



Toitumis- ja liikumisravi konverents

TOIDULISANDID

Pro-, pre- ja sümbiootikumide näidustused meditsiinis

Kaarel Adamberg

Tallinna Tehnikaülikool, Keemia ja biotehnoloogia instituut

**TF
TAK**

Toidu- ja Fermentatsioonitehnoloogia Arenduskeskus

**TAL
TECH**
KEEMIA JA
BIOTEHNOLOOGIA
INSTITUUT



**MEDITSIINI-
KONVERENTSID**

ESTSPEN
Estonian Society for Parenteral and Enteral Nutrition



Regionaalhaigla

Teemad

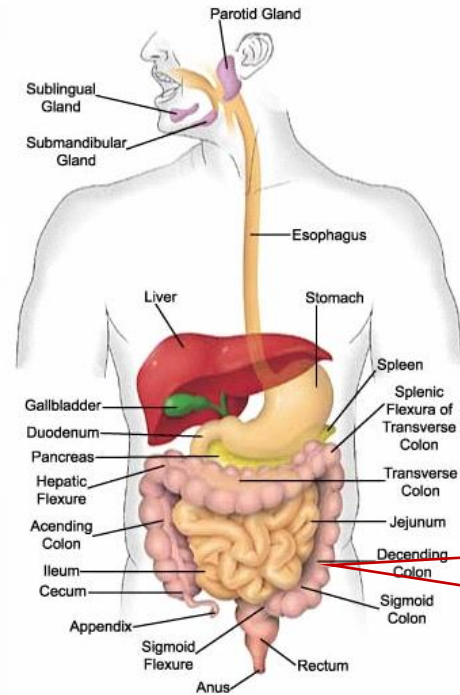
- Mis on pro-, pre- ja sümbiootikumid?
- Millele tähelepanu pöörata probiootikumide kasutamisel?
- Prebiootikumid kui kiudained

Mis on mis?

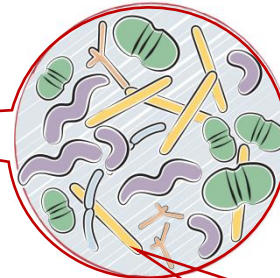
ISAPP *(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics)* **definitioonid**

- **Probiootikum: „Tõestatud tervist parandavate omadustega mikroorganismid, kui neid tarbitakse piisavas koguses“** *(Live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host, Hill 2014, 10.1038/nrgastro.2014.66)*
- **Prebiootikum: “Aine, mis peremehe organismis selektiivselt teatud bakterite poolt tarbituna parandab peremeesorganismi tervist“** *(A substrate that is selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit, Gibson 2017, 10.1038/nrgastro.2017.75)*
- **Sünbiootikum: „Segu elusmikroorganismidest ja ainest, mis peremehe organismis selektiivselt teatud bakterite poolt tarbituna parandab peremeesorganismi tervist“** *(A mixture comprising live microorganisms and substrate(s) selectively utilized by host microorganisms that confers a health benefit on the host, Swanson 2020, 10.1038/s41575-020-0344-2)*

Inimene on superorganism

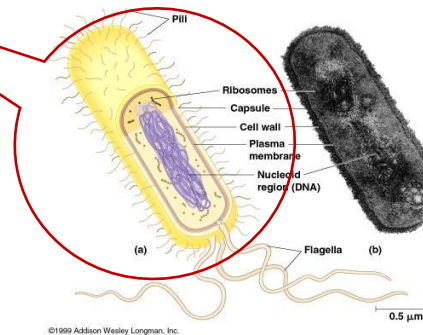


**Mikrobiota
(mikroorganismide
kooslus)**



**Mikroorganismidest
99 % on bakterid
99 % elab seedetraktis,
99 % elab jämesooles**

**Bakter
(üksikrakk)**



Bakterite arv ≈ inimese rakkude arv

$$\frac{B}{H} = \frac{\overbrace{(V_{\text{colon}} \approx 0.4\text{L}) \times (n_{\text{bact}} \approx 10^{14} \text{ cells/L})}^{\approx 4 \times 10^{13}}}{\underbrace{(V_{\text{blood}} \approx 5\text{L}) \times (n_{\text{RBC}} \approx 5 \times 10^{12} \text{ cells/L})}_{\approx 3 \times 10^{13}}} \approx 1$$

Sender et al, 2016 Cell

1 bakterirakk – 10^{-12}g

Mikroorganismid seedetraktis

Probiootikumide annus: 10^9 - 10^{11}

1 kapsel

1 annusjook

100 g jogurtit

Mao- ja sapisoolade barjäär:

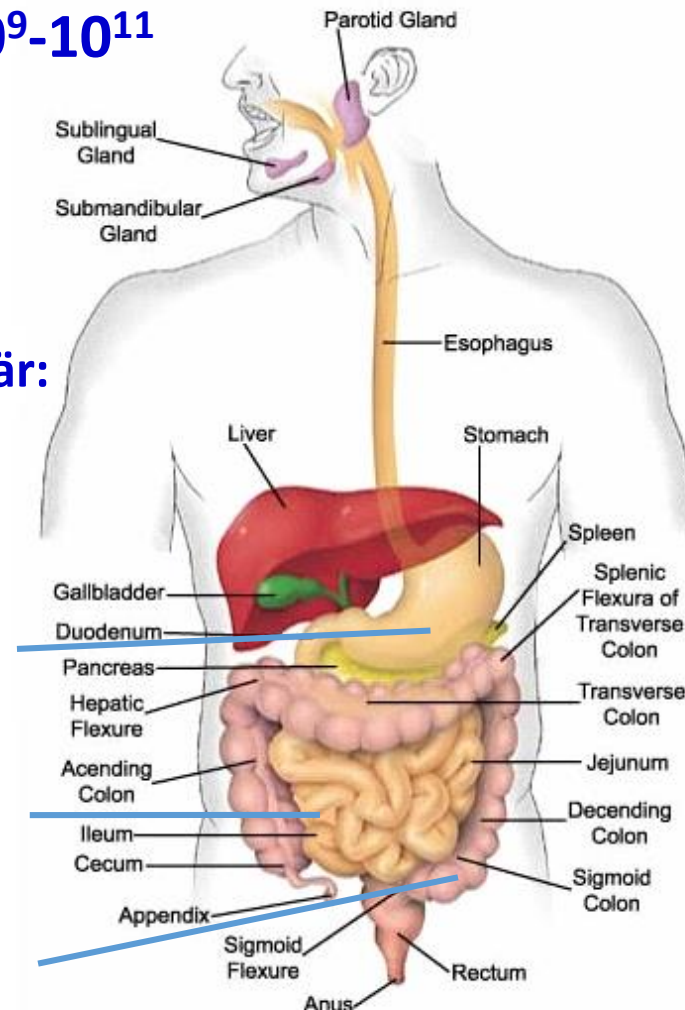
Elusus 10-100 x ↓

Baktereid kokku

Maos: 10^3 - 10^6

Peensooles: 10^9 - 10^{12}

Jämesooles: 10^{13} - 10^{14}



Magu: *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Helicobacter*, *Staphylococcus*

Peensool: *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*

Jämesool: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Clostridium*, *Lachnospira*, *Lachnoclostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*

Probiootikumide vajalikud omadused

- Happetaluvus (maos $\text{pH} < 3$)
- Sapitaluvus (kaksteistsõrmikus ca 0,3 % sapisoolasid)
- Ei tohi üle kanda antibiootikumide resistentsusgeene
- Ei tohi toota toksiine
- **Peavad omama tervist parandavat mõju, nt vitamiinide tootmine, sapisoolade dekonjugeerimine, immunsüsteemi stimuleerivate ühendite tootmine jne.**

QPS staatusega mikroorganismid

(QPS – qualified presumption of safety)

- EFSA teadusnõukogu poolt ohutuks tunnistatud organismid
- QPS mikroorganisme võib kasutada toiduainete valmistamisel ilma täiendavate uuringuteta
- Peavad vastama QPS nõuetele (eeldusel, et on piisavalt tõendusmaterjale ohutusest)

QPS bakterid seisuga 2020

- **Bakterid:** *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve*, *longum*), *Carnobacterium divergens*, *Lactobacillus* sp., *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* (*citreum*, *lactis*, *mesenteroides*, *pseudomesenteroides*), *Oenococcus oeni*, *Pasteuria nishizawae*, *Pediococcus* (*acidilactici*, *dextrinicus*, *parvulus*, *pentosaceus*), *Propionibacterium* (*freudenreichii*, *acidopropionici*), *Streptococcus thermophilus*;
- Ilma toksilise aktiivsuset: *Bacillus* (*amyloliquefaciens*, *atrophaeus*, *clausii*, *coagulans*, *flexus*, *fusiformis*, *lentus*, *licheniformis*, *megaterium*, *mojavensis*, *pumilus*, *smithii*, *subtilis*, *vallismortis*), *Geobacillus stearothermophilus*

NB! QPS mikroorganismid ≠ probiootikumid

Probiotikumide mõju tervisele

- Hapete tootmine -> patogeenide kasvu inhibeerimine
- Propionaadi tootmise kasv -> leptiini/greliini tasakaal -> energiaainevahetus
- Butüraadi tootmise kasv -> põletikevastaste interleukiinide suurenemine -> põletike pärssimine
- Sapphapete konjugeerimine -> kolesterooli ainevahetus
- Signaaliradade muutus (soolestik-peaaju teljel: isu, heaolu, aktiivsus)
- Soolerakkude mutsiini ja tiheliiduste valkude (tight junction protein) sünteesi soodustamine

Probiootikumide positiivne mõju

Haigus	Uuringute arv	Probiootikumid Positiivne mõju	Viide
Kõhulahtisus	46	38	Szajewska 2015 a, b Urbanska 2016 McFarland 2018
Kõhukinnisus (lastel)	7	1	Wojtyniak 2017
(70+)	4	3	Martinez 2017
SIBO (small intestinal bacterial overgrowth)	11	1	Zhong 2017
Divertikuliit	11	0	Lahner 2016
IBS (ärritunud soolesündroom)	24	12	Didari 2015
Haavandiline koliit (UC)	18	5	Ganji-Arjenaki 2017
Crohni tõbi (CD)	9	1	Ganji-Arjenaki 2017

Probiootikumide tüvespetsiifiline mõju

Probiootikum	AAD +/-	PAD +/-	IBD +/-	IBS +/-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Culturelle®)	2/4	12/3		2/2
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5	4/2	2/0		
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (Probi AB®)				4/1
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R, and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2 (Bio-K+®)	4/0			
<i>Lactobacillus casei</i> DN114001 (Actimel®)	2/0	3/0		
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17938 (Protectis®)	2/1	3/0		
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Florastor®)	18/9	25/4		2/2
VSL#3		2/0	6/2	2/2

AAD – antibiootikumidega kaasnev kõhulahtisus, PAD – pediaatriline akuutne kõhulahtisus, IBD – põletikuline soolehaigus, IBS – ärritunud soolesündroom

Probiootikumide arendus

1. põlvkond

- Enamasti piimhappebakterid ja bifidobakterid
- Kasutatakse toidulisandina
- **EFSA luba olemas (QPS)**

2. põlvkond

- Inimese seedetraktis domineerivad bakterid
- Toidu tootmises ei kasutata
- **EFSA luba veel ei ole**

Milliseid probiootikume oleks vaja?

Mitu liiki baktereid on „terve“ inimese mikrobiotas?

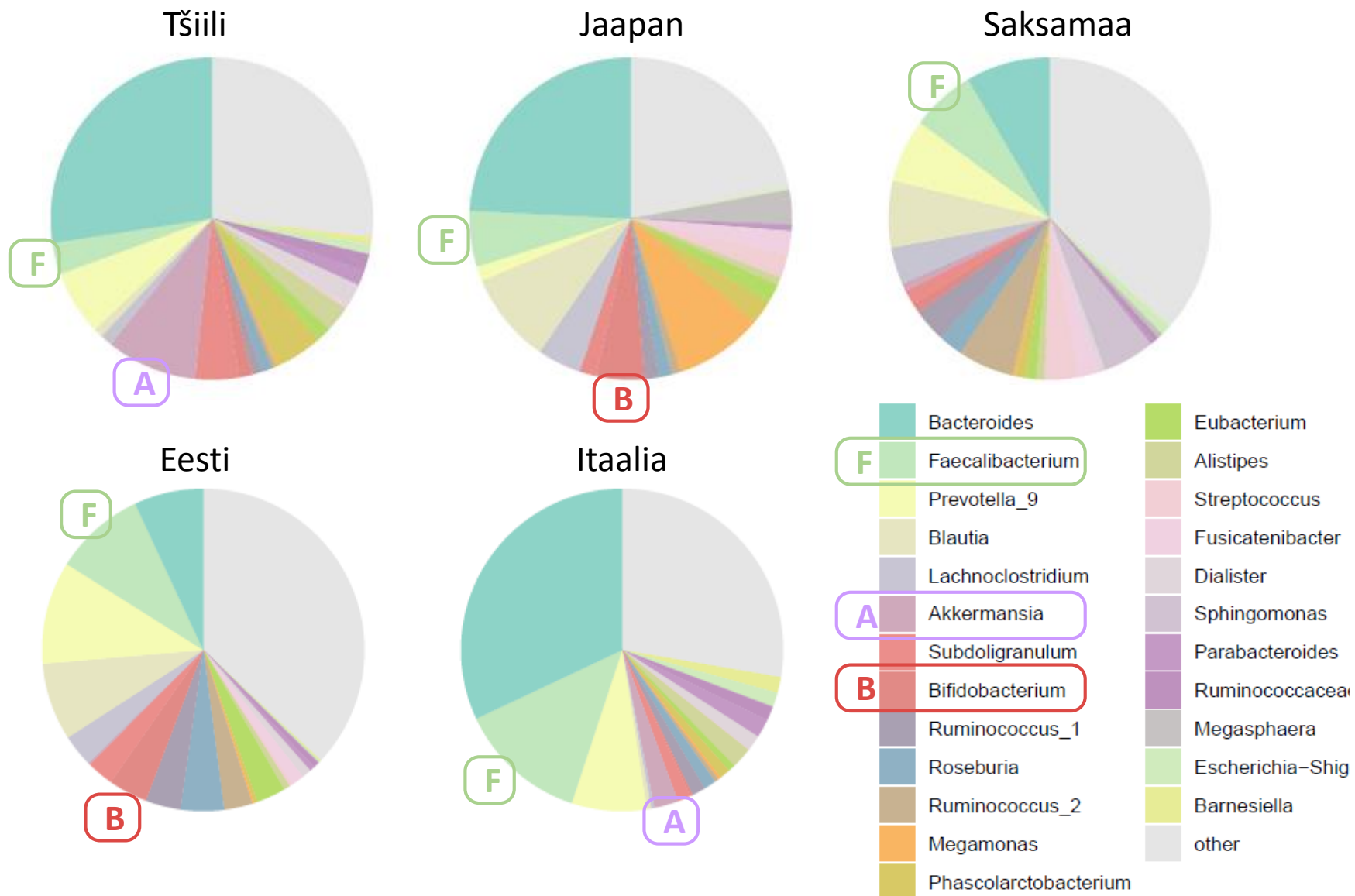
100-200

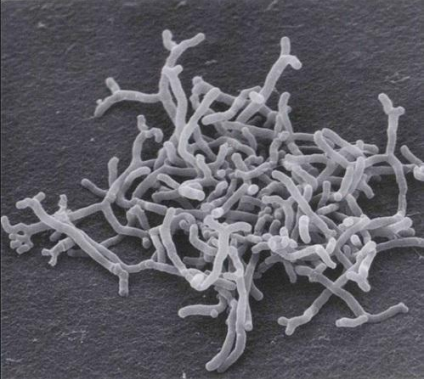
Bakter	%	
<i>Eubacterium rectale</i>	0,1 – 9	Butüraaditootjad
<i>Roseburia intestinalis</i>	0 – 2,5	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	3 – 17	
<i>Prevotella copri</i>	0 – 40	Kiudaine lagundajad ja fermenteerijad
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	0 – 4,9	
<i>Ruminococcus bromii</i>	0 – 6,6	
<i>Blautia</i> sp.	2,7 – 13	
<i>Bifidobacterium</i> sp.	0 – 32	Mutsiini lagundajad
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0 – 3,5	
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0 – 10	
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0 – 1,7	
<i>Lachnoclostridium torques</i>	0 – 2,3	Põletikega kaasnevad
<i>Bilophila wadsworthia</i>	0 – 0,3	
<i>Alistipes putredinis</i>	0,04 – 3	
<i>Escherichia coli</i>	0 – 5	



Eesti Tervishoiu Muuseum

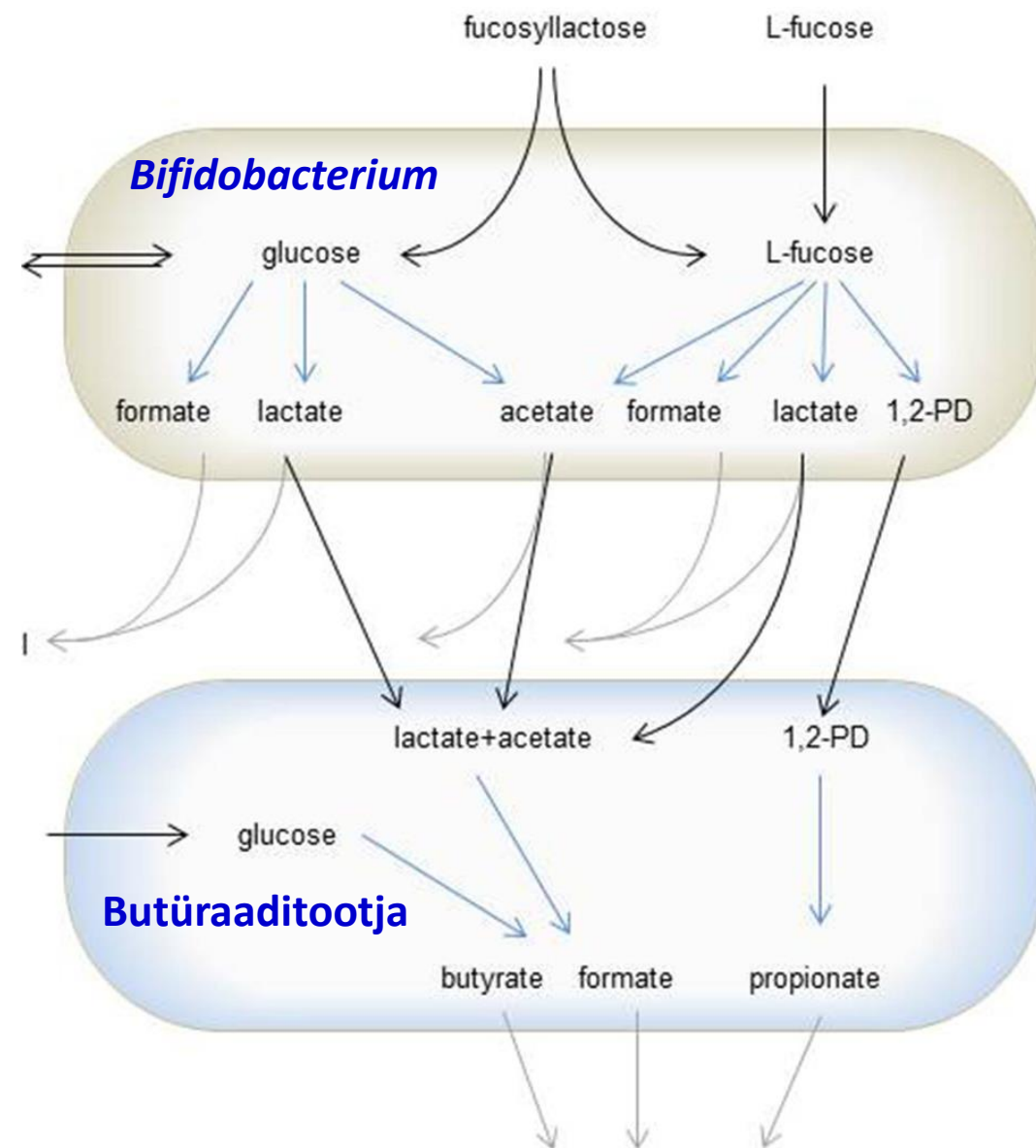
Eestlaste fekaalse mikrobiota keskmine koostis

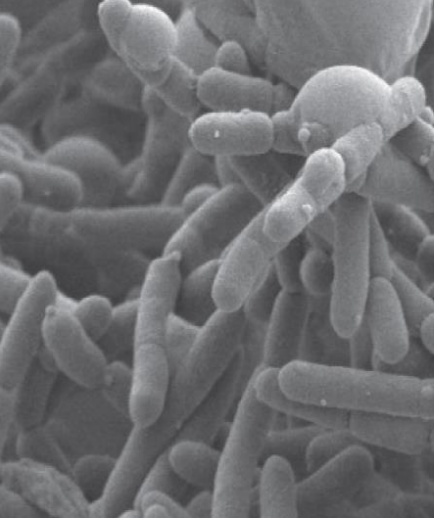




Bifidobacterium

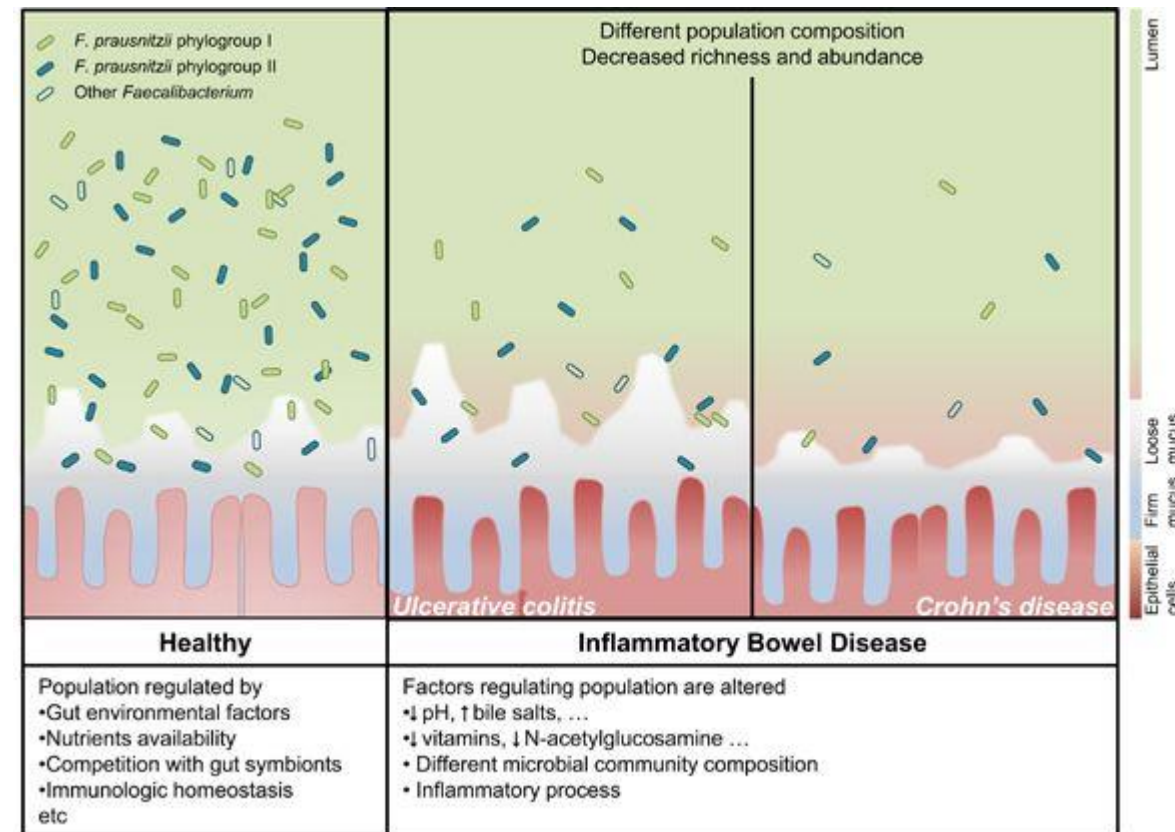
- Kiudainete ja mutsiini lagundamine äädikhappeks ja piimhappeks ->
 - patogeenide inhibeerimine
 - substraadiks butüraaditootjatele (**risttoitmine** – ***cross-feeding***)
- Sapisoolade dekonjugeerimine -> lipiidide ainevahetus





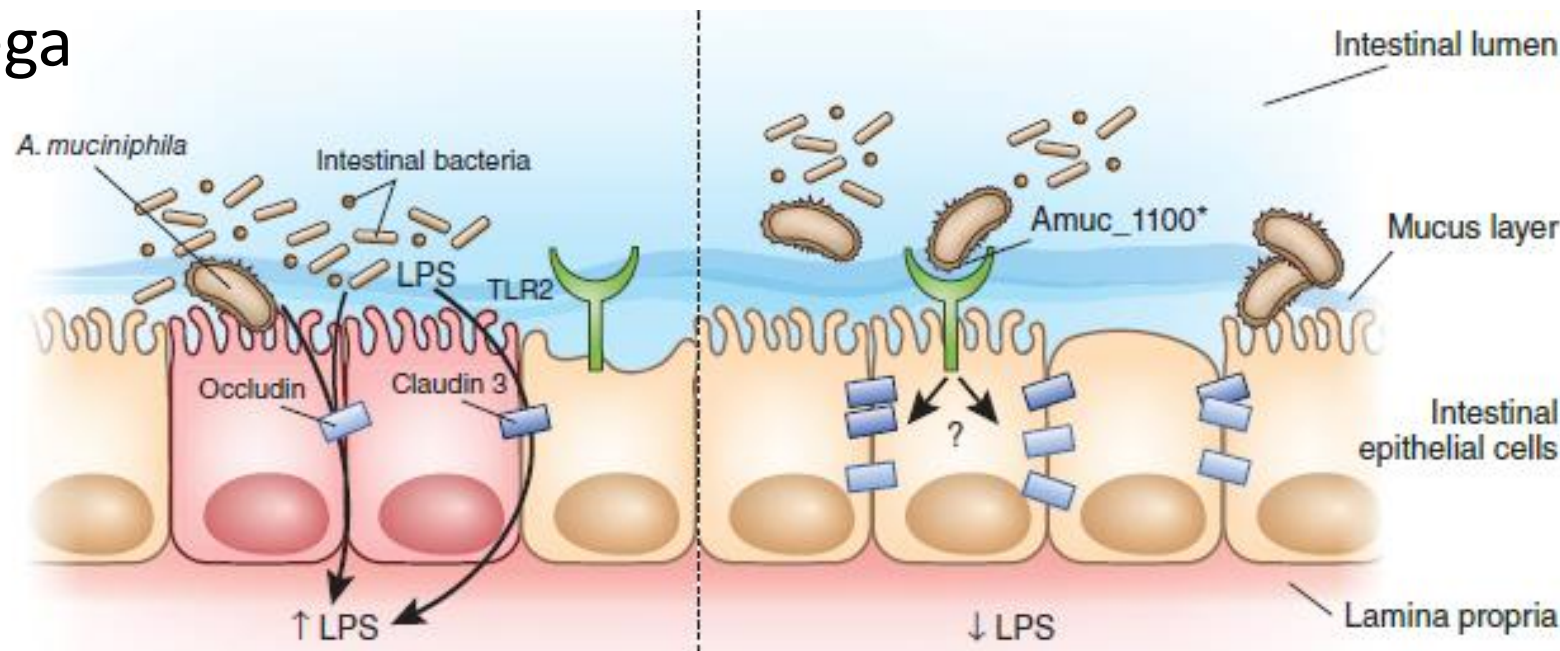
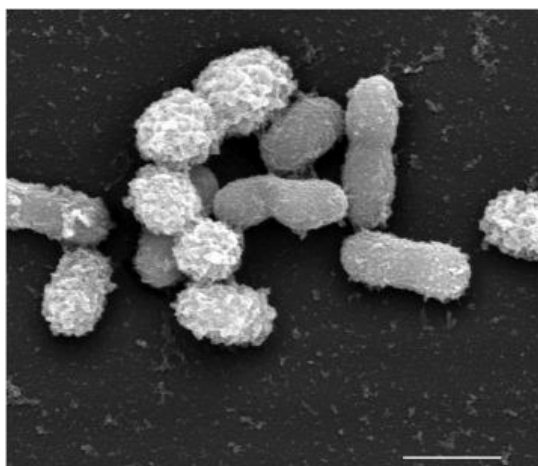
Faecalibacterium prausnitzii

- Peamine butüraadi tootja jämesooles
 - 5-10 % hea sooletervise indikaator
- Kasvu soodustab pektiin
- Osakaal väheneb põletikuliste soolehaiguste (eriti Crohni tõve) ja nõrgenenud immuunsüsteemi korral



Akkermansia muciniphila

- Mutsiini lagundaja (gobleti rakud)
- Toodab **propionaati** (greeliini/leptiini tasakaal, põletikud, T2D, rasvumine, IBD)
- **Amuc 1100 valk** (lekkiva soole sündroom)
- Seostub ka kõhukinnisusega
(NB! Neurodeg. haigused)



Lactobacillus baktereid on eestlaste mikrobiotas vähe



<http://users.chariot.net.au/%7Edna/kef/large-KG-seeding.gif>

Hapendatud toiduainete „Mendelejevi“ tabel

Period

1

White wines

1 1s

2 2s

3 3s

4 4s

5 5s

6 6s

7 7s

1

Meats and fish

2

Summer Sausage

3

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

Kuidas soodustada heade soolebakterite kasvu?

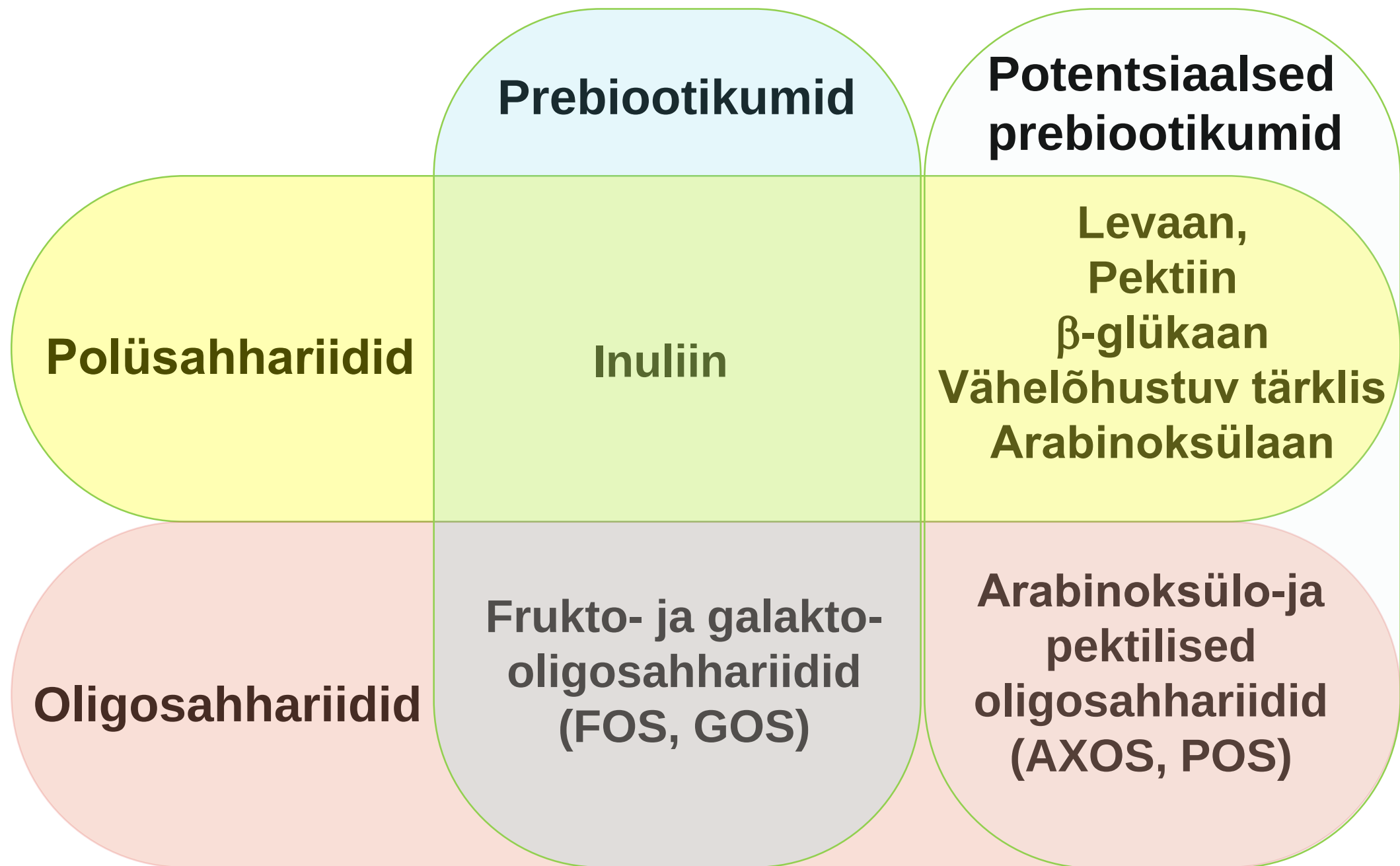
- **Prebiootikum: “Aine, mis peremehe organismis valitud bakterite poolt tarbituna parandab peremeesorganismi tervist”**

(A substrate that is selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit, Gibson 2017, 10.1038/nrgastro.2017.75)

- Piisavalt kontrollitud (RCT) uuringuid
- **Kiudained: „Polüsahhariidid, mis on pikemad kui kolm monosahhariidi ja mis ei seedu ega imendu inimese peensooles”**

(Carbohydrate polymers with three or more monomeric units, which are neither digested nor absorbed in the human small intestine, EU 1169/2011)

- Uuringuid mikrobiota mõjule ei ole piisavalt



Inuliini mõju jämesoole mikrobiotale

Reference	<i>Bacteroides</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Faecalibacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Ruminococcus</i>
Vandeputte 2017		2			
Holscher 2015		4			-2
Baxter 2019		4			
Healey 2018		2	2	5	-2
Reimer 2017		3			
Dewulf 2013	-2	11	1	27	
Valcheva 2018	-3	5	2		
Costabile 2010	-2	3		2	
Joossens 2012		3			-6

Muutused kordades enne ja peale inuliini tarbimist („-“ näitab vähenemist kordades)

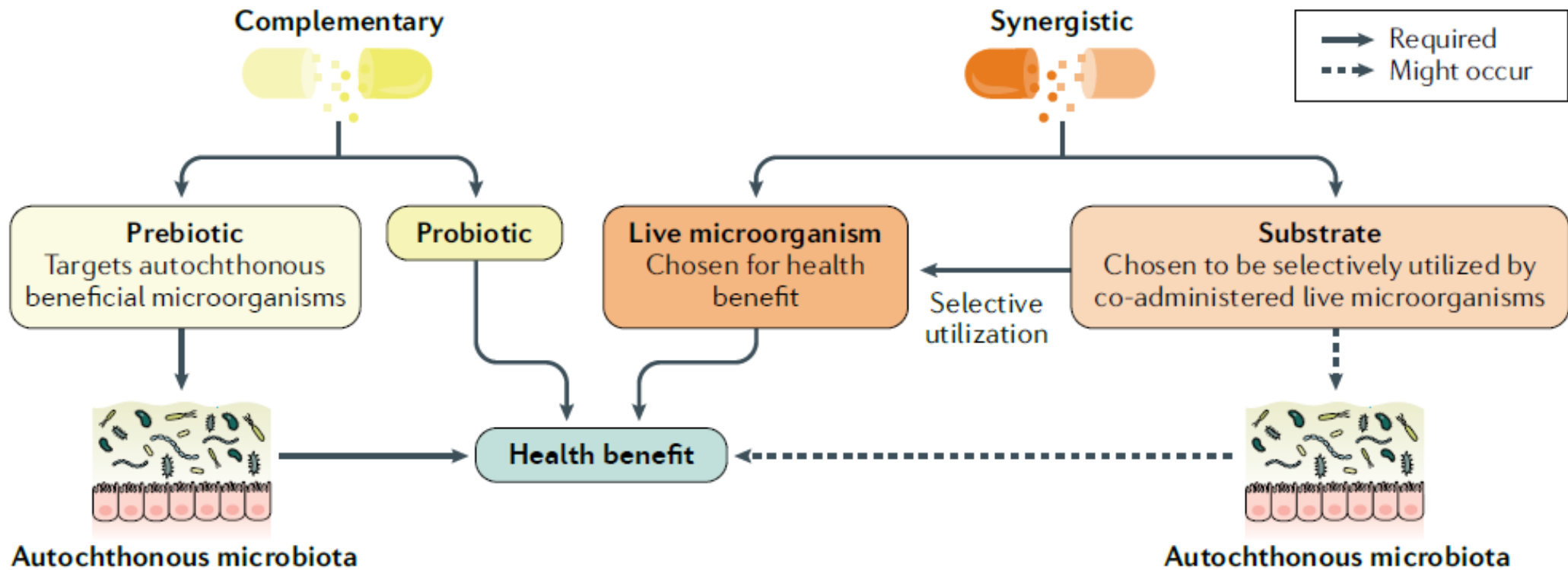
Inuliini kogus 5-15 g/päevas

Katse periood: 4-12 nädalat

Kiudained kui toidulisandid

Kiudained	Väide
Kaera-, odra-, rukki-, nisukliide, suhkrupeedikiud	Väljaheite maht suureneb
Nisuklii ja rukkikiudained (>10 g päevas kõrge kiudainesisaldusega toiduaines)	Normaliseerivad sooletalitlust
- Nisu endospermi arabinoksülaanid (>8 g 100 g süsivesikute kohta) - Kaera või odra beeta-glükaanid (>4 g 30 g süsivesikute kohta) - Pektiinid (>10 g toidus) - Vähelõhustuv tärklis (>14 % kogu tärklisest)	Väheneb glükoositaseme tõus peale sööki
- Kaera- või odrakiudained (3 g päevas) - Pektiinid (6 g päevas)	Vere kolesterool normis

Sünbiootikumid



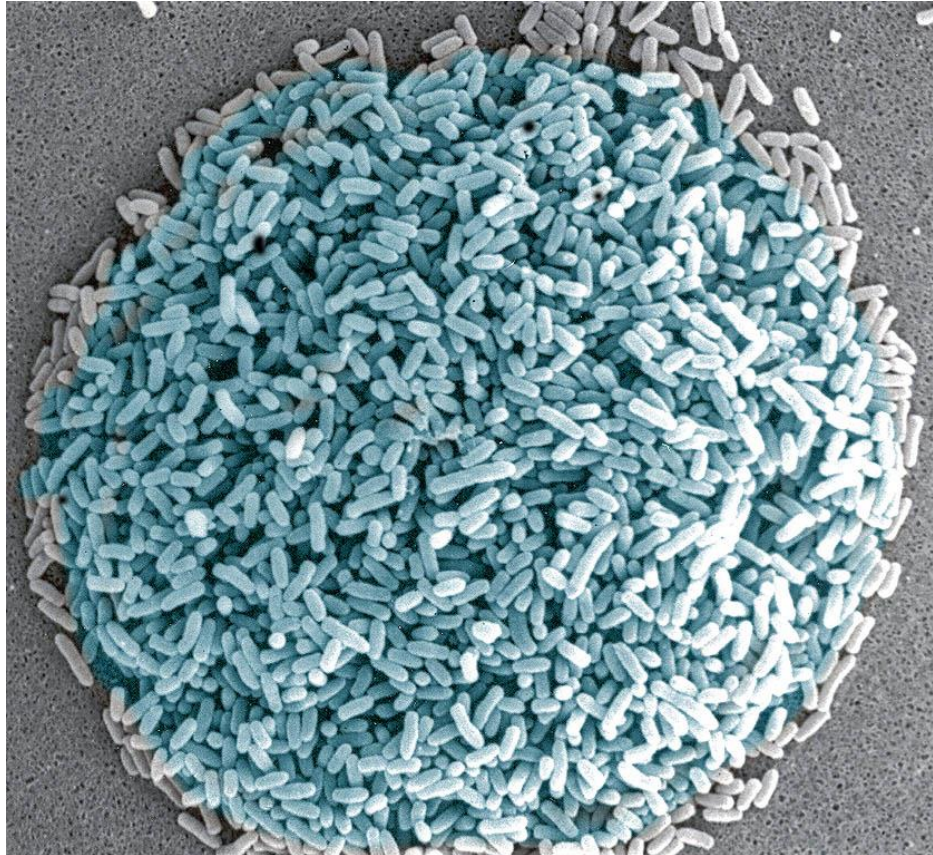
Millised substraadid, millistele bakteritele?

Strain	Arabinoxylan	Arabinogalactan	b-glucan	FOS	Inulin	Levan	Mucin	Pectin	Resistant starch	Xylan	Xyloglucan
<i>Akkermansia muciniphila</i> ATCC BAA-835											
<i>Anaerostipes caccae</i> DSM 14662											
<i>Bacteroides caccae</i> ATCC 43185											
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i> DSM 14838											
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483											
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VPI-5482											
<i>Bacteroides xylanisolvens</i> SD CC 1b											
<i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12											
<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4											
<i>Bifidobacterium breve</i> UCC2003 (NCIMB8807)											
<i>Bifidobacterium longum infantis</i> ATCC 15697											
<i>Eubacterium hallii</i> DSM 3353											
<i>Eubacterium rectale</i> ATCC 33656											
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> L2-6											
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4796											
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 334											
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC 53103											
<i>Roseburia inulinivorans</i> DSM 16841											
<i>Ruminococcus bromii</i> L2-63											

Kokkuvõte

- **Millele tähelepanu pöörata pro-, pre- ja sünbiootikumide kasutamisel?**
 - Doosi suurus
 - Pro- ja sünbiootikumide puhul pakend
 - pulber, tablett, kapsel, õhu- ja niiskuskindel ühe doosi pakk
 - Terviseväidete usaldusväärsus
 - Milline probiootiline tüvi – mis probleemi puhul
 - Milline prebiootikum/kiudaine – millise bakteri jaoks

Täna kuulamast!



**Mikropeotäis
baktereid
iga päev!**