

Arh.farm 2009;59: 169 – 181

Stručni rad/Professional paper

Probiotici, prebiotici i sinbiotici

Ivan Stanković, Aleksandra Konić-Ristić

Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Interesovanje za probiotike, prebiotike i njihove kombinacije (sinbiotike) povećava se iz dana u dan. Brojni pozitivni efekti na ljudsko zdravlje potvrđeni su velikim brojem eksperimenata i kliničkih ispitivanja. Zahvaljujući tome, ali i činjenici da u osnovi imaju dugu istoriju primene, oni su sve više prihvaćeni od strane potrošača, i prevazilaze granice komplementarne medicine, zauzimajući značajno mesto kako u promociji zdravlja i prevenciji bolesti, tako i u terapiji simptoma pojedinih bolesti.

U ovom radu predstavljeni su najčešće korišćeni probiotici i prebiotici, osnovni mehanizminjihovog delovanja, potvrđeni i predloženi efekti u preventivi i terapiji pojedinih bolesti, kao i kriterijumi u njihovoj selekciji.

Buduća istraživanja u ovoj oblasti pre svega obuhvataju veći broj kliničkih studija i istraživanja, razvoj metoda za procenu efikasnosti i selekciju optimalnih kandidata, tehnološka usavršavanja proizvodnje kao i ispitivanja bezbednosti, optimalne doze i primerene upotrebe ovih agenasa.

Ključne reči: probiotici, prebiotici, sinbiotici

Uvod

Jedna od najnovijih i najobuhvatnijih definicija **probiotika** je definicija Schreyenmeir-a i de Vrese-a koja glasi: „Probiotici su proizvodi koji sadrže žive, tačno definisane mikroorgaizme (ili su dobijeni iz njih), u dovoljnom broju, sposobne da menjaju mikrofloru (implantacijom ili kolonizacijom) u određenom delu ljudskog organizma, i na taj način ispoljavaju povoljne efekte na zdravlje ljudi” (1).

Pod pojmom **prebiotici** podrazumevaju se, uglavnom, nesvarljivi sastojci namirnica koji povoljno deluju na zdravlje ljudi time što selektivno stimulišu rast i/ili aktivnost određenog broja korisnih bakterija u debelom crevu, što dovodi do modifikacije sastava mikroflora kolona u smislu preovlađivanja bakterija koje imaju povoljan efekat na ljudsko zdravlje”(2).

Termin **sinbiotici** koristi se kombinacije probiotika i prebiotika koji imaju sinergističko dejstvo (2,3).

Prebiotici

Da bi jedna supstanca predstavljala prebiotik ona mora da zadovolji tri osnovna kriterijuma:

1. ne sme da podleže hidrolizi ili apsorpciji u želucu ili tankom crevu,
2. mora da ispoljava selektivno pozitivno delovanje na rast i metabolizam mikroorganizama sa povoljnim efektima na ljudsko zdravlje,
3. modifikuje sastav mikroorganizama intestinalnog trakta formirajući mikrofloru optimalnijeg sastava u smislu povoljnog delovanja na ljudsko zdravlje.

Po hemijskom sastavu prebiotici spadaju u ugljene hidrate koji sadrže monosaharide fruktozu, galaktozu, manozu, ili ksilozu, ili njihove oksidacione proizvode. Najznačajniji prebiotici su: fruktozani inulinskog tipa, ugljeni hidrati mleka, šećerni alkoholi, pektini i ostali oligo- i polisaharidi sa prebiotičkim svojstvima.

1. Fruktozani inulinskog tipa

Ovo je najznačajnija grupa prebiotika koji se najviše koriste u funkcionalnim namirnicama i čija su prebiotička svojstva najviše ispitana (4,5). U ovu grupu spadaju: inulin, enzimski hidrolizovan inulin (oligofruktoza), sintetski fruktooligosaharidi i fruktozani iz trave.

Inulin je linearni oligosaharid koji se sastoji iz 2 – 70 (najčešće 32 – 34) ostataka D-fruktofuranoze povezanih 1,2-β-glikozidnom vezom. Niz se završava neredukcionim ostatkom glukoze povezanim sa poslednjim molekulom fruktoze 1,2-glikozidnom vezom kao kod saharoze. Inulin je

rezervni oligosaharid biljaka iz porodice Liliaceae, Amarillidaceae, Gramineae, Compositae i dr. Industrijski inulin se dobija iz cigure (*Cichorium intybus*) (6).

Razvijena je analitička metoda za kvantifikaciju inulina i oligofruktoza u biljkama i biljnim prehrambenim proizvodima (AOAC metoda 997.08 (7)).

Inulin i oligofruktoze su prisutne u značajnim količinama u različitim biljnim namirnicama. U SAD prosečan dnevni unos je 1-4 g, a u Evropi 3-11 g (8). Njihovi najznačajniji izvori u ishrani su pšenica, crni i beli luk, praziluk, banane i dr. U Evropskoj Uniji oni svrstani su u novu hranu (novel foods) (9).

Zbog β -konfiguracije na anomernom C-2 atomu monomera fruktoze fruktozani inulinskog tipa se ne digestiraju i ne apsorbuju u gornjem delu digestivnog trakta. U debelom crevu pod dejstvom bakterija fermentišu pri čemu nastaju mlečna i karboksilne kiseline kratkog lanca. Fermentacija dovodi do selektivne stimulacije rasta populacije bifido bakterija koje imaju povoljan efekat na ljudsko zdravlje o čemu postoji veliki broj objavljenih studija (1,10).

Osnovni nedostatak dijetarnih vlakana zbog čega se ne preporučuje njihov unos u velikim količinama je smanjenje intestinalne apsorpcije mineralnih materija koje se zajedno sa vodom vezuju u spongiozni matriks ovih vlakana i tako se eliminišu iz organizma. Za razliku od ostalih dijetarnih vlakana ispitivanja su potvrdila da unošenje inulina ne pokazuje signifikantne promene u apsorpciji gvožđa i cinka, ali da je apsorpcija kalcijuma i magnezijuma povećana (11,12). Moguće objašnjenje je da u debelom crevu fermentacija inulina dovodi do acidifikacije crevnog sadržaja pri čemu se povećava koncentracija minerala (prvenstveno kalcijuma i magnezijuma) u jonizovanom obliku što povećava njihovu apsorpciju pasivnom difuzijom (10).

2. Ugljeni hidrati mleka

Ugljeni hidrati mleka mogu se svrstati u četiri grupe: disaharidi (laktuloza), neutralni oligosaharidi (6-dezoksi-galaktoza), neutralni N-oligosaharidi (lakto-N-tetroza i lakto-N-fukopentoza) i kiseli oligosaharidi (sijalozidi).

Sadržaj nelaktoznih ugljenih hidrata u kravljem mleku je oko 1 g/l a u humanom mleku i do 10 g/l. Ugljeni hidrati mleka povoljno utiču na rad creva i predstavljaju faktore rasta bifido bakterija. Ovi sojevi hidrolizuju laktozu do mlečne kiseline koja snižava pH u debelom crevu što sprečava razvoj patogenih mikroorganizama. Deca koja sisaju sadrže u intestinalnoj flori znatno više ovih korisnih bakterija nego deca hranjena kravljim ili humanizovanim mlekom.

3. Polihidroksilni alkoholi (polioli)

Polihidroksilni alkoholi su hidrogenizovani analozi monosaharida i disaharida. Oni se prirodno nalaze u voću i lišću biljaka. Najrasprostranjeniji je D-sorbitol (jabuka, kruška, mušmula, trešnje, višnje), a D-manitol se u većoj količini nalazi u eksudatu belog jasena, pečurkama, morskoj travi. Komercijalno se dobijaju katalitičkom redukcijom odgovarajućih šećera pri čemu se aldehidna i keto grupa redukuju u primarnu, tj. sekundarnu alkoholnu grupu.

Relativna slatkoća poliola je nešto niža od saharoze. Energetska vrednost im je niža od energetske vrednosti analognih šećera jer se u digestivnom traktu slabo resorbuju, ali je njihova prednost u odnosu na šećere to što je njihov metabolizam nezavisan od insulina, a oralna mikroflora ih ne metaboliše, ili ih slabo metaboliše. Zbog osmotskog efekta konzumiranje većih količina poliola može da ima lakstivno dejstvo, pa je ovo upozorenje potrebno navesti kod proizvoda kojima su dodati (13).

Polioli sa najizraženijim prebiotičkim dejstvom su laktitol, ksilitol i manitol. Najveći deo unetih poliola u debelo crevo gde brzo fermentiše dejstvom intestinalnih bakterija do mlečne kiseline i nižih masnih kiselina.

4. Pektini

Pektini su neasimilirajući polisaharidi koji se nalaze u plodovima voća: jabuke, dunje, citrusa i dr. Spadaju u grupu rastvorljivih dijetarnih vlakana. U prisustvu šećera i razblaženih kiselina prelaze u želatinoznu masu (žele). Postoje dva tipa pektina: pektinska i pektininska kiselina. Pektinska kiselina se satoji iz ostataka D-galakturonske kiseline povezanih α -1,4-glikozidnom vezom, dok je pektininska kiselina pektinska kiselina koja je metilovana u različitom stepenu.

Nizovi pektina grade umrežene strukture: građenjem soli, anhidrovanjem i građenjem estara. Moć želiranja zavisi od stepena metoksiliranja (DM). Nisko metoksilirani pektini (LM) imaju $DM < 50\%$ i za njihovo želiranje potrebno je prisustvo Ca^{2+} jona, dok visoko metoksilirani pektini (HM) imaju $DM > 50\%$ i brzo želiraju u prisustvu malih količina šećera pri pH 3.

5. Ostali ugljeni hidrati sa prebiotičkim svojstvima

Od ostalih ugljenih hidrata sa prebiotičkim svojstvima najznačajniji su oligosaharidi leguminoza, oligosaharidi kvasca i neke hemiceluloze.

Neasimilirajući tri-, tetra- i pentasaharidi se nalaze u zrnu graška, pasulja, soje i u šećernoj repi. Najzastupljeniji su rafinoza, stahioza i verbaskoza.

Rafinoza je α -D-galaktopiranozil-(1-6)- α -D-glukopiranozil-(1-2)- β -D-fruktofuranozid, stahioza je α -D-galaktopiranozil-(1-6)- α -D-galaktopiranozil-(1-6)- α -D-glukopiranozil- α -D-fruktofuranozid, a verbaskoza je galaktozido-stahioza. Ovi oligosaharidi fermentiraju u debelom crevu uz oslobađanje gasova što je uzrok nadimanja i flatulencije posle konzumiranja leguminoza.

Oligosaharidi manani iz ćelijskog zida kvasca preko molekula D-manoze specifično vezuju enterične patogene i tako smanjuju njihovo vezivanje za intestinalni trakt i povećavaju njihovu eliminaciju. Demonstriran je i njihov tzv. "efekat čišćenja" t.j. deadheriranje patogenih mikroorganizama adheriranih za zid creva (14).

Hemiceluloze su heteropolisaharidi - sastoje se iz različitih monosaharidnih komponenti. Pratioci su celuloze u biljkama, imaju heterogeni sastav i kraće molekulske nizovi koji su često razgranati. Spadaju uglavnom u rastvorljiva dijetarna vlakna i dele se na tri grupe: ksilani, glukomanani i galaktani.

Probiotici

Definicija probiotika koju su dali Schreyenmeir i de Vrese (2) dopunjuje ranije definicije u nekoliko važnih segmenata. Na osnovu nje se pod terminom probiotici ne podrazumevaju samo određene vrste mikroorganizama već i proizvodi koji ih sadrže, ističe se potreba prisustva određenog broja ćelija, kao i sposobnost probiotskih mikroorganizama da "menjaju mikrofloru".

Probiotici najčešće sadrže pojedinačne ili kombinovane (najviše devet) sojeve bakterija i to najčešće bakterije mlečno-kiselinskog vrenja, uglavnom laktobacile, streptokoke, laktokoke, uključujući i bifidobakterije, ali mogu da sadrže i pojedine vrste gljivica.

Kao i za prebiotike postoji niz kriterijuma koji se primenjuju pri selekciji, odnosno izboru efikasnog probiotika. Nije neophodno da određena vrsta mikroorganizma zadovolji sve ove zahteve ali bi bilo poželjno da zadovolji što veći broj (15) sledećih zahteva:

1. *poreklo bakterijskog soja* – Ukoliko bakterijski soj potiče od vrste kojoj je namenjena primena kao probiotika, veće su šanse za preživljavanje, a sojevi koji su sastavni deo normalne mikroflore ljudskog organizma su optimalni kandidati za probiotike namenjene ljudima.
2. *bezbednost* - Probiotici bi trebalo da pripadaju GRAS kategoriji tj. da se uopšteno smatraju sigurnim za primenu, sa minimalnom mogućnošću prenosa rezistencije na antibiotike.

3. *sposobnost preživljavanja* – Neophodno je da bakterijski soj koji se smatra probiotikom bude u stanju da preživi i u samom proizvodu tokom čuvanja i nakon unosa u organizam. Bolje karakteristike u smislu sposobnosti preživljavanja imaju sojevi rezistentni na delovanje kiselina, žučnih sekreta i sposobni da se vežu za epitel creva.
4. *karakteristike proizvodnje* – Jedan od zahteva je i mogućnost gajenja sojeva u kulturi, kao sirovine, a da pri tom ne dolazi do genetskih varijacija.
5. *stabilnost* – Sojevi bi trebali da budu dovoljno stabilni da prežive sve procese koji su povezani sa inkorporiranjem u oblik u kom će se naći u upotrebi.
6. *senzorne karakteristike* – Dodavanjem probiotske kulture ne bi trebalo da dođe do gubitka senzornih karakteristika i kvaliteta proizvoda.
7. *mikrobiološke karakteristike* – Sposobnost za preživljavanje u gastrointestinalnom mikrobiološkom ekosistemu.
8. *neželjani efekti* – Ne bi smelo da dođe do pojave bilo kakvih neželjenih efekata (nadutosti, otežanog prolaska gastrointestinalnog sadržaja) pri konzumiranju probiotskih proizvoda.
9. *adherencija* – Ova karakteristika utiče na preživljavanje u crevima.
10. *efekat na patogene* – Veliki broj probiotika je u stanju da inhibitorno deluje na rast i preživljavanje patogenih mikroorganizama produkcijom kiselina, baktericidnih supstanci ili kompeticijom za mesto vezivanja.
11. *modulacija metaboličkih aktivnosti* – Sposobnost inaktivacije prokarcinogena
12. *imunomodulacija* – Potencijalni uticaj na imunski sistem u smislu povećane otpornosti na patogene i smanjenje alergijskih reakcija.

Mikroorganizmi koji ulaze u sastav intestinalne mikroflore imaju intezivnu metaboličku aktivnost, jer učestvuju u digestiji egzogenih (nutrimenti i nenutritivni sastojci, ksenobiotici) i endogenih supstanci (vlakna, sluzi) dajući dodatnu prinos energetske vrednosti u obliku kratkolančanih masnih kiselina, i formirajući pri tom nusproizvode (amine, sulfide, amonijak). Sledeća važna funkcija mikroflore je formiranje zaštitne barijere, sprečavajući kolonizaciju potencijalno patogenih bakterija. Mehanizmi ovakvog delovanja obuhvataju kompeticiju za nutrimetima i veznim mestima i produkciju antimikrobnih supstanci (17,18). Vrste koje ulaze u sastav mikroflore intestinalnog trakta, za koje se smatra da povoljno deluju na zdravlje ljudi i predstavljaju kandidate za

probiotike, uključuju različite vrste roda *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Enterococcus*. Najznačajnije vrste prikazane su u tabeli I (19).

Tabela I Bakterije mlečno kiselinskog vrenja i bifidobakterije mikroflore intestinalnog trakta koje predstavljaju potencijalne probiotike.

<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i>
	<i>L. johnsoni</i>
	<i>L. delbrueckii (subsp. bulgaricus)</i>
	<i>L. helveticus</i>
	<i>L.s gasseri</i>
	<i>L. casei</i>
	<i>L. rhamnosus</i>
	<i>L. salivarius</i>
	<i>L. shamnosus</i>
	<i>L. fermentum</i>
	<i>L. planatrum</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i>
	<i>B. infantis</i>
	<i>B. breve</i>
	<i>B. thermophilum</i>
	<i>B. lactis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i>
	<i>E. faecium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. salivarius (subs. thermophilus)</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>

Probiotski soj se može smatrati bezbednim ako nije patogen i infektivan, i ne proizvode supstance sa štetnim delovanjem na organizam domaćina kao proizvode metabolizma sastojaka hrane i bioloških sekreta. Nepatogenost i neinfektivnost probiotskih sojeva predstavlja imperativ i ispituje se nizom in vitro i in vivo testova (15). Što se metaboličke aktivnosti tiče, pojedine bakterije intestinalnog trakta metabolišu proteine do amonijaka, fenola, indola i amina, a posebna pažnja je usmerena na mogućnost formiranja sekundarnih žučnih soli koje mogu imati kancerogeni efekat. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* vrste

intestinalnih bakterija kao i *S. thermophilus* ne poseduju 7- α -dehidrolaznu aktivnost i ne dovode do formiranja konjugovanih žučnih kiselina. Moguće neželjene karakteristike potencijalnih probiotskih vrsta i sojeva su i indukcija agregacije trombocita, degradacija mukusa i rezistencija na antibiotike.

Jedan od veoma važnih karakteristika probiotskog soja je sposobnost preživljavanja u organizmu. Otpornost na uslove sredine gornjeg dela digestivnog trakta (niska pH, žuč, digestivni enzimi) zavisi od bakterijske vrste. Adhezija *L. rhamnosus* se smanjuje 10 puta, a adhezija *L. johnsonii* tri puta nakon prethodnog in vitro tretmana amilazom, pepsinom, žučnim solim, i pankreatinom. Sposobnost preživljavanja i adhezije na površini intestinalnog epitela produžava zadržavanje probiotika u organizmu i naročito je važna za ispoljavanje povoljnih zdravstvenih efekata u tankom crevu u kome je zadržavanje sadržaja inače kratko (20). Ova karakteristika naročito je značajna za antidijaroično delovanje probiotika.

Sledeći zahtev za probiotske organizme je preživljavanje u toku proizvodnje i čuvanja preparata, odnosno proizvoda. Iako do sada nisu sprovedene opsežne studije odnosa doze i efekta probiotskih mikroorganizama, tj. pojedinih sojeva većina kliničkih studija je uključivala unos 10^8 - 10^{10} CFU(*colony forming units*)/obroku. Najveći broj proizvoda čija je analiza publikovana sadržao je 10^8 - 10^{10} CFU(*colony forming units*)/pakovanju, što na osnovu studija predstavlja optimalan broj mikroorganizama čak iako je preživljavanje duž gastrointestinalnog trakta 10-30%. Značajno je istaći da je mogućnost „predoziranja” malo verovatna, jer je broj mikroorganizama u intestinalnom traktu veći nekoliko hiljada puta (21). Istovremeno publikovani su i rezultati studije u kojoj je pokazano da su pojedini probiotski proizvodi sadržali i bakterijske vrste koje nisu navedene na deklaraciji, od koji su pojedine posedovale rezistenciju na antibiotike, dok je broj živih organizama deklariranih od strane proizvođača bio i do 1000 puta manji od broja navedenog na proizvodu (22).

Mehanizam kojim se ostvaruje povoljno delovanje na zdravlje ljudi zasniva se na kriterijumima koje zadovoljava određena probiotska kultura i u najvećem broju slučajeva uključuje:

1. sintezu antimikrobnih supstanci
2. kompeticiju sa patogenim bakterijama za nutrijente neophodne za rast i razvoj
3. modifikaciju toksina i receptora za toksine
4. stimulaciju nespecifičnog i specifičnog odgovora na patogene

Efekti probiotika na ljudsko zdravlje su brojni (23) i zasnivaju se uglavnom na navedenim mehanizmima delovanja. Pojedini efekti su dokazani velikim brojem dokumentovanih istraživanja i kontrolisanih kliničkih studija:

1. smanjenje učestalosti i trajanja dijareje uzrokovane antibioticima (poremećaj ravnoteže u korist patogenih vrsta *Clostridium difficile* i *Klebsiella oxytoca*), rotavirusnim infekcijama, hemoterapijom i u manjoj meri dijareje koja nastaje usled putovanja
2. stimulacija humoralne i ćelijske imunosti
3. smanjenje formiranja neželjenih metabolita (amonijaka) i prokancerogenih enzima u debelom crevu

Antidijaroično delovanje probiotika objašnjava se stabilizacijom normalne mikroflore organizma, smanjenjem vremena potrebnog za eliminaciju rotavirusa, redukcijom povećane permeabilnosti epitela creva uzrokovane rotavirusom i hemoterapeuticima i značajnim povećanjem broja ćelija koje sekretuju antitela IgA klase specifična za rotavirus (24).

Intestinalni trakt je najveći imunski organ i većina ćelija koje sekretuju antitela nalaze se u intestinalnom traktu. Poslednjih godina pokazano je da je jedna od osnovnih funkcija mikroflore intestinalnog trakta stimulacija imunskog odgovora. Unos probiotika i prebiotika utiče na satav i aktivnost mikroflore i time je u mogućnosti da utiče i na imunski sistem domaćina. Uticaj na imunski sistem podrazumeva delovanje na nespecifični i specifični imunitet: stimulaciju produkcije mucina, kompetitivnu inhibiciju patogenih mikroorganizama, povećanje NK ćelijske aktivnosti, aktivaciju makrofaga i stimulaciju fagocitoze, smanjenu propustljivost intestinalnog epitela kao i povećanje broja ćelija koje sekretuju IgA, IgG i IgM antitela, povećanje nivo ukupnih i specifičnih antitela IgA klase u serumu i intestinumu i modulaciju inflamatornog imunološkog odgovora (21).

Pojedina istraživanja pokazala su i niz drugih povoljnih efekata pojedinih sojeva probiotskih mikroorganizama na zdravlje domaćina, ali se ovi dokazi još uvek ne mogu smatrati pouzdanim tj. neophodno ih je podupreti većim brojem ispitivanja i eventualno kontrolisanim kliničkim studijama:

1. smanjenje infekcije *Helicobacter pylori* (25)
2. smanjenje simptoma alergijskih reakcija (26,27)
3. povoljno delovanje kod konstipacije, intolerancije na laktozu, iritabilnog kolona, Crohn-ove bolesti i ulceroznog kolitisa (17)
4. prevencija kancera pojedinih lokalizacija – pre svega kolona (17)
5. povoljno delovanje na metabolizam minerala, gustinu kostiju i njihovu stabilnost (28)
6. smanjenje koncentracije holesterola i triacilglicerola u plazmi – ovaj efekat pokazan u ranijim studijama nije potvrđen naknadnim ispitivnjima i uglavnom se smatra posledicom neodgovarajućeg dizajna same studije (10)

Sinbiotici

Termin sinbiotici koristi se kada proizvod sadrži istovremeno i probiotike i prebiotike koji imaju sinergističko dejstvo. S obzirom da sam termin ukazuje na sinergističko delovanje, on se odnosi pre svega na proizvode u kojima jedinjenje koje predstavlja prebiotik selektivno deluje isključivo na probiotske mikroorganizme prisutne u samom proizvodu. Na osnovu ovoga, proizvod koji sadrži oligofruktozu i probiotske bifidobakterije ispunjava zahteve ove definicije, dok proizvod koji sadrži oligofruktozu i probiotski soj *Lactobacillus casei* ne ispunjava. S druge strane sinergizam se može objasniti unosom probiotske *Lactobacillus* kulture, s jedne strane, i delovanjem prebiotika na bifidobakterije već prisutne u digestivnom traktu (2,3).

Zaključak

Interesovanje za probiotike i prebiotike je sve veće i veće. Sve je više dokaza o njihovim povoljnim efektima na zdravlje ljudi, i široko se koriste u velikom broju funkcionalnih namirnica, dijetetskih suplemenata pa čak i u terapiji simptoma pojedinih bolesti. Ovi proizvodi nisu više samo deo komplementarne i alternativne medicine, i činjenica je da su svakim danom sve bolje prihvaćeni od strane potrošača kao sastojci namirnica sa povoljnim delovanjem na zdravlje(29), zauzimajući tako veoma značajno mesto u promociji zdravlja i prevenciji bolesti. Ipak priča o probioticima i prebioticima nije ni blizu kraju. Iako su mnoga delovanja potvrđena obimnim kliničkim i meta studijama (30) neka su i dalje kontroverzna ili nedovoljno ispitana. Dalja istraživanja treba usmeriti ka pravilno dizajniranim kliničkim studijama kojima bi se potvrdila predložena delovanja i istovremeno ka utvrđivanju granice optimalne i bezbedne primene ovih agenasa.

Literatura:

1. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics - approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361-4.
2. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
3. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr* 2001;73:399-405.
4. Roberfroid MB, Van Loo JAE, Gibson GR. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 1998; 128: 11-9.
5. Roberfroid MB, Delyenne N. Dietary fructans. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 117-43.
6. Cummings JH, Roberfroid MB. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 417-42.
7. Hoebregs H. Fructans in food and food products, ion/exchange chromatographic method: collaborative study. *J Assoc Off Anal Chem Int* 1997; 80: 1029-37.
8. Van Loo J, Cussemont P, De Leenher L. On the presence of inulin and oligofructose in Western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 51: 1-5.
9. Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council concerning novel foods and novel food ingredients, *Official Journal of European Communities* 1997;L 043: 1-8.
10. Roberfroid M. Prebiotics and probiotics: are they functional food? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1682-7.
11. Coudray C, Bellanger J, Catiglia-Delavaud C. Effect of soluble and partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 375-80.
12. Van den Heuvel EGHM, Muys T, Van Dokkum W. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. 1999; *Am J Clin Nutr* 69: 544-8.
13. Pravilnik o kvalitetu i drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine za prehrambene proizvode, *SI List SRJ* br 32/2001
14. Newman K. Mannan-oligosaccharides: Natural polymers with significant impact on the gastrointestinal microflora and the immune system. In : Lyons TP (ed) *Biotechnology in the Feed Industry*, Nottingham University Press, Nicholasville, Kentucky, 1994:167-80
15. Gibson GR, Fuller R. Aspects of In Vitro and In Vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr* 2000; 130: 391S-395S.
16. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1142-6.
17. Marteau P, de Vrese M, Cellier C, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73:430-6.

18. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel B. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2001;73:451-5.
19. Lee YK, Nomoto K, Salminen S, Gorbch SL. *Handbook of probiotics*. New York: John Wiley, 1999: 4-6.
20. Salminen S, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005;135:1294-8.
21. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics:Rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 351-65.
22. Huff BA. Caveat emptor "Probiotics" Might not be what they seem. *Can Fam Phys* 2009; 50: 583-7.
23. Walker A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Clin Inf Dis* 2008;46:87-91.
24. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444-50.
25. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum LA. Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr* 2007;137:812-8.
26. Cabana M, Shane AL, Chao C, Oliva-Hemker M. Probiotics in primary care pediatrics. *Clinical Pediatrics* 2006;45:405-10.
27. Ouwehand AC. Antiallergic effects of probiotics. *Journal of Nutrition* 2007;137:794S-7S.
28. Scholz-Ahrens K, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Asil Y, Gluer C-C, Schrezenmeir J. Prebiotics,probiotics and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content and bone structure. *J of Nutr* 2007;137:838-46.
29. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Cillins K, Fitzgerald G, Lynch B, Ross P. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73:476-83
30. Chouraqui jP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, Montgolfier Id, Leclaire M, Giarre M, Steenhout P. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1365-73.
31. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001;73:465-70.

Probiotics, prebiotics and sinbiotics

Ivan Stanković, Aleksandra Konić-Ristić

Institute of Bromatology, Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Summary

There has been increasing interest in the preventive and therapeutic uses of prebiotics, probiotics and sinbiotics as their combinations. Their health-promoting and therapeutic properties have been shown in numerous clinical studies and investigations. For that reason and because of the long history of their use they are increasingly accepted by the consumers, especially in the form of food.

This article reviews the most frequently used probiotics and prebiotics, the proposed mechanisms and beneficial effects and different criteria in the process of selection and use as simbiotics.

Future research should be focused on clinical trials investigating all potential effects, definition of appropriate methods for their selection, investigation of potential micro organisms and agents with positive effects on gut health, issues regarding safety, dosing, mechanisms and appropriate application.

Keywords: probiotics, prebiotics, sinbiotics
