

Kronikk

Kan probiotiske melkesyrebakterier fremme helsen?

Forskning de siste 15 årene viser at matvarer med utvalgte probiotiske melkesyrebakterier kan, som en del av det vanlige kostholdet, ha helsefremmende funksjon hos mennesker. Artikkelen sammenfatter resultater fra sentrale humane studier med probiotiske melkesyrebakterier. Dokumentasjonen viser at en styrking av den naturlige tarmmikrofloraen kan medvirke til å forebygge og lindre lettere fordøyselsesbesvær som skyldes tarminfeksjoner, antibiotikabruk eller en uregelmessig og stresset livsstil. Det er i dag bred vitenskapelig aksept for at utvalgte probiotiske stammer kan forkorte varighet av rotavirusinfeksjoner og lindre symptomer ved laktoseintoleranse.

Stein-Erik Birkeland
stein-erik.birkeland@tine.no

Asbjørn Tandberg
 TINE Norske Meierier BA
 Senter for Forskning og Utvikling
 Postboks 7 Kalbakken
 0902 Oslo

Omsetningen av mat med helserelevante tilleggsegenskaper (functional foods) har de siste årene vist en stor vekst over hele verden. Såkalte probiotiske melkeprodukter er den dominerende gruppen både i omfang og hva gjelder vitenskapelig dokumentasjon. Dette er ingen ny matvaregruppe. Mennesket har en lang tradisjon i å fremstille syrnede næringsmidler ved hjelp av naturlig forekommende eller tilsatte melkesyrebakterier (fermentering). Fermentering gjør at produktet (syrnet melk, ost, smør, spekepølse etc.) får en syrlig smak og lenger holdbarhet. Mennesket har også en egen, naturlig bakterieflora i tarmen, og det er normalt flere bakterieceller enn menneskeceller i kroppen. En balansert bakterieflora spiller en viktig rolle i vår fordøyelse og for vårt velbefinnende. Både lettere og mer alvorlige funksjonsproblemer i tarmen har sannsynligvis sammenheng med forstyrrelser i tarmens mikroflora (1).

Probiotisk mat

Forskning har vist at melkesyrebakterier benyttet i matvarer, har ulik evne til å overleve passasjen til tarmen, feste seg til tarmcellene eller mucus og utskille antimikrobielle stoffer mot ugunstige mikroorganismer.

Opprinnelig ble disse melkesyrebakteriene isolert fra mennesketarm, og human opprinnelse ansees å være viktig for å oppnå vertsspesifikk interaksjon. Den hemmende effekten på uønskede mikrober i tarmen kan også skyldes overlegenhet i kampen om plassen på tarmvegg/ tarmslim, eller i kampen om næring. Selv om slike probiotiske bakteriestammer har evne til å feste seg til humane tarmslimhinner og vokse der, vil alle stammer vi kjenner så langt «vaskes ut» en til to uker etter at de har etablert seg der. Dette omtales gjerne som en midlertidig kolonisering av tarmen (2)

Regelmessig inntak av utvalgte melkesyrebakterier kan bidra til å endre og normalisere tarmfloraens sammensetning og

dermed omsetningen av næringsstoffer og bioaktive substanser i tarmen i perioder med ubalanse (1, 2). Dette ser ut å kunne ha positiv innvirkning på velvære og helse.

«Probiotisk» har gresk opprinnelse og betyr «for livet». Probiotika defineres i dag som levende bakterier som ved et visst inntak gir helseeffekter utover vanlig ernæring (2). Evnen til å kolonisere tarmen er oftest basis for de gunstige helseeffektene som tilskrives probiotiske bakterier. Kolonisering mener man er av betydning for å opprettholde tarmens barriere mot uønskede, patogene mikrober og for å kunne påvirke immunapparatet tilknyttet tarmen. Studier av kolonisering er gjort både in vitro på humane tarmcellelinjer og tarmslim, og in vivo ved tarmbiopsi på friske og syke personer (1, 2).

Melkesyrebakteriene utgjør en heterogen gruppe av mikrober. Det er derfor helt nødvendig å dokumentere den enkelte probiotiske stammes egenskaper i egne studier. Dagens probiotiske produkter er vanligvis syrnede med ulike stammer av laktobasiller eller bifidobakterier. De stammene som har vært gjenstand for størst forskningsmessig oppmerksomhet på verdensbasis er *Lactobacillus* (L) *rhamnosus* GG eller LGG (i Biola- og GEFILUS-produkter), *L. casei* Shirota (i Yakult), *L. johnsonii* La1 (i Nestlé-produkter), *L. plantarum* 299v (i ProViva) og *Bifidobacterium* Bb-12 (i Cultura-produktene) (2).

Probiotiske bakterier finnes i høyt antall i produktene, fra 10 til 100 millioner bakterier per ml. Studier av bakterienes overlevelse i ulike næringsmidler og som tabletter viser at bakteriene overlever bedre i melk enn i andre medier eller i tablettform (3). Dette er en av årsakene til at over 70 % av probiotiske næringsmidler i dag er melkebaserte. Det er nå snart 15 år siden syrnede melkeprodukter med probiotiske melkesyrebakterier først ble lansert i Norge.

Hva vet vi om probiotika og helse?

Det er utført en rekke studier på både dyr og mennesker når det gjelder potensielle helserelevante effekter av probiotiske bakterier. Forskningen så langt har fokusert på følgende områder (1, 2):

- toleranse for melkesukker
- rotavirusdiaré hos barn og andre lettere fordøyselsesforstyrrelser (4)

- påvirkning av tarmfloraen og bivirkninger ved bruk av antibiotika (5, 6)
- innvirkning på tarmens immunsystem
- konsentrasjonen av sannsynlige kreftfremkallende stoffer i avføringen
- tarmmotorikken: probiotika i kombinasjon med kostfiber

Andre områder som foreløpig har fått mindre oppmerksomhet, men hvor man viser lovende resultater, er innvirkning på øre-, nese-, hals- og tarminfeksjoner hos barnehagebarn (7), på ulike former for kronisk betennelse i tarm som IBD, der også Rikshospitalet har pågående studier (1, 2, 7, 8), samt for *Clostridium difficile*-infeksjoner (1, 2, 6). Positive effekter av probiotika er også vist i små studier i forhold til både forebygging og behandling av atopisk eksem hos spedbarn (1, 2, 9), ved kreft i urinblære og tykktarm (1, 2, 10) og for personer med irriterbar tarm-syndrom, som i dag representerer en betydelig andel av voksne som oppsøker lege (1, 11). Mange av disse tilstandene kjennetegnes blant annet av en svekket tarmbarriere hvor probiotika er forsøkt benyttet forebyggende eller som støttebehandling, da probiotiske melkesyrebakterier i mange tilfeller er vist å normalisere tarmpermeabiliteten (2).

Det området som har fått størst oppmerksomhet, er virkninger av probiotika ved forebygging og lindring av lettere diarétilstander. Det er allment akseptert at en balansert tarmmikroflora har stor betydning for å forhindre mikrobielle infeksjoner. Antallet av bifidobakterier og laktobasiller i tarmen synker ofte vesentlig i slike situasjoner. En rekke uavhengige studier med ulike probiotiske melkesyrebakterier viser at man kan forebygge, lindre og forkorte lettere diaréformer og andre fordøyelsesforstyrrelser som rotavirus, vandig diaré, *Shigella* og *Salmonella* hos barn, samt for *E coli* ved reisediaré (1, 2, 4, 12). Det samme er tilfelle ved inntak av antibiotika og annen medisinsk behandling som forstyrrer tarmfloraen (1, 2, 5, 6). Gjennom en styrking av den naturlige tarmmikrofloraen, kan probiotika representere et supplement eller støttebehandling. Det er behov for ytterligere studier for å avklare effekten av probiotika på reisediaré hos voksne og for større og mer velkontrollerte studier av ubehag som følge av antibiotikaassosiert diaré.

Rotavirus er i verdensmålestokk en av de vanligste årsakene til akutt barnediaré. Dokumentasjonen på effekt av probiotika mot rotavirusinfeksjon er omfattende. I en rekke studier i Europa og i flere utviklingsland er det vist at man oppnår opp til en halvering av diarétiden ved regelmessig inntak av kapsler eller melk med *Lactobacillus GG*, *L reuteri* (BioGaia), *L casei*



Probiotiske bakterier overlever best i melk, og over 70% av dagens probiotiske næringsmidler er melkebasert. Foto Tom A. Kolstad/SCANPIX

Shirota og *Bifidobacterium Bb-12*, i tillegg til ordinær behandling. I mange kliniske studier fremheves det at rotavirus-spesifikke serum-IgA-antistoffer på tarmmukosa er viktig for tilfriskning fra og senere beskyttelse mot rotavirusinfeksjoner. Slike infeksjoner øker permeabiliteten i tarmen, og dette motvirkes av probiotika (1, 2, 4). Det er vist i kliniske studier at man kan gi syrnet melk ved akutt gastroenteritt som en del av en blandet diett for barn over seks måneder så snart dehydreringstilstanden er rettet opp (3). LGG utprøves i dag også i rehydreringsvæsker i utviklingsland.

Nesten halvparten av dem som bruker antibiotika, får vesentlige forstyrrelser i tarmfloraen, med diaré og annet ubehag som følge. For mange fører dette også til lavere barriere overfor potensielle patogene bakterier som blant annet *Clostridium difficile* («sykehusinfeksjoner»). Denne frekvensen synes å være høyere på sykehus. Probiotiske melkeprodukter er i en rekke studier vist å forebygge og lette symptomer på og forkorte varighet av slik diaré (1, 2, 5). Den beste dokumentasjonen finnes i dag for *Lactobacillus GG* og *Bifidobacterium Bb-12*. Bruk av probiotiske produkter med slike bakteriestammer kan derfor være aktuelt som støttebehandling ved antibiotikaassosiert diaré (1, 2, 5, 6). Med tanke på å skaffe mer dokumentasjon rundt dette, pågår nå en større kontrollert studie på inneliggende, voksne pasienter som får antibiotika sammen med et probiotisk melkeprodukt ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Inntak av tradisjonelt syrnede produkter som yoghurt med bakterier som ikke overlever passasjen til tarmen, vil ikke kunne gjenopprette bakteriefloraen for eksempel ved antibiotikabruk eller lettere former for diaré (2–4).

Hos personer med laktoseintoleranse som har nedsatt evne til å fordøye melkesukker, er det i dag generell aksept for at syrnede melkeprodukter tolereres bedre enn søtmeisprodukter. En rekke melkesyrebakterier fremmer nedbrytning og omsetning av melkesukker (laktose) i tarmen hos personer med laktoseintoleranse. Mikrobene både i probiotiske melkeprodukter og i vanlig yoghurt produserer det nødvendige enzymet laktase for denne spaltningen. Det er også vist bedre toleranse og reduserte symptomer overfor det gjenværende melkesukkeret i disse viskøse produktene. Selv om yoghurtbakteriene dør i mage og tarm, vil 20% av deres laktaseaktivitet gjenfinnes i tyntarmen, slik at alle syrnede produkter i prinsippet har samme effekt (1, 2).

Den første kontakten mellom ulike komponenter i maten og immunsystemet skjer i gastrointestinalt assosiert lymfoid vev. Litteraturen angir at 80% av vårt immunapparat har tilknytning til tarmen, og spesifikke tynntarmceller er vist å kunne ta opp og reagere positivt på spesifikke, levende mikroorganismer. Probiotiske bakterier som fester seg til epitelcellene og formerer seg på tarmslimhinnen, har god mulighet til positivt å stimulere gastrointestinalt assosiert lymfoid vev (1, 2, 9). Blant de bakteriestammer som er studert, er *Lactobacillus GG* en av få stammer som er vist å bidra til å styrke tarmens barriereegenskaper (1, 2, 9, 12). Flere kliniske studier på mennesker viser at inntak av probiotiske bakterier stimulerer sentrale, immunologiske signalsubstanser (cytokiner) og immunceller. Mange studier har vist at det utvikles spesifikke, beskyttende sekretoriske antistoffer (serum-IgA) mot ugunstige mikrober og næringsmiddelkomponenter i tarmen. Dokumentasjonen bygger i første rekke på studier av rotaviruspasienter, hvor

det er registrert bl.a. økt beskyttelse og raskere tilfriskning (2).

Mikrobiell flora i tykktarmen synes å være involvert i utvikling av tykktarmskreft. Spesifikke probiotiske bakterier er vist både i dyre- og menneskestudier å senke konsentrasjonen av mulige karsinogene substanser i avføringen, ved å hemme vekst av ugunstige, fekale bakterier og utskillelse av deres uheldige enzymer (1, 2).

Enkelte probiotika er vist å kunne stimulere tarmbevegelse og lindre symptomer ved forstoppelse blant annet hos eldre, spesielt hvis slike produkter tas sammen med ulike typer kostfiber. Disse sammen også veksten av gunstige mikrober i tarmen (1, 2, 11). Effekten av probiotiske stammer alene er så langt ikke overbevisende, så flere studier er nødvendig for å trekke klare konklusjoner.

Dokumentasjon av sikkerheten ved å spise probiotiske melkeprodukter er omfattende og svært betryggende, selv ved meget høyt inntak både hos friske og «svekkede» mennesker på ulike alderstrinn (1, 2). Det finnes ikke offisielle anbefalinger for inntak av probiotiske melkesyrebakterier. I terapeutisk sammenheng brukes gjerne at en dose på én til ti milliarder probiotiske bakterier daglig er tilstrekkelig for å gi den dokumenterte effekt. Denne mengden finnes i ett glass probiotisk drikk (2, 3, 7).

Metodesvakheter

Det finnes enkeltstudier som ikke støtter opp om det generelle bildet. Manglende innsikt i kompliserte virkningsmekanismer har gitt studier med varierende utsagnskraft. En del studier er preget av et noe tilfeldig utvalg av stammer og at disse ikke er klart definert, at studiene er små og av kort varighet, ikke har relevant kontrollgruppe, har irrelevante endepunkter eller andre klare metodiske svakheter i forhold til den undersøkte problemstilling.

Probiotiske stammer oppviser store forskjeller i biologisk aktivitet, slik at den benyttede stammen for eksempel helt kan mangle den aktivitet man har undersøkt. Det er i dag store forskjeller i omfanget av dokumentasjonen for de ulike probiotiske bakteriestammene som anvendes i matvarer på verdensmarkedet.

Det er behov for videre forskning for å studere virkningen av probiotiske melkeprodukter både på friske og syke mennesker i ulike aldersgrupper, samt å dokumentere underliggende virkningsmekanismer. Med unntak av forebygging og behandling av ulike diarétilstander, er så langt flere av helsepåstandene ikke tilstrekkelig underbygd av gjentatte, uavhengige og store placebokontrollerte kliniske studier som

signifikant bekrefter virkningen (1, 2). Disse og andre resultater etterprøves nå i en rekke internasjonale, kliniske studier.

Virkningsmekanismer

Når det gjelder mer underliggende virkningsmekanismer, er mye fremdeles ukjent. I tillegg til klinisk forskning er derfor virkningsmekanismene gjenstand for betydelig forskningsinnsats i dag. Noen av de mekanismene som ser ut til å være sentrale er:

- påvirkning av tarmslimhinnens permeabilitet
- immunregulering via interaksjon med gastrointestinalt assosiert lymfoid vev
- reduksjon av ugunstige tarmbakteriers enzymaktivitet
- omdanning av potensielle matallergener til «tolerogener»

Probiotiske bakterier ser ut til å ha mange ulike påvirkningsmuligheter i tarmen, og man tror i dag at en kombinasjon av flere effekter kan ha betydning for vår helse (1, 2).

Litteratur

1. Andersson H, Asp N-G, Bruce Å, Roos S, Wadström T, Wold AE. Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies. *Scand J Nutr* 2001; 45: 58–75.
2. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82: 279–89.
3. Saxelin M. Colonisation of the human gastrointestinal tract by probiotic bacteria. *Nutrition Today* 1996; 31: 5S–8S.
4. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: A multicenter European trial. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54–60.
5. Vanderhoof J, Whitney D, Antonson D, Hanner T, Lupo J, Young R. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564–8.
6. Bennet RG, Gorbach SL, Goldin BR, Chang T-W, Laughon BE, Greenough IWB et al. Treatment of relapsing Clostridium difficile diarrhea with Lactobacillus GG. *Nutrition Today* 1996; 31: 35S–38S.
7. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1–5.
8. Laake KO, Bjørneklett A, Bakka A, Midtvedt T, Norin KE, Eide T et al. Influence of fermented milk on clinical state, fecal bacterial counts and biochemical characteristics in patients with Ileal-Pouch-Anal-Anastomosis (IPAA). *Microb Ecol Health Dis* 1999; 11: 211–7.
9. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in the prevention of atopic diseases: A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001; 357: 1076–9.
10. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol* 1995; 27: 104–9.
11. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double blind, randomised study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299v in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143–7.
12. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.