



IDŐSKOR, BÉLFLÓRA, PROBIOTIKUMOK

Papp-Bata Ágnes¹, Mile Marianna²,
Csiki Zoltán dr.³

¹Debreceni Egyetem,
Gazdaságtudományi Kar, Marketing
és Kereskedelem Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem,
Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszerészeti Tudományok
Doktori Iskola, Debrecen

³Debreceni Egyetem, ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
Geriátriai Tanszék, Debrecen



A cikk online változata
megtekinthető a
www.olo.hu weboldalon.

A bélflóra az emésztőrendszerben élő mikroorganizmusok összessége, amely az emberi mikrobiom legnagyobb részét alkotja. Az elmúlt évtizedek kutatásai által egyre részletesebb ismereteink gyűltek össze erről az összetett, dinamikus változó mikrobaközösségről, amelyet több szerző is testünk egy külön szervének tekint. Napjaink megkülönböztetett figyelmét a bélflóra iránt annak sokrétű metabolikus és immunológiai funkciója, illetve a szervezet egészségének megőrzésében, vagy éppen bizonyos betegségek patomechanizmusában játszott, máig sem teljes részletességgel ismert, kritikus szerepe is messzeemenően indokolttá teszi.

A TÁPCSATORNÁT KOLONIZÁLÓ MIKROBIOM JELENTŐSÉGE

Habár a korábbi tanulmányok úgy becsülték, hogy mikrobák alkotják az emberi testet alkotó sejtek 90-95%-át, újabb vizsgálatok rámutattak arra, hogy helyesebb csak 50% körüli arányról beszélni, amely azonban mit sem

Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásai egyre több információval szolgálnak a bélflórát alkotó mikroorganizmusok megfelelő összetételének és stabilitásának egészségügyi jelentőségéről idősebb korban is. Napjainkra már számos kórallapot, pl. elhízás, diabetes mellitus, egyes daganatos és allergiás betegségek, különféle bélbetegségek, pszichiátriai kórképek kialakulásának hátterében írták le a megváltozott gasztrointesztinális mikrobiom kóroki jelentőségét, amely a kóroktaeni szemléletváltás szükségessége mellett rámutat a bélflóra helyreállításának kiemelt jelentőségére is. A jelen cikk áttekintést nyújt a bélflóra öregedéssel összefüggő változásairól, annak következményeiről, illetve a probiotikumok alkalmazásának egészségügyi és piaci aspektusairól az idősebb korosztály körében.

von le a mikrobiom élettani jelentőségéből. A mikrobák szervezetünk napi energiaszükségletének közel 10%-át biztosítják arginin, glutamin és rövid láncú zsírsavak termelésével, amely metabolitok a bélhámsejtek fő energiaforrásaként szolgálnak. Lebontják a táplálékból származó emészthetetlen poliszacharidokat, szerepük van a szerves anyagok felszívódásában (pl. kalcium, magnézium, vas), továbbá számos vitamint (tiamin, folsav, piridoxin, K-vitamin) is szintetizálnak a szervezetünk számára. Mindezek mellett a bélflóra védelmi vonal szerepet is betölt kórokozók széles spektrumával szemben, számos módon gátolva azok kolonizációját a bélben. Vagy közvetlenül, vagy speciális proteinek termelése által megakadályozzák a patogén mikrobák megtelepedését, védik a bélnyálkahártya sejteinek integritását, továbbá kritikus szerepet játszanak a szervezet immunrendszerének megfelelő fejlődésében és működésében. Újabb kutatások rávilágítottak arra, hogy különféle mikrobiális metabolitok, pl. a rövid szénláncú zsírsavak nemcsak az immunrendszer funkcióit, hanem a szervezet idegrend-

szeri folyamatait is képesek befolyásolni. A bélmikrobiom ezáltal szabályozó szerepet játszik a szorongás, a hangulat, a kogníció és a fájdalom tekintetében is, amely az ún. bél-agy tengelyen keresztül valósul meg (1).

A BÉLFLÓRA ÖSSZETÉTELÉNEK VÁLTOZÁSA AZ ÉLET FOLYAMÁN

A bélflóra összetétele egyénileg jelentős különbségeket mutat, és alapjaiban függ az életkortól, a táplálkozástól és a környezettől. A természetes szülés során az újszülött a szülőcsatornán áthaladva először az anyai flórával, *Streptococcusokkal*, *Staphylococcusokkal* és *Enterobacteriumokkal* találkozik, amely igen heterogén összetételű bélflórát eredményez az újszülöttben a szülést követő első napokban. Az oxigén felhasználásával e baktériumok később viszont anaerob környezetet hoznak létre, amely már a *Lactobacillusok* és a *Bifidobacteriumok* számára jelent optimális közeget, így azok válnak a tápcsatornában dominánssá, és egy-két héten belül stabilizálják a bélflóra összetételét. Az enterális flóra kialakulásában és fenntartásában fontos szerepet játszik még a szoptatás által bejutó, illetve a bélben levő, B-limfociták által termelt IgA is. A kolonizáló bifidogén baktériumok hozzájárulnak a bél- és az immunrendszer megfelelő fejlődéséhez: a bélhám éréséhez, a sejtek differenciálódásához, az angiogenezishez, a Peyer-plakkok kialakulásához és mind a természetes, mind az adaptív immunfolyamatok szabályozásához (2). A bélflóra megfelelő stabilizálódása, optimális egyensúlyának kialakulása több hetet is késhet a koraszülött, antibiotikummal kezelt, illetve mesterségesen táplált vagy császármetszéssel született csecsemők esetében, amely összefüggésben állhat az immunhomeosztázis későbbi zavaraiival és az allergiás kórképek kialakulásával is (3). A fiatal felnőttek bélflórájában a *Bacteroides*, a *Bifidobacteria*, az *Eubacteria* és a *Peptostreptococcus* génuszok dominálnak, míg a kisebb számban jelen lévő organizmusok (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* és *Bacillus* génusz) alkotják a szubdomináns flórát. Az egészséges felnőttek mikrobiotája relatíve stabilnak mondható a gyermekekéhez képest, azonban összetételében jelentős interindividális különbségek vannak az eltérő genetikai tényezők, illetve a környezeti és az étrendbeli faktorok miatt. Időskorban, 65 éves életkor fölött, jelentős

változáson megy át a bélflóra összetétele, a domináns anaerob *Bacteroidetes* törzsek (*Prevotella*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* génuszok) és a *Firmicutes* törzsek tagjainak aránya megváltozik az előzőek kárára, továbbá változatos fakultatív anaerob mikroorganizmusok jelennek meg a bél lumenében. A mikrobiom megváltozásával párhuzamosan krónikus, szubklinikus bélgyulladás alakul ki az időskorúakban, másfelől az immunrendszer funkcióinak romlásával a fertőzések gyakoriságának növekedése is megfigyelhető. A gyakoribb infekciók kezelése során alkalmazott antibiotikum-kúrák viszont a normál flóra további károsodásához vezetnek. Az öregedéssel járó változások hátterében a tökéletlen rágás, csökkent nyáltermelés és nyelési nehézségek miatti étrendváltás, az előrehaladott életkorral járó csökkent gyomorsav-, epe-, pancreaszim- és tápcsatornai szekréció, a renyhe viscerális motilitás, az obstipatio, a mucosa strukturális integritásának megbomlása áll. Mindezek ugyanis egyaránt hozzájárulnak a zavart emésztéshez, a tápanyag tökéletlen felszívódásához, az alultápláltság kialakulásához, az elégtelen immunológiai funkciókhoz és a bélflóra előnytelen megváltozásához (4).

A PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA IDŐSKORBAN

A FAO/WHO meghatározása szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő adagban a gazdaszervezet számára kedvező egészségügyi hatást fejtenek ki. A probiotikus baktériumok többek között előnyös irányba változtatják meg a bélflóra összetételét, segítik a bélhám barrierfunkcióját, jótékony hatással vannak a gazdaszervezet immunrendszerére, részt vesznek a szervezet számára emészthetetlen tápanyagok lebontásában, a karcinogének béllumenből való eltávolításában, különféle vitaminokat szintetizálnak, javítják a kalcium felszívódását, továbbá egyes probiotikumok hozzájárulhatnak a vér koleszterinszintjének a csökkentéséhez is (5). Az egyik legfontosabb funkciójuk azonban az immunrendszer moduláló és a patogén mikrobáktól védő hatásuk, amely időskorban különösen fontos.

A leggyakrabban alkalmazott probiotikumok közé hazánkban a *Bacillus clausii*, a *Bifidobacteriumok*, a *Lactobacillus* génuszok, illetve a *Saccharomyces boulardii* tartozik. A *Lac-*

tobacillus GG (Lactobacillus rhamnosus) hatékonysága mellett a vizsgálatok a *B. bifidum*, a *Sacharomyces boulardii*, a *Streptococcus thermophilus*, a *L. bulgaricus*, a *L. acidophilus* és a *Bacillus clausii* kuratív, illetve preventív adásának előnyeit is igazolták fertőzőes eredetű hasmenések esetén (6). Különösen javasolt a probiotikumok adása a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása esetén, ugyanis általuk megelőzhető, illetve kezelhető a gyógyszer okozta dysbacteriosis, a bélnyálkahártya-károsodás és a hasmenés. A probiotikumok klinikai hatékonyságát és előnyeit számos kórállapotban igazolták, többek között diabetes mellitusban, elhízásban, vastagbél-karcinómában, gyulladásos bélbetegségekben, de egészséges személyekben is (7). Az időskorra jellemző krónikus szubklinikus bélgyulladás enyhítése szempontjából különösen előnyös a probiotikumok általi immunmodulációs hatás. VSL#3 kombináció (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* és *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus*) alkalmazása a nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) útvonal gátlásához vezet, amely a proinflammatorikus citokinek csökkent képződését eredményezi. A vizsgálatok alapján a probiotikumok tehát csökkentik a proinflammatorikus citokinek (IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma) termelődését, másrészt elősegítik az antiinflammatorikus citokinek (IL-10, TGF-béta) szintézisét. A probiotikumok javítják továbbá a bélfal barrierfunkcióját, mivel serkentik a bélnyálka-termelődést és csökkentik a bélfal átteresztőképességét, így különösen az időskorú személyeknél nagyban hozzájárulhatnak a bélnyálkahártya integritásának és fiziológias immunfolyamatainak helyreállításához (8).

GYAKORLATI MEGFONTOLÁSOK

Biztonsági szempontok miatt a probiotikumok nem lehetnek patogének az emberi szervezet számára, genetikailag stabilnak kell lenniük, továbbá nem adhatnak át antibiotikum-rezisztencia-géneket más mikrobák számára. Mindezekon túl meg kell őrizniük életképességüket a termék szavatossági ideje során, túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, illetve legalább ideiglenesen képeseknek kell lenniük a tápcsatorna kolonizációjára. Az eredményes alkalmazhatóság érdekében lényeges hangsúlyozni, hogy a probiotikumok

jótékony élettani hatásai az alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, emiatt folyamatos és rendszeres fogyasztásuk indokolt, ahhoz hogy a szervezet számára hosszabb távú egészségmegőrző hatással bírjanak.

Időskori alkalmazásuk összességében biztonságosnak mondható, bár az egyes baktériumtörzsek vizsgálata esetén a kutatási eredmények értékelését nagyban nehezíti az a tény, hogy a probiotikus készítmények általában több törzset is tartalmaznak, továbbá az idős betegek polimorbid állapotuk miatt többnyire más gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák azokat. Mellékhatásként ritkán puffadást írnak le, mely jelenséget sokszor egyértelműen nem lehet elkülöníteni a jelen lévő egyéb betegségek tüneteitől, illetve más szedett gyógyszerek mellékhatásaitól. Lényeges, hogy tejcukor- és lisztérzékenyeknél a laktóz- és gluténtartalmú probiotikumok hasmenéshez vezethetnek, míg a fehérjeallergiás betegeknél az anafilaxiás reakció kifejlődésének veszélye miatt nem javasolt a probiotikumok alkalmazása. Fontos továbbá azt is figyelembe venni, hogy immunszuppresszióval járó kórképek és terápiák, az időskorban gyakoribb daganatok kemo-, illetve sugárterápiája, továbbá endocarditis, artériás embolizáció, oropharingealis fertőzések és posztoperatív állapotok esetén a szepszis veszélye miatt kerülendő a probiotikumok adása (9).

PROBIOTIKUS KÉSZÍTMÉNYEK AZ ÉLELMISZER- ÉS A GYÓGYSZERPIACON

A probiotikumok iránti kereslet világszerte töretlen növekedést mutat. Azonban fontos figyelembe venni, hogy a probiotikus készítmények nem alkotnak homogén csoportot, ugyanis magukba foglalják a vény nélkül kapható probiotikus gyógyszereket, a probiotikumot tartalmazó élelmiszereket és étrend-kiegészítőket egyaránt. A gyógyszeripar és az élelmiszeripar tehát egyaránt felfigyelt a megváltozott fogyasztói szokások nyújtotta lehetőségekre, és egy ún. „szürke zónát” hozott létre a piacon, melyben az átfedő érdekek miatt versenyhelyzet alakult ki az élelmiszeripari és a gyógyszeripari szereplők között. Az élelmiszeripar látszólagos előnyét jelzi, hogy a fogyasztók általában rendszeresen esznek joghurtot, illetve egyéb tejterméket, és mind több márka rendelkezik tanúsítvánnyal az ak-

tív baktériumkultúrákat illetően, ezáltal biztosítva a termékek probiotikumként való piaci pozícionálását. Ennek ellenére a legújabb kutatások és fejlesztések elsősorban a vény nélkül kapható probiotikus gyógyszerekhez köthetőek (10). A piaci megosztottságnak azonban előnyei is vannak, ugyanis egyrészt a mindennapi bevitel biztosítására elengedhetetlen az élelmiszeripar szerepe, és az olyan

élelmiszeripari eljárások kifejlesztése, amelyek bővíthetik a jótékony mikrobákat tartalmazó élelmiszerek körét, másrészt a gyógyszeriparhoz kötődő tudományos kutatások által a közeljövőben teljesebb képet kaphatunk az egyes probiotikumok hatásmechanizmusáról, amely által meghatározhatóvá válhat a jelenlegiekénél is hatékonyabb probiotikumkombinációk ideális összetétele.

IRODALOM

- Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr* doi: 10.1007/s00394-018-1703-4. (in press)
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 48–55.
- Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr* 2015; 3: 17.
- Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4178607.
- Csiki Z, Zeher M, Papp G, et al. Pre-, pro- és szibiotikumok szerepe, kedvező élettani hatásai. *Metabolizmus* 2010; 8: 288–92.
- Varankovich NV, Nickerson MT, Korber DR. Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. *Front Microbiol* 2015; 6: 685.
- Gao R, Zhang X, Huang L, et al. Gut Microbiota Alteration After Long-Term Consumption of Probiotics in the Elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins* doi: 10.1007/s12602-018-9403-1. (in press)
- Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S90–5.
- Salminen MK, Rautelin H, Tynkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e35–44.
- Feldman M. The New Market Profile of Probiotics Consumption. *Natural Products Insider* 2016; 22.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 61. Nagygyűlése

Időpont: 2019. június 1. – 2019. június 4.
Helyszín: Hotel Azúr, Siófok

