

Mikrobiota przewodu pokarmowego osób starszych – wpływ na zdrowie i samopoczucie

The gut microbiota in the elderly – an impact on health and well-being

Marzena Jabczyk

Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Związane z wiekiem zmiany różnorodności i składu mikroflory jelitowej są przedmiotem licznych badań. Homeostaza mikrobioty przewodu pokarmowego zapewnia zachowanie nie tylko zdrowia i dobrego samopoczucia, ale także warunkuje utrzymanie funkcji immunologicznych jelit, poprzez właściwą kontrolę bariery jelitowej. Niekorzystne zmiany w mikrobiomie jelitowym mogą warunkować przewlekły stan zapalny, powodujący rozwój licznych chorób w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zakażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi takimi jak *Clostridium difficile* czy *Helicobacter pylori*, czy związanych ze starzeniem się m.in. choroby Parkinsona, a także problemów z utrzymaniem prawidłowej perystaltyki jelit. Poniższa praca uwzględnia związane z wiekiem zaburzenia w fizjologii przewodu pokarmowego, funkcji adaptacyjnych organizmu oraz zmiany jelitowej flory bakteryjnej osób starszych. Omówione zostały także czynniki modulujące mikrobiotę, takie jak stosowanie leków, preparatów probiotycznych, aktywność fizyczna czy odpowiednia dieta. Uwzględniono również interwencje ukierunkowane na przeciwdziałanie zubożeniu mikroflory jelitowej u osób w wieku podeszłym. *Geriatrics 2020; 14: 47-54.*

Słowa kluczowe: mikroflora jelitowa, mikrobiom, osoby starsze, starzenie się

Abstract

Age-related changes in the diversity and composition of the intestinal microflora are the subject of numerous studies. Microbiota homeostasis ensures that not only health and well-being is maintained, but also conditions the maintenance of intestinal immune function through proper control of the intestinal barrier. Adverse changes in the intestinal microbiome may condition chronic inflammation, causing the development of numerous diseases including rheumatoid arthritis, infection with pathogenic microorganisms such as *Clostridium difficile* or *Helicobacter pylori*, and related to aging, among others Parkinson's disease, as well as problems with maintaining normal intestinal motility. The following work takes into account age-related disorders in gastrointestinal physiology, adaptive functions of the body and changes in the intestinal bacterial flora of the elderly. Factors modulating microbiota, such as the use of medications, probiotic preparations, physical activity and a proper diet were also discussed. Interventions aimed at preventing the depletion of intestinal microflora in the elderly were also included. *Geriatrics 2020; 14: 47-54.*

Keywords: gut microbiome, microbiome, elderly, ageing

Wprowadzenie

Obserwowane ostatnimi latami wydłużanie przewidywanej długości życia prowadzi do wzrostu starzenia się społeczeństwa. Według aktualnych raportów Głównego Urzędu Statystycznego opublikowanych w 2019 roku średnia długość życia populacji Polski wynosi odpowiednio 73,8 lat dla mężczyzn i 81,7 lat dla kobiet [1]. Szacuje się, że w Europie odsetek osób

w wieku 65 lat i starszych osiągnie 30% społeczeństwa do 2060 r. [2]. Starzenie się wiąże się z obniżeniem funkcji fizjologicznych organizmu i zdolności adaptacyjnych, które powstają w wyniku kumulujących się przez cały okres życia uszkodzeń na poziomie komórkowym [3]. Czynniki, które w sposób istotny wpływają na te zmiany to genetyka organizmu, styl życia, status socjodemograficzny oraz choroby współistniejące

[4]. Zmieniona fizjologia przewodu pokarmowego osób starszych może oddziaływać na ilość i jakość składników pokarmowych, które są trawione i wchłaniane przez organizm, a także modulować mikroflorę jelitową osób w wieku podeszłym [5]. Mikrobiota jest jednym z kluczowych elementów utrzymania zdrowia, dlatego w profilaktyce chorób występujących powszechnie wśród osób starszych istotnym jest powiązanie zmian w składzie mikrobiomu z zachorowalnością, stanem odżywienia, przewlekłym stanem zapalnym oraz zdolnością do samodzielnego życia. Interwencje żywieniowe, mające na celu modulowanie składu mikroflory jelitowej, mogą przyczynić się do poprawy stanu zdrowia i samopoczucia starzejącej się populacji [5].

Mikroflora jelitowa osób starszych

Przewód pokarmowy zasiedlają różnorodne środowiska biotyczne. Poza bakteriami, na których koncentruje się większość badań związanych z wpływem mikrobiomu na stan zdrowia, to także takie mikroorganizmy jak archeony i grzyby mogą odgrywać istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej. Ponadto, w różnych odcinkach przewodu pokarmowego znajdują się odrębne populacje mikroorganizmów [5]. U osób starszych stwierdza się istotne zaburzenia w składzie mikrobioty. Charakterystycznym zjawiskiem jest zmniejszenie liczebności bakterii *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz *Firmicutes*, przy jednoczesnym wzroście udziału fakultatywnych beztlenowców z rodzaju *Enterococci* oraz *Enterobacteria* [6]. Zmiany te określa się mianem obniżonej stabilności mikrobiomu [7]. Udział zaburzeń w zakresie mikrobiomu jelitowego w etiopatogenezie chorób zapalnych jelit osób starszych jest obecnie tematem licznych badań [7,8].

Trawienie oraz wchłanianie składników odżywczych dostarczanych z pożywieniem zapewnia m.in. odpowiednia motoryka przewodu pokarmowego oraz sekrecja enzymów trawiennych, które są regulowane przez układ nerwowy i gospodarkę hormonalną [5]. U osób starszych często obserwuje się zaburzenia trawienia oraz niedostateczne odżywienie komórek i tkanek w mikro i makroelementy. Przyczyny powstawania nieprawidłowego stanu odżywienia (niedożywienie i jego ryzyko) oraz zubożenia flory bakteryjnej jelit osób w wieku podeszłym mogą powstawać już na etapie trawienia wstępnego, które ma miejsce w jamie ustnej [9]. Upośledzona funkcja żucia, mniejsza siła zgryzowa

i grubość mięśni żwaczy, zredukowana liczebność zębów bądź źle dopasowane protezy zębowe u osób starszych w porównaniu do populacji osób dorosłych, a także zmniejszona sekrecja śliny mogą stanowić powody, dla których osoby te ograniczają spożycie pokarmów lub unikają jedzenia, które sprawia im trudności w gryzieniu. Konsekwencją powyższego jest sięganie po produkty wysoce przetworzone, tym samym uboższe w składniki odżywcze [9,10]. Autorzy metaanaliz niemal 50 kontrolowanych badań wykazali, że wraz ze zdrowym starzeniem się zmniejsza się szybkość przepływu śliny, wynikająca ze zmian zwyrodnieniowych gruczołów ślinowych [11]. Ponadto z kserostomią związane jest także zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego, upośledzone wchłanianie składników odżywczych, w szczególności żelaza oraz witaminy B₁₂ [12]. Prowadzi to nie tylko do pogorszenia stanu odżywienia, ale oddziałuje także na skład i aktywność mikroflory jelitowej [5].

Środowisko kwasu żołądkowego ze względu na niski odczyn pH oraz obecność enzymów proteolitycznych cechuje ograniczona różnorodność mikroorganizmów w porównaniu do pozostałych odcinków przewodu pokarmowego. Identyfikuje się bakterie i drobnoustroje względnie beztlenowe gram dodatnie odporne na kwas solny z rodziny *Lactobacillus* i *Streptococcus*, a także nieliczne bakterie z rodziny *Proteobacteria*, *Propionibacterium* *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* oraz *Bacteroidetes* [13].

Niedociśnienie poposiłkowe

Na tempo opróżniania żołądka ma wpływ ciśnienie tętnicze krwi u osób w wieku podeszłym. Narażenie na zmiany ciśnienia stanowi kliniczny problem dla wielu osób starszych, stanowiąc nie tylko zagrożenie dla ich samopoczucia i zdrowia, a także ich życia [14]. W populacji osób starszych obserwuje się zjawisko poposiłkowego spadku ciśnienia krwi. Zależy ono od wielu czynników, m.in. regulacji trzewnego przepływu krwi, wzdęcia żołądka po przyjęciu pokarmu, uwalniania hormonów żołądkowo-jelitowych związanych z szybkością opróżniania żołądka oraz odpowiedzi jelita cienkiego na przyjmowane składniki odżywcze. Najczęstszymi objawami niedociśnienia poposiłkowego są omdlenia, upadki, zawroty głowy, dusznica bolesna, nudności, uczucie pustki w głowie oraz zaburzenia widzenia. Wykazano też, że zdrowe osoby starsze, u których występuje niedociśnienie poposiłkowe mają szybsze opróżnianie żołądka w porówna-

niu do grupy osób bez niedociśnienia [15]. Co więcej, u seniorów z nadciśnieniem obserwuje się znacznie większe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu do osób z normotensją, a populacja osób starszych chorujących na cukrzycę typu 2 bądź chorobę Parkinsona jest szczególnie narażona na występowanie zjawiska niedociśnienia poposiłkowego [16].

Związek mikroflory jelitowej z układem immunologicznym

Przewód pokarmowy składa się z kilku zintegrowanych elementów odpowiedzialnych za modulowanie układu immunologicznego. Są nimi: tkanka limfatyczna powiązana z jelitami (GALT), warstwa śluzówkowa jelita, odczyn pH, sekrecja enzymów oraz mikrobiota komensalna. Przewód żołądkowo-jelitowy stanowi największy narząd immunologiczny pod względem liczby limfocytów. Odpowiedź immunologiczna wytwarzana w GALT przeciwko patogenom zmniejsza się wraz z wiekiem. Starzenie się sprzyja nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny: IL-1, IL-6 czy TNF-alfa, które mogą przyczyniać się do zwiększonej zachorowalności w populacji osób starszych. Białka te występują w dystalnej części jelita krętego osób starszych [17]. Ponadto w parze ze zwiększeniem poziomu cytokin prozapalnych obserwuje się także zmniejszoną odpowiedź humoralną (obniżenie poziomu wydzielniczej IgA) oraz zmniejszenie potencjału komórek fagocytujących u osób starszych. Ma to bezpośredni wpływ na rozwój chorób współistniejących oraz może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka nawracających zakażeń występujących u pacjentów w wieku podeszłym [18]. Osłabione mechanizmy odpornościowe oddziałują również na zmianę składu i funkcjonowania mikroflory jelitowej [5].

Mikrobiota a stres oksydacyjny

Mikrobiota jelitowa pełni kluczową rolę w komunikacji między jelitem a mózgiem i może wpływać na mózg gospodarza poprzez wytwarzanie neuroprzekazników i neutrofin czy modulowanie procesów zapalnych. Wiek starczy jest również związany ze zmianami procesów biologicznych. Jednym z nich jest wpływ na stres oksydacyjny, który oznacza brak równowagi w organizmie poprzez powstawanie reaktywnych form tlenu ROS (ang. reactive oxygen species) [19]. Większość z nich wytwarzana jest przez mitochondria za pośrednictwem łańcucha transportu elektronów.

Nagromadzeniu ROS w organizmie zapobiegają przeciwutleniające, takie jak witamina C, E a także glutation. Zubożenie biodostępności przeciwutleniaczy prowadzi do stresu metabolicznego, uszkodzenia mitochondrialnego DNA, a w konsekwencji doprowadza do wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych. Reaktywne formy tlenu mogą także w komórkach mózgu stymulować komórki odpornościowe do wytwarzania markerów stanu zapalnego, takich jak IL-1, IL-6 czy czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa, w szczególności u osób starszych [20]. Bakterie jelitowe powiązane bowiem ze zmianami w mitochondriach i zwiększaniem się liczby ROS w organizmie osób starszych. Wykazano również, że dominujący typ bakterii jelitowych z rodziny *Lactobacillus* inicjuje komórkową produkcję wolnych rodników, a niektóre szczepy mogą także wytwarzać enzymy przeciwutleniające [19].

Przepuszczalność jelit związana ze starzeniem się

Przepuszczalność jelit nasilająca się z wiekiem prowadzi do uwalniania mikroorganizmów chorobotwórczych do krwioobiegu, czego konsekwencją jest aktywacja układu odpornościowego i uwalniania cytokin prozapalnych. Długotrwałe narażenie mózgu na markery stanu zapalnego prowadzi do pogorszenia funkcji poznawczych u osób starszych [19]. Dysbioza mikroflory jelitowej, której następstwem jest zwiększenie przepuszczalności jelit prowadzi także do uwolnienia do krwi krążącej produktów endotoksycznych, takich jak lipopolisacharydy LPS (ang. lipopolysaccharide). Krążący LPS w organizmie indukuje proces zapalny mięśni szkieletowych i insulinooporność [21]. Zjawisko to prowadzi do zmniejszenia siły i jakości mięśni, dodatkowo zwiększa oporność na insulinę, a ostatecznie może prowadzić do sarkopenii i osłabienia fizycznego [21]. Zmiany składu mikroflory jelitowej postępujące wraz z każdą dekadą życia mogą również wynikać z narażenia organizmu na czynniki środowiskowe, w tym ubogo odżywczą dietę, częste przebywanie infekcji czy stosowanie antybiotyków [19].

Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego u osób starszych

Zwyrodnienie mechanizmów neuronalnych w jelitowym układzie nerwowym stanowi jedną z zasadniczych przyczyn zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, w szczególności zaporę i nietrzymania stolca w starzejącej się populacji. Wydłużony czas

pasażu jelitowego wpływa na skład i aktywność mikrobioty jelitowej [22]. Szacuje się, że zaparcia dotyczą nawet 50% osób w wieku podeszłym, a w placówkach opieki nad osobami starszymi liczba ta wzrasta do 70%. Problem ten w sposób szczególnie wpływa na pogorszenie jakości życia osób starszych i stanowi narażenie na potencjalne powikłania [23]. Zwiększenie fermentacji błonnika pokarmowego w okrężnicy uznaje się za korzystną strategię żywieniową u osób starszych [12]. Takie działanie wzmacnia barierę jelitową w walce przeciwko drobnoustrojom, zwiększa perystaltykę jelit, a także pomaga zmniejszyć stan zapalny (w szczególności dzięki zwiększeniu produkcji maślanu sodu), przyczyniając się do poprawy samopoczucia tych osób [12].

Związek mikroflory jelitowej z chorobą Parkinsona

Choroba Parkinsona jest długotrwałym zaburzeniem zwyrodnieniowym ośrodkowego układu nerwowego, które wpływa między innymi na układ ruchowy osób starszych. Akumulacja alfa-synukleiny w neuronach mózgu jest jedną z głównych cech patologicznych choroby Parkinsona. Uznano, że alfa-synukleina może docierać do mózgu na drodze jelitowej [24]. Zaobserwowano także znaczące zmiany w mikrobiomie pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do osób zdrowych. Odnotowano spadek rodzajów bakterii z rodzin *Prevotellaceae*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Blautia* i *Faecalibacterium* oraz wzrost w rodzinie *Ralstonia*. Stwierdzono również znacznie częstsze występowanie *H. pylori* wśród tych pacjentów, co w konsekwencji powoduje opóźnienie wchłaniania lewodopy [25; 26].

Związek mikroflory jelitowej z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to długotrwała choroba zapalna znacznie częściej występująca u osób w wieku podeszłym, która powoduje zapalenie stawów i związane z nimi powikłania. Rozwój RZS związany jest z zaburzeniem odpowiedzi immunologicznej. Badania kliniczne sugerują związek między występowaniem RZS a chorobami przyzębia wywołanymi drobnoustrojami zasiedlającymi jamę ustną [26]. Częstość występowania bakterii nitkowatych w nazębiu może regulować ekspresję prozapalnej interleukiny IL-17, zwiększając ryzyko chorób zapalnych, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Odnotowano

także zmiany składu flory bakteryjnej jelit osób starszych chorujących na RZS w porównaniu z grupą osób zdrowych. Zmiany te obejmują zmniejszenie liczebności gatunków *Bifidobacterium*, *Clostridium coccoides*, *Eubacterium rectale* i *Bacteroides fragilis*, a także nadmierną reprezentację gatunków *Prevotella*, w szczególności *Prevotella copri* [26].

Czynniki modulujące mikrobiotę osób starszych

Prawidłowa struktura oraz korzystny skład mikroflory jelitowej w znacznym stopniu zależne są od jakości diety, środków konserwujących obecnych w żywności, emulgatorów, antybiotyków, a także stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) czy też środków przeczyszczających. Czynniki te, oddziałując długofalowo mogą predysponować do wystąpienia niekorzystnych zmian w zakresie mikrobiomu przewodu pokarmowego, które są nazywane dysbiozą jelitową [7]. Przewlekłe stosowanie leków antycholinergicznymi, psychotropowych, przeciwhistaminowych i moczopędnych niekorzystnie oddziałuje na percepcję odczuwania smaku oraz zmniejsza wydzielanie śliny [11]. Stosowanie aspiryny i innych leków NLPZ przez osoby starsze w profilaktyce i leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych, zapalenia stawów czy też innych dolegliwości mięśniowo-szkieletowych oraz zakażenie *Helicobacter pylori* są uznawane za niezależne czynniki ryzyka wrzodów żołądka i dwunastnicy [27]. *H. pylori* stanowi także czynnik I klasy w rozwoju raka żołądka [28]. Występują także liczne korelacje między ekspresją czynników wirulencji *H. pylori* a rozwojem chorób układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [29]. *H. pylori* może prowadzić także do zmniejszenia krążącej greliny poprzez zasiedlenie i uszkodzenie błony śluzowej żołądka zmniejszając ekosystem komórek wytwarzających grelinę, co w konsekwencji może przyczyniać się do zmniejszenia apetytu [30]. Ponadto, stosowanie inhibitorów pompy protonowej u osób starszych może prowadzić do zmniejszenia wydzielania kwasu solnego, a kolejno predysponować do przerostu bakterii w jelicie cienkim [17]. Stwierdzono, że przyczynami wystąpienia przerostu mikrobiomu jelita cienkiego mogą być niska masa ciała oraz zmniejszone spożycie mikroelementów, w tym błonnika, kwasu foliowego oraz witamin z grupy B, w szczególności B₂ i B₆. Osoby starsze, u których zdiagnozowano przerost bakteryjny jelita cienkiego istotnie częściej zgłaszały luźne stolce

i uporczywe biegunki w porównaniu do osób, u których nie występowały objawy choroby [17].

Związek mikroflory przewodu pokarmowego ze zdrowiem ma szerokie znaczenie badawcze, w szczególności zmiany składu mikrobioty związane z wiekiem. Próbkę kału stanowią najbardziej dostępny sposób oceny składu drobnoustrojów jelitowych. Badanie kohortowe opublikowane w 2017 r. w Stanach Zjednoczonych, dostarczyło informacji na temat składu mikrobioty starszych mężczyzn (powyżej 65 r.ż.) przy użyciu zestawu OMNIgene-GUT (OMNR-200, DNA Genotek, Ottawa, Canada). Ostatecznie badacze zebrali ponad 950 próbek kału, które kwalifikowały się do badania przy użyciu specyficznego protokołu. Wyekstrahowane DNA z materiału poddanego analizie dostarczyło ciekawych wyników. Opisano 1040 bakteryjnych operacyjnych taksonomicznie jednostek, które następnie zostały zmapowane na 275 odrębnych taksonów. W głównej mierze skupiono się na 30 rodzajach drobnoustrojów, które zdominowały mikrobiom badanych mężczyzn. Najbardziej rozpowszechnionym szczepem bakteryjnym był *Bacteroides* (31,2%, zakres: 0,02% – 97,68%), następie *Faecalibacterium* (8,5%, 0,00% – 48,55%), *Alistipes* (0,00% – 32,74%), *Akkermansia* (4,54%, 0,00% – 66,23%) i *Prevotella* (3,54%, 0,00% – 82,13%) [31]. Inne kohortowe badanie oceniające wpływ interakcji zachodzących pomiędzy starzeniem się organizmu a zmianami w mikrobiomie jelitowym, które zostało przeprowadzone wśród 2241 osób w wieku od 21 do 80 lat dostarczyło jednoznacznych dowodów, iż wraz z wiekiem zmniejsza się liczebność flory bakteryjnej jelit, natomiast wzrasta bogactwo różnorodności mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy [32]. Analiza mikrobioty stulatków w porównaniu do populacji osób w wieku 70 lat również wykazała istotne statystycznie różnice w składzie i jakości mikrobiomu. Z wiekiem mikroflora stulatków była bogatsza w fakultatywne beztlenowce, zaobserwowano również zmniejszenie liczebności bakterii z rodziny *Firmicutes* oraz *Faecalibacterium prausnitzii*. Udowodniono też zwiększony stan zapalny u stulatków, który może być wynikiem obniżonej liczby gatunków mikroorganizmów odpowiedzialnych za produkcję cytokin przeciwzapalnych, występujących w znacznie większych ilościach wśród młodszej populacji [32].

Aktywność fizyczna

Mikroflora jelitowa jest powiązana z poziomem kondycji i czynnikami ryzyka kardiometabolicznego, dlatego też poddano analizie skutki zmian w składzie mikrobioty osób starszych wywołanych wysiłkiem fizycznym [34]. W badaniu krzyżowym przeprowadzonym w Japonii oceniono wpływ ćwiczeń wytrzymałościowych na mikrobiotę osób w podeszłym wieku oraz czy zmiany te są związane z fenotypami kardiometabolicznymi gospodarza. Analiza metagenetyczna składu mikroorganizmów wykazała, iż względna liczebność *C. difficile* znacznie się zmniejszyła, jednak ilość bakterii z rodziny *Oscillospira* znacząco wzrosła podczas wysiłku w porównaniu z grupą kontrolną. Wyciągnięto też wnioski, iż zmiany w różnorodności flory bakteryjnej były skorelowane ze zmianami czynników ryzyka kardiometabolicznego następujące po wysiłku fizycznym odbytym przez seniorów, były ujemnie skorelowane ze zmianami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Odkrycie to wymaga dalszych badań, jednakże na podstawie tej analizy wysunięto wnioski, iż ćwiczenia wytrzymałościowe mają niewielki wpływ na mikroflorę jelitową osób starszych oraz istnieje zależność pomiędzy każdą zmianą fenotypu mikrobioty a ryzykiem kardiometabolicznym [34].

Metformina

Interakcje zachodzące między mikrobiotą jelitową a lekami są przedmiotem badań klinicznych [32]. Cukrzyca typu II, w wyniku której pacjenci zażywają metforminę jest przykładem interakcji mikrobiomu z metabolizmem farmaceutyki [35]. Wykazano bowiem zdolność do wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) przez mikroflorę jelitową, a także regulację pH nabłonka jelit i tkanek obwodowych [32]. Mechanizm normalizacji poziomu insuliny dzięki metforminie jest stale poddawany badaniom, jednak wstępne doniesienia wykazały, iż wrażliwość na insulinę po zastosowaniu metforminy następuje poprzez modulację mikrobiomu do wytwarzania zwiększone liczby taksonów wytwarzających SCFA [35]. Inne badania udowodniły zmniejszony poziom SCFA, które są głównymi metabolitami bakteryjnymi w jelicie grubym, u osób w wieku podeszłym w porównaniu do mikrobioty kałowej osób młodych [12].

Probiotyki i prebiotyki

Modulowanie mikroflory przewodu pokarmowego osób starszych poprzez wprowadzanie do ich diety żywności funkcjonalnej, w szczególności probiotyków i prebiotyków może korzystnie wpływać na zmianę mikrobioty. Jednakże, przegląd 15 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 5900 pacjentów (średnia wieku 75 lat) nie wykazał istotnego wpływu stosowania środków probiotycznych na występowanie i czas trwania infekcji czy śmiertelności w porównaniu z grupą kontrolną [36]. Inne najnowsze badania nad skutecznością stosowania probiotyków u osób w wieku podeszłym także nie dostarczyły jednoznacznych dowodów potwierdzających zasadność ich stosowania w celu poprawy stanu zdrowia i samopoczucia poprzez kształtowanie mikrobiomu [5]. Niemniej jednak, szereg starszych badań wykazał zmiany w składzie mikroflory kałowej po zastosowaniu szczepów probiotycznych. Najczęściej obserwuje się wzrost liczebności mikroorganizmów z rodziny *Bifidobacterium* pałeczek kwasu mlekowego u osób starszych [37]. Z kolei, poddane badaniom prebiotyki, takie jak galaktooligosacharydy (GOS), fruktooligosacharydy (FOS) czy inulina oceniane pod względem wpływu na perystaltykę jelit u osób starszych zmagających się z postacią zaparciową zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, wykazały istotny wzrost częstotliwości defekacji [38]. Badacze Costabile A i wsp. [39] dokonali analizy wpływu stosowania zarówno szczepów probiotycznych (głównie *Lactobacillus rhamnosus* GG) w połączeniu z prebiotykiem (rozpuszczalnym włóknem kukurydzianym) i odnotowali znaczące zmiany w składzie i aktywności mikroflory jelitowej badanych osób starszych. Co więcej, zaobserwowali także zwiększoną aktywność komórek NK i obniżone stężenie lipidów we krwi u badanych w porównaniu z grupą osób starszych, która stosowała tylko i wyłącznie włókno kukurydziane. Obecnie znaczenie tego zjawiska i jego wpływu na wyniki zdrowotne i samopoczucie seniorów jest przedmiotem licznych badań. Należy zwrócić także uwagę na to, iż stosowanie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków jest uważane za bezpieczne wśród osób młodych i dorosłych, lecz u osób w wieku podeszłym należy zachować szczególną ostrożność w suplementacji tego typu preparatami ze względu na osłabione mechanizmy adaptacyjne występujące u osób starszych [5]. Jednakże, wzbogacanie diety osób starszych w określone szczepu bakterii jelitowych może wpłynąć na poprawę funkcji poznawczych poprzez

zmniejszenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w organizmie [19]. Należy zwrócić również uwagę to, iż efekty stosowania preparatów zawierających szczepy probiotyczne w połączeniu ze związkami probiotycznymi różnią się w zależności od czasu trwania okresu interwencji, ilości bakterii probiotycznych oraz składu mikroflory wyjściowej gospodarza [37].

Przeszczep mikroflory kałowej

Inne strategie manipulowania mikroflorą jelitową obejmują przeszczep mikrobioty kałowej (FMT). Metoda ta wykazuje wysoki wskaźnik skuteczności, w szczególności w leczeniu infekcji *Clostridium difficile*, która występuje dość często u osób w wieku podeszłym, również z powodu przyjmowania antybiotyków [40]. Szereg badań dotyczących osób starszych zarażonych *C. difficile* i skuteczności zainterweniowania w ich mikrobiotę poprzez przeszczep mikroflory kałowej potwierdziło jej skuteczność, jednak zaleca się stosowanie tej metody tylko u osób starszych we wczesnym etapie zakażenia, aby zminimalizować ryzyko powikłań. Seniorzy, w szczególności osoby słabe mogą być bowiem narażone na przeszczepienie współistniejących patogenów lub genów oporności na antybiotyki [5].

Podsumowanie

Wyniki wielu badań wykazały zależność pomiędzy bakteriami jelitowymi a występowaniem i leczeniem chorób takich jak RZS, chorób kardiometabolicznych, zakażenia *Clostridium difficile*, osłabienia funkcji immunologicznych, czy też tych związanych ze starzeniem się, w szczególności choroby Parkinsona. Obecnie podejmowane są liczne próby zapobiegania występowaniu chorób typowych dla starszego wieku i zwiększaniu wchłaniania leków poprzez modulowanie mikroflory jelitowej za pomocą interwencji żywieniowych, czy też w połączeniu z probiotykoterapią. Jak dotąd, udowodniono wysoką skuteczność przeszczepiania mikroflory kałowej w leczeniu zakażeń np. *C. difficile*. Mikrobiota jelitowa może wywierać wpływ na odległe narządy, modulując stan zapalny w organizmie, wrażliwość na insulinę, biodostępność składników odżywczych czy uwalnianie toksyn. Co do słuszności tezy, iż bakterie zasiedlające przewód pokarmowy człowieka biorą udział w wielu aspektach fizjologicznych i warunkujących zdrowie czy też chorobę, środowisko naukowe nie ma wątpliwości. Koniecznym jest jednak prowadzenie szczegółowych badań nad możliwymi powiązaniem między mikroflorą a stanem zdrowia.

Ma to szczególnie znaczenie w leczeniu zaburzeń związanych ze starzeniem się, gdyż może przyczynić się do poprawy samopoczucia osób starszych i wpłynąć korzystnie na ich sprawność i samodzielność.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marzena Jabczyk

Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Piekarska 18 ; 41-902 Bytom

☎ (32) 397-65-30

✉ marzena.jabczyk@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Life expectancy tables of Poland 2018. Warszawa : Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych; 2019.
2. Eurostat. European Commission Demography report . 2010. 2011.
3. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016;103:e29-e46.
4. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017;12:e0178383.
5. An R, Wilms E, Masclee AAM, et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*. 2018;67:2213-22.
6. Ardesia M, Villanaci V, Fries W. The aged gut in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2015;235-47, 61.
7. Radwan P, Radwan K. Niestowiste choroby zapalne jelit w wieku podeszłym. *Gerontol Klin*. 2016;8(1):1-9.
8. Radwan P, Skrzydło-Radomańska B. Rola mikroflory jeli- towej w zdrowiu i chorobie. *Gastroenterol Prakt*. 2013;1-9.
9. Morley JE. The aging gut: physiology. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:757-67.
10. Watanabe Y, Hirano H, Arai H, et al. Relationship between frailty and oral function in community-dwelling elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017 i 65:66-76.
11. Affoo RH, Foley N, Garrick R, et al. Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2142-51.
12. Salazar N, Valdes-Varela L, Gonzalez S, et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly 2017. *Gut Microbes*. 2017;8(2):82-97.
13. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of stomach. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(5):736-61.
14. Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:394-409.
15. Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension is associated with more rapid gastric emptying in healthy older individuals. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:521-3.
16. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:23-32.
17. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, et al. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:12-8.
18. Majó M, Clements SJ, Ivory K, et al. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 2014;136-137:116-28.
19. Komanduri M, Gondalia S, Scholey A, Stough C. The microbiome and cognitive aging: a review of mechanisms *Psychopharmacology*. 2019;236:1559-71.
20. Gonzalez-Fraguela ME, Blanco L, Fernandez CI, et al. Glutathione depletion: Starting point of brain metabolic stress, neuroinflammation and cognitive impairment in rats. *Brain Res Bull*. 2017; 137:120-31.
21. Zhang L, Liao J, Chen Q, et al. Characterization of the gut microbiota in frail elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2019. Oct 26. doi: 10.1007/s40520-019-01385-2. [Epub ahead of print].
22. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017;12:e0178383.
23. Yu SW, Rao SS. Anorectal physiology and pathophysiology in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014;30:95-106.
24. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, et al. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: im- plications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;27:1-8.
25. Ostojic SM. Inadequate production of H2 by gut microbiota and Parkinson disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;S1043-2760(18).
26. Rajoka MSRR, Zhao H, Li N, et al. Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Oct;102(19):8275-89.
27. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4467-82.
28. Venerito M, Selgrad M, Malferteiner P. *Helicobacter pylori*: gastric can- cer and extragastric malignancies – clinical aspects. *Helicobacter*. 2013;18 Suppl 1:39-43.
29. Krzyżek P. *Helicobacter pylori* a choroby układu nerwowego – indukja chornicznego stanu zapalnego i hiperamonemii. *Forum Zakażeń*. 2017;8(3):227-33.
30. Pilotto A, Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6364-73.
31. Abrahamson M, Hooker E, Ajami NJ, et al. Successful collection of stool samples for microbiome analysis from a large community-based population of elderly men. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;158-62.

32. O'Toole P, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jan;75(1):119-28. doi: 10.1007/s00018-017-2673-z. Epub 2017 Oct 6.
33. Jennings A, Tang J, Gillings R, et al. Changing from a Western to a Mediterranean-style diet does not affect iron or selenium status: results of the New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe (NU-AGE) 1-year randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2020;111(1):98-109.
34. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiol Rep.* 2018;6(23):e13935.
35. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care.* 2017;40(1):54-62.
36. Wachholz PA, Vds N, Polachini do Valle A, et al.: Effectiveness of probiotics on the occurrence of infections in older people: systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;1-9.
37. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes.* 2017;8:82-97.
38. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev.* 2010;9:107-16.
39. Costabile A, Bergillos-Meca T, Rasinkangas P, et al. Effects of soluble corn fiber alone or in synbiotic combination with *Lactobacillus rhamnosus* GG and the pilus-deficient derivative GG-PB12 on fecal microbiota, metabolism, and markers of immune function: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy elderly (saimes study). *Front Immunol.* 2017;8:1443.
40. Vemuri RC, Gundamaraju R, Shinde T, et al. Therapeutic interventions for gut dysbiosis and related disorders in the elderly: antibiotics, probiotics or faecal microbiota transplantation? *Benef Microbes.* 2017;8:179-92.
41. Morley JE. The aging gut: physiology. *Clin Geriatr Med.* 2007;23:757-67.
42. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of stomach. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37(5):736-61.