

Využití probiotik, prebiotik a synbiotik

prof. Ing. Vojtěch Rada, CSc.

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky, Česká zemědělská univerzita v Praze

Probiotika jsou definována jako živé mikroorganismy, které jsou-li podávány v adekvátním množství, přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele. Jako probiotické kultury jsou obvykle používány bakterie, které přirozeně obývají lidský trávicí trakt. Nejpoužívanější jsou bakterie rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Příznivé účinky probiotických bakterií zahrnují tlumení alergií, imunostimulační účinky, prevenci kolorektálního karcinomu, zmírnění zácpy a prevenci a podpůrnou terapii zánětlivých střevních onemocnění a průjmů. Prebiotika jsou nestavitelné oligosacharidy, které stimulují růst a/nebo aktivitu určité bakterie nebo skupiny bakterií, které mají pozitivní účinek na lidské zdraví. Inulin, oligofruktóza, galaktooligosacharidy a laktulóza splňují všechna kritéria prebiotika. Cílovými mikroorganismy pro prebiotika jsou hlavně bifidobakterie. Synbiotika jsou kombinace probiotik a prebiotik. Příkladem synbiotické potraviny je mléčný kysaný výrobek (jogurt) obsahující bifidobakterie a oligofruktózu.

Klíčová slova: probiotika, prebiotika, synbiotika, laktobacily, bifidobakterie.

The use of probiotics, prebiotics and synbiotics

Probiotics are defined as live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host. Probiotics strains are usually bacterial species normally commensal in the human intestinal tract. Genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are most frequently used probiotic bacteria. Beneficial effects of probiotics on human health include alleviation of allergies, immunomodulation, prevention of colon carcinoma, alleviation of constipation and the prevention and supportive therapy of inflammatory bowel diseases and diarrhoea. Prebiotics are non-digestible carbohydrate foods or food ingredients that selectively stimulate the growth and/or activity of one or more of limited number of bacteria in the colon that have the potential to improve health. Inulin, oligofructose, galactooligosaccharides and lactulose fulfil all the criteria for prebiotic classification. The current most popular target for prebiotic use are bifidobacteria. Synbiotics are a combination of probiotics and prebiotics. The example of synbiotic food is fermented milk products (yoghurt) containing bifidobacteria and supplemented with oligofructose.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, lactobacilli, bifidobacteria.

Interní Med. 2010; 12(2): 92–97

Nejstarším pojmem jsou **probiotika**, tento termín poprvé použili Lilly a Stillwell v roce 1965. Označili tak látku produkovanou jedním prvokem, která stimulovala růst jiného prvoka. Později byl tento termín používán pro krmné a potravní doplňky určené pro výživu hospodářských zvířat a lidí. Pojem tak zahrnoval buď živé kultury bakterií, ale také i určité substance jako mikrobiální metabolity, enzymy, aminokyseliny apod., které pozitivně ovlivňují mikroflóru trávicího traktu. Tato definice by tedy zahrnovala i některá antibiotika. Sémantický význam slova „probiotikum“ však znamená „pro život“, a je tedy pravým opakem slova antibiotikum. První a dodnes ve svém smyslu platnou definici probiotik tak pravděpodobně formuloval Fuller až v roce 1989: Probiotika jsou živé mikrobiální krmné a potravní doplňky, které příznivě ovlivňují hostitele zlepšením jeho střevní mikrobiocenózy (1). Tato definice klade důraz na použití živých buněk mikroorganismů a podle autora odstraňuje zmatek, který vytvářelo slovo „substance“. Současné nejcitovanější definice se již příliš neliší: „Probiotika jsou živé mikroorganismy, které jsou-li podávány v adekvátním množství, přispívají

ke zlepšení zdravotního stavu hostitele.“ (2). Živé kultury bakterií byly však lidmi pravidelně přijímány potravou ať už vědomě, nebo náhodně již dávno před vyslovením termínu či definice, a proto jako nejčastěji označovaný počátek teorie probiotik je uváděn rok 1907, kdy Ilja Mečnikov publikoval svoji tzv. „optimistickou studii o prodlužování věku“, ve které přisuzuje dlouhověkost lidí žijících v balkánských zemích pravidelné konzumaci mléčných kysaných výrobků obsahujících živé bakterie. Jeho teorie o potlačování hnilobných procesů jogurtovými bakteriemi je dodnes uváděna jako jeden z mechanismů působení probiotik. Někteří autoři jdou ještě dále do historie a jako jednoho ze zakladatelů teorie probiotik uvádějí Henryho Tissiera, který v roce 1899 poprvé izoloval bifidobakterie (možná dnes nejpoužívanější probiotické bakterie) ze stolice kojenčů. Významnou postavou je také Alfred Nissle, který v roce 1916 izoloval nepatogenní *Escherichia coli* ze stolice vojáka, který jako jediný odolával infekci úplavice. Tento kmen je zajímavý již jen tím, že se jako probiotikum pro prevenci střevních infekčních onemocnění používá dodnes. Historicky byly a stále ještě

jsou nejpoužívanějšími probiotickými mikroorganismy bakterie mléčného kvašení, a to hlavně rody *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus* a *Enterococcus*. Příčiny jsou nejméně tři:

- 1) dlouhodobá zkušenost s těmito bakteriemi při zpracování mléka, výrobě kysané zeleniny a siláže
- 2) snadná manipulovatelnost (např. oproti striktně anaerobním bifidobakteriím)
- 3) jsou v drtivé míře nepatogenní

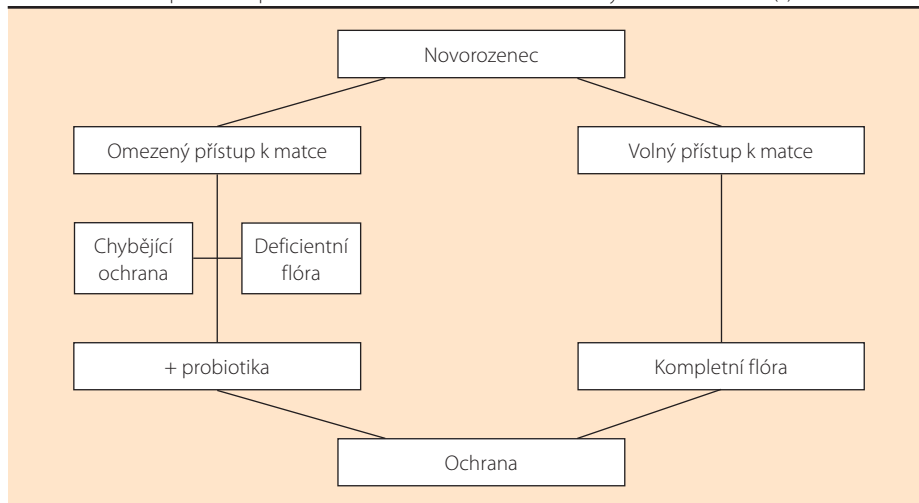
Výčet probiotických mikroorganismů je však daleko pestřejší a zahrnuje další bakteriální rody a druhy (*Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium butyricum*, *Propionibacterium*), ale také kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*) a plísně (*Aspergillus oryzae*). Probiotické mikroorganismy mají uplatnění jak ve výživě lidí, tak zvířat. Tyto kultury jsou dnes běžně přidávány do mléčných kysaných výrobků (hlavně bifidobakterie a *Lactobacillus casei*), sýrů (bifidobakterie, laktobacily, propionové bakterie), fermentovaných masných výrobků (různé mléčné bakterie), ale i do náplní sušenek a oplatků (*Enterococcus faecium*). V těchto výrobcích je třeba vždy řešit problematiku udržení

ní počtu živých buněk až do konce expirační doby. Další alternativou je podávání probiotik lidem ve formě kapslí, lyofilizovaných, popř. sušených prášků. Použití probiotik pro zvířata je rovněž rozmanité a nabylo na významu zvláště po zákazu používání krmných antibiotik v EU od roku 2006. Hojně diskutované jsou mechanismy účinku probiotik. U hospodářských zvířat se očekává příznivý vliv jak na užitkové vlastnosti (dojivost, snáška vajec, přírůstek na hmotnosti), tak zdravotní stav (hlavně snižování úhynu mláďat). U lidí se pochopitelně očekávají především příznivé účinky na zdravotní stav. Mezi nejčastěji zmiňované (a z velké části prokázané) patří prevence a terapie průjmových onemocnění (hlavně u malých dětí), snižování hladiny krevního cholesterolu (působí zejména termofilní mléčné bakterie), prevence kolorektální rakoviny a rakoviny močového měchýře (účinné jsou hlavně bifidobakterie).

V poslední době se razí pojem **funkčnost probiotik** jako výsledné vlastnosti vyjadřující efektivní účinky a použitelnost konkrétního probiotického výrobku. Probiotika nemají podle platných předpisů v USA statut léčiv a rovněž příslušný panel Evropského orgánu pro bezpečnost potravin (EFSA) dosud žádnému probiotiku neschválil zdravotní tvrzení. Výroba probiotik se proto řídí předpisy pro potraviny. Zde je stručně popsán doporučený postup pro výběr probiotických bakterií pro použití v potravinách (3):

- V první fázi je nutno kmen **identifikovat a charakterizovat** pomocí fenotypových a molekulárně genetických metod na úrovni rodu druhu a kmene. Kmen je následně deponován (bezpečně uložen) v mezinárodní sbírce mikroorganismů.
- V další fázi se testují **funkční charakteristiky** pomocí *in vitro* testů (rezistence na kyseliny a žluč, adherence na střevní buňky, produkce specifických metabolitů) a prostřednictvím testů na zvířatech.
- Důležité je prokázat **bezpečnost kultury**, opět pomocí *in vitro* testů, pokusem na zvířatech a nakonec i aplikací lidským dobrovolníkům. Musí být **vyloučeny faktory patogenity**, především tvorba enterotoxinů a enteroinvazivity. V rámci lidských studií jsou vyžadovány dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované pokusy, které by měly být minimálně dvakrát opakovány.
- Teprve potom následuje výroba **probiotické potraviny**, kdy se zohledňují technologické vlastnosti (přežívání po kryokonzervaci a lyofilizaci), určují se podmínky skladování

Obrázek 1. Role probiotik při obnově ochranné funkce mikroflóry trávicího traktu (1)



a koncentrace živých buněk v potravině (potravním doplňku). V případě fermentovaných mléčných probiotických výrobků se za účinný považuje obsah alespoň 10^6 životaschopných buněk v gramu výrobku. Ovšem některé průzkumy výrobků uvádějí, že skutečné obsahy byly mnohem nižší (někdy dokonce jen 10^2 a méně), proto účinnost těchto probiotik je problematická. Nutno dodat, že u výrobců probiotik je často kladen důraz na technologické vlastnosti a fyziologické účinky, tedy možné *in vivo* účinky jsou opomíjeny. S probiotiky se dnes nejvíce setkáváme v mléčných kysaných výrobcích (např. Activia, Danone) nebo ve formě potravních doplňků (např. Probio-fix, S&D Pharma) a často jsou přidávány do umělých kojeneckých výživ (např. Hero, Nutricia).

Mechanismus účinku probiotik je rozmanitý, a to z řady důvodů: jako probiotika jsou používány různé mikroorganismy. Účinek probiotik také závisí na stáří a fyziologickém stavu příjemce. Mezi nejčastěji zmiňované efekty probiotických bakterií jsou uváděny (4):

- **Bariérový efekt** – produkce antimikrobiálních substancí, blokování adherence patogenů, produkce živin pro kolonocyty (kyselina máselná), produkce defenzinů.
- **Redukce kolonizace, invazivity, metabolismu** a množení patogeních bakterií.
- **Ovlivnění složení střevní mikroflóry** prostřednictvím poklesu pH, produkci metabolitů, ovlivnění aktivity mikrobiálních enzymů a ovlivnění střevní motility.
- **Imunostimulační účinky** – podpora fagocytózy, produkce protilátek a cytokinů.

Z literárních údajů vyplývá, že probiotika lze doporučit buď jako prevenci a pro udržení zdraví

(obecná prevence a udržení zdraví, během a po antibiotické terapii, povzbuzení imunity, před cestou do subtropických a tropických oblastí a před hospitalizací), nebo pro podpůrnou terapii specifických onemocnění (atopické ekzémy u kojenců, zánětlivá střevní onemocnění, průjem, zácpa). Výčet pozitivních efektů a účinků na konkrétní onemocnění, na které měla probiotika pozitivní vliv, zahrnuje:

- atopické ekzémy a alergie
- prevence kolorektálního karcinomu
- zácpa
- průjmová onemocnění
- rotavirové infekce kojenců
- stimulace imunity
- zánětlivá střevní onemocnění

Alergickými onemocněními trpí přibližně 20% populace západního světa. Jak bylo opakovaně zjištěno, jsou tyto stavy často doprovázeny změnami složení střevní mikroflóry brzy po narození, kdy často chybí bifidobakterie a naopak se více vyskytují klostridie. Vliv má také možná i druhové složení bifidobakterií, častější výskyt alergií je spojován s *Bifidobacterium longum*, méně naopak s *B. bifidum*. Aplikace nepatogenní

Obrázek 2. Požadavky na probiotika



E. coli (Coliinfant®) po narození snížila výskyt alergií, a to až do dvacátého roku života (5). Snížení výskytu atopických ekzémů bylo dosaženo v rámci rozsáhlého experimentu v Helsinkách (6). Do pokusu bylo zapojeno 1223 těhotných žen a jejich dětí, podávány byly *L. rhamnosus* GG a LC705, *B. breve* Bb99 a *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii* JS.

U **nádorových onemocnění** bývá nejčastěji zmiňován kolorektální karcinom. Rafter, a kol. (7) uvádí pozitivní vliv *L. rhamnosus* GG a *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* Bb12 na biomarkery spojené s tímto onemocněním. Hlavním předmětem výzkumu je tzv. fekální voda (faecal water), která se získá smícháním stolice s vodou, následnou homogenizací a odstředěním (7). Dále je možno studovat složení střevní mikroflóry a poškození DNA. Nutno podotknout, že účinek probiotik v tomto případě je spíše preventivní než terapeutický.

Zácpa, která je podle WHO definována jako méně než 3 stolice týdně, může být rovněž pozitivně ovlivněna probiotickými bakteriemi, jako je *E. coli* Nissle a *L. casei* Shirota (8). Mechanismů účinku je pravděpodobně více, nejčastěji bývá zmiňována produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (octová, mléčná), ovlivnění metabolismu žlučových kyselin a snad i přímá stimulace hladkého svalstva.

Preventivní účinek *L. casei* na **průjemy** spojené s antibiotickou léčbou popsal Hickson, a kol. (9). U průjemových onemocnění pacientů s enterální výživou naopak nefungovaly laktobacily, ale efektivně se ukázaly kvasinky *Saccharomyces boulardii* (10). Probiotický preparát VSL#3 (směs bakterií mléčného kvašení a bifidobakterií) byl účinný proti průjmům asociovaným s abdominální radioterapií (11). *L. rhamnosus* GG byl účinný proti kojeneckým průjmům včetně rotavirových onemocnění (12). Stejný mikroorganismus měl omezený preventivní účinek proti cestovatelským průjmům (13).

Imunostimulační účinek je spojován zejména s *L. casei*, ale také *L. reuteri* (14). Mechanismus účinku je stimulace produkce IgA, NK buněk, některá probiotika snad mohou i působit jako adjuvans při očkování proti chřipce.

Zánětlivá střevní onemocnění, jako je ulcerativní kolitida a Crohnova choroba, jsou vždy provázeny změnami ve střevní mikroflóře, a proto i zde je použití probiotik logické. Pozitivní účinky měl opět preparát VSL#3. Při terapii nebezpečných střevních infekcí, například opakujících se průjmů způsobených *Clostridium difficile*, se v poslední době používá tzv. transplantace stolice.

Tabulka 1. Prebiotický efekt různých oligosacharidů (7)

Prebiotikum	Nestravitelnost příjemcem	Fermentace bakteriemi	Selektivita	Statut prebiotika
inulin a oligofruktóza	ano	ano	ano	ano
galaktooligosacharidy	pravděpodobně	???	ano	ano
laktulóza	pravděpodobně	???	ano	ano
isomaltoligosacharidy	částečně	ano	spíš ano	ne
laktosacharóza	ND	ND	spíš ano	ne
xylooligosacharidy	ND	ND	spíš ano	ne
sojové oligosacharidy	ND	ND	ND	ne
glukosacharidy	ND	ND	ND	ne

ND – nedostupná data, ??? – předběžné výsledky, nutný další výzkum

Pro doplnění je třeba uvést, že v literatuře jsou čas od času zmínky i o **negativních účincích probiotik**. Známe je, že aplikace laktobacilů s výraznou tvorbou levotočivé (D-) kyseliny mléčné může vyvolat vysokou mortalitu u kuřat. U malých dětí je levotočivá forma kyseliny mléčné obtížně metabolizovatelná. V tisku nedávno vzbudil pozornost výrok britského profesora Michaela Wilsona, že probiotika mohou uškodit lidem se sníženou imunitou. Tomuto tvrzení nahrávají i výsledky studie zveřejněné v prestižním časopise Lancet (15). Pracovníci univerzity v Utrechtu zde podávali probiotika pacientům s akutní pankreatitidou, přičemž probiotická skupina měla vyšší mortalitu (16%) v porovnání s placebem (8%). U těžce nemocných lidí je tedy v souvislosti s probiotiky nutná velká opatrnost. Podle řady studií by probiotika neměly také dostávat nedonošené děti.

Problematika **prebiotik** je podstatně mladší, přičemž za otce tohoto termínu jsou považováni Gibson a Roberfroid, kteří v roce 1995 definovali prebiotika jako nestravitelné potravní ingredience, které příznivě ovlivňují hostitele prostřednictvím selektivní stimulace růstu a/nebo aktivity určitých bakterií v tlustém střevě (16). V roce 2004 potom sám autor původní definice – Glenn Gibson – navrhuje upravenou definici: „Prebiotika jsou selektivně fermentované ingredience, které umožňují specifické změny ve složení a/nebo aktivitě střevní mikroflóry, což má příznivý vliv na hostitelovo prospívání a zdravotní stav.“ Druhý z dvojice zakladatelů – Marcel Roberfroid – zase v roce 2007 formuloval tři kritéria pro prebiotické substance (17): 1) musí to být látky rezistentní vůči žaludečním kyselinám a vůči hydrolytickým enzymům v trávicím traktu 2) musí být naopak fermentovatelné střevními bakteriemi 3) musí selektivně stimulovat růst a/nebo aktivitu střevních bakterií, které mají příznivý vliv na hostitelovo prospívání a zdravotní stav.

V podstatě zjednodušeně jsou prebiotika jakási „potrava“ pro probiotické bakterie. Výše zmíněná kritéria splňují prakticky pouze určité nestravitelné oligosacharidy různého původu. Pro člověka je prvním a jistě nejlepším zdrojem prebiotik mateřské mléko, které obsahuje až 15 g nestravitelných oligosacharidů v 1 litru. Oligosacharidy mateřského mléka mají rozličné funkce, jako je vlastní prebiotická podpora bifidobakterií ve střevě kojenců, ale mají také vliv na rozvoj nervové soustavy, vstřebávání vápníku a naopak negativně působí na adheenci patogenních bakterií na střevní stěnu. Oligosacharidy mateřského mléka mají však komplikovanou strukturu – dodnes jich bylo popsáno na 130, a proto jejich umělá příprava je v současné době prakticky nemožná. Jako prebiotika se proto do potravin a krmiv používají fruktooligosacharidy (např. připravené částečným štěpením inulinu), nebo galaktooligosacharidy (připravené syntézou mléčného cukru a galaktózy). Tyto látky se dnes přidávají např. do umělých kojeneckých výživ, kde i když plně nenahradí mateřské oligosacharidy (kravské mléko totiž tyto látky prakticky neobsahuje), mají alespoň vliv na podporu bifidobakterií ve střevě. Prebiotika jsou dnes přidávána i do dalších potravin (hlavně ve formě tzv. oligofruktózy), jako jsou mléčné kysané výrobky, rostlinné tuky, sušenky, zmrzliny apod. Prebiotické účinky mohou mít také polysacharidy (rezistentní škrob) a možná i bílkoviny a peptidy (laktoferin), u těchto látek však splnění výše zmíněných kritérií ještě nebylo zcela prokázáno (17).

Nejmladším termínem jsou **synbiotika**, která jsou definována jako produkty, jež obsahují jak probiotika, tak prebiotika, přičemž se očekává tzv. synergický účinek od těchto dvou složek. Nejjednodušším příkladem synbiotika pro lidskou výživu je jogurt s obsahem probiotických bifidobakterií a prebiotickou oligofruktózou.

Závěr

Problematika probiotik a prebiotik je dlouhodobě studována celou řadou vědeckých týmů a institucí po celém světě. Od roku 2002 pracuje mezinárodní společnost ISAPP (International Association for Probiotics and Prebiotics). Tato tematika je i předmětem studia dalších organizací, např. IDF (International Dairy Federation), má dva tzv. „akční týmy“, z nichž první se zabývá metodami identifikace probiotických bakterií a druhý stanovením počtů probiotických bakterií v mléčných kysaných výrobcích. Problematika probiotik a prebiotik je řešena i v ČR např. ve vědeckých výborech pro potraviny (VVP) a pro výživu zvířat (VVVZ), které spadají pod MZe ČR. V roce 2006 byla také v ČR založena Společnost pro probiotika a prebiotika (SPP). Cílem všech těchto institucí je mimo jiné posuzování kvality probiotik a prebiotik. SPP (www.probiotika-prebiotika.cz) zahájila přípravu udělování loga pro výrobky, které obsahují kvalitní probiotické a prebiotické ingredience.

Článek byl sponzorován grantem
MSM 6046070901.

Literatura

1. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–378.
2. FAO/WHO Joint Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, October 2001.
3. FAO/WHO Report of Joint Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
4. Thomas LV, Marks J. An Introduction to the potential of probiotics in primary healthcare. Yakult UK Ltd. 2008. 5 s.
5. Lodinová-Zádníková R, Cukrowská B, Tlaskalová-Hogénová H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131 (3): 209–211.
6. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122 (3): 8–12.
7. Rafter J, Bennet M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488–496.
8. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Probiotics in the treatment of constipation: a systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Wspolczesna* 2005; 7: 9–14.
9. Hickson M, D'Souza A, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80–83.
10. Bleichner G, Bléhaut H, Mentec H, Moyse D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhoea in critically ill tube fed patients. *Intensive Care Medicine* 1997; 23: 517–523.
11. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiohilus* in patients with radiation-induced diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 391–396.
12. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340.
13. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Annals of Medicine* 1990; 22: 53–56.
14. Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: a randomised, double-blind placebo controlled study. *Environ Health* 2005; 4: 25.
15. Besselink MG, Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1246.
16. Gibson G, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–1412.
17. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137, 830S–837S.

prof. Ing. Vojtěch Rada, CSc.

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky, Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, Česká zemědělská univerzita v Praze
Kamýcká 129, 165 21 Praha 6
rada@af.czw.cz
