



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΘΕΜΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα
Προβιοτικών και Πρεβιοτικών
στον ανθρώπινο οργανισμό**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ειρήνη Γκλαβάνου & Βασιλική Κοκορόγιαννη

Επιβλέπων Καθηγήτρια:

Χούχουλα Δήμητρα

Αθήνα, Ιούλιος 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΡΟΦΙΜΩΝ

« Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα προβιοτικών και πρεβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΧΟΥΧΟΥΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	
2.	ΜΠΑΤΡΙΝΟΥ ΑΝΘΙΜΙΑ	Καθηγήτρια	
3.	ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ	Καθηγήτρια	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένες Ειρήνη Γκλαβάνου του Γεωργίου με αριθμό μητρώου ft17015 και Βασιλική Κοκορόγιαννη του Γεωργίου με αριθμό μητρώου ft17159, φοιτητές του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι: «Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μας».

Οι Δηλούσες
Ειρήνη Γκλαβάνου

Βασιλική Κοκορόγιαννη

Περίληψη

Η θεραπεία με προβιοτικά και πρεβιοτικά επιτρέπει τη διαμόρφωση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιόκοσμου σε νεογέννητα και ενήλικες με συμπληρώματα διατροφής. Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά (κυρίως ολιγοσακχαρίτες και δισακχαρίτες) είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υγείας του εντέρου. Τα προβιοτικά χρησιμοποιούν τα πρεβιοτικά ως πηγή τροφής, επιτρέποντάς τους να ζουν στον ανθρώπινο πεπτικό σωλήνα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ό,τι θα ήταν διαφορετικά εφικτό. Τα πρεβιοτικά στοχεύουν τα βακτήρια στο παχύ έντερο, ενώ τα προβιοτικά στοχεύουν τους μικροοργανισμούς στο λεπτό έντερο. Οι ιδιότητες των προβιοτικών περιλαμβάνουν αντιμικροβιακές, αντικαρκινογόνες και αντιαλλεργιογόνες ιδιότητες και πιο συγκεκριμένα πρόληψη εντερικών ασθενειών και προβλημάτων όπως η γαστρεντερίτιδα και η δυσκοιλιότητα. Ομοίως τα πρεβιοτικά έχουν και αυτά τις παρόμοιες ιδιότητες αφού είναι ικανά να αντιμετωπίσουν και να προλαμβάνουν ασθένειες όπως η παχυσαρκία και ο καρκίνος του παχέος εντέρου αλλά και να ρυθμίζουν τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και των σακχάρων. Παρόλα αυτά, έχουν υπάρξει ενδείξεις ότι τα προβιοτικά μπορούν να δράσουν αρνητικά στον ανθρώπινο οργανισμό και για αυτό πρέπει να γίνεται σωστή χρήση για την αποφυγή των παρενεργειών και των κινδύνων που έχουν ανακαλυφθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει όλα τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των προβιοτικών και πρεβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό μέσα από μία βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Λέξεις κλειδιά: Προβιοτικά, πρεβιοτικά, πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα, παχύ έντερο, λεπτό έντερο

Abstract

Treatment with probiotics and prebiotics allows the formation of the composition of the intestinal microbiome in newborns and adults with dietary supplements. Probiotics and prebiotics (mainly oligosaccharides and disaccharides) are essential for maintaining gut health. Probiotics use prebiotics as a food source, allowing them to live in the human digestive tract for longer than would otherwise be possible. Prebiotics target bacteria in the large intestine, while probiotics target microorganisms in the small intestine. The properties of probiotics include antimicrobial, anti-carcinogenic and anti-allergenic properties and more specifically prevention of intestinal diseases and problems such as gastroenteritis and constipation. Prebiotics also have these similar properties as they are able to treat and prevent diseases such as obesity and colon cancer but also to regulate lipid and sugar concentrations. However, there have been indications that probiotics can have a negative effect on the human body and therefore should be used properly to avoid the side effects and risks that have been found to cause. The purpose of this study is to investigate all the advantages and disadvantages of probiotics and prebiotics in the human body through a literature review.

Key words: Probiotics, prebiotics, advantages, disadvantages, large intestine, small intestine

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	4
1. Εισαγωγή	8
2. Προβιοτικά.....	11
2.1 Ορισμός των προβιοτικών	11
2.2 Περιγραφή.....	12
2.3 Ιστορική αναδρομή	13
2.4 Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί	15
2.5 Μηχανισμός δράσης προβιοτικών	20
2.6 Ασφάλεια των προβιοτικών	21
3. Πρεβιοτικά	22
3.1 Ορισμός πρεβιοτικών	22
3.2 Περιγραφή πρεβιοτικών.....	22
3.3 Τρόπος δράσης των πρεβιοτικών.....	25
3.4. Τύποι πρεβιοτικών	26
3.4.1. Φρουκτάνες.....	26
3.4.2. Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες	26
3.4.3. Ολιγοσακχαρίτες αμύλου και γλυκόζης	27
3.4.4. Άλλοι ολιγοσακχαρίτες.....	27
3.5. Μηχανισμοί για τροποποίηση της Μικροβίωσης του Εντέρου	28
4. Αλληλεπίδραση προβιοτικών και πρεβιοτικών	29
5. Κριτήρια επιλογής προβιοτικών και πρεβιοτικών	29
6. Πλεονεκτήματα Προβιοτικών και Πρεβιοτικών.....	31
6.1. Πλεονεκτήματα προβιοτικών.....	33
6.1.1. Αντιμετώπιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.....	33
6.1.2. Ανακούφιση της δυσανεξίας στη λακτόζη	33
6.1.3. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού	35
6.1.4. Αντιμετώπιση της οξείας γαστρεντερίτιδας και της διάρροιας	36
6.1.5. Αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας	37
6.1.6. Επίδραση στο υποχοληστερολαιμικό αποτέλεσμα	38
6.1.7. Μείωση του κινδύνου ασθένειας, καρκίνος παχέος εντέρου.....	39

6.1.8. Αντιμετώπιση των αλλεργικών παθήσεων	40
6.2 Πλεονεκτήματα Πρεβιοτικών	42
6.2.1. Καταπολέμηση των παθογόνων.....	43
6.2.2. Επίδραση στην απορρόφηση μεταλλικών στοιχείων.....	43
6.2.3. Επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων.....	45
6.2.4. Επίδραση στο ανοσοποιητικό	46
6.2.5. Δράση κατά της παχυσαρκίας.....	47
6.2.6. Προστασία από τον καρκίνο του παχέος εντέρου	48
7. Μειονεκτήματα Προβιοτικών και Πρεβιοτικών	50
Παρενέργειες και κίνδυνοι.....	50
7.1.Συστηματικές λοιμώξεις	58
7.2.Βλαβερές μεταβολικές δραστηριότητες	60
7.3.Υπερβολική ανοσοδιέγερση σε ευάλωτα άτομα.....	60
7.4.Μεταφορά γονιδίων	61
7.5. Γαστρεντερικές παρενέργειες	61
8.Συμπεράσματα	62
Βιβλιογραφία	63

1. Εισαγωγή

Μια από τις πιο σημαντικές κατηγορίες λειτουργικών τροφίμων είναι τα προβιοτικά τρόφιμα, τα οποία αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό μέρος της παγκόσμιας βιομηχανίας τροφίμων και έχουν τα υψηλότερα ποσοστά πωλήσεων από κάθε άλλο λειτουργικό τρόφιμο στην Ευρώπη. Ο Doberlein διαπίστωσε μια θετική σχέση μεταξύ των μικροοργανισμών και του ανθρώπινου οργανισμού το 1892. Ανακάλυψε ότι τα βακτήρια του κόλπου παράγουν γαλακτικό οξύ από υδατάνθρακες, το οποίο αναστέλλει ή εμποδίζει την ανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων. Ο Metchnikoff ανακάλυψε παρόμοια βακτήρια σε συνδυασμό με τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα μελέτησε για τις καλές τους ιδιότητες για την υγεία το 1908.

Το 1900 ο Moro αναγνώρισε ένα γαλακτικό βακτήριο (*Lactobacillus acidophilus*) (πρώην *Bacillus acidophilus*) από περιττώματα νεογέννητων. Ο *Lactobacillus acidophilus* υπάρχει στο γαστρεντερικό σύστημα ανθρώπων και ζώων, καθώς και σε νεογέννητα που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, λακτόζη ή δεξτράνη. Ο Beijerinck (1901) πρωτοστάτησε στις ταξινομικές μελέτες στον LAB, ενώ ο Cahn (1901) εξέτασε την οικολογία του πεπτικού συστήματος χρησιμοποιώντας τα κόπρανα νεογέννητων (Cahn, 1901). Ο Metchnikoff πρότεινε το 1908 στην εργασία του "ο πρόλογος της ζωής" ότι ο LAB ανακαλύφθηκε στο βουλγαρικό γιαούρτι και έτσι ονομάστηκε *Bacillus bulgaricus*, και ότι ο *Bacillus Bulgaricus*, παλαιότερα γνωστός ως *Lactobacillus Bulgaricus* και τώρα αποκαλούμενος *L. Debrueckii subsp Bulgaricus*, είναι ο παράγοντας που ευθύνεται για την εντερική αδυναμία και τη γήρανση. Επιπλέον, ο Metchnikoff τεκμηρίωσε για πρώτη φορά το ρόλο των γαλακτοβακίλλων στην υγεία και τη διάρκεια ζωής του ανθρώπου. Κατέληξε, ωστόσο, στο συμπέρασμα ότι τα εντεροβακτήρια είναι περισσότερο επιβλαβή παρά αβλαβή για την ανθρώπινη υγεία στο σύνολό της και ότι τα απαραίτητα οφέλη μπορούν να επιτευχθούν μόνο με την αντικατάσταση των ζυμομυκήτων γιαουρτιού. Ο Metchnikoff ενίσχυσε το LAB και τον πρωταρχικό μεταβολίτη της ζύμωσης των σακχάρων, το γαλακτικό οξύ, σε αυτό το στάδιο. Γύρω στο 1906, ο Cohendy παρατήρησε μείωση των προϊόντων σήψης όταν παρέδωσε γάλα που είχε ξινίσει με βουλγαρικό βάκιλο σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε ζυμώσεις ενζυμικής αποσύνθεσης ή σήψης σε μικτή δίαιτα (Cohendy, 1906). Το 1906, ο Tissier ανέφερε τα θεραπευτικά οφέλη της επανεξισορρόπησης της μικροβιακής χλωρίδας

βρεφών με εντερικές ασθένειες με την αντικατάσταση των bifidobacteria με επιβλαβή βακτήρια (εντεροβακτήρια). Επιπλέον, στις αρχές της δεκαετίας του 1920, οι Rettger και Chaphin παρατήρησαν ότι το γάλα που περιέχει *Lactobacillus acidophilus* έχει φαρμακευτικές ιδιότητες.

Σήμερα, εκτός από τον βασικό ρόλο της διατροφής που συνίσταται στην παροχή των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών για την αύξηση και την ανάπτυξη του οργανισμού, ορισμένες πρόσθετες πτυχές αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη σημασία, όπως η διατήρηση της υγείας και η αντιμετώπιση των ασθενειών. Στον κόσμο των ιδιαίτερα επεξεργασμένων τροφίμων, ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στη σύνθεση και την ασφάλεια των προϊόντων που καταναλώνονται. Η ποιότητα των τροφίμων είναι πολύ σημαντική εξαιτίας, π.χ., του προβλήματος της τροφικής δηλητηρίασης, της παχυσαρκίας, των αλλεργιών, των καρδιαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου - της μάστιγας του 21ου αιώνα. Επιστημονικές εκθέσεις επισημαίνουν τα οφέλη για την υγεία από τη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών στην ανθρώπινη διατροφή. Η λέξη "προβιοτικά" προέρχεται από τα ελληνικά και σημαίνει "για τη ζωή". Πιθανότατα, ο Ferdinand Vergin ήταν αυτός που εφηύρε τον όρο "προβιοτικό" το 1954, στο άρθρο του με τίτλο "Anti-und Probiotika", όπου συνέκρινε τις βλαβερές επιδράσεις των αντιβιοτικών και άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων στον εντερικό μικροβίοκοσμο με τις ευεργετικές επιδράσεις ("προβιοτικά") ορισμένων χρήσιμων βακτηρίων. Λίγο αργότερα, το 1965, οι Lilly και Stillwell περιέγραψαν τα προβιοτικά ως μικροοργανισμούς που διεγείρουν την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών. Ο ορισμός των προβιοτικών έχει τροποποιηθεί και αλλάξει πολλές φορές. Για να τονίσει τη μικροβιακή τους προέλευση, ο Fuller (1989) δήλωσε ότι τα προβιοτικά πρέπει να είναι βιώσιμοι μικροοργανισμοί και να ασκούν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή τους. Από την άλλη πλευρά, οι Guarner και Schaafsma (1998) υπέδειξαν την απαραίτητη χρήση της κατάλληλης δόσης προβιοτικών οργανισμών που απαιτείται για την επίτευξη του αναμενόμενου αποτελέσματος. Ο τρέχων ορισμός, που διατυπώθηκε το 2002 από εμπειρογνώμονες της ομάδας εργασίας του FAO (Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών) και του WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), αναφέρει ότι τα προβιοτικά είναι "ζωντανά στελέχη αυστηρά επιλεγμένων μικροοργανισμών που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν όφελος για την υγεία του ξενιστή". Ο ορισμός διατηρήθηκε από τη Διεθνή Επιστημονική Ένωση για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά (ISAPP) το 2013 (Hill et al., 2014).

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών επιβεβαιώνουν τη θετική επίδραση των προβιοτικών στις γαστρεντερικές παθήσεις (π.χ. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, γαστρεντερικές διαταραχές, εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, διάρροια) και στις αλλεργικές παθήσεις (π.χ. ατοπική δερματίτιδα). Πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών για τη θεραπεία ασθενειών όπως η παχυσαρκία, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, ο διαβήτης τύπου 2 και η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος. Επιπλέον, έχουν αποδειχθεί οι θετικές επιδράσεις των προβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία με την αύξηση της ανοσίας του οργανισμού (ανοσοτροποποίηση). Επιστημονικές αναφορές δείχνουν επίσης τα οφέλη της προληπτικής χρήσης προβιοτικών σε διάφορους τύπους καρκίνου και παρενεργειών που σχετίζονται με τον καρκίνο. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών και οι συνιστώμενες δόσεις προβιοτικών είναι αυτές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια συγκεκριμένη περίπτωση. Λάβετε υπόψη σας ότι ο τρόπος δράσης των προβιοτικών μπορεί να εξαρτάται από το στέλεχος, τη δόση και τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενός συγκεκριμένου προβιοτικού προϊόντος. Το 1995, τα πρεβιοτικά ορίστηκαν από τους Gibson και Roberfroid ως μη πεπταμένα συστατικά τροφίμων που, μέσω της διέγερσης της ανάπτυξης και/ή της δραστηριότητας ενός μόνο τύπου ή μιας περιορισμένης ποσότητας μικροοργανισμών που κατοικούν στον γαστρεντερικό σωλήνα, βελτιώνουν την κατάσταση της υγείας ενός ξενιστή. Το 2004, ο ορισμός επικαιροποιήθηκε και τα πρεβιοτικά ορίστηκαν ως επιλεκτικά ζυμωμένα συστατικά που επιτρέπουν συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση ή/και τη δραστηριότητα των μικροοργανισμών στο γαστρεντερικό σωλήνα, ευεργετικά για την υγεία και την ευεξία του ξενιστή. Τέλος, το 2007, οι εμπειρογνώμονες του FAO/WHO περιέγραψαν τα πρεβιοτικά ως ένα μη βιώσιμο συστατικό τροφίμων που παρέχει όφελος για την υγεία του ξενιστή, το οποίο σχετίζεται με τη διαμόρφωση του μικροβιόκοσμου (Pineiro et al., 2008). Τα πρεβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική λύση για τα προβιοτικά ή ως πρόσθετη υποστήριξή τους. Ωστόσο, διαφορετικά πρεβιοτικά θα διεγείρουν την ανάπτυξη διαφορετικών αυτόχθονων βακτηρίων του εντέρου. Τα πρεβιοτικά έχουν τεράστιες δυνατότητες τροποποίησης του εντερικού μικροβιόκοσμου, αλλά οι τροποποιήσεις αυτές συμβαίνουν σε επίπεδο μεμονωμένων στελεχών και ειδών και δεν είναι εύκολο να προβλεφθούν εκ των προτέρων.

Υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με τις ευεργετικές επιδράσεις των πρεβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία. Υψηλές δυνατότητες αποδίδονται στην

ταυτόχρονη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών. Το 1995, οι Gibson και Roberfroid εισήγαγαν τον όρο "συνβιοτικά" για να περιγράψουν έναν συνδυασμό προβιοτικών και πρεβιοτικών που δρουν συνεργιστικά. Ένα επιλεγμένο συστατικό που εισάγεται στον γαστρεντερικό σωλήνα θα πρέπει να διεγείρει επιλεκτικά την ανάπτυξη και/ή να ενεργοποιεί τον μεταβολισμό ενός φυσιολογικού εντερικού μικροβιόκοσμου, προσδίδοντας έτσι ευεργετική επίδραση στην υγεία του ξενιστή (Skalkam et al., 2016). Καθώς η λέξη "συνβιοτικό" υπονοεί συνέργεια, ο όρος θα πρέπει να επιφυλάσσεται για τα προϊόντα στα οποία ένα πρεβιοτικό συστατικό ευνοεί επιλεκτικά έναν προβιοτικό μικροοργανισμό (Cencic & Chingwaru, 2010). Ο κύριος σκοπός αυτού του τύπου συνδυασμού είναι η βελτίωση της επιβίωσης των προβιοτικών μικροοργανισμών στο γαστρεντερικό σύστημα. Τα συνβιοτικά έχουν τόσο προβιοτικές όσο και πρεβιοτικές ιδιότητες και δημιουργήθηκαν προκειμένου να ξεπεραστούν ορισμένες πιθανές δυσκολίες στην επιβίωση των προβιοτικών στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ως εκ τούτου, ο κατάλληλος συνδυασμός και των δύο συστατικών σε ένα μόνο προϊόν θα πρέπει να εξασφαλίζει ανώτερο αποτέλεσμα, σε σύγκριση με τη δραστηριότητα του προβιοτικού ή του πρεβιοτικού από μόνο του (Panesar et al., 2009). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να συζητηθούν οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών, των πρεβιοτικών και των συνβιοτικών, καθώς και η τρέχουσα εικόνα της επίδρασής τους στην ανθρώπινη υγεία.

2. Προβιοτικά

2.1 Ορισμός των προβιοτικών

Ο όρος "προβιοτικό" είναι μια σύνθετη λέξη που σχηματίζεται από τη λατινική λέξη "pro", που σημαίνει "υπέρ", και τη λέξη life, που σημαίνει "ζωή". Έτσι, τα προβιοτικά είναι βακτήρια που είναι "υπέρ της ζωής". Τα προβιοτικά, σύμφωνα με τον Fuller, είναι "ζωντανά μικροβιακά συμπληρώματα που έχουν ευνοϊκή επίδραση και ενισχύουν τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου". Τα προβιοτικά περιγράφονται από τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως "ζωντανοί μικροοργανισμοί (βακτήρια ή ζύμες) που, όταν παρέχονται σε κατάλληλες ποσότητες, παρέχουν ένα ή περισσότερα

τεκμηριωμένα πλεονεκτήματα για την υγεία του ξενιστή". Τα βακτήρια γαλακτικού οξέος (LAB) θεωρούνται συχνά ως τα πιο αποτελεσματικά προβιοτικά για τον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα (GI) (Burgain et al., 2011).

2.2 Περιγραφή

Αρχικά, η λέξη "προβιοτικά" αναφερόταν σε μικρόβια που έχουν ευεργετικές επιδράσεις σε άλλους μικροοργανισμούς (Lilly & Stilwell, 1965). Τα προβιοτικά ορίζονταν ως χημικές ουσίες που παράγονται από ένα βακτήριο και ενισχύουν την ανάπτυξη ενός άλλου μικροοργανισμού. Η φράση χρησιμοποιήθηκε και πάλι για εκχυλίσματα ιστών που προάγουν την ανάπτυξη βακτηρίων (Sperti, 1971). Ο Parker επινόησε τη λέξη "προβιοτικά", ορίζοντας την έννοια ως "οργανισμούς και χημικές ουσίες που ωφελούν το ζώο-ξενιστή συμβάλλοντας στη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου του". Αργότερα, ο Fuller τροποποίησε σημαντικά τον όρο, παρέχοντας μια εξήγηση που ήταν αρκετά παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιείται σήμερα. Τα προβιοτικά, σύμφωνα με τον Fuller, είναι ένα "ζωντανό μικροβιακό συμπλήρωμα διατροφής που ωφελεί το ζώο-ξενιστή αποκαθιστώντας τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου του". Τόνισε δύο κρίσιμους ισχυρισμούς σχετικά με τα προβιοτικά: τη βιωσιμότητά τους και τη δυνατότητά τους να βοηθούν στη διατήρηση της εντερικής ισορροπίας. Σύμφωνα με μια ομάδα εμπειρογνομόνων που συγκλήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Salminen et al., 1998), τα προβιοτικά ορίζονται ως διατροφικά συστατικά που περιλαμβάνουν χρήσιμα μικρόβια. Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στις γαστρικές, χολικές και παγκρεατικές εκκρίσεις, προσκολλώνται στα επιθηλιακά κύτταρα και αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο (Del Piano et al., 2006). Έτσι, η έννοια των προβιοτικών εξελίχθηκε από την αρχική περιγραφή τους ως ζωντανή καλλιέργεια που ωφελεί την υγεία του ξενιστή επηρεάζοντας τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου, ώστε να συμπεριλάβει κλινικές επιδράσεις (Isolauri et al., 2004). Οι ζυμωμένοι μικροοργανισμοί και το γάλα που περιέχει προβιοτικά έχουν μακρά ιστορία. Η Βίβλος έχει πολλαπλές αναφορές σε οξινοσμένα γάλατα, ενώ ο Metchnikoff συνέδεσε τη διατροφή των Βουλγάρων, η οποία περιείχε γιαούρτι εμπλουτισμένο με γαλακτοβάκιλλους, με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής το 1908. (Azizpour et al., 2009). Τα προβιοτικά βακτήρια είναι συχνά ανθρώπινης

προέλευσης, δεν είναι παθογόνα και δεν είναι τοξικά. Απαιτείται η διατήρηση της ζωτικότητάς τους κατά την τεχνική επεξεργασία των τροφίμων και τη διέλευσή τους από το γαστρεντερικό σύστημα. Επιπλέον, θα πρέπει να είναι ακινητοποιημένα στο εντερικό επιθήλιο, να έχουν ανταγωνιστική επίδραση στους επιβλαβείς μικροοργανισμούς και να είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Όταν λυοφιλοποιούνται και εγχέονται σε ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί διατηρούνται ζωντανοί. Ο προτιμώμενος τρόπος κατανάλωσης προβιοτικών μικροβίων από τους καταναλωτές είναι μέσω ζυμωμένων τροφίμων, όπως τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα (Lee & Salminen, 1995). Σήμερα, τα προβιοτικά συμπληρώματα αυξάνουν συνεχώς τη δημοτικότητά τους, ιδιαίτερα σε βιομηχανικές χώρες όπως η Ευρώπη, η Ιαπωνία, η Αυστραλία και η Αμερική. Στην Ευρώπη, η γαλακτοβιομηχανία αντιπροσωπεύει την πλειονότητα της αγοράς προβιοτικών. Τα προβιοτικά γιαούρτια και τα προϊόντα ζύμωσης γάλακτος είναι τα πιο δημοφιλή είδη. Ορισμένα προβιοτικά τρόφιμα περιλαμβάνουν επίσης βιοδραστικές ουσίες όπως φυτικές στανόλες και στερόλες που μπορούν να μειώσουν τη χοληστερόλη (Hilliam, 1998).

2.3 Ιστορική αναδρομή

Το 1953, ο Γερμανός επιστήμονας Wemer Kollath επινόησε τον όρο "προβιοτικά" για να αναφερθεί σε "δραστικές χημικές ουσίες που είναι απαραίτητες για τη σωστή ανάπτυξη της ζωής". Το 1965, οι Lilly και Stilliwell επινόησαν τη λέξη "προβιοτικό" (από το λατινικό pro και το ελληνικό bios, κυριολεκτικά "για τη ζωή") για να αναφερθούν σε "ουσίες που παράγονται από έναν οργανισμό και ενθαρρύνουν την ανάπτυξη ενός άλλου". Τα προβιοτικά, ειδικότερα, ορίστηκαν από τον Fuller το 1992 ως "ζωντανό μικροβιακό συμπλήρωμα ζωοτροφών που ωφελεί το ζώο-ξενιστή ενισχύοντας τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου του" (Gasbarrini, 2016). Τα προβιοτικά προσέλκυσαν αυξημένο ενδιαφέρον από τους κατασκευαστές προϊόντων, τους ερευνητές και τους καταναλωτές τον εικοστό πρώτο αιώνα. Τα προβιοτικά έχουν μακρά ιστορία που χρονολογείται από την πρώτη χρήση τυριών και ζυμωμένων προϊόντων, τα οποία ήταν γνωστά στους Έλληνες και τους Ρωμαίους, οι οποίοι συνιστούσαν την κατανάλωσή τους. Η ζύμωση των γαλακτοκομικών προϊόντων είναι

μία από τις παλαιότερες μεθόδους συντήρησης τροφίμων. Στις αρχές του εικοστού αιώνα, ο Élie Metchnikoff υπέθεσε τη δυνατότητα αποικισμού του εντέρου με χρήσιμους μικροοργανισμούς. Η σύγχρονη ιστορία των προβιοτικών ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1900 με τις πρωτοποριακές έρευνες του μελλοντικού νομπελίστα Elie Metchnikoff, ο οποίος διατύπωσε το 1907 την άποψη ότι θα μπορούσε να αλλάξει τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και να αντικαταστήσει τους επιβλαβείς μικροοργανισμούς με καλούς. Ο Metchnikoff, ο οποίος ήταν τότε καθηγητής στο Ινστιτούτο Παστέρ του Παρισιού, υπέθεσε ότι η διαδικασία γήρανσης προκαλείται από τις δραστηριότητες των πρωτεολυτικών μικροοργανισμών που δημιουργούν επιβλαβείς ενώσεις στο παχύ έντερο. Τα πρωτεολυτικά βακτήρια, όπως τα κλωστρίδια, τα οποία αποτελούν τυπικό συστατικό της μικροχλωρίδας του εντέρου, δημιουργούν επιβλαβή παραπροϊόντα όπως φαινόλες, ινδόλες και αμμωνία κατά τη διάσπαση των πρωτεϊνών. Ο Metchnikoff υπέθεσε ότι αυτές οι χημικές ουσίες ευθύνονται για την εντερική αυτοοξειδωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τις φυσικές αλλαγές που σχετίζονται με τη γήρανση. Εκείνη την εποχή αναγνωρίστηκε ότι το γάλα που ζυμώνεται με βακτήρια γαλακτικού οξέος εμπόδιζε την ανάπτυξη των πρωτεολυτικών βακτηρίων λόγω του χαμηλού pH που δημιουργείται κατά τη ζύμωση της λακτόζης. Ο Metchnikoff είχε επίσης παρατηρήσει ότι ορισμένες αγροτικές ομάδες στην Ευρώπη, για παράδειγμα στη Βουλγαρία και στις ρωσικές στέπες, οι οποίες βασιζόνταν σε μεγάλο βαθμό στο γάλα που ζυμώνεται με βακτήρια γαλακτικού οξέος, ευημερούσαν. Ο Metchnikoff υπέθεσε ότι η κατανάλωση ζυμωμένου γάλακτος "σπέρνει" το στομάχι με αβλαβή βακτήρια γαλακτικού οξέος, μειώνει το εντερικό pH και έτσι αναστέλλει την ανάπτυξη πρωτεολυτικών βακτηρίων. Ο Metchnikoff πρόσθεσε στη διατροφή του ξινόγαλα ζυμωμένο με το βακτήριο που ονόμασε "βουλγαρικός βάκιλλος" και ισχυρίστηκε ότι ενίσχυσε την υγεία του. Ταυτόχρονα, ο Tissier, ένας Γάλλος γιατρός, ανακάλυψε τα Bifidobacteria και υπέθεσε ότι θα ήταν χρήσιμα για την αποφυγή λοιμώξεων στα θηλάζοντα νεογνήνητα (Tissier, 1906). Το Bacillus bifidus Communis, το βακτήριο που απομονώθηκε, ονομάστηκε αργότερα Bifidobacterium. Ο Tissier ανακάλυψε ότι τα bifidobacteria είναι διαδεδομένα στον εντερικό μικροβιόκοσμο των θηλαζόντων βρεφών και εντόπισε θεραπευτικά πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τη θεραπεία της διάρροιας των νεογνών με bifidobacteria. Επιπλέον, οι μικροβιολόγοι απέδειξαν στα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα ότι η μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα των υγιών ατόμων διέφερε σημαντικά από τη μικροχλωρίδα των ασθενών. Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός αυτών των μικροοργανισμών

συνεχίζεται και αργότερα αποδείχθηκε ότι η λήψη αυτών των βακτηρίων μπορεί να προσφέρει στους ανθρώπους μια ευρεία ποικιλία θεραπευτικών πλεονεκτημάτων. Τα προβιοτικά ονομάστηκαν έτσι για αυτούς τους χρήσιμους μικροοργανισμούς (Benkouider, 2004). Οι γαλακτοβάκιλλοι ήταν το πρώτο βακτηριακό γένος που είχε ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία (Gomes & Malcata, 1999). Ο *L. Acidophilus* χρησιμοποιήθηκε στο ζυμωμένο γάλα για τη θεραπεία της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας μεταξύ 1920 και 1930. (Kopellof, 1926). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τεράστια ανάπτυξη και επέκταση της αγοράς των προβιοτικών γαλακτοκομικών προϊόντων στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική, την Ιαπωνία, την Αυστραλία και άλλες ανεπτυγμένες χώρες (Heasman and Mellentin, 2014).

2.4 Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί

Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν βακτήρια, ζύμες και μούχλες (Amara, 2015). Τα προβιοτικά τρόφιμα περιέχουν κυρίως μικροοργανισμούς από τα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Η κύρια αιτιολογία γι' αυτό είναι ότι έχουν μακρά ιστορία ασφαλούς χρήσης και ότι τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus* κυριαρχούν στο λεπτό έντερο και τα μικρόβια του είδους *Bifidobacterium* κυριαρχούν στο παχύ έντερο (Holzapfel, 2001).

Πίνακας 1. Προβιοτικοί μικροοργανισμοί σύμφωνα με τον Holzapfel (2001)

Λακτοβάκιλλοι	Bifidobacteria	Διάφορα γαλακτικά βακτήρια	Διάφοροι μικροοργανισμοί
<i>Lactobacillus Acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Enterococcus Faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces boulardi</i>
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>		<i>Clostridium butyricum</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>		

reuteri	longum		
Lactobacillus rhamnosus	Bifidobacterium adolescentis		
Lactobacillus salvarius	Bifidobacterim Lactis		
Lactobacillus plantarum	Bifidobacterim bifidum		
Lactobacillus crispatus			
Lactobacillus gasseri			

Πηγές των προβιοτικών μικροοργανισμών :

- Γιαούρτι

Το γιαούρτι έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό ως ένα τρόφιμο που διαθέτει ποικίλες ευεργετικές ιδιότητες για τους πελάτες. Παρασκευάζεται με την έγχυση παστεριωμένου γάλακτος με δύο μικροοργανισμούς, τον *Streptococcus thermophilus* και τον *Lactobacillus bulgaricus*. Τα προβιοτικά στοιχεία δεν βρίσκονται σε όλα τα γιαούρτια. Λόγω του γεγονότος ότι ορισμένα προϊόντα υφίστανται θερμική επεξεργασία κατά τη ζύμωση, η οποία συχνά σκοτώνει την πλειονότητα των ωφέλιμων βακτηρίων, η λέξη "γιαούρτι ζωντανής καλλιέργειας" πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα (Lourens-Hattingh, 2001).

- Γάλα με προβιοτικά

Το ενισχυμένο γάλα *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobacillus acidophilus*), καθώς και το βουτυρόγαλα και κάθε γάλα που καλλιεργείται με βακτήρια γαλακτικού οξέος, είναι πλούσιο σε προβιοτικά. Η σόγια θεωρείται ότι αποτελεί πηγή φυσικών προβιοτικών. Υπάρχουν νέα προϊόντα γάλακτος σόγιας στην αγορά που έχουν επιπλέον ζωντανές και ενεργές καλλιέργειες.

- Φέτα

Η φέτα είναι ένα μαλακό τυρί που ωριμάζει σε άλμη και διατηρείται σε άλμη. Στην Ελλάδα είναι ένα δημοφιλές τυρί (15 κιλά/άτομο/έτος) με αυξανόμενη διεθνή ζήτηση (Tamime, 1999). Τα γαλακτικά βακτήρια κυριαρχούν στη μικροχλωρίδα κατά την ωρίμανση και τη συντήρηση της "Φέτας" (Litopoulou - Tzanetaki & Tzanetakis, 2011), με τους γαλακτοβάκιλλους να αποτελούν το 75% του πληθυσμού των γαλακτικών βακτηρίων και τους εντερόκοκκους και τους πεδόκοκκους να αποτελούν μόνο το 17% και 7%, αντίστοιχα. Ο *Lactobacillus plantarum* είναι το πιο κοινό είδος γαλακτοβακίλλων (Tzanetakis & Litopoulou - Tzanetaki, 1992). Άλλα είδη γαλακτοβακίλλων που απομονώθηκαν από τη φέτα του σιβάρου περιλαμβάνουν τα είδη *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* subsp. *paracasei* subsp. *tolerans*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus curvatus* και *Lactobacillus confusus*. *L. brevis*, *L. buchneri* και (Litopoulou-Tzanetaki & Tzanetakis, 2011).

- Κεφίρ

Το κεφίρ είναι μια εξελιγμένη συμβιωτική καλλιέργεια μικροοργανισμών που έχει υποστεί γαλακτική και αλκοολική ζύμωση. Έχει τη συνοχή του γιαουρτιού, είναι κρεμώδες και πικάντικο και περιλαμβάνει δέκα διαφορετικούς τύπους ενεργών μικροοργανισμών (Farnworth, 1999). Λόγω της παρουσίας βακτηρίων και ζυμών που παράγουν οξικό οξύ στο κεφίρ, υπερτερεί έναντι άλλων όξινων γαλακτοκομικών προϊόντων στην ικανότητά του να καταπολεμά τους μικροοργανισμούς που εισέρχονται στο πεπτικό σύστημα μέσω της τροφής και του νερού. Επιπλέον, παρουσιάζει υψηλό βαθμό υδρόλυσης πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα υψηλή συγκέντρωση αμινοξέων και πεπτιδίων στο έντερο, καθώς και αυξημένη περιεκτικότητα σε βιταμίνες Β. Λόγω της μοναδικής γεύσης και των μικροοργανισμών στο κεφίρ, διεγείρει την απελευθέρωση ενζύμων από το στομάχι και το πάγκρεας, διευκολύνοντας έτσι την πέψη και τις περισταλτικές κινήσεις του εντέρου, και συνεπώς τη διέλευση της τροφής από το έντερο. Το γεγονός ότι το κεφίρ έχει ταχύτερο ρυθμό απορρόφησης από τον ανθρώπινο οργανισμό σε σχέση με το γιαούρτι δείχνει ότι περιέχει ευεργετικά βακτήρια, ζύμες, βιταμίνες, μέταλλα και πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας. Το κεφίρ ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα, ανακουφίζει από εντερικές παθήσεις και γενικά προάγει την υγεία του πεπτικού συστήματος. Έχει υψηλότερη συγκέντρωση προβιοτικών από άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως το γιαούρτι ή το βουτυρόγαλα (Farnworth, 1999).

- **Ξινόγαλα**

Στην Ελλάδα, το ξινόγαλο παρασκευάζεται ως επί το πλείστον βιομηχανικά με θέρμανση του γάλακτος ή του βουτυρογάλακτος στους 90-95°C για 15 λεπτά, ψύξη στους 25-28°C και εμβολιασμό με καλλιέργεια οξυγάλακτος σε αναλογία 10-15%. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στελέχη οξυγαλακτικής καλλιέργειας είναι τα *Leuconostoc cremoris*, *Leuconostoc iactis* και *Leuconostoc citrovorum*. Οι βασικές μέθοδοι για την παραγωγή της πλειονότητας του ξινόγαλου είναι παρόμοιες, με μικρές παραλλαγές στην παρασκευή τους. Σε γενικές γραμμές, τα προϊόντα ξινογάλατος μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το είδος του μικροβίου που εκτελεί τη ζύμωση και τις συνθήκες που απαιτούνται για την ανάπτυξη του μικροοργανισμού και την οξύτητα του γάλακτος (Litopoulou Tzanetaki & Tzanetakis, 2014).

- **Μαλακά – ωριμασμένα τυριά**

Μόνο τα ώριμα μαλακά τυριά, όπως το τσένταρ, η γκούντα και η παρμεζάνα, διατηρούν τα ευεργετικά βακτήρια τους. Μια έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στελέχη *Lactobacillus* που βρίσκονται στα ζυμωμένα μαλακά τυριά είναι πολύ ανθεκτικά για να επιβιώσουν.

- **Ξινολάχανο**

Τα *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus plantarum* και *Lactobacillus brevis* είναι τα σημαντικότερα γαλακτικά βακτήρια που συμμετέχουν στη ζύμωση του λάχανου. Η δημιουργία φυσικής άλμης παρέχει τις απαραίτητες μικροαναερόβιες συνθήκες για την ανάπτυξη των γαλακτικών βακτηρίων. Αυτή παρασκευάζεται συνδυάζοντας τα υγρά που αναχωρούν από το λάχανο μέσω όσμωσης με αλάτι. Το miso είναι ένας τύπος πάστας που παρασκευάζεται κυρίως από φασόλια σόγιας, θαλασσινό αλάτι και ρύζι ή κριθάρι που έχει υποστεί ζύμωση για μεγάλο χρονικό διάστημα με τη χρήση μοναδικών ενζύμων (2014) (Ray et al., 2014).

- **Μαύρες ελιές**

Τα βακτήρια οξείδωσης μετατρέπουν τους υδατάνθρακες σε γαλακτικό οξύ και άλλα οργανικά οξέα κατά τη ζύμωση των φυσικών μαύρων ελιών και είναι τα σημαντικότερα βακτήρια στην παρασκευή επιτραπέζιων ελιών (Heperkan, 2013). Όπως είναι γενικά γνωστό, τα βακτήρια οξίνισης είναι οι πρωταρχικοί μικροοργανισμοί που ευθύνονται για την οξίνιση της άλμης και συνεπώς για τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος (Botta et al., 2014). Στις ζυμωμένες ελιές ανιχνεύθηκαν ομόζυγα οξύφιλα βακτήρια από τα γένη *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. και *Pediococcus* spp., καθώς και

ετερόζυγα οξύφιλα βακτήρια από το γένος *Leuconostoc* spp. και ορισμένα *Lactobacillus* spp.

- Πράσινες ελιές

Το τελευταίο στάδιο της ζύμωσης στις πράσινες ελιές ισπανικού τύπου παράγει οξύτητα 0,8% έως 1% και τιμή pH -4,0. Συνήθως, ο μικροοργανισμός *Lactobacillus plantarium* κυριαρχεί σε αυτό το στάδιο. Το *Leuconostoc mesenteroides* και το *Lactobacillus casei* είναι δύο ακόμη γαλακτικά βακτήρια που συχνά απομονώνονται από την άλμη πράσινων ελιών στο τελικό στάδιο (Garrido-Fernandez et al., 1997). Η κατανάλωση ποτών και τροφίμων που περιέχουν προβιοτικά βακτήρια είναι μια παγκόσμια τάση που γίνεται όλο και πιο δημοφιλής. Ενώ τα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση αποτελούν μια υγιεινή πηγή προβιοτικών για τον άνθρωπο γενικά, έχουν διερευνηθεί και άλλα τρόφιμα για τις δυνατότητές τους ως φορείς προβιοτικών. Η μαγιονέζα, το γάλα σόγιας, τα κρέατα, οι κρεατοτροφές, οι παιδικές τροφές, το παγωτό, οι χυμοί φρούτων και οι χυμοί λαχανικών έχουν προταθεί στο παρελθόν. Υπάρχουν αρκετά παραδοσιακά πιάτα που δεν έχουν δημιουργηθεί σε παγκόσμια κλίμακα. Πολυάριθμα από αυτά είναι τα μη αλκοολούχα ποτά που προέρχονται από δημητριακά ως πρωταρχικό βασικό στοιχείο. Η Μπόζα είναι ένα κρύο ρόφημα που παρασκευάζεται από ζυμωμένα δημητριακά και είναι δημοφιλές στη Βουλγαρία, την Αλβανία, την Τουρκία και τη Ρουμανία. Το Rozol είναι ένα νόστιμο ρόφημα που παρασκευάζεται με κακάο και αλεύρι αραβοσίτου και παρασκευάζεται συχνά στο νοτιοανατολικό Μεξικό. Ο Farnworth (2005) έδωσε έμφαση στη διατροφική αξία των ριζών, των φασολιών, των γαρίδων, των διαφόρων μορφών φυτικών αλεύρων, των ψαριών, των σπόρων ξηρών καρπών και των κρεάτων. Αυτά τα γεύματα μπορούν να χρησιμεύσουν ως πρότυπα για καινοτομία με την αντικατάσταση των τυπικών αρχικών καλλιεργειών με προβιοτικά. Τα είδη *Bifidobacterium* και τα βακτήρια γαλακτικού οξέος, ιδίως τα στελέχη *Lactobacillus*, χρησιμοποιούνται ευρέως στην παραγωγή τροφίμων, συμπεριλαμβανομένης της ζύμωσης λαχανικών, λουκάνικων και γάλακτος, καθώς και στην παραγωγή προϊόντων με βάση φρούτα και λαχανικά, όπως καρότο, τεύτλα και σέλινο, σκόρδο, πράσινες ελιές, πράσινο χυμό αγγουριού, κρεμμύδια και μπιζέλια, καθώς και δημητριακά. Η πλειονότητα των ερευνών που αναφέρονται παραπάνω έγιναν στην Ιαπωνία και την Ευρώπη (Granato et al., 2010).

2.5 Μηχανισμός δράσης προβιοτικών

Τα προβιοτικά έχουν ποικίλους τρόπους δράσης κατά των εντερικών ασθενειών και η επίδρασή τους ποικίλλει σημαντικά όχι μόνο μεταξύ των προβιοτικών ειδών, αλλά και μεταξύ των στελεχών. Τα προβιοτικά είναι ικανά να ανταγωνίζονται και να εκτοπίζουν τον μικροβιόκοσμο μέσω της παραγωγής αντιμικροβιακών ενώσεων (Commane et al., 2005). Παράγουν τις σημαντικότερες αντιβακτηριακές ενώσεις, τις βακτηριοσίνες, οι οποίες παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση σε ένα περιορισμένο φάσμα αναστέλλοντας είδη που σχετίζονται με το προερχόμενο στέλεχος. Οι βακτηριοσίνες είναι μεταβολίτες που προέρχονται από πρωτεΐνες και χαρακτηρίζονται από τη δομή τους, το μοριακό τους βάρος και τη θερμοανεκτικότητά τους. Η παραγωγή τους εξαρτάται από τις παραμέτρους του περιβάλλοντος καλλιέργειας, όπως το pH, η θερμοκρασία και τα θρεπτικά συστατικά. Επιπλέον, τα προβιοτικά μικρόβια δημιουργούν αντιμικροβιακές ενώσεις, όπως οργανικά οξέα, όπως το γαλακτικό και το οξικό, καθώς και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) (Garrote et al., 2000). Επιπλέον, δημιουργούνται σε ίχνη πρόσθετες ενώσεις όπως το διακετύλιο και η ακεταλδεΐδη, οι οποίες επίσης κατηγοριοποιούνται ως αντιμικροβιακές ουσίες (Helander et al., 1997).

Ταυτόχρονα, τα μικρόβια έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στην βλεννογόνο, περιορίζοντας έτσι τα θρεπτικά συστατικά που είναι διαθέσιμα σε άλλα βακτήρια. Με αυτόν τον τρόπο, τα προβιοτικά βακτήρια αναπτύσσονται ταχύτερα και οι ασθένειες αναπτύσσονται βραδύτερα. Πολυάριθμοι προβιοτικοί οργανισμοί μπορούν και μπορούν να ενισχύσουν τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού αποφεύγοντας και επουλώνοντας βλάβες του βλεννογόνου που προκαλούνται από διαιτητικά αντιγόνα, διάφορα φάρμακα και εντερικές λοιμώξεις. Αυτό επιτυγχάνεται με την προαγωγή της σύνθεσης της βλεννίνης, την ενίσχυση της διάμεσης αντίστασης και την αποφυγή του θανάτου των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον, τα προβιοτικά βακτήρια συμβάλλουν σημαντικά στην καταστολή της φλεγμονής του εντέρου και στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος (O'Hara and Shanahan, 2006).

2.6 Ασφάλεια των προβιοτικών

Τα οξυγαλακτικά βακτήρια LAB έχουν μακρά ιστορία ασφαλούς χρήσης, καθώς λαμβάνονται σε καθημερινή βάση από τότε που οι άνθρωποι άρχισαν να καταναλώνουν ζυμωμένο γάλα ως δίαιτα. Οι Salminen και συν. (1998) αναφέρουν ότι κάθε νέο προβιοτικό σκεύασμα πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ο κατασκευαστής πρέπει να φέρει όλη την ευθύνη για την ασφάλεια του προϊόντος. Τα τρόφιμα που περιέχουν προβιοτικά πρέπει να είναι εξίσου ασφαλή με τα άλλα τρόφιμα.
- Όταν ένα προβιοτικό προϊόν εισάγεται στην αγορά με ένα μοναδικό σκεύασμα, θα πρέπει να λάβει την απαραίτητη νομοθετική άδεια (κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα νέα τρόφιμα).
- Όταν ένα στέλεχος έχει μακρύ ιστορικό ασφαλούς χρήσης, είναι επίσης ασφαλές για χρήση ως προβιοτικό στέλεχος και συνεπώς δεν θεωρείται νέο τρόφιμο.
- Ο πιο αξιόπιστος δείκτης ασφάλειας είναι ένα καλά τεκμηριωμένο ιστορικό ασφαλούς χρήσης και κατάποσης από τον άνθρωπο.
- Όταν ένα στέλεχος ανήκει σε είδος για το οποίο δεν έχουν καταγραφεί παθογόνα στελέχη αλλά δεν έχει περιγραφεί παραδοσιακά ως ασφαλές, μπορεί να θεωρηθεί ασφαλές ως προβιοτικό στέλεχος αλλά θα πρέπει να αξιολογηθεί ως νέο τρόφιμο.
- Όταν ανακαλύπτεται ότι ένα νέο στέλεχος είναι μέλος ενός είδους που είναι γνωστό ότι περιλαμβάνει παθογόνα στελέχη, ταξινομείται ως νεογενικό τρόφιμο.
- Ένα προβιοτικό στέλεχος πρέπει να ταξινομείται σε υψηλό επίπεδο.
- Στελέχη με μεταδοτικά γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, δηλαδή γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη δράση των αντιβιοτικών, δεν πρέπει να διατίθενται στο εμπόριο.
- Τα μη ταξινομημένα εκτελέσιμα αρχεία δεν πρέπει να διατίθενται στο εμπόριο. Τα στελέχη θα πρέπει να διατηρούνται σε μια διεθνώς αναγνωρισμένη συλλογή καλλιιεργειών.

3. Πρεβιοτικά

3.1 Ορισμός πρεβιοτικών

Οι Gibson και Roberfroid επινόησαν τον όρο "πρεβιοτικά" το 1995, αντικαθιστώντας το πρόθεμα "προ" στα προβιοτικά με το ελληνικό πρόθεμα "πρε", για να αναφερθούν σε μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων που ωφελούν τον ξενιστή διεγείροντας επιλεκτικά την ανάπτυξη ή/και τη δραστηριότητα ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο παχύ έντερο, βελτιώνοντας έτσι την υγεία του ξενιστή. Αργότερα, το 2004, ο ορισμός αυτός τροποποιήθηκε ως εξής: "Ένα πρεβιοτικό είναι ένα επιλεκτικά ζυμωμένο τρόφιμο που προκαλεί αλλαγές στη σύνθεση ή/και τη δραστηριότητα της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας που ωφελούν τον ξενιστή" (Gibson et al. 2004). Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν σαφή κριτήρια για την ταξινόμηση ενός διατροφικού στοιχείου ως πρεβιοτικού. Αυτή η κατηγοριοποίηση χρειάζεται επιστημονική απόδειξη ότι η ουσία πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:

A) δεν πρέπει να υδρολύεται ή να απορροφάται από τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα

B) πρέπει να ζυμώνονται από τους μικροοργανισμούς του εντέρου

Γ) θα πρέπει να προάγουν την ανάπτυξη και/ή τη δραστηριότητα εντερικών βακτηρίων που συνδέονται με την υγεία και την ευεξία σε επιλεκτική βάση. Τα φυσικά πρεβιοτικά περιλαμβάνουν τα πράσα, τα σπαράγγια, το ραδίκι, τις αγκινάρες, το σκόρδο, τα κρεμμύδια, το σιτάρι, τη βρώμη και τη σόγια (Coussement, 1995).

3.2 Περιγραφή πρεβιοτικών

Ορισμένοι υδατάνθρακες (ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες) που πληρούν τα κριτήρια των πρεβιοτικών έχουν απομονωθεί σε μεγάλες ποσότητες από διάφορες φυσικές πηγές, όπως κρεμμύδια, σκόρδα, πράσα, ραδίκια, αγκινάρες και μπανάνες, και είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμοι μέσω διαφόρων τεχνολογιών. Ως πρεβιοτικό συστατικό ορίζεται κάθε διατροφικό συστατικό που παραμένει άπεπτο στο παχύ έντερο. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για θετικά οφέλη στον ξενιστή από τη βακτηριακή ζύμωση των άπεπτων λιπιδίων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών στο παχύ έντερο. Η εντερική

μικροχλωρίδα του ανθρώπου είναι ένα ποικιλόμορφο οικοσύστημα που αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα μεταβολικά ενεργών βακτηρίων. Μεταξύ των πολυάριθμων βακτηριακών ειδών που αποικίζουν το παχύ έντερο, η υπεροχή των bifidobacteria μπορεί να αποδοθεί στη διατήρηση της καλής υγείας και την πρόληψη χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου. Έχει αποδειχθεί ότι ένα σύνολο πρεβιοτικών ολιγοσακχαριτών, συμπεριλαμβανομένων της ινουλίνης και των φρουκτοολιγοσακχαριτών, διεγείρει κατά προτίμηση την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των διφιδιοβακτηρίων στο παχύ έντερο, ενώ αναστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων. Μόνο οι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες (NDO), οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS) και οι γαλακτοσακχαρίτες πληρούν τις απαιτήσεις για τα πρεβιοτικά, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία. Αντίθετα, το ανθεκτικό άμυλο και άλλοι πολυσακχαρίτες (από το φυτικό κυτταρικό τοίχωμα, ημικυτταρίνες, πηκτίνες και κόμμεα) δεν ικανοποιούν τη θεμελιώδη ανάγκη της επιλεκτικής βακτηριακής ανάπτυξης στο παχύ έντερο, αλλά μάλλον προκαλούν μη επιλεκτική βακτηριακή ανάπτυξη και μεταβολισμό. Δηλαδή, προωθούν την ανάπτυξη δυνητικά επικίνδυνων αλλά και χρήσιμων για την υγεία του ξενιστή ειδών.

Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες ταξινομούνται ως ολιγοφρουκτόζη εάν ο αριθμός πολυμερισμού τους είναι μικρότερος από εννέα, ή ως ινουλίνη εάν ο αριθμός πολυμερισμού τους είναι μεγαλύτερος από εννέα ($9 < DP < 60$). Επιπλέον, η λακτουλόζη και οι ολιγοσακχαρίτες, συμπεριλαμβανομένης της γαλακτόζης, της ξυλόζης και της μαννόζης, είναι δυνητικοί για πρεβιοτικά χαρακτηριστικά. Ο ορισμός είναι παρόμοιος με εκείνον των φυτικών ινών, εκτός από την επιλεκτικότητα και την εξειδίκευση των διαφόρων μορφών πρεβιοτικών προς συγκεκριμένους τύπους βακτηρίων.

- **Ινουλίνη**

Η ινουλίνη λαμβάνεται από μια ποικιλία φυτών, το πιο αξιοσημείωτο από τα οποία είναι το ραδίκι (το ραδίκι είναι ένα είδος ραδικιού) (Roberfroid, 2005). Επιπλέον, την περιέχουν τα κρεμμύδια, τα σπαράγγια, η μπανάνα, η αγκινάρα, το σκόρδο, ο ηλίανθος και το πράσο. Συνήθως, τα συμπληρώματα διατροφής περιέχουν ινουλίνη που εξάγεται από το κιχώριο. Ο Valentin Rose, ένας Γερμανός χημικός, την ανακάλυψε το 1804. (Boeckner, Schnepf, Tungland, 2001). Το ενεργό συστατικό ινουλίνη (έως 44%) ενισχύει την απορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου από τον οργανισμό, ενώ παράλληλα αυξάνει την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων στο πεπτικό σύστημα. Η ινουλίνη είναι ένα είδος διαιτητικής ίνας που πολλοί επιστήμονες κατατάσσουν στα πρεβιοτικά. Χρησιμοποιείται συχνά σε επεξεργασμένα προϊόντα για να προσθέσει μια

μέτρια γλυκιά γεύση, συχνά στη θέση της ζάχαρης. Πρόκειται για φυτικές ίνες που είναι διαλυτές στο νερό. Είναι ένας πολυσακχαρίτης, πιο συγκεκριμένα μια φρουκτάνη. Η ινουλίνη χρησιμεύει ως "τροφή" για τα προβιοτικά βακτήρια ως πρεβιοτικό. Βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του πεπτικού συστήματος και προάγει την ανάπτυξη των "καλών" βακτηρίων. Η σύνθεση της δομής της ινουλίνης της επιτρέπει να ταξιδεύει αναλλοίωτη μέσω του στόματος και του λεπτού εντέρου χωρίς να υδρολύεται από διάφορα ένζυμα, επιτρέποντάς της να φτάσει αναλλοίωτη στο παχύ έντερο και να ζυμωθεί από γαλακτικά ένζυμα. Έτσι, η ινουλίνη αυξάνει το ποσοστό των χρήσιμων βακτηρίων, αποφεύγοντας έτσι τους επιβλαβείς οργανισμούς και αυξάνοντας την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας, ενισχύοντας έτσι την απαλή λειτουργία του παχέος εντέρου και τη γενική υγεία (Saad et al., 2013).

- Φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS)

Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες είναι μη εύπεπτοι υδατάνθρακες που υπάρχουν σε μια ποικιλία τροφίμων, όπως το κρεμμύδι, το ραδίκι, το σκόρδο, τα σπαράγγια, η μπανάνα και η αγκινάρα. Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες είναι γραμμικές αλυσίδες μονάδων φρουκτόζης που συνδέονται με δεσμούς $-(2-1)$ και καταλήγουν σε μια μονάδα γλυκόζης. Οι γλυκοσιδάσες του λεπτού εντέρου δεν υδρολύουν τους φρουκτοολιγοσακχαρίτες της διατροφής. Η ποσότητα φρουκτόζης σε κάθε μονάδα κυμαίνεται μεταξύ 2 και 60. Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες έχουν μια σειρά από μοναδικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής έντασης γλυκύτητας- είναι επίσης χωρίς θερμίδες και ταξινομούνται ως διαλυτές φυτικές ίνες. Επιπλέον, οι FOS έχουν μια σειρά από ευνοϊκά φυσιολογικά οφέλη, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης καρκινογένεσης και της μειωμένης χοληστερόλης του ορού, των τριακυλογλυκερολών και των φωσφολιπιδίων. Τα πρεβιοτικά έχουν επικρατήσει περισσότερο στα τρόφιμα και στα παιδικά παρασκευάσματα τα τελευταία χρόνια, λόγω της ικανότητάς τους να ενισχύουν την ανάπτυξη προβιοτικών βακτηρίων στον εντερικό μικροβιόκοσμο. Η κατανάλωση αυτών των προϊόντων έχει συνδεθεί με την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καταθέσεων. Η δυσκοιλιότητα, η οποία είναι σε έξαρση στη σύγχρονη κοινωνία και μεταξύ των βρεφών κατά τους πρώτους μήνες της ζωής τους, ανακουφίζεται από μια ημερήσια δόση 4-15g σε υγιείς ενήλικες.

- Γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS)

Οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες παράγονται κυρίως από το ένζυμο β-γαλακτοσιδάση που χωνεύει ενζυμικά τη λακτόζη. Συνήθως έχουν βαθμό πολυμερισμού μεταξύ 2 και 10 με τελική μονάδα γλυκόζης. Παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της

ανθεκτικότητάς τους σε υψηλές θερμοκρασίες και όξινες συνθήκες (Macfarlane et al., 2008). Τα συμπυκνώματα ορού που λαμβάνονται ως παραπροϊόντα της γαλακτοβιομηχανίας χρησιμοποιούνται συχνά για την παρασκευή εμπορικά προσβάσιμων GOS. Οι GOS που πωλούνται στο εμπόριο είναι συνδυασμοί λακτόζης, γλυκόζης και γαλακτόζης που συνήθως περιλαμβάνουν περισσότερο από 55% ολιγοσακχαρίτες. Είναι εξαιρετικά διαλυτοί στο νερό και έχουν σχετική γλυκύτητα περίπου 35% της αντίστοιχης της σακχαρόζης. Έχουν χαμηλή ενεργότητα νερού και χαμηλό σημείο πήξης, καθώς και εξαιρετικές ιδιότητες συγκράτησης της υγρασίας. Η πρόσληψή τους έχει συνδεθεί με αύξηση του μεταβολισμού των βακτηρίων του παχέος εντέρου σε υδατάνθρακες, του βακτηριακού όγκου και της παραγωγής SCFA και αερίων. Αποτελούν πηγή γλυκύτητας χαμηλών θερμίδων και βοηθούν στη δυσκοιλιότητα, ενώ αυξάνουν την απορρόφηση ασβεστίου.

- Λακτουλόζη

Η λακτουλόζη είναι ένα δισακχαριδικό σύμπλεγμα που αποτελείται από γαλακτόζη και φρουκτόζη με τη μορφή (1,4)-γαλακτοσιδο-φρουκτόζης (Clausen & Mortensen, 1997). Η λακτουλόζη ζυμώνεται από βακτήρια στο παχύ έντερο, μεταβάλλοντας τη σύνθεση και τη μεταβολική δραστηριότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου (Bouhnik et al., 2004). Οι Henegouwen και συν. (1987) εντόπισαν καταστολή ορισμένων δεικτών καρκίνου που συνδέονται με το παχύ έντερο μετά από λήψη 20-60 g λακτουλόζης κάθε μέρα για 12 εβδομάδες.

3.3 Τρόπος δράσης των πρεβιοτικών

Η ζύμωση είναι η κύρια διαδικασία με την οποία τα ωφέλιμα βακτήρια στο παχύ έντερο χρησιμοποιούν τα πρεβιοτικά (Slavin, 2013). Ο σακχαρολυτικός μεταβολισμός χρησιμοποιείται από βακτήρια των γενών *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* για τη διάσπαση υποστρωμάτων (Slavin, 2013). Το γονιδίωμα των *Bifidobacteria* περιέχει αρκετά γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα τροποποίησης υδατανθράκων καθώς και πρωτεΐνες απορρόφησης υδατανθράκων. Η ύπαρξη αυτών των γονιδίων υποδεικνύει ότι τα *Bifidobacteria* διαθέτουν μοναδικές μεταβολικές οδούς για τη ζύμωση και τον μεταβολισμό φυτικών ολιγοσακχαριτών ή πρεβιοτικών (Pokusaeva, 2011). Αυτοί οι μηχανισμοί στα *Bifidobacteria* οδηγούν τελικά στην

παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας (Slavin, 2013), τα οποία έχουν ποικίλες φυσιολογικές επιδράσεις στον οργανισμό (Gibson et.al., 2017).

3.4. Τύποι πρεβιοτικών

Υπάρχουν πολλοί τύποι πρεβιοτικών. Η πλειονότητά τους αποτελεί υποσύνολο των ομάδων υδατανθράκων και είναι κυρίως ολιγοσακχαρικοί υδατάνθρακες (OSC). Τα σχετικά άρθρα αφορούν κυρίως τους OSCs, αλλά υπάρχουν επίσης ορισμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα πρεβιοτικά δεν είναι μόνο υδατάνθρακες.

3.4.1. Φρουκτάνες

Αυτή η κατηγορία αποτελείται από ινουλίνη και φρουκτο-ολιγοσακχαρίτη ή ολιγοφρουκτόζη. Η δομή τους είναι μια γραμμική αλυσίδα φρουκτόζης με σύνδεση $\beta(2 \rightarrow 1)$. Συνήθως έχουν τερματικές μονάδες γλυκόζης με $\beta(2 \rightarrow 1)$ δεσμό. Η ινουλίνη έχει DP έως και 60, ενώ το DP των FOS είναι μικρότερο από 10. Προηγουμένως, ορισμένες μελέτες υπέδειξαν ότι οι φρουκτάνες μπορούν να διεγείρουν επιλεκτικά τα βακτήρια γαλακτικού οξέος. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ορισμένες έρευνες που δείχνουν ότι το μήκος της αλυσίδας των φρουκτανών είναι ένα σημαντικό κριτήριο για να καθοριστεί ποια βακτήρια μπορούν να τις ζυμώσουν (Scott et al., 2014). Ως εκ τούτου, άλλα είδη βακτηρίων μπορούν επίσης να προωθηθούν άμεσα ή έμμεσα από τις φρουκτάνες.

3.4.2. Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες

Οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), το προϊόν της επέκτασης της λακτόζης, ταξινομούνται σε δύο υποομάδες: (i) τους GOS με περίσσεια γαλακτόζης στο C3, C4 ή C6 και (ii) τους GOS που παρασκευάζονται από τη λακτόζη μέσω ενζυμικής trans-γλυκοζυλίωσης. Το τελικό προϊόν αυτής της αντίδρασης είναι κυρίως ένα μείγμα τρι- έως πεντασακχαριτών με γαλακτόζη σε δεσμούς $\beta(1 \rightarrow 6)$, $\beta(1 \rightarrow 3)$ και $\beta(1 \rightarrow 4)$. Αυτός ο τύπος GOS αποκαλείται επίσης ως trans-γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες ή TOS. Τα GOS

μπορούν να διεγείρουν σε μεγάλο βαθμό τα Bifidobacteria και τους Lactobacilli. Τα Bifidobacteria στα βρέφη έχουν δείξει υψηλή ενσωμάτωση με GOS. Τα εντεροβακτήρια, οι βακτηριοειδείς και τα Firmicutes διεγείρονται επίσης από τα GOS, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τα Bifidobacteria (Louis et al., 2016). Υπάρχουν ορισμένα GOS που προέρχονται από τη λακτουλόζη, το ισομερές της λακτόζης. Αυτά τα GOS που προέρχονται από τη λακτουλόζη θεωρούνται επίσης ως πρεβιοτικά. Εκτός από αυτούς τους τύπους GOS, οι άλλοι τύποι βασίζονται στην προέκταση της σακχαρόζης και ονομάζονται ολιγοσακχαρίτες της οικογένειας της ραφινόζης (RFO). Η επίδραση των RFO στον εντερικό μικροβίοκοσμο δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί (Whelan, 2013).

3.4.3. Ολιγοσακχαρίτες αμύλου και γλυκόζης

Υπάρχει ένα είδος αμύλου που είναι ανθεκτικό στην πέψη του ανώτερου εντέρου, γνωστό ως ανθεκτικό άμυλο (RS). Το RS μπορεί να προάγει την υγεία με την παραγωγή υψηλού επιπέδου βουτυρικού οξέος- έτσι έχει προταθεί να ταξινομηθεί ως πρεβιοτικό [30]. Διάφορες ομάδες Firmicutes παρουσιάζουν την υψηλότερη ενσωμάτωση με υψηλή ποσότητα RS [3]. Μια μελέτη in vitro έδειξε ότι το RS μπορεί επίσης να αποικοδομηθεί από το Ruminococcus bromii και το Bifidobacterium adolescentis, καθώς και σε μικρότερο βαθμό από το Eubacterium rectale και το Bacteroides thetaiotaomicron. Ωστόσο, στις μεικτές επωάσεις βακτηρίων και κοπράνων, η αποικοδόμηση του RS είναι αδύνατη απουσία του R. bromii [31]. Η πολυδεξτρώση είναι ένας ολιγοσακχαρίτης που προέρχεται από γλυκόζη. Αποτελείται από γλυκάνη με πολλές διακλαδώσεις και γλυκοζιτικούς δεσμούς. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να διεγείρει τα Bifidobacteria, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη [32].

3.4.4. Άλλοι ολιγοσακχαρίτες

Ορισμένοι ολιγοσακχαρίτες προέρχονται από έναν πολυσακχαρίτη γνωστό ως πηκτίνη. Αυτός ο τύπος ολιγοσακχαρίτη ονομάζεται πηκτινικός ολιγοσακχαρίτης (POS). Βασίζονται στην προέκταση του γαλακτουρονικού οξέος (ομογαλακτουρονάνη) ή της ραμνόζης (ραμνογαλακτουρονάνη I). Οι καρβοξυλομάδες μπορούν να

υποκατασταθούν με μεθυλεστέρα και η δομή μπορεί να ακετυλιωθεί στο C2 ή στο C3. Στις πλευρικές αλυσίδες συνδέονται διάφοροι τύποι σακχάρων (π.χ. αραβινόζη, γαλακτόζη και ξυλόζη) ή φερουλικό οξύ [33]. Οι δομές τους διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τις πηγές των POS [34].

3.5. Μηχανισμοί για τροποποίηση της Μικροβίωσης του Εντέρου

Με την παροχή πηγών ενέργειας για τον εντερικό μικροβιόκοσμο, τα πρεβιοτικά είναι σε θέση να διαμορφώνουν τη σύνθεση και τη λειτουργία αυτών των μικροοργανισμών. Μακρινά βακτηριακά είδη στη φυλογένεση μοιράζονται τις ικανότητές τους να καταναλώνουν τακτικά ένα συγκεκριμένο πρεβιοτικό. Αυτό έχει επίσης αναφερθεί πρόσφατα από μια τεχνική λειτουργικής μεταγονιδιωματικής. Σε αυτή τη μέθοδο, προσδιορίζονται γονίδια από μια μεταγονιδιωματική βιβλιοθήκη ανθρώπινου μικροβιόκοσμου για τη διάσπαση διαφόρων πρεβιοτικών σε έναν ετερόλογο ξενιστή, όπως το *E. Coli* (Cecchini et al., 2013). Κλώνοι από διάφορα είδη, όπως Actinobacteria, Bacteroidetes και Firmicutes, μπορούν να ζυμώσουν FOS, GOS και ξυλοολιγοσακχαρίτες (XOS). Αντίθετα, ορισμένες άλλες μελέτες αναφέρουν ότι συγκεκριμένα είδη μπορούν να αποικοδομήσουν ένα συγκεκριμένο πρεβιοτικό. Η ζύμωση του αμύλου και των φρουκτανών από το *Bifidobacterium* sp. είναι παραδείγματα από αυτή την άποψη. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας για τη διάκριση των ειδών που είναι ικανά να ζυμώσουν ένα συγκεκριμένο πρεβιοτικό είναι το μήκος της αλυσίδας τους. Για παράδειγμα, η ινουλίνη (με $DP \leq 60$) μπορεί να ζυμωθεί μόνο από λίγα είδη, ενώ ένας μεγάλος αριθμός μικροοργανισμών είναι σε θέση να αποικοδομήσει την FOS (με $DP \leq 10$). Μερικές φορές, ένα υποπροϊόν της ζύμωσης ενός σύνθετου πρεβιοτικού αποτελεί υπόστρωμα για έναν άλλο μικροοργανισμό, που ονομάζεται διασταυρούμενη διατροφή. Για παράδειγμα, ο *Ruminococcus bromii* μπορεί να αποικοδομήσει ανθεκτικά άμυλα και πολλά είδη μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα προϊόντα ζύμωσης αυτής της αντίδρασης (Ze et al., 2012). Ταυτόχρονα, ορισμένα προϊόντα μπορεί να έχουν ανταγωνιστικές επιδράσεις σε άλλα είδη. Τα πρεβιοτικά είναι επίσης σε θέση να τροποποιήσουν το περιβάλλον του εντέρου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα προϊόντα ζύμωσης των πρεβιοτικών είναι κυρίως οξέα, τα οποία μειώνουν το pH του εντέρου. Έχει αποδειχθεί ότι μια

μονάδα μεταβολής του pH του εντέρου από 6,5 σε 5,5 μπορεί να συμβάλει σε αλλαγή της σύνθεσης και του πληθυσμού του εντερικού μικροβιόκοσμου. Η μεταβολή του pH μπορεί να αλλάξει τον πληθυσμό των ευαίσθητων στα οξέα ειδών, όπως τα Βακτηριοειδή, και να προωθήσει τον σχηματισμό βουτυρικού οξέος από τα Firmicutes. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται βουτυρογενετική επίδραση (Walker et al., 2005).

4. Αλληλεπίδραση προβιοτικών και πρεβιοτικών

Ο άνθρωπος λαμβάνει ορισμένα πρεβιοτικά, όπως τα φυτοχημικά, από την τροφή του. Ως αποτέλεσμα, η φυσική τους κατάσταση είναι δύσκολο να απορροφηθεί από τον ανθρώπινο οργανισμό. Τα προβιοτικά λακτοβακίλλια και μπιφιδοβακτήρια που παράγονται από τη μικροβιακή οικολογία του παχέος εντέρου, όπου οι oligo- και πολυσακχαρίτες αποτελούν τη μοναδική πηγή άνθρακα, μπορούν να αποικοδομήσουν αυτά τα φυτοχημικά (π.χ. ισοφλαβόνες) μέσω της ανάπτυξης ενζύμων (π.χ. γλυκοσιδάση) ή να τα μεταβολίσουν για να σχηματίσουν βιοδραστικές ενώσεις (Rossi et al., 2013). Τα πρεβιοτικά είναι υπεύθυνα για τη δράση των προβιοτικών βακτηρίων. Τα προβιοτικά βακτήρια υδρολύουν τα πρεβιοτικά στο έντερο και δημιουργούν ευεργετικούς μεταβολίτες, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), κυρίως το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ (Guimares et al., 2020). Έτσι, τα πρεβιοτικά αλληλεπιδρούν με τους προβιοτικούς μικροοργανισμούς και έχουν τη δυνατότητα να τροποποιήσουν ορισμένους από τους πληθυσμούς τους, προάγοντας τη συμβίωση αντί να ανατρέπουν την ισορροπία των χρήσιμων και επιβλαβών βακτηρίων υπέρ των παθογόνων (δυσβίωση).

5. Κριτήρια επιλογής προβιοτικών και πρεβιοτικών

Κατά την επιλογή των κατάλληλων προβιοτικών στελεχών είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την αποτελεσματικότητα του και τις λειτουργίες του, έτσι ώστε να έχουμε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Οι λειτουργίες αυτές και η αποτελεσματικότητά του μπορεί να αφορά τα εξής συστήματα: στοματικό, στομαχικό, αναπνευστικό,

εντερικό, κολπικό και ανοσοποιητικό, για αυτό πρέπει να έχει γίνει από πριν ταξινόμηση των στελεχών για την σωστή επιλογή. (Sanders, M. E.,2008) Για την επιλογή των κατάλληλων στελεχών των προβιοτικών πρέπει να έχει γίνει προσδιορισμός των εξής ιδιοτήτων :

- Η ικανότητα να αναπτύσσονται σε υψηλούς αριθμούς
- Η ικανότητα να σταθεροποιούνται και να ενώνονται σε ένα τελικό προϊόν το οποίο θα έχει τις ιδανικές αισθητηριακές ιδιότητες που θα διατηρηθούν σταθερές από την αρχή μέχρι το τέλος της ζωής του προϊόντος (Sanders, M. E.,2008)

Η ποσότητα των προβιοτικών που περιέχονται μέσα στο τρόφιμο πρέπει να είναι της τάξεως των 10^6 - 10^7 CFU/g και η ημερήσια συνισταμένη θεραπευτική δόση είναι 10^8 - 10^9 CFU/g. Επειδή κατά την διέλευση από το γαστρεντερικό πέρασμα είναι πιθανόν να υπάρξουν απώλειες μικροοργανισμών, για αυτό συστήνεται η υψηλή αυτή ημερήσια δόση. (Guimarães et al., 2020). Συγκεκριμένα τα κριτήρια επιλογής των προβιοτικών μικροοργανισμών που αφορούν θέματα ασφαλείας και τις προβιοτικές του ιδιότητες είναι τα εξής: (Macfarlane, G. T., & Cummings, J. H., 1999); Μάγρα, Τ. 2015; Guimarães et al., 2020)

- i. Να μην είναι παθογόνα, τοξικά ή να μην έχουν συσχετισθεί με γαστρεντερικές παθήσεις
- ii. Να έχει ταυτοποιηθεί ο μικροοργανισμός
- iii. Να έχουν σημαντικά οφέλη στον ανθρώπινο οργανισμό τα οποία είναι επιστημονικά αποδεδειγμένα
- iv. Να μπορούν να επιβιώσουν στο όξινο περιβάλλον του στομάχου
- v. Ικανότητα προσκόλλησης στα τοιχώματα του εντερικού σωλήνα και εγκατάσταση στο επιθήλιο του πεπτικού σωλήνα
- vi. Να έχουν αντιμικροβιακή και αντικαρκινική δράση σε παθογόνους μικροοργανισμούς .

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί που επιλέγονται για χρήση είναι του γένους *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* και ζύμες του γένους *Saccharomyces* (Δημητριάδου, Μ. (2019).

Σύμφωνα με τον ορισμό που δώθηκε προηγουμένως ως πρεβιοτικά ορίζονται οι πολυσακχαρίτες και ολιγοσακχαρίτες που παρουσιάζουν και πρεβιοτική δράση. Για να οριστεί όμως ένα συστατικό ως πρεβιοτικό πρέπει να πληροί κάποια κριτήρια, τα οποία είναι τα εξής: (Roberfroid, M.,2007; Manning, T. S., & Gibson, G. R.,2004)

- i. Να αντέχει στη γαστρική οξύτητα και να μην υδρολύεται ή απορροφάται από γαστρεντερικό σύστημα
- ii. Να μπορεί να ζυμωθεί από την εντερική μικροχλωρίδα
- iii. Να μπορεί να αφομοιωθεί από τα βακτήρια του παχέους εντέρου τα οποία έχουν ευεργετικές ιδιότητες

- iv. Να προάγει την ανάπτυξη μικροοργανισμών που θα παράξουν γαλακτικό οξύ
- v. Να έχει οφέλη στην υγεία του ανθρώπου.

6. Πλεονεκτήματα Προβιοτικών και Πρεβιοτικών

Η διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ένα από τα καυτά θέματα της εποχής μας. Η κύρια λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να μας υπερασπίζεται έναντι παθογόνων μικροοργανισμών αναγνωρίζοντας "ξένα" (pathogen associated molecular patterns-PAMPs) και "επικίνδυνα" (damage-associated molecular patterns-DAMPs) μοριακά μοτίβα σύμφωνα με τη θεωρία του κινδύνου. Με αυτόν τον τρόπο, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαφόρων ασθενειών και στην υγεία. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιτελεί βασικά αυτή την αμυντική λειτουργία με την ενσωμάτωση διαφόρων φραγμών του ξενιστή και κυτταρικών και χυμικών παραγόντων, όπως οι μηχανισμοί του ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτελεί κυρίως αυτή την αμυντική λειτουργία με δύο μηχανισμούς: το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα (Pradeu & Cooper, 2012). Οι φυσικοί φραγμοί, οι οποίοι εξυπηρετούνται ως το δέρμα, οι βλεννογόνοι μεμβράνες και τα ενδοθήλια σε όλο το σώμα που εμποδίζουν την είσοδο των μικροβίων στον ξενιστή και την επίτευξη πιθανών θέσεων μόλυνσης, περιλαμβάνουν την έμφυτη ανοσία. Επιπλέον, ο φυσικός φραγμός, ο οποίος αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας, αποτελείται από μικροοργανισμούς που φιλοξενούνται στο σώμα μας και αποικίζονται εκτός των επιθηλιακών κυττάρων του δέρματος και του γαστρεντερικού συστήματος (Hooper et al., 2012). Αυτές οι κοινότητες μικροοργανισμών ορίζονται ως μικροβιόκοσμος. Το γενετικό υλικό των μικροοργανισμών που απαρτίζουν τη μικροβιακή χλωρίδα ονομάζεται μικροβίωμα. Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου και/ή ένα νέο σύστημα οργάνων είναι ιδιαίτερα κοινόβιο κυρίως λόγω της ειδικής βιοχημικής αλληλεπίδρασης των μικροοργανισμών και της συστημικής ενσωμάτωσης με τους ξενιστές τους (Whitman et al., 1998). Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου, με άλλα λόγια ο εντερικός μικροβιόκοσμος που είναι η εντερική χλωρίδα του ανθρώπινου σώματος, έχει ζωτικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, ιδίως στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και στη ρύθμιση των μεταβολικών συμβάντων. Δεδομένων των επιδράσεων του εντερικού μικροβιόκοσμου στην υγεία,

υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα συνβιοτικά, τα οποία συνδέονται στενά με τον μικροβιόκοσμο για την προαγωγή της υγείας. Τα προβιοτικά ορίζονται από τη Διεθνή Επιστημονική Ένωση για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά (ISAPP) ως "ζωντανοί μικροοργανισμοί που δημιουργούν οφέλη για την υγεία στον ξενιστή όταν λαμβάνονται σε επαρκείς ποσότητες" και τα πρεβιοτικά ως "άψυχα συστατικά τροφίμων που υποστηρίζουν την υγεία στον ξενιστή μέσω της διαμόρφωσης του μικροβιόκοσμου". Ο ορισμός των συνβιοτικών επικαιροποιήθηκε με τη συναίνεση που δημοσιεύθηκε το 2020 ως "ένα μείγμα που περιέχει ζωντανούς μικροοργανισμούς και υπόστρωμα(τα) που χρησιμοποιείται(-ονται) επιλεκτικά από τους μικροοργανισμούς του ξενιστή, επηρεάζοντας ευεργετικά τον ξενιστή" (Swanson et al., 2020).

Υστερα από εκατοντάδες μελέτες και πειράματα *in vivo* και *in vitro* έχει ανακαλυφθεί μεγάλος αριθμός θετικών λειτουργιών στον ανθρώπινο οργανισμό. Μια ιδέα για την χρήση των προβιοτικών ήταν η μετατροπή της σύνθεσης της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας από μία επιβλαβή σύνθεση μικροχλωρίδας σε μια ωφέλιμη για τον ξενιστή, το οποίο θα επιτευχθεί με μείωση του αριθμού των κολοβακτηριδίων και κλωστριδίων και αύξηση των γαλακτοβακίλλων και των *bifidobacteria*. Έχει παρατηρηθεί αύξηση σε επίπεδα κοπράνων κάτι το οποίο προκαλείται από προβιοτικά που επιβιώνουν την γαστρεντερική διαμετακόμιση. Ακόμα, μπορεί να υπάρξει μείωση στα επίπεδα ορισμένων λιγότερα επιθυμητών γενών, εξαιτίας του ανταγωνισμού για σημεία προσκόλλησης και θρεπτικά συστατικά. Καταλήγουμε λοιπόν ότι είναι πολύ σημαντικό για τον οργανισμό να αποφεύγεται ο αποικισμός από παθογόνα και οι πιθανότητες για μεγάλη ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων να είναι λίγες. Ακόμα, έχει υποθεί ότι τα προβιοτικά μπορούν να ανακουφίσουν την εντερική φλεγμονή και να ομαλοποιήσουν την δυσλειτουργία του βλεννογόνου του εντέρου, μέσω της ανοσολογικής ρύθμισης ή από τον έλεγχο ισορροπίας των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτκίνων. (Holzapfel, W. H., & Schillinger, U., 2002) Τα προ- και τα πρεβιοτικά πιθανότατα έχουν διαφορετικά περιοχές «στόχου» με επίκεντρο κυρίως το λεπτό έντερο. Έχουν γίνει λοιπόν *in vivo* μελέτες για να μελετηθεί η δράση των προβιοτικών που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση και τον αποικισμό τους με το βλεννογόνο του εντέρου. (Holzapfel, W. H., & Schillinger, U., 2002)

6.1. Πλεονεκτήματα προβιοτικών

6.1.1. Αντιμετώπιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), η οποία αποτελείται από τη νόσο του Crohn και από την ελκώδη κολίτιδα, επηρεάζει κυρίως το κόλον (παχύ έντερο) αλλά και το άπω λεπτό έντερο. Ακόμα δεν έχει βρεθεί πλήρως η αιτιολογία της νόσου αυτής αλλά πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η γενετική προδιάθεση που πιθανό να υπάρχει αλλά και η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα. Επομένως, ένας τρόπος να καταπολεμήσουμε την ασθένεια είναι με τροποποίηση της σύνθεσης και δραστηριότητας της φυσιολογικής μικροχλωρίδας. Για αυτό έχει προταθεί η χρήση προβιοτικών ως συμπλήρωμα με σκοπό την αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική θεραπεία της νόσου αυτής. Σύμφωνα με έρευνες, έχει διαπιστωθεί ότι ο μηχανισμός δράσης των προβιοτικών είναι ικανός να καταπολεμήσει την φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέους εντέρου εξαιτίας της επίδρασης που έχει η εντερική μικροχλωρίδα παθοφυσιολογίας της νόσου αυτής. Για παράδειγμα έχει παρατηρηθεί ότι όχι μόνο τα βακτηρία του γαλακτικού οξέος όπως *L. salivarius UCC118* και *L. rhamnosus GG*, αλλά και βακτήρια άλλου είδους όπως *S. cerevisiae (boulardii)* και ένα στέλεχος *E. coli*, μπορούν να ανακουφίσουν τα συμπτώματα μειώνοντας τον αριθμό των υποτροπών και παρατείνουν την περίοδο ύφεσης. (Mattila-Sandholm et al., 1999; Guslandi et al., 2000; Veerappan, G. R., Betteridge, J., & Young, P. E., 2012).

6.1.2. Ανακούφιση της δυσανεξίας στη λακτόζη

Η δυσανεξία στη λακτόζη ή αλλιώς δυσπεψία στη λακτόζη αποτελεί πρόβλημα για ποσοστό σχεδόν 70% παγκοσμίως και οφείλεται στην μειωμένη δραστηριότητα και παραγωγή της β-γαλακτοσιδάσης. Η δυσανεξία στη λακτόζη δεν θεωρείται ασθένεια ή πάθηση, αλλά μια φυσιολογική κατάσταση η οποία εμφανίζεται σε ένα μεγάλο αριθμό ανθρώπων. Καταναλώνοντας, λοιπόν, λακτόζη παρατηρούμε ότι η λακτόζη δρα ως ωσμωτικός και μη αφομοιώσιμος υδατάνθρακας, έχοντας σαν

αποτελεσμα την αύξηση του ωσμωτικού φορτίου στο λεπτό έντερο. Η αύξηση αυτή προκαλεί την έκκριση υγρών και εν συνεχεία υδαρή κοπράνων. (Roberfroid, M. B., 2000; Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri E.,2002). Επειδή η κατάσταση αυτή οφείλεται στην μειωμένη παραγωγή της β-γαλακτοσιδάσης, έχει παρατηρηθεί ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση ήταν πολύ πιο εύπεπτη σε σχέση με τα μη ζυμωμένα, εξαιτίας των βακτηρίων που χρησιμοποιούνται για τη ζύμωση τα οποία περιέχουν το ένζυμο αυτό. Το ένζυμο αυτό κατά την κατάποση, απελευθερώνεται και έτσι αποικοδομείται η λακτόζη. Ένας ακόμη λόγος για την καλύτερη πέψη από τα ζυμωμένα προϊόντα είναι ότι έχουν διαφορετικό ιξώδες το οποίο βοηθάει το προϊόν να έχει μεγαλύτερο χρόνο γαστρεντερικής διέλευσης (Vesa et al., 2000). Στην προσπάθεια βελτίωσης αυτής της κατάστασης έχει αποδειχθεί ότι τα προβιοτικά συμβάλλουν στην μείωση των συμπτωμάτων της δυσανεξίας της λακτόζης αφού μπορούν να ζυμώσουν την λακτόζη και να βελτιώσουν την πέψη της. (Roberfroid, M. B., 2000; Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri E.,2002). Παρόλα αυτά, αυτό δεν ισχύει για όλα τα προβιοτικά, διότι δεν είναι όλα ικανά να ζυμώσουν την λακτόζη.

Ακόμα, σύμφωνα με τον He και τους συνεργάτες του τα προβιοτικά σε προϊόντα τα οποία έχουν ζυμωθεί μπορούν να μειώσουν την συγκέντρωση της λακτόζης, αυξάνοντας το ένζυμο λακτάση. Αφού μελέτησαν τα προβιοτικά βακτήρια *Bifidobacterium longum* και *B. animalis*, σε έρευνα στην οποία συμμετείχαν 11 άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη και διήρκεσε 2 βδομάδες. Το πρώτο προβιοτικό βακτήριο χρησιμοποιήθηκε ως συμπλήρωμα διατροφής ενώ το δεύτερο προστέθηκε σε γιαούρτι μετά από ζύμωση. Τα αποτελέσματα με την λήψη τους έδειξαν ότι αυξήθηκε η παραγωγή β-γαλακτοσιδάσης, αφού το *Bifidobacterium longum* είχε την ικανότητα να μεταποιήσει την σύνθεση της μικροχλωρίδας αλλά και τις μεταβολικές δραστηριότητες. Επίσης, δεν επηρέασε καθόλου την διαδικασία και τον χρόνο της πέψης της λακτόζης, μειώνοντας ταυτόχρονα τα συμπτώματα της δυσανεξίας της λακτόζης (He, T. et al.,2008). Άλλοι σημαντικοί μικροοργανισμοί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αντιμετώπιση της δυσανεξίας της λακτόζης είναι το *L. Rhamnosus* και το *L. bulgaricus* τα οποία σε αντίστοιχες μελέτες έδειξαν αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα. (Suhardjo, N., Murniati, D., & Bindels, J.,2007; Shcherbakov, P. L et al., 2014). Συγκεκριμένα στην μελέτη του Suhardjo και των συνεργατών του για το το *L. Rhamnosus* συμμετείχαν 58 βρέφη και παιδιά με δυσανεξία στη λακτόζη στα οποία δόθηκε ένας θεραπευτικός συνδυασμός *Lactobacillus rhamnosus*, ινουλίνης, διαιτητικών ινών και κάποιων μικροθρεπτικών συστατικών. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής

έδειξαν μείωση στην διάρκεια και την σοβαρότητα της διάρροιας που αποτελεί σύμπτωμα της δυσανεξίας της λακτόζης.

6.1.3. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού

Σύμφωνα με τον Collins και συνεργάτες, προτάθηκε ότι τα προβιοτικά στελέχη βοηθούν στην ανοσοδιέγερση. Όσο αφορά την ενίσχυση του ανοσοποιητικού, σε έρευνες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι με την προσθήκη του στελέχους *Lactobacillus casei* στην διατροφή βρεφών, τα βρέφη είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ανοσοσφαιρίνης A IgA (Kaila et al., 1992). Η ανοσοσφαιρίνη αυτή ακόμα έχει αποδειχθεί ότι με την κατανάλωση των *L. acidophilus* και *Bifidobacterium bifidum* ενισχύει την ανοσοφαγοκυτταρική δραστηριότητα των κυκλοφορούντων κοκκιοκυττάρων του αίματος (Roberfroid, M. B., 2000). Τα φαγοκύτταρα είναι κύτταρα τα οποία συσχετίζονται με την ανοσία και είναι υπεύθυνα για τις ανοσολογικές αποκρίσεις αντισωμάτων γιατί έχουν την ικανότητα να αλληλοεπιδρούν με άλλα κύτταρα με την ιδιότητα της παρουσίας αντιγόνου. Επίσης, με την κατάποση γιουρτιού αυξάνεται και η παραγωγή κυτοκίνων (Roberfroid, M. B., 2000). Με τον όρο κυτοκίνες αναφερόμαστε στις πρωτεΐνες μικρής μάζας που εκκρίνονται από τα κύτταρα κυρίως από τα λευκά αιμοσφαίρια και έχουν την ικανότητα να συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού, προσαρμόζοντας τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Vilček, J., & Feldmann, M., 2004).

Για την προστασία και άμυνα του εντέρου είναι σημαντικό η μικροχλωρίδα του εντέρου να είναι φυσιολογική. Από τα πρώτα έτη της ζωής μας, η εντερική μικροχλωρίδα ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση σε τοπικό και συστηματικό επίπεδο, κυρίως των αντιγόνων που εισέρχονται στον οργανισμό από μικροοργανισμούς και την τροφή. Σε έρευνα του Grönlund και των συνεργατών του σε νεογνά διαπιστώθηκε ότι ανάλογα τον τύπο των βακτηρίων που αποικίζουν στο έντερο των νεογνών ανάλογη επίδραση θα έχουμε και στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε έκκριση των αντισωμάτων IgA και IgM και συνεπώς με την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι η φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου είναι ένας παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και η απόκριση βλεννογόνου. (Grönlund et al., 2000). Ακόμα, κατά τη δημιουργία

φλεγμονωδών καταστάσεων στο έντερο μπορεί να προκληθεί μια ανοσολογική απόκριση από βακτήρια. Αυτό συμβαίνει διότι η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον ξενιστή και στο μικρόβιο επηρεάζεται αρνητικά όπως και η εντερική μικροχλωρίδα (Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002). Την λύση σε αυτό το πρόβλημα μπορεί να δώσει η θεραπεία με προβιοτικά, η οποία καταφέρνει να ομαλοποιήσει την εντερική μικροχλωρίδα που είχε αλλοιωθεί, μειώνει την αυξημένη εντερική διαπερατότητα και βελτιώνει τον ανοσολογικό φραγμό. Έτσι τα προβιοτικά είναι χρήσιμα για την αντιμετώπιση μολυσματικών και φλεγμονωδών ασθενειών. (Isolauri E., 2001)

6.1.4. Αντιμετώπιση της οξείας γαστρεντερίτιδας και της διάρροιας

Ο ροταιός ή αλλιώς ιός Ρότα αποτελεί την πιο συχνή αιτία της οξείας γαστρεντερίτιδας, η οποία έχει ως κύριο σύμπτωμα την οξεία διάρροια και μολύνει κυρίως βρέφη και παιδιά (Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002 ; Salim et al. 1990). Καθώς ο ιός εισβάλλει στον οργανισμό έχει την ικανότητα να μολύνει και να καταστρέψει τα ώριμα εντεροκύτταρα στο μέσο και άπω επιθήλιο του λεπτού εντέρου, διαταράσσοντας έτσι το εντερικό βλεννογόνο με απώλεια από μικρολάχνες, μειώνοντας την αναλογία λαχνών προς κρυπτών και αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα (Salim et al. 1990). Μετά από έρευνες του Saavedra και των συνεργατών, οι οποίοι χρησιμοποίησαν προβιοτικά στην τροφή βρεφών σε ένα νοσοκομείο, ανακάλυψαν ότι τα προβιοτικά αυτά μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση των διαρροιών που οφείλονται στον ιό Ρότα (Saavedra et al. 1994). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και για τον *Lactobacillus GG* οπού ενισχύει την απόκριση της IgA εξαιτίας της ιδιότητας του να προσκολλάται.(Kaila et al. 1992). Ακόμα, με τη χρήση προβιοτικών η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου μειώνεται και ομαλοποιείται η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας (Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002)

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει διάρροια είναι τα αντιβιοτικά. Σε έρευνα σχετικά με την συμβολή των προβιοτικών στην αντιμετώπιση της διάρροιας, κυρίως σε παιδιά, διαπιστώθηκε ότι όντως τα προβιοτικά μπορούν να μειώσουν το πρόβλημα αυτό. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η διάρροια που μπορεί να προκληθεί από την κατανάλωση αντιβιοτικών, τα οποία κατανάλωναν 80 παιδιά

ηλικιών 6-36 μηνών. Σε ορισμένα από αυτά τα παιδιά έγινε χορήγηση προβιοτικών ενώ σε άλλα ένα διάλυμα ενυδάτωσης. Μετά από 15 μέρες χορήγησης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά τα οποία κατανάλωσαν προβιοτικά είχαν σημαντική μείωση στην εμφάνιση διάρροιας (Correa, N. B. Et al., 2005). Μετά από δοκιμές έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι όλα τα στελέχη προβιοτικών κατάλληλα για την αντιμετώπιση της διάρροιας αλλά τα πιο αποτελεσματικά είναι τα *Lactobacillus GG* και *S. Boulardii*, τα οποία μπορούν να επιδράσουν θετικά στη θεραπεία της διάρροιας και κυρίως σε αυτή που οφείλεται στον ιό Ρότα . (Guandalini, S., 2011).

6.1.5. Αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας

Ένα ακόμη εντερικό πρόβλημα το οποίο συναντάται συχνά στους ηλικιωμένους είναι η δυσκοιλιότητα, το οποίο μπορεί να συμβεί και σε υγιή άτομα. Σε άτομα τα όποια έπασχαν από δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκε ότι η μικροχλωρίδα των κοπράνων είχε τροποποιηθεί και τα επίπεδα των *bifidobacteria*, *Bacteroides* και κλωστριδίων ήταν αρκετά μειωμένα (Ouweland, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002). Για την καταπολέμηση αυτού του προβλήματος χρησιμοποιήθηκαν προβιοτικά (Goldin, B. R., 1998). Σε εκτενέστερη μελέτη η οποία έγινε σε ενήλικες γυναίκες που έπασχαν από δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκε βελτίωση στην συχνότητα των κοπράνων αλλά και στην διαδικασία της αφόδευσης. Η μέθοδος που ακολούθησαν αφορούσε 135 γυναίκες, μοιρασμένες σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα δόθηκε για κατανάλωση 100 g ενός γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση και περιείχε *B. Lactis* και μερικά στελέχη γιαουρτιού *S. thermophilus* και *L. bulgaricus* ($1,2 \times 10^9$ CFU/δοχείο 100 g) ενώ στην δεύτερη ένα οξινισμένο γάλα που περιέχει μη ζωντανά βακτήρια αλλά δεν είχε τα στελέχη που είχε το γιαούρτι. Στην πρώτη ομάδα ακομά και μετά από μία εβδομάδα φάνηκαν σημαντικά στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι τα προβιοτικά είναι σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας. (Yang, Y. X., et al., 2008). Ένας λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι τα άτομα με χρόνια δυσκοιλιότητα έχουν διαφορετική εντερική μικροχλωρίδα και τα προβιοτικά έχουν την ικανότητα να ομαλοποιήσουν την διαφορά αυτή . Επιπλέον, τα προβιοτικά μπορούν να μειώσουν το pH στο παχύ έντερο λόγω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και επομένως με την μείωση αυτή αυξάνεται η περισταλτικότητα του παχύ εντέρου. Το

αποτέλεσμα της αύξησης είναι η μείωση στο χρόνο διέλευσης. (Chmielewska, A., & Szajewska, H., 2010).

6.1.6. Επίδραση στο υποχοληστερολαιμικό αποτέλεσμα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα προβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρώματα με πολλά οφέλη στον οργανισμό και στην υγεία. Ένα από αυτά διαπιστώθηκε ότι είναι και η μείωση της χοληστερόλης, όπου σε έρευνες που έγιναν τις δεκαετίες του 1970 και 1980, ανακαλύφθηκε ότι άτομα τα οποία κατανάλωσαν ημερησίως γαλακτοκομικά προϊόντα που είχαν υποστεί ζύμωση, μετά από εξετάσεις είχαν μείωση της τάξης 5-17% στις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης (Roberfroid, M. B., 2000). Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι τα προβιοτικά αλλά και των πρεβιοτικών βοηθάει στη μείωση της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ή στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης και γενικά στην μείωση της ολικής χοληστερόλης. (Οοί, L. G., & Liong, M. T., 2010) Σε πιο πρόσφατες έρευνες διαπιστώθηκε ότι τα αποτελέσματα των προηγούμενων ερευνών δεν ήταν έμπιστα και σωστά τεκμηριωμένα αφού υπήρχαν περιορισμοί που οδήγησαν σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Ακόμα κάποιες έδειξαν ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν σημαντικά και δεν υπήρξε επίδραση των προβιοτικών στο υποχοληστερολαιμικό ζήτημα. (Roberfroid, M. B., 2000 ; Οοί, L. G., & Liong, M. T. 2010) Κάποιοι από τους λόγους οι οποίοι οδήγησαν σε εσφαλμένα αποτελέσματα ήταν ότι για τα πειράματα καταναλώθηκαν υπερβολικοί όγκοι γιαουρτιού από 0,5-8,5L ημερησίως, το οποίο δεν είναι εφικτό να συμβεί στην καθημερινότητα ενός μέσου ανθρώπου. Δεν έδωσαν βάση στην διατροφή και την άσκηση που μπορεί να έκαναν τα άτομα που μελετήθηκαν άλλα ακόμα δεν επιλέχθηκαν τυχαία άτομα. Τέλος δεν πραγματοποιήθηκαν και άλλες βασικές μετρήσεις και πιθανόν να υπήρχαν και αλλαγές στις ομάδες ελέγχου. (Jackson et al., 1999). Για αυτό πρέπει να γίνουν περαιτέρω κλινικές μελέτες έτσι ώστε να βρεθεί η απαιτούμενη ποσότητα για την αποτελεσματική επίδραση των προβιοτικών (Οοί, L. G., & Liong, M. T., 2010).

6.1.7. Μείωση του κινδύνου ασθένειας, καρκίνος παχέος εντέρου

Ένα ακόμη πολύ σημαντικό ζήτημα που αφορά η χρήση των προβιοτικών είναι η πρόληψη του παχέος εντέρου. Για αυτό έχουν γίνει πολλές μοριακές και *in vivo* μελέτες με αξιοσημείωτα αποτελέσματα όπως οι αντικαρκινογόνες και αντιμεταλλαξιογόνες ιδιότητες, η τροποποίηση των διεργασιών κυττάρων όγκου, παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας και αλλαγή των γονιδιακών εκφράσεων του όγκου. (Liong, M. T., 2008). Ακόμα υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατανάλωση προβιοτικών συνεισφέρει στη μείωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, συγκεκριμένα οι γαλακτοβάκιλλοι και τα *bifidobacteria* μπορούν να μειώσουν τον δείκτη κινδύνου ανάπτυξης του καρκίνου (Roberfroid, M. B., 2000). Σύμφωνα με τον Rafter (1995) τα προβιοτικά και οι γαλακτικές καλλιέργειες έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες οι οποίες οφείλονται στην αυξημένη λειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης. Παρόλα αυτά δεν είναι όλοι οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί ικανοί στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου για αυτό πρέπει να γίνεται σωστή επιλογή των κατάλληλων στελεχών με τα κατάλληλα χαρακτηριστικά και ιδιότητες (Holzapfel, W. H., & Schillinger, U., 2002). Μία διατροφή πλούσια σε κρέας και λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες μπορεί να τροποποιήσει την σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, συγκεκριμένα μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα συγκέντρωσης των *Bacteroides* και *Clostridium* και να μειώσουν των *Bifidobacterium*. Μαζί με την αλλαγή της σύνθεσης της μικροχλωρίδας επηρεάζεται και η παραγωγή ενζυμικών κοπράνων οπού μπορούν να μετατρέψουν τα προκαρκινογόνα βακτήρια σε καρκινογόνα αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. (Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002).

Σε μία ακόμα έρευνα βρέθηκε ότι η ανάπτυξη των *bifidobacteria* που συμβάλλει στην καρκινογένεση του παχύ εντέρου οφείλεται στη μείωση του pH των *bifidobacteria*, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης του *Escherichia coli* και των *clostridia*, τα οποία είναι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ρυθμίζουν την ανάπτυξη ενζύμων όπως η β-γλυκουρονιδάση που μετατρέπει τα προκαρκινογόνα κύτταρα σε καρκινογόνα. Σε εκτενέστερες μελέτες σχετικές με την δράση αυτή των προβιοτικών βρέθηκε ότι οι αντιμεταλλαξιογόνες ιδιότητες τους μπορεί να οφείλονται στις αντιμεταλλαξιογόνες ουσίες που βρίσκονται στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων. Συγκεκριμένα, μετά από έρευνες έγινε πρόταση ότι στο κυτταρικό τοίχωμα των προβιοτικών είναι πιθανόν να γίνει δέσμευση μεταλλαξιογόνων εξαιτίας των δεσμευτικών ιδιοτήτων του σκελετού του κυτταρικού τοιχώματος. Ακόμα

από τα εντερικά προβιοτικά μπορεί να γίνει φυλάκιση και ετεροκυκλικών αμινών (Liong, M. T., 2008).

Ενώ άλλες μελέτες ανέφεραν ότι γίνεται αλλαγή στην διαδικασία διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων προσδίδοντας έτσι αντικαρκινικές ιδιότητες στα προβιοτικά. Αυτό απέδειξε και ο Baricault και οι συνεργάτες του οι οποίοι χρησιμοποίησαν γάλα το οποίο υπέστη ζύμωση με μεμονωμένα στελέχη προβιοτικών όπως *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium* και άλλα. Ακόμα, χρησιμοποίησαν ανθρώπινα κύτταρα HT-29, τα οποία αποτελούν καλλιεργημένη κυτταρική σειρά του καρκίνου του παχέος εντέρου. Προσθέτοντας το γάλα στα κύτταρα αυτά παρατηρήθηκε σημαντικό ποσοστό μείωσης της ανάπτυξης του περίπου 10-50%. Αυτό οφείλεται στην διαδικασία διαφοροποίησης όπου προκαλεί μειωμένη ανάπτυξη αυτού του είδους κυττάρων. (Baricault, L. et al., 1995)

6.1.8. Αντιμετώπιση των αλλεργικών παθήσεων

Ακόμα τα προβιοτικά είναι χρήσιμα και για τη θεραπεία της τροφικής αλλεργίας αφού έχουν την ικανότητα να φροντίζουν για την ανάπτυξη μηχανισμών φραγμού με αποτέλεσμα την ανακούφιση της φλεγμονής του εντέρου (Majamaa, H., & Isolauri, E., 1997). Έχει παρατηρηθεί ότι στις δυτικές κοινωνίες υπάρχει αύξηση των ατοπικών ασθενειών κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται στα εμβόλια, στην κατανάλωση τροφίμων καλά καθαρισμένων και αποστειρωμένων και γενικά στην μικρή έκθεση σε μικρόβια από τις βρεφικές ηλικίες, δημιουργώντας έτσι φλεγμονώδη απόκριση στο ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών (Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002). Σε μία έρευνα που έγινε σε νεογνά διαπιστώθηκε ότι η μικροβιολογία του εντέρου έχει άμεση σχέση με την εμφάνιση ατοπικών νοσημάτων. (Kalliomäki et al., 2001). Από τον Isolauri και τους συνεργάτες αποδείχθηκε ότι ορισμένα ειδικά στελέχη της μικροχλωρίδας του εντέρου βοηθούν στην δημιουργία ενός αντι-ρυθμιστικού TH1 και TH3 ανοσοποιητικού τύπου. Ακόμα ο TH2 είναι συνδεδεμένος με την παραγωγή αντισωμάτων IgE και αντιγόνων για κάθε περιβαλλοντική συνθήκη. Έχει αποδειχθεί ότι τα προβιοτικά μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση των ανοσοφλεγμονωδών αποκρίσεων αντιγόνων σε αλλεργικά άτομα.

Σημαντικό είναι ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι ικανός να λειτουργεί ως φραγμός για την αντιμετώπιση των αντιγόνων που μπορεί να προέρχονται από μικροοργανισμούς ή τρόφιμα. Σημαντική προϋπόθεση για την φυσιολογική ρύθμιση του ανοσοποιητικού στο έντερο είναι η διατήρηση μιας γηγενούς μικροχλωρίδας, γι αυτό τα προβιοτικά είναι ιδανικά για την ανακούφιση οποιασδήποτε φλεγμονής που μπορεί να δημιουργηθεί στο έντερο και να ομαλοποιήσει την λειτουργία του από πιθανόν διαταραχές. Αυτά οφείλονται στην ανοσολογική ρύθμιση των προβιοτικών αφού μπορούν να ελέγξουν την ισορροπία των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκίνων. (Ouweland, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E., 2002)

Προσδιορισμός των πιθανών επιπτώσεων στην υγεία των προβιοτικών για υγιή άτομα είναι δύσκολο αν και αυτό είναι σημαντικό σημασία, δεδομένου ότι τα προβιοτικά κυκλοφορούν κυρίως στην αγορά για υγιή άτομα. Οι επιπτώσεις των προβιοτικών στην υγεία σε υγιή άτομα είναι πιθανό να περιορίζονται στον κίνδυνο μείωση. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κατανάλωση ζυμωμένων γαλακτοκομικά προϊόντα μπορεί να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Ωστόσο, αυτά τα στοιχεία είναι μάλλον λεπτομερές. Πιο άμεσα στοιχεία δείχνουν ότι, στο τουλάχιστον στα παιδιά, μακροχρόνια κατανάλωση προβιοτικών στο μη ζυμωμένο γάλα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης θέσεις, απουσία από την ημερήσια φροντίδα λόγω ασθένειας και της χρήση αντιβιοτικών. Αυτή η μελέτη πράγματι δείχνει ότι τα προβιοτικά μπορούν επίσης να είναι ωφέλιμα στον υγιή καταναλωτή. Τα προβιοτικά κυκλοφορούν συχνά στο εμπόριο ως «ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος». Για υγιή άτομα αυτό μπορεί να μην συμβαίνει, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πιθανό να λειτουργεί βέλτιστα (Spanhaak et al., 1998). Ωστόσο, σε συνδυασμό με εμβολιασμό από το στόμα, έχουν παρατηρηθεί βελτιωμένοι τίτλοι αντισωμάτων προβιοτικά (Ouweland, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E. 2002)

Παρόλα αυτά η χρήση των προβιοτικών για τις ανοσοτροποποιητικές του ιδιότητες είναι περιορισμένη σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων αφού βρέθηκε σε έρευνα ότι επίδραση υπήρξε σε άτομα τα οποία είναι υγιής ή νοσούν από κάποια φλεγμονώδη ασθένεια. (Isolauri et al., 2001). Για αυτό το λόγο πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα για να εξακριβωθούν τα στοιχεία αυτά και η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών για την θεραπεία και πρόληψη των αλλεργιών.

6.2 Πλεονεκτήματα Πρεβιοτικών

Τα πρεβιοτικά όπως και τα προβιοτικά έχουν ευεργετικές επιδράσεις στον οργανισμό τα οποία αφορούν κυρίως το λεπτό έντερο και σχετίζονται με ασθένειες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την ομαλή μικροχλωρίδα του εντέρου. (Scheppach, Luehrs, & Menzel, 2001). Ως γνωστόν τα πρεβιοτικά δεν αποτελούν ζωντανούς μικροοργανισμούς για αυτό δεν επηρεάζονται από κάποιους παράγοντες όπως το οξύγνο και η θερμότητα ενώ για τα προβιοτικά που είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί έχουν μεγάλη σημασία. Το γεγονός αυτό αύξησε ακόμα περισσότερο το ενδιαφέρον για την μελέτη των πρεβιοτικών για την αντιμετώπιση προβλημάτων υγείας. (Thantsha et al., 2012).

Για αυτό τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός ερευνών με σκοπό την εξακρίβωση των ευεργετικών αυτών επιδράσεων αλλά και τρόπους για εύκολη πρόσβαση και ένταξη στο ανθρώπινο και καθημερινό διαιτολόγιο. Όπως προαναφέρθηκε και προηγουμένως σημαντικό κριτήριο επιλογής των πρεβιοτικών είναι και η ικανότητα τους να βοηθούν την ανάπτυξη μικροοργανισμών ικανών να παράγουν γαλακτικό οξύ και τα πιο διαδεδομένα πρεβιοτικά είναι οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες, η λακτουλόζη και οι gluco ολιγοσακχαρίτες (GOS). Το σημαντικότερο πλεονέκτημα των πρεβιοτικών έχει ισχυριστεί ότι είναι η μείωση του κινδύνου να νοσήσει κάποιος από κάποια ασθένεια που επηρεάζει το έντερο. Συγκεκριμένα τα πρεβιοτικά μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των παρακάτω προβλημάτων και ασθενειών:

- Εντερικές λοιμώξεις που προκαλούν διάρροια (π.χ οξεία γαστρεντερίτιδα)
- Δυσκοιλιότητα που εμποδίζει την εντερική κινητικότητα
- Οστεοπόρωση. Αυτό συμβαίνει γιατί οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης μπορούν να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα και απορρόφηση του ασβεστίου
- Αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, ιδιαίτερα υπερτριγλυκεριδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη
- Παχυσαρκία και διαβήτης τύπου 2, τα οποία έχουν άμεση σχέση με την ινσουλίνη

- Καρκίνος του παχέος εντέρου (Roberfroid, M. B.,2000)

Παρακάτω θα γίνει μεγαλύτερη ανάλυση των ισχυρισμών αυτών και πως μπορούν να αντιμετωπιστούν.

6.2.1. Καταπολέμηση των παθογόνων

Ένα από τα θετικά των πρεβιοτικών είναι και η ικανότητα τους να αυξάνουν την αντίσταση στα παθογόνα αφού όπως θα αναφερθεί και μετέπειτα αυξάνουν τα *bifidobacteria* και τους γαλακτοβάκιλλους. Τα οποία έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν φυσικά αντιβιοτικά, συγκεκριμένα τα *bifidobacteria* έχουν αντιμικροβιακή δράση και μπορούν να αντιμετωπίσουν διάφορα Gram+ και Gram- εντερικά παθογόνα. Σύμφωνα με μία μελέτη που έγινε σε ποντίκια επιβεβαιώθηκε ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να προστατέψουν τον οργανισμό από εντερικά παθογόνα και λοιμώξεις. Συμπεραίνεται, δηλαδή ότι μέσω της χρήσης πρεβιοτικών μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ή να αντιμετωπισθούν ασθένειες ή λοιμώξεις όπως η τροφική δηλητηρίαση , η οξεία γαστρεντερίτιδα, αφού έχουν την ικανότητα να ομαλοποιούν την εντερική μικροχλωρίδα. Συγκεκριμένα οξεία γαστρεντερίτιδα μπορεί να προκληθεί από ιούς, βακτήρια, μύκητες και πρωτόζωα, τα οποία απεκκρίνουν οξέα και άλλα μεταβολικά τελικά προϊόντα τα οποία μειώνουν το pH του εντέρου σε τιμές χαμηλές τις οποίες τα παθαγόνα μπορούν να καταπολεμήσουν και να έχουν αρνητικές επιδράσεις στον οργανισμό. (Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004)

6.2.2. Επίδραση στην απορρόφηση μεταλλικών στοιχείων

Πολλές έρευνες και μελέτες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια αυξάνοντας έτσι το ενδιαφέρον για την δυνατότητα αύξησης της απορρόφησης των μετάλλων από την κατανάλωση πρεβιοτικών (Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004). Όπως είναι γνωστό οι διαιτητικές ίνες που είναι μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες έχουν δεσμευτική δράση με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την απορρόφηση των μετάλλων από το έντερο. Πολλές φορές κάποια μέταλλα τα οποία είναι απομονωμένα ή

δεσμευμένα δεν μπορεί το λεπτό έντερο να τα απορροφήσει με αποτέλεσμα να φτάνουν στο παχύ έντερο (κόλον) όπου απελευθερώνονται από τους υδατάνθρακες και απορροφούνται. Θεωρητικά η κύρια θέση απορρόφησης του ασβεστίου είναι στο λεπτό έντερο, έχει όμως αποδειχθεί ότι ορισμένες ποσότητες είναι ικανές να απορροφηθούν από όλη την έκταση του εντέρου. Έτσι έχουμε αύξηση στις επιθυμητές επιδράσεις στο κόλον.

Επιπλέον, οι διαιτητικές ίνες αποτελούνται από καρβοξυλικά οξέα μικρής αλυσίδας οι οποίοι προκύπτουν κατά την εντερική ζύμωση στο παχύ έντερο εμποδίζουν την απορρόφηση μετάλλων στο κόλον όπως Ca^{2+} και Mg^{2+} . Παρόλα αυτά υπάρχουν ορισμένοι υδατάνθρακες όπως οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στην απορρόφηση και ισορροπία των μεταλλικών στοιχείων εξαιτίας της οσμωτικής τους ικανότητας, μεταφέροντας έτσι νερό στο παχύ έντερο για να αυξηθεί ο όγκος των υγρών και να διαλυθούν τα μέταλλα. Σύμφωνα με μελέτες *in vivo*, που έγιναν σε ενήλικες, αποδείχθηκε ότι η ολιγοφρουκτόζη ινουλίνη βοήθησε στην απορρόφηση και ισορροπία του διατροφικού ασβεστίου. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 40g/ημέρα ινουλίνης τα οποία δόθηκαν σε 9 άνδρες ως συμπλήρωμα διατροφής είχαν σημαντική αλλαγή στην απορρόφηση του ασβεστίου αφού αυξήθηκε σε ποσοστό περίπου 12% χωρίς καμία σημαντική αλλαγή στην απέκκριση στα ούρα (Roberfroid, M. B. 2000; van den Heuvel et al., 1999). όπως επίσης αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν σε μία ακόμη μελέτη (Coudray C., et al., 1997) όπου έγινε χορήγηση και σε αυτήν 40g ινουλίνης/ ημέρα για συνολικά ένα μήνα σε υγιή άτομα που είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση στην απορρόφηση του ασβεστίου (Coudray C., et al., 1997). Παρόλα αυτά με την χρήση μικρότερης ποσότητας ινουλίνης δεν έχουμε σημαντική επιρροή στην απορρόφηση αυτή. (Van den Heuvel et al., 1998; Manning, T. S., & Gibson, G. R. 2004).

Ο τρόπος δράσης των πρεβιοτικών που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι είναι οι εξής: (Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B., 1999).

- Ζύμωση πρεβιοτικών (π.χ ινουλίνη). Η ζύμωση αυτή οδηγεί στην παραγωγή SCFA δηλαδή λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας που μειώνουν το pH του παχέος εντέρου και έτσι αυξάνεται η διαλυτότητα του ασβεστίου.

- Μηχανισμός ανταλλαγής ασβεστίου στο παχύ έντερο. Κατά τον μηχανισμό αυτό πραγματοποιείται είσοδος των SCFA στο παχύ έντερο σε πρωτονιωμένη μορφή και έπειτα διασπώνται στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον και το απελευθερωμένο πρωτόνιο εκκρίνεται στον εντερικό αυλό με αντάλλαγμα ένα ιόν ασβεστίου.

Τέλος, ένα φαινόμενο που διευκολύνεται είναι η παθητική διάχυση. Αυτό συμβαίνει επειδή οι υδατάνθρακες όταν ζυμωθούν εκτεταμένα μπορούν να μειώσουν το pH στο παχύ έντερο αυξάνοντας έτσι την συγκέντρωση των μετάλλων (Ca^{2+} και Mg^{2+}) (Roberfroid, M. B. 2000).

6.2.3. Επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δείξει η βιομηχανία τροφίμων για την εφεύρεση λειτουργικών τροφίμων για την ρύθμιση των λιπιδίων του αίματος όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, καθώς τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης μπορούν να προκαλέσουν στεφανιαία νόσο αλλά ακόμα πιο σημαντικές και ανησυχητικές είναι οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) (Delzenne, N., & Williams, C. M., 1999). Ακόμα υπάρχουν και ενδείξεις, οι οποίες αναφέρθηκαν και αναλύθηκαν και παραπάνω ότι τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος μπορούν να επηρεάσουν και να μειώσουν τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης. Ο μηχανισμός όμως που συμβαίνει αυτό δεν είναι ακόμα σαφώς κατανοητός. Για την δράση των πρεβιοτικών έγιναν έρευνες που απέδειξαν ότι τα πρεβιοτικά μειώνουν την de novo σύνθεση των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ χωρίς όμως να είναι κατανοητό πως γίνεται αυτό. Ακόμα έχει ειπωθεί ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν την αναστολή της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων που προκαλείται από την ινσουλίνη (Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004). Σε έρευνα που έγινε σε αρουραίους κατά την οποία οι ερευνητές ταΐζαν τους αρουραίους με ολιγοφρουκτόζη παρατηρήθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της τρακυλογλυκερόλης και των φωσφολιπιδίων του ορού μειώνονται σημαντικά αλλά δεν παρατηρείται τροποποίηση στις συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων του ορού. Κύριος παράγοντας για την υποτριγλυκεριδαίμια είναι η

μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερίνης VLDL στο πλάσμα, το οποίο μάλλον οφείλεται στην μείωση της ηπατικής σύνθεσης της τριακυλογλυκερόλης.

Συγκεκριμένα στην έρευνα αυτή, τα ηπατοκύτταρα των αρουραίων που τράφηκαν με ολιγοφρουκτόζη δεν είχαν την ίδια ικανότητα εστεροποίησης του παλμιτικού σε τριακυλογλυκερόλη και η σύνθεση της τριακυλογλυκερόλης από οξικό είχε μείωση της τάξης του 40%. Αυτό οφείλεται στη μείωση των δραστηριοτήτων των λιπογενικών ενζύμων και έτσι μειώθηκε η *de novo* λιπογένωση στο ήπαρ. (Fiordaliso, M., et al., 1995). Δύο είναι οι λόγοι για τους οποίους είναι πιθανόν οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης να συμβάλλουν στον μεταβολισμό της τριακυλογλυκερόλης. Ο πρώτος αφορά την διατροφική ρύθμιση της λιπογένεσης όπου τροποποιείται η συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Ενώ ο δεύτερος λόγος αφορά ότι κατά την κατανάλωση ολιγοφρουκτόζης επιτυγχάνουμε την παραγωγή καρβοξυλικών οξέων μικρής αλυσίδας που μπορεί να διπλασιάσει την συγκέντρωση του οξικού και του προπιονικού, τα οποία μπορούν να αναστείλουν την σύνθεση του λιπογενούς υποστρώματος και των λιπαρών οξέων αντίστοιχα (Roberfroid, M. B., 2000).

Πρέπει όμως να γίνουν και άλλες ανθρώπινες μελέτες έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί η δράση των πρεβιωτικών στην μείωση των λιπιδίων όταν καταναλώνονται σε ρεαλιστικές δόσεις (Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004)

6.2.4. Επίδραση στο ανοσοποιητικό

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι τα προβλήματα υγείας που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό και την φυσιολογία του εντέρου έχουν αυξηθεί, ορισμένα από αυτά τα προβλήματα είναι οι αλλεργίες και κάποιες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες (Rolim, P. M., 2015). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως τα προβιοτικά συμβάλλουν στην ανοσολογική απόκριση και στην άμυνα του οργανισμού. Την ίδια συμβολή έχουν και τα πρεβιοτικά αφού έχουν παρόμοιο σκοπό με τα προβιοτικά δηλαδή την βελτίωση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Για αυτό έγιναν και περαιτέρω μελέτες σε ζώα και ανθρώπους για την επίδραση που έχουν τα πρεβιοτικά στο ανοσοποιητικό (Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004).

Έχει παρατηρηθεί ότι πολλές εντερικές ασθένειες σχετίζονται με την ανοσολογική ρύθμιση καθώς μπορεί να επηρεάσει το αμυντικό σύστημα του εντερικού

βλεννογόνου. Σε έρευνα που έγινε σε βρέφη παρατηρήθηκε ότι οι ολιγοσακχαρίτες που είναι σχετικοί με τα εντερικά βακτήρια μπορούν να καθοδηγήσουν την ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πρόληψη γαστρεντερικών παθήσεων. (Thomas et al., 2010; Rolim, P. M., 2015). Ορισμένοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αλλοιωμένη in vivo ανοσολογική λειτουργία που προκαλείται από τα λειτουργικά τρόφιμα μπορεί να περιλαμβάνουν ρύθμιση της μικροχλωρίδας η ίδια, βελτιωμένη λειτουργία φραγμού και άμεσες επιδράσεις των βακτηρίων σε διαφορετικούς τύπους επιθηλιακών και ανοσοκυττάρων, όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα, B κύτταρα, T κύτταρα και NK κύτταρα (Romeo et al., 2010)

Σε έρευνες που έγιναν σε βρέφη στις οποίες έγινε χορήγηση γαλακτοολιγοσακχαριτών (GOS) και φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες 4,5g/ημέρα για 6 βδομάδες και 0,4g/100ml/ημέρα GOS/FOS βρέθηκε ότι υπήρξε αύξηση στο ποσοστό των bifidobacteria στην εντερική μικροχλωρίδα και μείωση στις λοιμώξεις του εντέρου και του αναπνευστικού κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής αντίστοιχα. (Scholtens et al., 2006; Bruzzese et al., 2009).

6.2.5. Δράση κατά της παχυσαρκίας

Με τον όρο παχυσαρκία αναφερόμαστε στην μεταβολική διαταραχή από την οποία πάσχουν εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως και αποτελεί μία μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους που αποτελεί κίνδυνο για την υγεία. Κύρια αίτια της παχυσαρκίας είναι η κακή διατροφή, η αποφυγή της γυμναστικής και σωματικής άσκησης αλλά σημαντικό ρόλο παίζουν και οι γενετικοί παράγοντες, οι ορμόνες αλλά και το περιβάλλον. (Cerdó et al., 2019). Μετά από μελέτες για την κατανόηση της σύνθεσης των εντερικών μικροβιοτόπων βρέθηκαν οι επιπτώσεις που μπορεί να έχει η μεταβολή τους στις εντερικές μεταβολικές ασθένειες. Για αυτό κάθε παράγοντας ο οποίος μπορεί να επηρεάσει και να ρυθμίσει την εντερική μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Για παράδειγμα οι ολιγοσακχαρίτες μπορούν να μειώσουν την αίσθηση της πείνας αφού μπορούν να αυξήσουν την αίσθηση κορεσμού (Siró, et al., 2008).

Για την θεραπεία της παχυσαρκίας έχουν γίνει έρευνες για την αποτελεσματικότητα των πρεβιοτικών. Πιο ειδικά, σε μία έρευνα μελετήθηκε η δράση

των πρεβιοτικών τύπου φρουκτάνης σε άτομα που έπασχαν από παχυσαρκία για 3 μήνες αλλά και σε μη παχύσαρκα άτομα για ένα χρόνο για την διατήρηση του Δείκτη Μάζας Σώματος. Τα αποτελέσματα της οποίας ήταν θετικά. (Delzenne, et al., 2013). Σε μία άλλη έρευνα του Nicolucci συμμετείχαν παχύσαρκα παιδιά ηλικίας 7-12 ετών τα οποία κατενεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα δόθηκαν 8g ινουλίνης εμπλουτισμένης με ολιγοφρουκτόζη ενώ στην δεύτερη ένα εικονικό φάρμακο μαλτοδεξτρίνης ανά ημέρα για 16 βδομάδες. Με το πέρας των βδομάδων βρέθηκε ότι τα παιδιά της πρώτης ομάδας είχαν μειώσεις ποσοστών 3,1% στο σωματικό τους βάρος, 2,4% σωματικού λίπους και 3,8% λίπους του κορμού ενώ τα παιδιά της δεύτερης ομάδας είχαν αύξηση στα ποσοστά αυτά. Επίσης σημαντική ήταν και η μείωση 19% των τριγλυκεριδίων του ορού στην ομάδα των παιδιών που κατανάλωσαν την εμπλουτισμένη ολιγοφρουκτόζη. (Nicolucci, A. C. et al., 2017).

Αρνητικό της παχυσαρκίας αποτελεί και η επίδραση στον ενεργειακό μεταβολισμό και τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να καταλήξουν σε μεταβολικές ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 2, ο οποίος χαρακτηρίζεται έντονα από την αντίσταση που έχει στην ινσουλίνη. Μεγάλο αντίκτυπο έχει και η φλεγμονώδης κατάσταση του λιπώδους ιστού. (Carnahan, S. et al., 2014).

Οι ορμόνες του κορεσμού αλληλεπιδρούν με την εντερική μικροχλωρίδα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι περίπλοκες. Χαρακτηριστικό των ορμονών αυτών είναι η μείωση της κατανάλωσης ενέργειας αλλά και των μεταβολικών διεργασιών, όπως επίσης επηρεάζουν και την παχυσαρκία. Τα πρεβιοτικά μετά την χορήγηση τους μπορούν να μεταβάλλουν τις ορμόνες του κορεσμού βελτιώνοντας τον κορεσμό την ανοχή στην ινσουλίνη και την ρύθμιση των συγκεντρώσεων γλυκόζης.(Carnahan S. et al., 2014).

6.2.6. Προστασία από τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Όπως τα προβιοτικά έτσι και τα πρεβιοτικά έχουν εμφανίσει προστατευτικές ιδιότητες για την μείωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, που θεωρείται ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στον ανθρώπινο πληθυσμό και εμφανίζεται 100 φορές πιο συχνά στο κόλον από ότι στο λεπτό έντερο, για αυτό η μικροχλωρίδα του παχέους εντέρου είναι πολύ σημαντική. Πολλές φορές από τα συστατικά των τροφίμων που

καταναλώνουμε κατά τον μεταβολισμό τους βοηθούν κάποια είδη βακτηρίων, που βρίσκονται στο κόλον, να παράγουν καρκινογόνες ουσίες και όγκους. Για αυτό έγιναν μελέτες που αφορούν την χρήση των πρεβιοτικών και πως μέσω της διατροφής μας μπορούμε να συμβάλλουμε στην πρόληψη και να μεταβάλλουμε την μικροχλωρίδα του εντέρου που είναι βασική αιτία για τον καρκίνο του εντέρου.(Bouhnik A. Et al., 2004; Manning, T. S., & Gibson, G. R., 2004)

Για να εξακριβωθεί ότι τα πρεβιοτικά έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες έγιναν μελέτες σχετικές με την ινουλίνη και την ολιγοφρουκτόζη. Συγκεκριμένα σε έρευνα που έγινε σε αρσενικά ποντίκια μελετήθηκε πως η ινουλίνη και η ολιγοφρουκτόζη θα επηρεάσει το αζοξυμεθάνιο , μια καρκινογόνα χημική ένωση που σχετίζεται και με τον καρκίνο του παχύ εντέρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ολιγοσακχαρίτες αυτοί είναι ικανοί να μειώσουν την καρκινογένεση του παχύ εντέρου, με πιο εμφανή αποτελέσματα στους αρουραίους που είχε χρησιμοποιηθεί η ινουλίνη. (Reddy, B. S., Hamid, R., & Rao, C. V. ,1997; Roberfroid, M. B., 2000)

Βρέθηκε, λοιπόν, ότι τα πρεβιοτικά είναι ικανά να προστατεύσουν τον οργανισμό υπέρ της ασθένειας αυτής και αυτό συμβαίνει από δύο πιθανούς μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την παραγωγή προστατευτικών μεταβολιτών. Το βουτυρικό που ως γνωστόν αποτελεί προϊόν ζύμωσης είναι ιδανικό και σαν καύσιμο για τα κύτταρα του παχέος εντέρου. Ακόμα, είναι ικανό να καταστρέψει τα καρκινικά κυτταρικά κύτταρα. Για την παραγωγή βουτυρικό στο έντερο είναι υπεύθυνοι τα κλωστρίδια και τα ευβακτήρια ενώ τα πρεβιοτικά είναι ικανά να ερεθίσουν την ανάπτυξη ευβακτηρίων και κλωστριδίων. (Prasad, K. N. 1980; Roberfroid, M. B., 2000). Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά την ικανότητα των πρεβιοτικών να ενισχύει τον βακτηριακό μεταβολισμό για την παραγωγή τελικών προϊόντων τα οποία είναι πιο καλοηθή και μειώνουν τον κίνδυνο ασθένειας (Roberfroid, M. B. 2000).

7. Μειονεκτήματα Προβιοτικών και Πρεβιοτικών

Παρενέργειες και κίνδυνοι

Η κατανάλωση των Bifidobacteria, των γαλακτοβακίλλων και άλλων παραγόντων που βρίσκονται στα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι γενικά χωρίς δυσμενείς συνέπειες σε υγιή άτομα. Μέχρι στιγμής, καμία κλινική μελέτη δεν έχει τεκμηριώσει κίνδυνο σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις. Οι ασθένειες που προκαλούνται από το *S. bouardii* και το *S. cereviside*, από την άλλη πλευρά, φαίνεται να αναπτύσσονται σε άτομα με υποκείμενες ασθένειες. Σε τουλάχιστον δύο ασθενείς έχει απομονωθεί αίμα από *S. bouardii* (Pathmakanthan et al, 2000). Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι:

A) Η μόλυνση από προβιοτικά έχει εντοπιστεί σε όλες τις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε άτομα με υποκείμενες ασθένειες, δηλαδή μηχανικές καρδιακές βαλβίδες για ενδοκαρδίτιδα και ανοσοκατασταλτικές καταστάσεις σε άλλες περιπτώσεις.

B) Δεν έχουν αναφερθεί επιμολύνσεις προβιοτικών σε κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες ή έγκυες γυναίκες.

Γ) Δεν έχουν αναφερθεί κρούσματα μεταξύ ατόμων που εργάζονται με προβιοτικά ή που εκτίθενται σε μεγαλύτερη ποσότητα προβιοτικών από ό,τι ο γενικός πληθυσμός (Naidu et al, 2012).

Παρόλο που έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) ανέφεραν ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν κάποιες παρενέργειες και να προκύψουν ζητήματα ασφάλειας λόγω της χρήσης ζωντανών μικροβιακών κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση μορφών ή μεταβολιτών ζωντανών μικροοργανισμών αδρανοποιημένων με διάφορες μεθόδους μπορεί να εξαλείψει τα προβλήματα ασφάλειας και να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης σε άτομα με αυξημένη εντερική διαπερατότητα και αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα (Collado et al., 2019). Όσον αφορά τα μειονεκτήματα των πρεβιοτικών, έπειτα από βιβλιογραφική έρευνα, δεν βρέθηκαν έγκυρες πηγές που να αποδεικνύουν ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να προκαλέσουν αρνητικές επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ενώ όροι όπως παραπροβιοτικά, παραψυχοβιοτικά, προβιοτικά φαντάσματα και μεταβιοτικά χρησιμοποιούνται για να αναφερθούν σε αυτές τις προβιοδραστικές ενώσεις που δεν ταιριάζουν με τους ορισμούς των προβιοτικών, των πρεβιοτικών ή των συνβιοτικών, η ISAPP πρότεινε τη χρήση του όρου "μεταβιοτικά" στη συναίνεση του 2021. Η βιβλιογραφία που διερευνά την αποτελεσματικότητα των μεταβιοτικών και των παραβιοτικών αναφέρει τις δυνατότητές τους, όπως τα προβιοτικά, στην επίδειξη διαφόρων οφελών για την υγεία του ξενιστή και εκείνων που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, τα μεταβιοτικά έχουν συσχετιστεί κυρίως με ανοσοτροποποιητικές δραστηριότητες, παίζοντας ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογονικού φραγμού και στον ανταγωνισμό των παθογόνων με αντιμικροβιακές ενώσεις, διεγείροντας το έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Γ' αυτό ένα από τα αναδυόμενα θέματα είναι ο ρόλος ορισμένων μεταβολιτών των προβιοτικών, όπως τα μεταβιοτικά ή οι διαφορετικές (μη ζωντανές) μορφές τους, όπως τα παραβιοτικά, στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η παρούσα ανασκόπηση είχε ως στόχο να επικεντρωθεί στα προβιοτικά, τα παραβιοτικά και τα μεταβιοτικά και τη συμμετοχή τους στο ανοσοποιητικό σύστημα (Singh et al., 2018).

Οι άνθρωποι ζουν με πολλούς μικροοργανισμούς. Μία από τις δύο κύριες λειτουργίες (δηλαδή η αναγνώριση των DAMPs και των PAMPs) του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών, διαχωρίζοντας τα κύτταρα του σώματος από τους παθογόνους μικροοργανισμούς (Pradeu & Cooper, 2012). Ουσιαστικά επιτελεί αυτό το αμυντικό έργο με διάφορους μηχανισμούς. Πρώτον, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί συναντούν φυσικούς φραγμούς και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται για να προστατεύσει τον οργανισμό. Εάν τα παθογόνα τα διαπεράσουν, ενεργοποιείται το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα ως δευτερεύουσα γραμμή άμυνας. Οι φυσικοί φραγμοί, η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών, αποτελούνται από επιθηλιακά στρώματα στο δέρμα, το γαστρεντερικό σύστημα, το αναπνευστικό σύστημα και το ουρογεννητικό σύστημα. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί συλλαμβάνονται από τη βλέννα που εκκρίνεται από αυτά τα επιθηλιακά στρώματα και αποβάλλονται από τα βλεφαρίδια που βρίσκονται εκεί (Abbas et al., 2019). Τα παθογόνα που μπορούν να διαπεράσουν τη βλεννώδη στιβάδα φαγοκυτταρώνονται με τη δέσμευση σε αντιμικροβιακά μόρια όπως οι α και β

αμφενσίνες, η κατελικιδίνη που εκκρίνεται από το δέρμα, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα ή αποικοδομούνται από ένζυμα όπως η RNase, η DNase και η λυσοζύμη. Το όξινο pH του δέρματος, του κόλπου και του στομάχου μπορεί επίσης να αποτρέψει την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών σε αυτά τα επιθηλιακά στρώματα. Καταπολεμά τα παθογόνα που υπερβαίνουν αυτούς τους χημικούς φραγμούς, ανταγωνιζόμενα για τα θρεπτικά συστατικά του μικροβιόκοσμου που λειτουργούν ως βιολογικός φραγμός του σώματος, διεγείροντας τα T κύτταρα και τη σύνθεση αντισωμάτων ή εκκρίνοντας αντιμικροβιακά μόρια (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας-SCFA). Ωστόσο, όταν οι λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος στο σώμα είναι μειωμένες, οι μικροοργανισμοί που απαρτίζουν τον μικροβιόκοσμο μπορεί επίσης να παρουσιάζουν παθογόνα χαρακτηριστικά (Kothari et al., 2019).

Όταν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί διασχίζουν τους φυσικούς φραγμούς και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, δημιουργείται φλεγμονώδης αντίδραση από τη δεύτερη γραμμή άμυνας και τα συστατικά. Για τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα κύτταρα Kupffer, τα ιστικά μακροφάγα όπως τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα φαγοκυτταρικά κύτταρα που ονομάζονται μονοκύτταρα στο αίμα, το τμήμα Fc (σταθερό και κρυσταλλικό μέρος της Ig) της IgG και της IgA στην επιφάνειά τους δεσμεύουν το παθογόνο με ειδικούς υποδοχείς που φέρουν για διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στο σύστημα συμπληρώματος και στη φλεγμονή και επίσης δεσμεύουν και καθαρίζουν τα παθογόνα με τις πρωτεΐνες στα κοκκία τους μέσω της φαγοκυττάρωσης (Lubbers et al., 2017). Για παράδειγμα, συστατικά όπως οι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες (LPS) που βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη των παθογόνων βακτηρίων αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς Toll-like-4 (TLR4) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Ο TLR4 και άλλοι TLRs όπως οι TLR2 και TLR9 εμπλέκονται στη δημιουργία φλεγμονής διεγείροντας την ενεργοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή κυτταροκινών και αντιμικροβιακών μορίων στον πυρήνα. Οι TLRs εμπλέκονται στο σχηματισμό φλεγμονής διεγείροντας την ενεργοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή κυτταροκινών και αντιμικροβιακών μορίων στον πυρήνα. Τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες (πολυμορφοπύρηνα κύτταρα-NK) είναι μη φαγοκυτταρικά κοκκώδη λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη θανάτωση μολυσμένων κυττάρων του σώματος (Abbas et al., 2019).

Ορισμένες ουσίες που εκκρίνονται από παθογόνα προκαλούν χημειοταξία στα φαγοκυτταρικά κύτταρα. Τα μονοκύτταρα-μακροφάγα και άλλα κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και οι ιντερφερόνες (IFN), προκαλώντας πυρετό και αυξάνοντας έτσι τη σοβαρότητα της φλεγμονής (Scharer & Rose-John, 2015). Εάν το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα κατά των παθογόνων είναι ανεπαρκές, το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί ειδικές για τα παθογόνα ανοσολογικές απαντήσεις με ανοσολογικούς αμυντικούς μηχανισμούς και η σοβαρότητα της απάντησης και η ένταση αυξάνεται μετά την πρώτη συνάντηση με το παθογόνο χάρη στην ανοσολογική μνήμη. Τα Β λεμφοκύτταρα που αναπτύσσονται από πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών παράγουν ειδικές για το αντιγόνο ανοσοσφαιρίνες (IgM, IgD, IgG, IgA και IgE) και επιτρέπουν το σχηματισμό μιας χυμικής ανοσολογικής απάντησης επιτρέποντας την αναγνώριση των αντιγόνων από άλλα κύτταρα με τη σύνδεση των Igs' με το αντιγόνο. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τα Th1 κύτταρα της ομάδας των CD4+ T κυττάρων (Th) (McHeyzer-Williams et al., 2006). Τα Th1 απελευθερώνουν επίσης κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και η ιντερφερόνη-γάμμα (INF-γ), με αποτέλεσμα την κυτταρική ανοσία που προστατεύει από ενδοκυτταρικούς μολυσματικούς παράγοντες όπως οι ιοί, τα μυκοβακτηρίδια και οι μύκητες. Η Th2, από την άλλη πλευρά, διεγείρει τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι τα πιο βασικά στοιχεία της χυμικής ανοσίας, τα οποία επιτρέπουν την απάντηση σε εξωκυτταρικά παθογόνα, παράγοντας κυτταροκίνες όπως η IL-4, η IL-10 και η IL-6 που διεγείρουν την παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Το καθήκον των Th17 κυττάρων είναι να διεγείρουν τη φλεγμονή των ιστών παράγοντας IL-17 σε περιπτώσεις όπου οι απαντήσεις που μεσολαβούνται από Th1 και Th2 είναι ανεπαρκείς. Έρευνες έχουν αναφέρει ότι η μεσολαβούμενη από Th17 απάντηση παίζει ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ψωρίαση και το άσθμα (Tesmer et al., 2008). Άλλα μέλη της ομάδας Th, τα ρυθμιστικά κύτταρα T (Foxp3+ T regulator-Treg) ορίζονται ως T κύτταρα υπεύθυνα για την καταστολή των δυνητικά επιβλαβών δραστηριοτήτων των T και B κυττάρων. Τα Treg κύτταρα αποτρέπουν την ανάπτυξη αυτοανοσίας ελέγχοντας τις Th1 ή Th2 αποκρίσεις μέσω της ανοσοκατασταλτικής κυτταροκίνης TGF-β (Beutler et al., 2006).

Σήμερα, οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί είναι γνωστό ότι ανήκουν κυρίως σε ομάδες βακίλων που παράγουν γαλακτικό οξύ (φύλο που περιέχει διάφορα γένη,

συμπεριλαμβανομένων των ομάδων LAB-Streptococcus, Staphylococcus, Lactococcus, Lactobacillus, Enterococcus) και Bifidobacteria. Για να παρατηρηθούν οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών μικροοργανισμών, συνιστάται ο αριθμός των βιώσιμων κυττάρων που φθάνουν στο έντερο να είναι τουλάχιστον 10⁶-10⁷ μονάδες που σχηματίζουν αποικίες (cfu)/g. Ωστόσο, στα περισσότερα εμπορικά προβιοτικά προϊόντα, πολλοί ευεργετικοί μικροοργανισμοί, ιδίως κοντά στο τέλος της διάρκειας ζωής τους, χάνουν τη "βιωσιμότητά" τους (Sanders et al., 2018). Ως εκ τούτου, τα προβιοτικά προϊόντα παράγονται για να περιέχουν περισσότερους μικροοργανισμούς (κατά μέσο όρο 2,5 φορές) από τον αριθμό των ζωντανών προβιοτικών μικροοργανισμών που αναγράφεται στην ετικέτα. Ωστόσο, οι επιπτώσεις αυτών των νεκρών μικροοργανισμών στην υγεία δεν είναι σαφώς γνωστές, δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες. Η βιωσιμότητα αυτών των μικροοργανισμών ποικίλλει ανάλογα με πολλές συνθήκες, όπως τα χαρακτηριστικά του μικροοργανισμού, ο βαθμός οξύτητας του προϊόντος, η θερμοκρασία αποθήκευσης και τα χαρακτηριστικά των υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται (Lerner et al., 2019).

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, το θεραπευτικό δυναμικό των προβιοτικών έχει αξιολογηθεί πολλές φορές. Με την αυξανόμενη χρήση των προβιοτικών για τη θεραπεία της δυσβίωσης που σχετίζεται με πολλές ασθένειες, έχουν επίσης ανακύψει προβλήματα ασφάλειας (Sotoudegan et al., 2019). Παρόλο που πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση των προβιοτικών είναι γενικά ασφαλής, η κατάσταση αυτή έχει αμφισβητηθεί με τρέχουσες μελέτες και έχει συναχθεί το συμπέρασμα ότι "τα προβιοτικά θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι ενήλικες, νοσηλευόμενοι ασθενείς, καρκινοπαθείς) μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους" (Suez et al., 2019). Παρά τα διάφορα οφέλη για την υγεία, οι έρευνες σχετικά με τα προβιοτικά έχουν αναφέρει ότι ζητήματα όπως οι άγνωστοι μοριακοί μηχανισμοί- η συμπεριφορά συγκεκριμένων στελεχών- η διαφορά στην ανταπόκριση των προβιοτικών των βραχύβιων, αυτόχθονων (που κατοικούν ή αποικίζονται στον ξενιστή) και αλλόχθονων μικροοργανισμών (που εφαρμόζονται εξωτερικά όπως τα προβιοτικά), ανοχή στα αντιβιοτικά που μπορεί να αναπτυχθεί με οριζόντια μεταφορά γονιδίων- διατήρηση της ζωτικότητας και της σταθερότητας κατά τη διάρκεια της διάρκειας ζωής, αν και σπάνια- μπορεί να αναπτυχθούν προβλήματα όπως λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, σηψαιμία, βακτηριακή μετατόπιση σε ιστό ή αίμα- και βακτηριαμία σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (Evinie et al., 2017).

Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι τα ζωντανά προβιοτικά επηρεάζονται από ειδικούς για τον ξενιστή παράγοντες στη GIS, οι οποίοι ενεργοποιούν διάφορα βακτηριακά γονίδια για την αποικοδόμηση και την παραγωγή θρεπτικών συστατικών μέσω διαφορετικών μεταβολικών οδών (Shenderov, 2013). Οι παρενέργειες της GIS μπορεί να αναπτυχθούν μετά τη χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων, όπως έμετος, ναυτία, κοιλιακοί σπασμοί, διάρροια, φούσκωμα, δίψα και διαταραχή της γεύσης. Τέτοιες παρενέργειες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες, αναφέρθηκε ότι εμφανίζονται σε κλινική συχνότητα 28% ως αποτέλεσμα της μελέτης (Bafeta et al., 2018). Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η χορήγηση προβιοτικών αυξάνει τη ζύμωση των δύσπεπτων υδατανθράκων (SIBO) από την υπερανάπτυξη βακτηρίων στο εγγύς λεπτό έντερο και, ως αποτέλεσμα, η υπερβολική παραγωγή D-γαλακτικού οξέος μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό φούσκωμα με αυξημένη παραγωγή αερίων (Rao et al., 2018). Είναι ενδιαφέρον ότι μελέτες διαπίστωσαν ότι όταν χορηγήθηκαν προβιοτικά σε ανθρώπους μετά από αντιβιοτική θεραπεία, η αύξηση του αποικισμού που προκλήθηκε από προβιοτικό στέλεχος στον μικροβιόκοσμο του παχέος εντέρου σχετιζόταν με επίμονη ή παρατεταμένη δυσβίωση. Η τελευταία έκθεση Cochrane αναφέρει ότι τα προβιοτικά χρησιμοποιούνται με επιτυχία για την πρόληψη της λοιμώδους διάρροιας τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες (Allen et al., 2010).

Ωστόσο, υπάρχουν επίσης μελέτες που αναφέρουν περιπτώσεις βακτηριαμίας, σηψαιμίας, μυκητίασης, ενδοκαρδίτιδας, μηνιγγίτιδας, ενδομητρίτιδας, περιτονίτιδας και πνευμονίας ως αρνητική συνέπεια της χορήγησης προβιοτικών. Αυτό το παθολογικό φαινόμενο μπορεί να αναπτυχθεί λόγω διαταραγμένου εντερικού φραγμού, ανοσοκαταστολής ή συνθηκών διαρροής του εντέρου (Camilleri, 2019). Έχει προταθεί ότι οι παράγοντες που διευκολύνουν τη μετατόπιση από τα προβιοτικά μπορεί να συνδέονται με την ικανότητα προσκόλλησης του εντερικού βλεννογόνου ή τη βλεννολυτική δραστηριότητα. Σε μια ανασκόπηση για την ανάλυση δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης προβιοτικών σε ασθενείς με καρκίνο, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά μπορεί να αποτελούν σπάνια αιτία σήψης, καθώς σε μια αναφορά περίπτωσης πέντε από τις δεκαεπτά περιπτώσεις που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η σχετιζόμενη με προβιοτικά βακτηριαμία/μυκητίαση ήταν θετική στο αίμα (Redman et al., 2014). Παράλληλα, σε μια μετα-ανάλυση σημειώθηκε ότι τα προβιοτικά είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της διάρροιας που προκαλείται από τη χημειοακτινοθεραπεία σε άτομα με καρκίνο της κοιλιάς και της πυέλου, αλλά οι

περισσότεροι καρκινοπαθείς έχουν σπάνιο κίνδυνο σήψης επειδή το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι εξασθενημένο (Wang et al., 2016). Στην περίπτωση των πρόωρων βρεφών, που είναι μια άλλη δυνητική ομάδα κινδύνου, συνιστάται η χρήση ορισμένων προβιοτικών στελεχών για την πρόληψη της δυσβίωσης που προκαλείται από τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC), μια συχνή ασθένεια των πρόωρων βρεφών με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 2,6% έως 28% μεταξύ των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Neu & Walker, 2011).

Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης βακτηριαμίας λόγω της χρήσης προβιοτικών για την προφύλαξη από τη NEC σε πρόωρα βρέφη. Σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων, αναφέρθηκε ότι βακτηριαμία που προκλήθηκε από βακτηριακό μετασχηματισμό αναπτύχθηκε σε 3 από τα 654 πρόωρα βρέφη που έλαβαν θεραπεία με προβιοτικά που περιείχαν *B. longum* και *Lactobacillus acidophilus*. Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης περίπτωσης-έλεγχου *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356) και *Bifidobacterium longum* spp. *infantis* (ATCC 15.697), 3 από τα 290 πρόωρα βρέφη στα οποία χορηγήθηκαν προβιοτικά διαγνώστηκαν με βακτηριαμία (Esaïassen et al., 2016). Η έκθεση που δημοσιεύθηκε από την Επιτροπή Διατροφής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) και την ομάδα εργασίας ESPGHAN για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης προβιοτικών σε πρόωρα βρέφη τονίζει ότι είναι απαραίτητη η διασφάλιση της ποιότητας του προβιοτικού προϊόντος που θα χρησιμοποιηθεί, ότι τα προβιοτικά στελέχη δεν θα πρέπει να έχουν μεταβιβάσιμα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά και ότι οι τοπικοί μικροβιολόγοι θα πρέπει να είναι σε θέση να ανιχνεύουν ρουτίνα τη βακτηριαμία/μυκητίαση από προβιοτικά με τις συνήθεις μεθόδους καλλιέργειας. Η χρήση κάποιου συγκεκριμένου στελέχους *Lactobacillus rhamnosus* GG ή συγκεκριμένων στελεχών *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* και *Streptococcus thermophilus* συνιστάται για τη μείωση των ποσοστών NEC, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις ασφαλείας (van den Akker et al., 2020).

Το 2011, δημοσιεύθηκε μια έκθεση από τον Οργανισμό Έρευνας και Ποιότητας της Υγείας (AHRQ), η οποία βασίστηκε σε έρευνα που χρηματοδοτήθηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας και τον FDA και διεξήχθη από το Κέντρο Πρακτικής Βασισμένης σε Στοιχεία της Νότιας Καλιφόρνιας και εξέταζε την ασφάλεια των προβιοτικών. Η έκθεση ήταν μια εξαντλητική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που περιελάμβανε 622 μελέτες για οργανισμούς από 6 γένη: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*,

Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus και Bacillus. Οι συγγραφείς της έκθεσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, αν και οι υπάρχουσες κλινικές δοκιμές προβιοτικών δεν αποκαλύπτουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου, "η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν είναι καλά εξοπλισμένη για να απαντήσει με εμπιστοσύνη σε ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια των προβιοτικών σε μελέτες παρέμβασης (Hempel et al., 2011)". Η συντριπτική πλειονότητα των υφιστάμενων δημοσιευμένων μελετών απλώς δεν έχει αξιολογήσει και αναφέρει επαρκώς την ασφάλεια. Σε ένα σχόλιο σχετικά με την εν λόγω έκθεση, οι Wallace και MacKay (2011) επισημαίνουν ότι "η διερεύνηση του ερωτήματος "είναι τα προβιοτικά ασφαλή" χρησιμοποιώντας ένα πλαίσιο που βασίζεται στα φάρμακα προϋποθέτει ότι η βιβλιογραφία θα περιλαμβάνει δεδομένα ασφαλείας και τοξικολογίας που μοιάζουν με φάρμακα". Πράγματι, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι αυτού του είδους τα δεδομένα παραλείφθηκαν από την πλειονότητα των εκθέσεων κλινικών δοκιμών στη βιβλιογραφία, επειδή οι ερευνητές δεν είχαν κανένα λόγο να πιστεύουν ότι τέτοιου είδους λεπτομερείς αξιολογήσεις ασφαλείας θα ήταν είτε απαραίτητες είτε ακόμη και κατάλληλες. Οι Wallace και MacKay προτείνουν ότι η ερευνητική κοινότητα θα πρέπει να αναγνωρίσει ότι ο καταλληλότερος τρόπος αξιολόγησης της ασφαλείας τέτοιων προϊόντων βασίζεται στο "σύνολο των στοιχείων", τουλάχιστον σε υγιείς πληθυσμούς. Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν το μακρύ ιστορικό ασφαλούς χρήσης τους, καθώς και δεδομένα από κλινικές δοκιμές και μελέτες σε ζώα και in vitro. Για να γίνει κατανοητό ότι τα αποτελέσματα της έκθεσης της AHRQ θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να στηρίξουν και όχι να εγείρουν αμφιβολίες σχετικά με την ασφάλεια των προβιοτικών, κάνουν μια έξυπνη σύγκριση με τη μελέτη των μήλων, αναφέροντας ότι "αν η AHRQ σκόπευε να απαντήσει στο ερώτημα "είναι τα μήλα ασφαλή;", πιθανότατα θα κατέληγε στο ίδιο συμπέρασμα, ότι δηλαδή η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν είναι καλά εξοπλισμένη για να απαντήσει με εμπιστοσύνη σε ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια των μήλων". Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, όπως ακριβώς δεν μπορεί να αναμένεται ότι 2 προβιοτικά στελέχη θα έχουν ακριβώς το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, έτσι και κάθε προβιοτικό στέλεχος, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί, θα αναμενόταν να έχει διαφορετικό προφίλ ασφαλείας. Ίσως πιο σημαντικό, η ασφάλεια ενός εμπορικά διαθέσιμου προβιοτικού προϊόντος δεν εξαρτάται μόνο από τον προβιοτικό οργανισμό αλλά και από τα άλλα συστατικά του προϊόντος, είτε πρόκειται για τρόφιμο είτε για φαρμακευτικό σκεύασμα. Σύμφωνα με μια έκθεση του 2002 που κυκλοφόρησε από κοινού από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) των

Ηνωμένων Εθνών, "τα προβιοτικά μπορεί θεωρητικά να είναι υπεύθυνα για τέσσερις τύπους παρενεργειών:

1. Συστηματικές λοιμώξεις
2. Επιβλαβείς μεταβολικές δραστηριότητες
3. Υπερβολική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ευαίσθητα άτομα
4. Μεταφορά γονιδίων". Έχουν επίσης αναφερθεί ελαφρά γαστρεντερικά συμπτώματα

Η ομάδα εργασίας WHO/FAO συνέστησε να αξιολογούνται τα νέα προβιοτικά στελέχη ως προς την ασφάλειά τους με δοκιμές για ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, παραγωγή τοξινών και αιμολυτικό δυναμικό, αξιολόγηση μεταβολικών δραστηριοτήτων όπως η παραγωγή D-λακτικού και η αποσυζεύξη χολικών αλάτων, διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των παρενεργειών και επιτήρηση των εμπορικών καταναλωτών μετά τη διάθεση στην αγορά και, ιδανικά, μελέτη της χρήσης τους σε ανοσοκατεσταλμένα ζώα για τον προσδιορισμό της μολυσματικότητας του προβιοτικού οργανισμού σε αυτόν τον τύπο ξενιστή.

7.1.Συστηματικές λοιμώξεις

Ορισμένες αναφορές περιπτώσεων περιγράφουν επεισόδια λοίμωξης που προκαλούνται από οργανισμούς που συνάδουν με προβιοτικά στελέχη σε ασθενείς που κατανάλωσαν προβιοτικά πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Το πιο συχνά αναφερόμενο μεμονωμένο περιστατικό είναι η μυκητίαση, με τουλάχιστον 33 αναφορές για την παρουσία *Saccharomyces cerevisiae* ή *Saccharomyces boulardii* (αυτοί οι οργανισμοί είναι μικροβιολογικά δυσδιάκριτοι) σε καλλιέργειες αίματος ασθενών που είχαν καταναλώσει το προβιοτικό *S. boulardii* (Santino et al., 2014). Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον οκτώ περιπτώσεις βακτηραιμίας που σχετίζονται με *Lactobacilli*, συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* και *Lactobacillus GG* (Vahabnezhad et al., 2013). Έχουν αναφερθεί εννέα περιπτώσεις έκδηλης σήψης, οι οποίες σχετίζονται με *S. boulardii* [*cerevisiae*], *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* ή συνδυασμό προβιοτικών. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά ενδοκαρδίτιδας που οφείλονται τόσο σε προβιοτικά *Lactobacillus* όσο και σε προβιοτικά *Streptococcus* (Presterl et al., 2001). Επειδή

ορισμένες από τις περιπτώσεις βακτηριαμίας από *L.* εμφανίστηκαν σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, οι ειδικοί συνιστούν τη χρήση σχολαστικής υγιεινής των χεριών κατά το χειρισμό κεντρικών φλεβικών καθετήρων μετά το χειρισμό προβιοτικών σκευασμάτων. Στο νοσοκομείο μας, συνιστούμε στους νοσηλευτές να αλλάζουν γάντια μετά το χειρισμό προβιοτικών καψακίων και πριν αγγίξουν καθετήρες αγγειακής πρόσβασης. Αδιάσειστα στοιχεία υπέρ της ασφάλειας του στελέχους *L. rhamnosus* GG (LGG, ένα από τα πιο δημοφιλή προβιοτικά στελέχη που καταναλώνονται στη Φινλανδία) προέρχονται από τα φινλανδικά δεδομένα επιτήρησης που δείχνουν ότι δεν υπήρξε αύξηση της βακτηριαμίας από *Lactobacillus* κατά τη δεκαετία 1990-2000, παρά την αυξανόμενη δημοτικότητα του συγκεκριμένου προβιοτικού (Salminen et al., 2002). Οι λακτοβάκιλλοι αντιπροσώπευαν το 0,02% όλων των θετικών καλλιέργειών αίματος. Δεν υπήρξε διαχρονική μεταβολή σε αυτόν τον επιπολασμό κατά τη διάρκεια της δεκαετίας. Έντεκα από τα 89 στελέχη που απομονώθηκαν από το αίμα εμφανίστηκαν πανομοιότυπα με το προβιοτικό στέλεχος LGG με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή παλμικού πεδίου (Salminen et al., 2004)- ωστόσο, σε μια μεταγενέστερη μελέτη, οι απομονώσεις που έμοιαζαν με LGG από τις καλλιέργειες αίματος βρέθηκαν φαινοτυπικά διαφορετικές από το προβιοτικό LGG όταν υποβλήθηκαν σε δοκιμές που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν παθογένεια, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού προσκόλλησης *in vitro* και της επαγωγής αναπνευστικής έκρηξης (Ouweland et al., 2004). Η απουσία οποιασδήποτε αλλαγής στον επιπολασμό της βακτηριαμίας από *L.*, ιδίως αυτής που οφείλεται στο στέλεχος *L. rhamnosus* GG, είναι αξιοσημείωτη δεδομένου ότι η κατανάλωση *Lactobacillus* GG αυξήθηκε από 1 L ανά άτομο ετησίως στη Φινλανδία σε 6 L ανά άτομο ετησίως κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου που μελετήθηκε. Η βακτηριαμία από *Lactobacillus* στη Σουηδία εξετάστηκε επίσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 6 ετών, κατά την οποία παρατηρήθηκε αυξανόμενη χρήση 3 εμπορικών προβιοτικών στελεχών *Lactobacillus*. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο ποσοστό της λακτοβακίλλωσης και δεν ταυτοποιήθηκε καμία περίπτωση *Lactobacillus* που απομονώθηκε από την κυκλοφορία του αίματος ως σχετιζόμενη με τα προβιοτικά στελέχη (Sullivan & Erik Nord, 2006). Υπάρχουν μελέτες για την ασφαλή χρήση προβιοτικών σε λήπτες μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων και σε άλλους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές, χωρίς ανάπτυξη συστηματικής λοίμωξης (Saint-Marc et al., 1991).

7.2.Βλαβερές μεταβολικές δραστηριότητες

Μια κλινική δοκιμή προκάλεσε σημαντική ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια των προβιοτικών (Besselink et al., 2008). Η μελέτη PROPATRIA ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με εικονικό φάρμακο, η οποία εξέτασε την ικανότητα ενός προβιοτικού πολλαπλών σιτηρών να προλαμβάνει λοιμώδεις επιπλοκές σε 296 ασθενείς με σοβαρή παγκρεατίτιδα. Τα άτομα που εντάχθηκαν στο προβιοτικό σκέλος της μελέτης παρουσίασαν υψηλότερη θνησιμότητα, η οποία αποδόθηκε στην ισχαιμία του εντέρου. Υποθέτοντας την αιτία της εντερικής ισχαιμίας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έλαβαν τη συγκεκριμένη ομάδα 6 προβιοτικών, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι ίσως η χορήγηση προβιοτικών βακτηρίων αύξησε τη ζήτηση οξυγόνου στον βλεννογόνο του εντέρου, σε συνθήκες ήδη μειωμένης ροής αίματος. Εναλλακτικά, τα προβιοτικά μπορεί να προκάλεσαν φλεγμονώδη αντίδραση στο λεπτό έντερο με μείωση της τριχοειδικής ροής του αίματος. Μια προηγούμενη μελέτη μικρότερης κλίμακας (που αργότερα συγκεντρώθηκε για να αυξηθεί η ισχύς) (Oláh et al., 2007) κατέδειξε μείωση των σηπτικών επιπλοκών, της χειρουργικής επέμβασης και της μολυσμένης νέκρωσης σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε συμβιωτικό που περιείχε γαλακτικά βακτήρια και φυτικές ίνες. Δεν έγινε καμία αναφορά στην εντερική ισχαιμία. Ωστόσο, σε 2 άλλες μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ενήλικες και παιδιά, παρατηρήθηκε μη σημαντική αλλά πιθανή αύξηση των λοιμωδών επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά. Άλλες μεταβολικές ανησυχίες περιλαμβάνουν τις επιδράσεις του D-γαλακτικού που παράγεται από τα προβιοτικά στελέχη και την αποσυμπίεση των χολικών αλάτων. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πέντε αναφορές για D-γαλακτική οξέωση (Munakata et al., 2010), μία σε ασθενή με σύνδρομο βραχέος εντέρου.

7.3.Υπερβολική ανοσοδιέγερση σε ευάλωτα άτομα

Επειδή έχει αποδειχθεί ότι τα προβιοτικά επηρεάζουν τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων

στην έκκριση κυτταροκινών και τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων (Drakes et al., 2004), έχει εκφραστεί ανησυχία σχετικά με το ενδεχόμενο να διεγείρουν υπερβολικά την ανοσολογική απόκριση σε ορισμένα άτομα, οδηγώντας ενδεχομένως σε αυτοάνοσα φαινόμενα ή φλεγμονή. Αυτή η θεωρητική ανησυχία δεν έχει αναφερθεί σε κανένα ανθρώπινο υποκείμενο.

7.4.Μεταφορά γονιδίων

Τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος διαθέτουν πλασμίδια που περιέχουν γονίδια που προσδίδουν αντοχή στην τετρακυκλίνη, την ερυθρομυκίνη, τη χλωραμφενικόλη ή τη λινσοαμίδα, τη μακρολίδη, τη στρεπτομυκίνη και τη στρεπτογραμίνη (Gevers et al., 2003). Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα είδη *leuconostoc* και *pediococcus* μπορούν να δεχθούν πλασμίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά ευρέος φάσματος ξενιστών από είδη *lactococcus*. Η μεταφορά συζευξέων από εντερόκοκκους σε γαλακτοβάκιλλους και λακτόκοκκους μπορεί να συμβεί στο έντερο των ζώων καθώς και *in vitro*- ωστόσο, η μεταφορά σε γαλακτοβάκιλλους είναι αρκετά σπάνια (Morelli et al., 1988). Έχουν επίσης γίνει προσπάθειες μοριακής ταυτοποίησης γονιδίων ανθεκτικότητας στη βανκομυκίνη στους γαλακτοβάκιλλους. Κανένα δεν βρέθηκε. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τα γονίδια Van A, B, H, X, Z, Y ή S από τον υβριδισμό ή τα προϊόντα της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Tynkkynen et al., 1998). Παρά τη θεωρητική πιθανότητα πλευρικής μεταφοράς γονιδίων μεταξύ προβιοτικών οργανισμών και άλλων οργανισμών στο έντερο ή σε άλλη περιοχή, δεν έχει παρατηρηθεί ποτέ κλινική ένδειξη μεταφοράς μικροβιακής αντοχής. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό να σημειωθεί δεδομένης της κοινής χρήσης των προβιοτικών ταυτόχρονα με αντιβιοτικά.

7.5. Γαστρεντερικές παρενέργειες

Μελέτες έχουν αναφέρει ήσσονος σημασίας γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακές κράμπες, ναυτία, μαλακά κόπρανα, μετεωρισμό και διαταραχή της γεύσης, που εμφανίστηκαν σε άτομα που έλαβαν προβιοτικά. Ωστόσο, τόσο σε μια μετα-ανάλυση όσο και σε μια συστηματική ανασκόπηση της χρήσης προβιοτικών για την πρόληψη της διάρροιας που σχετίζεται με το *Clostridium difficile*, τα άτομα που

έλαβαν προβιοτικά είχαν 18%-20% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους μάρτυρες (Goldenberg et al., 2017).

8.Συμπεράσματα

Οι προβιοτικοί οργανισμοί είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ισορροπίας του ανθρώπινου εντερικού μικροβίοκοσμου. Πολυάριθμες επιστημονικές αναφορές επιβεβαιώνουν τη θετική τους επίδραση στην υγεία του ξενιστή. Στους προβιοτικούς μικροοργανισμούς αποδίδεται υψηλό θεραπευτικό δυναμικό και έχουν φανεί χρήσιμα για την πρόληψη και θεραπεία πολλών ασθενειών και προβλημάτων, κυρίως του εντέρου, για παράδειγμα στην θεραπεία την οξείας γαστρεντερίτιδας αλλά και στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού. Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί είναι επίσης αποτελεσματικοί στην ανακούφιση της δυσανεξίας στη λακτόζη. Αξίζει επίσης να σημειωθεί η θετική επίδραση των προβιοτικών στην θεραπεία διάφορων παρενεργειών που σχετίζονται με αντικαρκινικές θεραπείες. Τα πρεβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική λύση για τα προβιοτικά ή ως πρόσθετη υποστήριξή τους. Ομοίως τα πρεβιοτικά έχουν αρκετά πλεονεκτήματα στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Έχει αποδεχθεί ότι είναι αποτελεσματικά κατά της παχυσαρκίας αλλά ακόμα και κατά της οστεοπόρωσης αφού μπορούν να αυξήσουν την συγκέντρωση του ασβεστίου. Ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί μονάχα τα οφέλη των προβιοτικών αλλά και οι κίνδυνοι και οι παρενέργειες που μπορούν να προκληθούν από αυτά. Συγκεκριμένα, συχνά έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα στα οποία η χρήση προβιοτικών προξένησε συστηματικές λοιμώξεις, λοιμώδεις επιπλοκές εξαιτίας βλαβερών μεταβολικών δραστηριοτήτων όπως και γαστρεντερικές παρενέργειες. Επιπλέον, μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτοάνοσων φαινομένων ή φλεγμονών καθώς και στην μεταφορά γονιδίων. Για αυτό πρέπει να γίνουν περαιτέρω έρευνες έτσι ώστε να επιβεβαιωθούν οι τυχόν αμφιβολίες που έχουν προκύψει από μελέτες καθώς και να συνεχιστεί η εξέταση των μικροοργανισμών αυτών σχετικά με τις παρενέργειες και τα προβλήματα που μπορούν να προκαλέσουν στον ανθρώπινο οργανισμό.

Βιβλιογραφία

Abbas, S. K., Iqbal, M. N., & Majeed, N. G. A. (2019). Detection of Alpha-1 antitrypsin and Interleukin-8 in meningitis patients. *Revista Innovaciencia*, 7(1), 1-10.

Allen, S. J., Martinez, E. G., Gregorio, G. V., & Dans, L. F. (2010). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).

Amara, A. A., & Shibl, A. (2015). Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(2), 107–114.

Ashaolu, T. J. (2020). Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110625.

Azizpour, K., Bahrambeygi, S., & Mahmoodpour, S. (2009). Research journal of biological sciences. *Research Journal of Biological Sciences (Vol. 4)*. Medwell Pub

Bafeta, A., Koh, M., Riveros, C., & Ravaud, P. (2018). Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 169(4), 240-247.

Baricault, L., Denariatz, G., Hourri, J. J., Bouley, C., Sapin, C., & Trugnan, G. (1995). Use of HT-29, a cultured human colon cancer cell line, to study the effect of fermented milks on colon cancer cell growth and differentiation. *Carcinogenesis*, 16(2), 245-252. 41.

Benkouider, C. (2004). Functional foods: A global overview. *International Food Ingredients*, 5, 66-68.

Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Buskens, E., Boermeester, M. A., van Goor, H., Timmerman, H. M., ... & Dutch Acute Pancreatitis Study Group. (2008). Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 371(9613), 651-659.

- Beutler, B., Jiang, Z., Georgel, P., Crozat, K., Croker, B., Rutschmann, S., ... & Hoebe, K. (2006). Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu. Rev. Immunol.*, 24, 353-389.
- Boeckner, L. S., Schnepf, M. I., & Tunland, B. C. (2001). Inulin: a review of nutritional and health implications.
- Botta, C., Langerholc, T., Cencič, A., & Cocolin, L. (2014). In vitro selection and characterization of new probiotic candidates from table olive microbiota. *PLoS One*, 9(4), e94457.
- Bouhnik A., Attar A., Joly F.A., Riottot M., Dyard F., Flourie B. (2004). Lactulose ingestion increases faecal bifidobacteria counts: A randomised double-blind study in healthy humans. *European Journal of Clinical Nutrition* 58, 462-466.
- Burgain, J., Gaiani, C., Linder, M., & Scher, J. (2011). Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. *Journal of food engineering*, 104(4), 467-483.
- Cahn, D. R. (1901). Über die nach Gram färbbaren Bacillen des Säulingsstuhles (Bacilli of infant stools stainable according to Gram.) *Centralblatt für Bakteriologie I. Abteilung Originale*, 30, 721-726.
- Camilleri, M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516-1526.
- Carnahan, S., Balzer, A., Panchal, S. K., & Brown, L. (2014). Prebiotics in obesity. *Panminerva Med*, 56(2), 165-175.
- Cencic, A., & Chingwaru, W. (2010). The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*, 2(6), 611-625.
- Cerdó, T., García-Santos, J. A., G Bermúdez, M., & Campoy, C. (2019). The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients*, 11(3), 635.
- Chmielewska, A., & Szajewska, H. (2010). Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(1), 69.

- Chow, J. (2002). Probiotics and prebiotics: a brief overview. *Journal of renal nutrition*, 12(2), 76-86.
- Clausen, M. R., & Mortensen, P. B. (1997). Lactulose, Disaccharides and Colonic Flora. *Drugs*, 53(6), 930–942
- Cohendy, M. I. C. H. E. L. (1906). Essais d'acclimatation microbienne dans la cavite intestinale. *CR Soc. Biol. Paris*, 60, 364.
- Collado, M. C., Vinderola, G., & Salminen, S. (2019). Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Beneficial microbes*, 10(7), 711-719.
- Commane D., Hughes R., Shortt C., Rowland I. (2005). The potential involved in the anticarcinogenic action of probiotics. *Mutation Research*, 591,276-289
- Coudray, C., Bellanger, J., Castiglia-Delavaud, C., Remesy, C., Vermorel, M., & Rayssiguier, Y. (1997). Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *European journal of clinical nutrition*, 51(6), 375-380.
- Del Piano, M., Morelli, L., Strozzi, G. P., Allesina, S., Barba, M., Deidda, F., ... & Capurso, L. (2006). Probiotics: from research to consumer. *Digestive and Liver Disease*, 38, S248-S255.
- Delzenne, N., & Williams, C. M. (1999). Actions of non-digestible carbohydrates on blood lipids in humans and animals. In *Colonic Microbiota, Nutrition and Health* (pp. 213-231). Springer, Dordrecht.
- Drakes, M., Blanchard, T., & Czinn, S. (2004). Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infection and immunity*, 72(6), 3299-3309.
- Esaiassen, E., Cavanagh, P., Hjerde, E., Simonsen, G. S., Støen, R., & Klingenberg, C. (2016). *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerging Infectious Diseases*, 22(9), 1664.
- Evivie, S. E., Huo, G. C., Igene, J. O., & Bian, X. (2017). Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics. *Food & nutrition research*, 61(1), 1318034.

Farnworth, E. R. (1999). Kefir: from folklore to regulatory approval. *Journal of nutraceuticals, functional & medical foods*, 1(4), 57-68.

Farnworth, E. R. (2005). The Beneficial health effects of fermented foods-potential probiotics around the world. *Journal of nutraceuticals, functional & medical foods*, 4(3-4), 93-117.

Fernández, A. G., Adams, M. R., & Fernandez-Diez, M. J. (1997). *Table olives: production and processing*. Springer Science & Business Media.

Fiordaliso, M., Kok, N., Desager, J. P., Goethals, F., Deboyser, D., Roberfroid, M., & Delzenne, N. (1995). Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipids*, 30(2), 163-167.

Garrote, G. L., Abraham, A. G., & DE ANTONI, G. L. (2000). Inhibitory power of kefir: the role of organic acids. *Journal of food protection*, 63(3), 364-369.

Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, S116–S119.

Gevers, D., Danielsen, M., Huys, G., & Swings, J. (2003). Molecular characterization of tet (M) genes in *Lactobacillus* isolates from different types of fermented dry sausage. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(2), 1270-1275.

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491-502.

Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A., & Roberfroid, M. B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*, 17(2), 259-275.

Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (Eds.). (1999). *Colonic microbiota, nutrition and health* (pp. 101-124). Dordrecht:: Kluwer Academic.

Goldenberg, J. Z., Yap, C., Lytvyn, L., Lo, C. K. F., Beardsley, J., Mertz, D., & Johnston, B. C. (2017). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

Goldin, B. R. (1998). Health benefits of probiotics. *British Journal of Nutrition*, 80(S2), S203-S207.

Gomes, A. M., & Malcata, F. X. (1999). Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Science & Technology*, 10(4-5), 139-157.

Granato, D., Branco, G. F., Nazzaro, F., Cruz, A. G., & Faria, J. A. F. (2010). Functional Foods and Nondairy Probiotic Food Development: Trends, Concepts, and Products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(3), 292–302

Griffin, I. J., & Abrams, S. A. (2008). Effects of prebiotics on mineral absorption: mechanisms of action. *Handbook of prebiotics (ed. GR Gibson and MB Roberfroid)*, 93-104.

Guimarães, J. T., Balthazar, C. F., Silva, R., Rocha, R. S., Graça, J. S., Esmerino, E. A., Silva, M. C., Sant'Ana, A. S., Duarte, M. C. K. H., Freitas, M. Q., & Cruz, A. G. (2020). Impact of probiotics and prebiotics on food texture. *Current Opinion in Food Science*, 33, 38–44.

Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., & Testoni, P. A. (2000). Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 45(7), 1462-1464.

He, T., Priebe, M. G., Zhong, Y., Huang, C., Harmsen, H. J. M., Raangs, G. C., ... & Vonk, R. J. (2008). Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *Journal of Applied Microbiology*, 104(2), 595-604.

Heasman, M., & Mellentin, J., (2014). *The Functional Foods Revolution*. Routledge

Helander, I., von Wright, A., & Mattila-Sandholm, T. M. (1997). Potential of lactic acid bacteria and novel antimicrobials against Gram-negative bacteria. *Trends in Food Science & Technology*, 8(5), 146-150.

Hempel, S., Newberry, S., Ruelaz, A., Wang, Z., Miles, J. N., Suttorp, M. J., ... & Shekelle, P. G. (2011). Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evidence report/technology assessment*, (200), 1-645.

Henegouwen G.P van Berge, S.D. van Werf and Ruben A.T. (1987). Effect of long term lactulose ingestion on secondary bile salt metabolism in man: potential protective effect of lactulose in colonic carcinogenesis. *Gut*, Vol 28, Issue 6, 675-680.

Heperkan, D. (2013). Microbiota of table olive fermentations and criteria of selection for their use as starters. *Frontiers in microbiology*, 4, 143.

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.

Hilliam M (1998). Functional foods in Europe. *The World of Ingredients*, March / April: 45-7.

Holzapfel, W. H., & Schillinger, U. (2002). Introduction to pre-and probiotics. *Food Research International*, 35(2-3), 109-116.

Holzapfel, W. H., Haberer, P., Geisen, R., Björkroth, J., & Schillinger, U. (2001). Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 365s-373s.

Holzapfel, W. H., Haberer, P., Snel, J., Schillinger, U., & in't Veld, J. H. H. (1998). Overview of gut flora and probiotics. *International journal of food microbiology*, 41(2), 85-101.

Hooper, L. V., Littman, D. R., & Macpherson, A. J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *science*, 336(6086), 1268-1273.

Isolauri, E. (2001). Probiotics in human disease. *The American journal of clinical nutrition*, 73(6), 1142S-1146S.

Isolauri, E., Salminen, S., & Ouwehand, A. C. (2004). Probiotics. Best practice & research *Clinical gastroenterology*, 18(2), 299-313.

Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 444s-450s.

Jackson, K. G., Taylor, G. R., Clohessy, A. M., & Williams, C. M. (1999). The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin, and glucose concentrations in middle-aged men and women. *British Journal of Nutrition*, 82(1), 23-30.

Kaila, M., Isolauri, E., Soppi, E. S. A., Virtanen, E., Laine, S., & Arvilommi, H. (1992). Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatric research*, 32(2), 141-144.1

Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2001). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(1), 129-134.

Kopeloff, N. (1926). *Lactobacillus acidophilus*. Williams & Wilkins.

Kothari, D., Patel, S., & Kim, S. K. (2019). Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 537-547.

Lee, Y. K., & Salminen, S. (1995). The coming of age of probiotics. *Trends in Food Science & Technology*, 6(7), 241-245.

Lerner, A., Shoenfeld, Y., & Matthias, T. (2019). Probiotics: If it does not help it does not do any harm. Really?. *Microorganisms*, 7(4), 104.

Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.

Liong, M. T. (2008). Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and in-vivo evidence. *International journal of molecular sciences*, 9(5), 854-863.

Litopoulou-Tzanetaki, E., Tzanetakis, N. (2011). Microbiological characteristics of Greek traditional cheeses. *Small Ruminant Research*, 101(1-3), 17-32

Louis, P., Flint, H. J., & Michel, C. (2016). *Microbiota of the human body*.

Lourens-Hattingh, A., & Viljoen, B. C. (2001). Growth and survival of a probiotic yeast in dairy products. *Food Research International*, 34(9), 791-796.

- Lubbers, R., Van Essen, M. F., Van Kooten, C., & Trouw, L. A. (2017). Production of complement components by cells of the immune system. *Clinical & Experimental Immunology*, 188(2), 183-194.
- Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. (2008). Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *Journal of Applied Microbiology*, Vol. 104, Issue 2,305–344.
- Macfarlane, G. T., & Cummings, J. H. (1999). Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health?. *Bmj*, 318(7189), 999-1003.
- Majamaa, H., & Isolauri, E. (1997). Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 99(2), 179-185.
- Manning, T. S., & Gibson, G. R. (2004). Prebiotics. *Best practice & research clinical gastroenterology*, 18(2), 287-298.
- Mattila-Sandholm, T., Blum, S., Collins, J. K., Crittenden, R., de Vos, W., Dunne, C., ... & von Wright, A. (1999). Probiotics: towards demonstrating efficacy. *Trends in Food Science & Technology*, 10(12), 393-399.
- McHeyzer-Williams, L. J., Malherbe, L. P., & McHeyzer-Williams, M. G. (2006). Helper T cell-regulated B cell immunity. *From Innate Immunity to Immunological Memory*, 59-83.
- Morelli, L., Sarra, P. G., & Bottazzi, V. (1988). In vivo transfer of pAM β 1 from *Lactobacillus reuteri* to *Enterococcus faecalis*. *Journal of Applied Bacteriology*, 65(5), 371-375.
- Munakata, S., Arakawa, C., Kohira, R., Fujita, Y., Fuchigami, T., & Mugishima, H. (2010). A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain and Development*, 32(8), 691-694.
- Naidu, K. S. B., Adam, J. K., & Govender, P. (2012). The use of probiotics and safety concerns: A review. *African Journal of Microbiology Research*, 6(41), 6871-6877.
- Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 255-264.

- Nicolucci, A. C., Hume, M. P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., & Reimer, R. A. (2017). Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, *153*(3), 711-722.
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2007). Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases. *TheScientificWorldJournal*, *7*, 31-46.
- Oláh, A., Belágyi, T., Pótó, L., Romics, J., & Bengmark, S. (2007). Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepato-gastroenterology*, *54*(74), 590-594.
- Ooi, L. G., & Liong, M. T. (2010). Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *International journal of molecular sciences*, *11*(6), 2499-2522.
- Ouwehand, A. C., Salminen, S., & Isolauri, E. (2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. *Lactic acid bacteria: genetics, metabolism, and applications*, 279-289.
- Ouwehand, A. C., Saxelins, M., & Salminen, S. (2004). Phenotypic differences between commercial *Lactobacillus rhamnosus* GG and *L. rhamnosus* strains recovered from blood. *Clinical infectious diseases*, *39*(12), 1858-1860.
- Panesar, P. S., Kaur, G., Panesar, R., & Bera, M. B. (2009). Synbiotics: potential dietary supplements in functional foods. IFIS: Berkshire, UK, 2009.
- Pathmakanthan, S. Meance, CA Edwards, S. (2000). Probiotics: a review of human studies to date and methodological approaches. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *12*(2), 10-30.
- Pineiro, M., Asp, N. G., Reid, G., Macfarlane, S., Morelli, L., Brunser, O., & Tuohy, K. (2008). FAO Technical meeting on prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology*, *42*, S156-S159.
- Pokusaeva, Karina; Fitzgerald, Gerald F.; Sinderen, Douwe van (2011). Carbohydrate metabolism in *Bifidobacteria*". *Genes & Nutrition*. *6* (3): 285–306.

Pradeu, T., & Cooper, E. L. (2012). The danger theory: 20 years later. *Frontiers in immunology*, 3, 287.

Prasad, K. N. (1980). Butyric acid: a small fatty acid with diverse biological functions. *Life sciences*, 27(15), 1351-1358.

Presterl, E., Kneifel, W., Mayer, H. K., Zehetgruber, M., Makristathis, A., & Graninger, W. (2001). Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion?. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 33(9), 710-714.

Rafter, J. J. (1995). The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 30(6), 497-502. [Original source: <https://studycrumb.com/alphabetizer>]

Rao, S. S., Rehman, A., Yu, S., & De Andino, N. M. (2018). Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clinical and translational gastroenterology*, 9(6).

Ray, R. C., El Sheikha, A. F., & Kumar, S. (2014). Oriental fermented functional (probiotic) foods. *Microorganisms and fermentation of traditional foods. Food biology series. Science Publishers Inc., Boca Raton*, 283-311.

Reddy, B. S., Hamid, R., & Rao, C. V. (1997). Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition. *Carcinogenesis*, 18(7), 1371-1374.

Redman, M. G., Ward, E. J., & Phillips, R. S. (2014). The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology*, 25(10), 1919-1929.

Rizkalla, S. W., Luo, J., Kabir, M., Chevalier, A., Pacher, N., & Slama, G. (2000). Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1474-1479.

Roberfroid, M. (2005). Inulin-Type Fructans,Ingredients, Functional Food

Roberfroid, M. B. (2000). Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. *The American journal of clinical nutrition*, 71(6), 1682S-1687S.

Rolim, P. M. (2015). Development of prebiotic food products and health benefits. *Food Science and Technology*, 35, 3-10.

Saad, N.; C. Delattre; M. Urdaci; J. M. Schmitter; P. Bressollier (2013).—An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT – Food Sci. Technol* 50: 1–16

Saavedra, J. M., Bauman, N. A., Perman, J. A., Yolken, R. H., & Oung, I. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *The Lancet*, 344(8929), 1046-1049.

Saint-Marc, T., Rossello-Prats, L., & Touraine, J. L. (1991). Efficacy of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of diarrhea in AIDS. In *Annales de médecine interne* (Vol. 142, No. 1, pp. 64-65).

Salim, A. F. M., Phillips, A. D., & Farthing, M. J. G. (1990). Pathogenesis of gut virus infection. *Baillière's clinical gastroenterology*, 4(3), 593-607.

Salminen, M. K., Rautelin, H., Tynkkynen, S., Poussa, T., Saxelin, M., Valtonen, V., & Järvinen, A. (2004). *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clinical infectious diseases*, 38(1), 62-69.

Salminen, M. K., Tynkkynen, S., Rautelin, H., Saxelin, M., Vaara, M., Ruutu, P., ... & Järvinen, A. (2002). *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clinical infectious diseases*, 35(10), 1155-1160.

Salminen, S., von Wright, A., Morelli, L., Marteau, P., Brassart, D., de Vos, W. M., ... Mattila-Sandholm, T. (1998). Demonstration of safety of probiotics — a review. *International Journal of Food Microbiology*, 44(1–2), 93–106.

Sanders, M. E. (2008). Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical infectious diseases*, 46(Supplement_2), S58-S61.

- Sanders, M. E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D. J., & Klaenhammer, T. R. (2018). Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current opinion in biotechnology*, 49, 207-216.
- Santino, I., Alari, A., Bono, S., Teti, E., Marangi, M., Bernardini, A., ... & Teggi, A. (2014). *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probioticum. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27(1), 143-146.
- Schaper, F., & Rose-John, S. (2015). Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine & growth factor reviews*, 26(5), 475-487.
- Shcherbakov, P. L., Shcherbakova, M. I., Parfenov, A. I., Ruchkina, I. N., & Kuz'mina, T. N. (2014). Clinical efficacy of functional foods in patients with gastrointestinal disorders. *Terapevticheskii arkhiv*, 86(8), 62-69.
- Scott, K. P., Martin, J. C., Duncan, S. H., & Flint, H. J. (2014). Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS microbiology ecology*, 87(1), 30-40.
- Shenderov, B. A. (2013). Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial ecology in Health and Disease*, 24(1), 20399.
- Singh, A., Vishwakarma, V., & Singhal, B. (2018). Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities—metabiotics: probiotics effector molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9(04), 147.
- Siró, I., Kápolna, E., Kápolna, B., & Lugasi, A. (2008). Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—A review. *Appetite*, 51(3), 456-467.
- Skalkam, M. L., Wiese, M., Nielsen, D. S., & Van Zanten, G. (2016). In vitro screening and evaluation of synbiotics. University of Copenhagen: Copenhagen, Denmark, 477-486.
- Slavin, Joanne (2013). "Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits". *Nutrients*. 5 (4): 1417–1435.

- Sotoudegan, F., Daniali, M., Hassani, S., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2019). Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 22-29.
- Sperti, G. S. (1971) *Probiotics*. Avi Publishing Co., West Point, CT
- Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature medicine*, 25(5), 716-729.
- Suhardjo, N., Murniati, D., & Bindels, J. (2007). The effect of early nutritional supplementation with a mixture of probiotic, prebiotic, fiber and micronutrients in infants with acute diarrhea in Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr*, 16(3), 435-442.
- Sullivan, Å., & Erik Nord, C. (2006). Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 38(5), 327-331.
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., ... & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701.
- Tamime, A.Y. (1999). CHEESE | In the Marketplace A2 - Robinson, Richard K. in: *Encyclopedia of Food Microbiology*, Elsevier. Oxford, pp. 372-381.
- Tesmer, L. A., Lundy, S. K., Sarkar, S., & Fox, D. A. (2008). Th17 cells in human disease. *Immunological reviews*, 223(1), 87-113.
- Thantsha, M. S., Mamvura, C. I., & Booyens, J. (2012). Probiotics—What They Are. *Their Benefits and Challenges, New Advances in the Basic and Clinical Gastroenterology*, 21-46.
- Thomas, D. W., & Greer, F. R. (2010). Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*, 126(6), 1217-1231.
- Tissier, H. (1906). Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de l'intestin. *C.R. Soc. Biol*, 60, 359-361.
- Tynkkynen, S., Singh, K. V., & Varmanen, P. (1998). Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *International journal of food microbiology*, 41(3), 195-204.

Tzanetakis, N., Litopoulou-Tzanetaki, E. (1992). Changes in Numbers and Kinds of Lactic Acid Bacteria in Feta and Teleme, Two Greek Cheeses from Ewes' Milk. *Journal of Dairy Science*, 75(6), 1389-1393.

Vahabnezhad, E., Mochon, A. B., Wozniak, L. J., & Ziring, D. A. (2013). *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 47(5), 437-439.

van den Akker, C. H., Van Goudoever, J. B., Shamir, R., Domellöf, M., Embleton, N. D., Hojsak, I., ... & Szajewska, H. (2020). Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for probiotics and prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(5), 664-680.

van den Heuvel, E. G., Muys, T., van Dokkum, W., & Schaafsma, G. (1999). Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *The American journal of clinical nutrition*, 69(3), 544-548.

Van den Heuvel, E. G., Schaafsma, G., Muys, T., & van Dokkum, W. (1998). Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. *The American journal of clinical nutrition*, 67(3), 445-451.

Van Loo, J.; Coussement, P.; de Leenheer, L.; Hoebregs, H.; Smits, G. (1995). On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the western diet. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr*35, 525–552.

Veerappan, G. R., Betteridge, J., & Young, P. E. (2012). Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*, 14(4), 324-333.

Walker, A. W., Duncan, S. H., McWilliam Leitch, E. C., Child, M. W., & Flint, H. J. (2005). pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Applied and environmental microbiology*, 71(7), 3692-3700.

Wallace, T. C., & MacKay, D. (2011). The safety of probiotics: considerations following the 2011 US Agency for Health Research and Quality report. *The Journal of nutrition*, 141(11), 1923-1924.

Wang, Y. H., Yao, N., Wei, K. K., Jiang, L., Hanif, S., Wang, Z. X., & Pei, C. X. (2016). The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(11), 1246-1253.

Whelan, K. (2013). Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(3), 288-298.

Whitman, W. B., Coleman, D. C., & Wiebe, W. J. (1998). Prokaryotes: the unseen majority. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 6578-6583.

Yang, Y. X., He, M., Hu, G., Wei, J., Pages, P., Yang, X. H., & Bourdu-Naturel, S. (2008). Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(40), 6237.

Ze, X., Duncan, S. H., Louis, P., & Flint, H. J. (2012). *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *The ISME journal*, 6(8), 1535-1543.

Δημητριάδου, Μ. (2019). Μελέτη προβιοτικών ιδιοτήτων μικροβιακών στελεχών απομονωμένων από ζυμωμένο γάλα που παρασκευάστηκε στα νησιά Fiji.

Μάγρα, Τ. (2015). *Παραγωγή αλλαντικών ωρίμασης με προβιοτικά, πρεβιοτικά και ελαιόλαδο* (Doctoral dissertation, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Κτηνιατρικής. Τομέας Υγιεινής και Τεχνολογίας Τροφίμων Ζωικής Προελεύσεως. Εργαστήριο Τεχνολογίας Τροφίμων Ζωικής Προέλευσης).