško dolžnost varovanja potrošnikov pred zavajanjem in lažnimi obljubami o zdravilnih učinkih določenega izdelka. Vsi učinki morajo biti metodološko in statistično dokazani ter preverjeni po določilih Pravidnika o farmakološko-toksikološkem preskušanju zdravil in Pravidnika o kliničnem preskušanju zdravil. Izdelki morajo biti predstavljeni čim bolj objektivno in brez pretiravanj ter olepševanj. Kljub omenjenim varnostnim ukrepom in neprestanemu državnemu nadzoru je pri tovrstnih izdelkih in načinu njihove prodaje bistvena končna odločitev uporabnika oz. kupca, ki bi moral biti bolj osveščen. Žal so obljube velikokrat prepričljivejše od realnih strokovnih mnenj in svetovanj. Tako postanejo najzanimivejši predvsem izdelki, ki naj bi čudežno rešili težave, ne da bi bilo potrebno kakorkoli spreminjati nezdravi slog življenja.

8 Sklep

Sodoben življenjski slog negativno vpliva na ravnotežje mikrobnih populacije in imunski status v človeškem telesu. Tako normalna mikrobiota kloni pred patogenim bakterijam, kar prizadene številne funkcije in vodi v hiter porast sodobnih bolezni, kot so obolenja srca in ožilja, rakava obolenja, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen, alergije, avtoimunske in vnetne bolezni. V teh primerih lahko s probiotičnimi izdelki, ki vsebujejo zdravju koristne mikroorganizme, ponovno vzpostavimo ravnovesje črevesne mikrobiote, zmanjšamo možnost okužb ter okrepimo črevesni obrambni mehanizem. Zato je povsem pričakovan porast probiotičnih izdelkov, ki učinkujejo na sestavo in aktivnost mikrobiote v prebavilih.

Oblikovani so enotni selekcijski kriteriji za probiotične seve, ki morajo biti izpolnjeni, da lahko pričakujemo probiotični učinek. Zaželeno je, da bi bili na trgu dosegljivi oz. uporabljeni probiotiki taksonomsko identificirani, nepatogeni ter fizikalno odporni proti določenim tehnološkim procesom. Optimizacija proizvodnje in izbira primerne farmacevtske oblike povečata preživetje probiotikov pri prehodu skozi prebavila do debelega črevesa, kjer izrazijo svoj probiotični učinek v smislu izboljšanja gostiteljeve fiziologije.

9 Literatura

1. Naidu AS, Bidlac WR, Clemens RA. Probiotic spectra of Lactic Acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1999; 38: 113-126.
2. Medigan MT, Martinko JM. *Microbial Interactions with Humans*. V: Brock Biology of Microorganisms. Pearson Prentice Hall, 2005: 700-725.
3. Zoetendal EG. Microbial players in the human GI tract. *Folia Microbiologica* 2008; in press.
4. Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73 (suppl): 410S-414S.
5. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrob Agents*, 1999; 12: 287-292.
6. Salminen S. Gut bacteria and health foods – the European perspective. *Int J Food Microbiology*, 2002; 78 (1-2): 99-117.
7. Rogelj I. Probiotiki v vlogi prehranskih dopolnil in zdravil. V: Milnarič A, Kristl J. Prehranska dopolnila – zdravila ali hrana (podiplomsko strokovno izobraževanje); Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, 2002: 105-115.
8. Arribas B, Rodriguez ME, Camuesco D in sod. Therapeutic applications of probiotics. *Ars Pharm*, 2008; 49 (1): 5-30.
9. McCracken VJ, Gaskins HR. Probiotics and the immune system. V: Tannock GW. *Probiotics: a critical review*. Norfolk, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 1999: 85-111.
10. Shah NP. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J*, 2007; 17: 1262-1277.
11. Morelli L. In vitro assessment of probiotic bacteria: From survival to functionality. *Inter Dairy J*, 2007; 17: 1278-1283.
12. Singhi S. Probiotics in the critically ill: Handle with care. *Pediatr Crit Care Med*, 2007; 8 (5): 499-501.
13. Saarela M, Lähteenmäki L, Crittenden R in sod. Gut bacteria and health foods – the European perspective. *Int J Food Microbiol*, 2002; 78 (1-2): 99-117.
14. Reid G, Jass J, Sebulsky MT in sod. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*, 2003; 16(4): 658-672.
15. Franz CM, Holzapfel WH, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *Int J Food Microbiol*, 1999; 47:1-24.
16. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A in sod. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000; 19: 16-20.
17. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect*, 2005; 11(12): 958-66.
18. Vankerckhoven V, Huys G, Vancanneyt M in sod. Biosafety assessment of probiotics used for human consumption: recommendations from the EU-PROSAFE project. *Trends in Food Science & Technol*, 2008; 19 (2): 102-114.
19. Rastall RA, Gibson GR, Gill HS in sod. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol*, 2005; 52 (2): 145-152.
20. Mattila-Sandholm T, Myllylaerinen P, Crittenden R in sod. Technological challenges for future probiotic foods. *Int Dairy J*, 2002; 12: 173-182.
21. Taranto MP, Medici M, Perdigon G in sod. Effect of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of hypercholesterolemia in mice. *J Dairy Sci*, 2000; 83: 401-403.
22. Prakash S, Bhatena J. Live immobilized cells as new therapeutics. *J Drug Del Sci Tech*, 2008; 18 (1): 3-14.
23. Kreft S. Polisaharidi v prehrani. V: Milnarič A, Kristl J. Prehranska dopolnila – zdravila ali hrana (podiplomsko strokovno izobraževanje); Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, 2002: 90-96.
24. Berlec A, Jevnikar Z, Majhenic AC, Rogelj I, Strukelj B. Expression of the sweet-tasting plant protein brazzein in *Escherichia coli* and *Lactococcus lactis*: a path toward sweet lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006; 73 (1): 158-65.
25. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T in sod. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol*, 2005; 16 (2): 204-211.
26. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: Non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*, 2005; 5: 596-603.
27. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and Prebiotics in Dietetics Practice. *J Am Dietetic Assoc*, 2008; 108 (3): 510-521.
28. http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/RZ_ATC.HTM
29. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r00/predpis_ZAKO4280.html
30. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r01/predpis_PRAV4401.html