

Gastroenterologi



GASTROENTEROLOGI ÄR EN SPECIALITET INOM INVÄRTESMEDICINEN som gjort betydande framsteg de senaste 10-15 åren, till frömma för flera patientgrupper som tidigare varit utan effektiv behandling. Disciplinen täcker ett mycket omfattande område – från mun till anus – och därmed också en myriad av diagnoser. I denna utgåva av Svensk Geriatrik har vi valt ut ett litet fåtal som vi bedömer ha en stor betydelse för den äldre patientgruppen.

Trevlig läsning önskas/Red

Med fokus på äldre personers magproblem

Äldre personer lider ofta av magproblem som innebär stora svårigheter för individen och påverkar vardagslivet negativt. Genom att hjälpa äldre till en förbättrad maghälsa skulle man kunna öka välbefinnandet hos en stor del av befolkningen. Men trots det stora antalet av äldre som lider av magproblem finns idag lite forskning om de bakomliggande orsakerna till dessa problem.

FÖRSTOPPNING OCH DIARRÉ TILLHÖR DE mest utbredda problemen bland äldre¹. Svårigheterna med magen inkräktar ofta på vardagslivet och bland de allra äldsta kan dessa problem leda till långa sjukhusvistelser. På äldreboenden är det inte ovanligt att så många som 70 procent av personerna lider av förstoppning². Akut och kronisk diarré är problem som ofta uppstår bland de allra äldsta och många dör till och med på grund av diarrésjukdomar³. Magproblem hos den äldre delen av befolkningen är därför något som bör tas på största allvar. Våra studier visar också att magproblem är ett redan utbrett bekymmer hos äldre personer som bor i eget boende och som inte har kontinuerlig kontakt med vården. Det är därför oerhört viktigt att kartlägga mekanismerna bakom dessa problem för att förstå hur dessa bästa behandlas och lindras. Dessutom skulle nya terapier riktade mot äldres magproblem inte bara lindra besvären med magen utan också främja den övergripande hälsan, optimala funktionaliteten och leda till ökad livskvalitet. I en tid där vi lever allt längre är det av största vikt att hitta nya möjligheter som främjar hälsa och tillåter personer att leva ett gott liv så länge som möjligt.

Vikten av en välbalanserad tarmflora

Under senare år har forskning visat att den bakteriella tarmfloran, den så kallade mikrobiotan, har stor betydelse för vår hälsa. Mikrobiotan omfattar så pass många bakterier som 10^{14} , vilket är tio gånger fler bakterier än celler i hela vår kropp. En

tarmflora bestående av en balanserad mångfald av bakterier har visat sig ha en väsentlig betydelse för bland annat, utvecklingen av immunförsvaret⁴, en välfungerande magtarmbarriär⁵ och som skydd mot patogena mikroorganismer^{6,7}. Utöver detta har forskning också visat att mikrobiotan är en viktig komponent i den så kallade "gut-brain"-axeln, genom vilken kommunikationen mellan tarmen och hjärnan sker. Forskare har bland annat kunnat visa att förändringar i mikrobiotan påverkar kognitivt beteende⁸ och att oro kan dämpas genom att förändra tarmfloras sammansättning^{9,10}. I samband med ökad ålder minskar mångfalden av bakterier, särskilt avtar antalet bakterier med dokumenterad hälsofrämjande effekter, så som bifidobakterier^{11,12}. Mikrobiotan blir mer obalanserat med en större mängd potentiellt sjukdomsframkallande bakterier. Studier har visat att en minskad mångfald av tarmfloran hos äldre personer sammanfaller med en ökad inflammation och svaghet och hör ihop med en mer likformig diet¹³.

Ida Schoultz
PhD, Older Persons Health and
Living Conditions, Örebro University
ida.schoultz@oru.se

John-Peter Ganda-Mall
Doktorand, Örebro Universitet
john-peter.ganda-mall@oru.se





Idag finns få studier om hur magtarmbarriären förändras med ökad ålder...

Den komplexa magtarmbarriären

Magtarmbarriärens komplexa uppgift är att förhindra passage av bakterier och toxiska ämnen samtidigt som den tar upp och försörjer kroppen med näring. Tarmen utgör en av kroppens stora gränser mot omvärlden där bakterierna i tarmfloran lever i balans och symbios med kroppens celler. För en välfungerande magtarmbarriär är tarmfloran av största vikt. Den normala tarmfloran innehåller ett stort antal hälsofrämjande bakterier som producerar butyrat, en fettsyra, vilken utgör den största näringskällan för tjocktarmens celler. Rubbas sammansättningen av tarmfloran störs den känsliga miljön i tarmen och kan leda till att tarmens genomsläpplighetsförmåga ökar. Detta innebär att bakterier och toxiska ämnen, som i normala fall hindras att passera, tar sig in i kroppen och kan orsaka inflammation. Förutom en obalans i tarmfloran vet man att infektioner, mediciner och psykologisk stress påverkar magtarmbarriären negativt och kan bidra till att passagen över tarmen ökar. Dessa samband har särskilt visat sig vara kopplade till inflammatoriska tarmsjukdomar¹⁴. Idag finns få studier om hur magtarmbarriären förändras med ökad ålder och huruvida störningar av denna barriär är en av orsakerna till de magproblem som ofta drabbar äldre personer.

Våra egna initiala studier visar att den basala passagen av t ex näringsämnen som sker över magtarmbarriären hos äldre personer är jämförbar med den vi ser hos yngre personer, vilket också stöds av tidigare studier¹⁵. Dock är det fortfarande okänt hur pass motståndskraftig magtarmbarriären hos äldre personer är mot olika faktorer som utövar en stress på tarmen, så som ett ökat medicinintag, som ofta är förknippat med högre ålder. Flera studier har visat att mediciner kan påverka mag-

tarmbarriären negativt, framförallt har forskning funnit att icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, så kallade NSAIDs, påverkar magtarmbarriären negativt bland annat genom att inducera en förhöjd produktion av fria syreradikaler som bidrar till en ökad passage av främmande ämnen över tarmen¹⁶. Dessutom är åldersprocessen förknippad med en lågradig inflammation i tarmen som karaktäriseras av en ökad produktion av pro-inflammatoriska cytokiner, vilket ytterligare kan bidra till att tarmens genomsläpplighet ökar¹⁷. I kombination med ett ökat medicinintag skulle detta kunna leda till en försämrad funktion av magtarmbarriären med en ökad passage av toxiska substanser och mikroorganismer som följd. En försämrad magtarmbarriär, med ökad passage av toxiner och bakteriekomponenter, skulle kunna vara en av mekanismerna bakom de magproblem, så som förstoppning och diarré, som ofta drabbar äldre personer.

Kan kostfibrer bidra till en förbättrad magtarmbarriär?

Behandlingar som har förmågan att öka antalet hälsofrämjande bakterier i tarmen kan därför förmodas ha positiva effekter på magtarmbarriären och i ett större perspektiv förhoppningsvis också lindra magproblem hos den äldre populationen. Idag bedrivs mycket forskning för att öka förståelsen för hur förändringar av tarmfloras sammansättning kan generera stora hälsovinster. Ett väl beprövat sätt är kontinuerlig tillförsel av probiotika, levande mikroorganismer som har visat sig ha hälsofrämjande effekter på individen. Under senare år har även intresset för prebiotika ökat markant. Prebiotika är kostfibrer som utöver sin förmåga att stimulera tillväxt av hälsofrämjande bakterier i tarmen även har visat sig ha mer direkta effekter på kroppens funktioner^{18,19}. Studier pekar bland annat på att prebiotika skulle kunna uppreglera gener som producerar antioxidanter²⁰. Detta gör prebiotika särskilt intressant, då dessa substanser har direkta och mer sekundära effekter på kroppen. Tidigare forskning har visat att en ökad produktion av fria syreradikaler, så kallad metabolisk stress bidrar till att öka passagen av bakterier över tarmen och är en gemensam nämnare för inflammatorisk tarmsjukdom^{14,21}.

De studier som hittills genomförts kring prebiotika och dess fysiologiska effekter har till stor del varit begränsade till djurstudier och experimentella studier i cellkulturer. Dessa studier har bland annat visat att prebiotiska substanser även har mer långsiktiga effekter på immunförsvaret hos råttor och kan inducera en ökning av regulatoriska T-celler, vilka reglerar immunförsvaret och ser till att kroppen egna celler inte attackeras²². Djurstudier visar också att prebiotika utvunnen ur vete

*Våra preliminära resultat visar att prebiotika kan ha förmågan att **stärka** magtarmbarriären hos äldre...*

kan stärka magtarmbarriärens funktion. Efter intag av prebiotika kunde forskarna observera en minskad genomsläpplighet över tarmen hos grisar och förhöjda nivåer av grupper av hälsofrämjande bakterier i tarmfloran²³.

Idag finns få kliniska studier där man genomfört interventioner med prebiotika. I de studier som gjorts har man dock kunnat klargöra att prebiotiska substanser kan påverka kroppens funktioner. Forskare har bland annat visat att prebiotika har förmågan att sänka kolesterol och glukosnivåerna i blodet hos friska personer efter en frukost bestående av bröd med pålägg av marmelad^{24,25}. Studier kring prebiotika och äldres hälsa är dock fortfarande sällsynta och det finns inga studier som idag visar hur prebiotiska substanser påverkar magtarmbarriären hos äldre personer och om de kan lindra de magproblem som ofta drabbar äldre. I vår forskning studerar vi hurvida

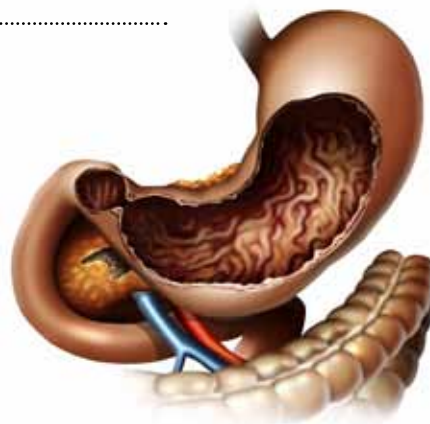
magtarmbarriären är känsligare hos äldre personer som lider av magproblem och om prebiotika har förmågan att stärka magtarmbarriären och göra den mer motståndskraftig mot olika stressfaktorer.

Våra preliminära resultat visar att prebiotika kan ha förmågan att stärka magtarmbarriären hos äldre personer som lider av förstoppning och/eller diarré. I våra experimentella försök tas vävnadsbitar från sigmoideum, den nedre delen av tjocktarmen, genom så kallad sigmoideoskopi. Vävnadsbitarna transporteras direkt till laboratoriet där de monteras i så kallade ussingkammare, ett slutet syresatt system med fysiologisk buffert. Genom att spänna upp vävnadsbitarna, kan passagen över tarmen studeras. I våra försök använder vi oss av en kemiskt framställd stressor som påverkar magtarmbarriären negativt och inducerar en ökad genomsläpplighet över tarmen. På

Blodprovtagning i projektet. För att ytterligare förstå åldersprocessen och hur magtarmbarriären fungerar samlas också blod in där olika inflammatoriska substanser och nivån av metabolisk stress mäts.

I Ussingkammaren monteras biopsier från tjocktarmens nedre del och studier genomförs för att förstå hur prebiotika påverkar magtarmbarriären. En kemiskt framställd stressor som påverkar magtarmbarriären negativt tillsätts och därefter studeras om olika prebiotiska substanser har möjligheten att förhindra att stressorn inducerar en ökad passage över magtarmbarriären.





så sätt kan vi studera effekten av olika substanser på magtarmbarriären medan tarmvävnaden hålls vid liv under hela försöket. Våra preliminära försök visar att prebiotiska substanser gör vävnadsbitarna från tjocktarmen mindre känsliga mot den kemiska stressorns negativa effekter. Vidare visar våra försök att olika prebiotiska substanser verkar ha olika effekt på tarmbarriären hos äldre och yngre personer. Vi har särskilt uppmärksammat att den prebiotika som visade sig ha en stärkande effekt på magtarmbarriären hos äldre med magproblem inte har någon gynnsam effekt på tarmbarriären hos unga friska personer. Våra preliminära resultat visar således att för att få en positiv effekt av prebiotika på magtarmbarriären verkar valet av prebiotika vara viktigt och bör riktas mot rätt ålders-

grupp. Det står också klart att ytterligare forskning behöver genomföras för att fördjupa kunskapen via vilka mekanismer prebiotika påverkar tarmen och hur dessa substanser i framtiden skulle kunna användas för att behandla magproblem hos äldre personer. I mindre kliniska studier undersöker vi nu om prebiotika kan påverka tarmfloran hos äldre personer och lindra de magproblem som ofta drabbar äldre. <<

Referenser

- Zuchelli T, Myers SE. Gastrointestinal issues in the older female patient. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Jun;40(2):449-66. x. PubMed PMID: 21601791.
- Costilla VC, Foxx-Orenstein AE. Constipation in adults: diagnosis and management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014 Sep;12(3):310-21. PubMed PMID: 25015533.
- Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology.* 2009 May;136(6):1874-86. PubMed PMID: 19457416. Pubmed Central PMCID: 2723735.
- Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004 Mar;12(3):129-34. PubMed PMID: 15001189. Epub 2004/03/06. eng.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15;27(2):104-19. PubMed PMID: 17973645. Epub 2007/11/02. eng.
- Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005 Mar 25;307(5717):1915-20. PubMed PMID: 15790844. Epub 2005/03/26. eng.
- Verdu EF, Collins SM. Microbial-gut interactions in health and disease. *Irritable bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Apr;18(2):315-21. PubMed PMID: 15123072. Epub 2004/05/05. eng.
- Gareau MG. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:357-71. PubMed PMID: 24997042.
- Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Dec;12(6):667-72. PubMed PMID: 23041079.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. PubMed PMID: 22968153.
- Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Variation in human intestinal microbiota with age. *Dig Liver Dis.* 2002 Sep;34 Suppl 2:S12-8. PubMed PMID: 12408433.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Dore J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123. PubMed PMID: 19508720. Pubmed Central PMCID: 2702274.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012 Aug 9;488(7410):178-84. PubMed PMID: 22797518.
- Schultz I, Soderholm JD, McKay DM. Is metabolic stress a common denominator in inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sep;17(9):2008-18. PubMed PMID: 21830276.
- Valentini L, Ramminger S, Haas V, Postrach E, Werich M, Fischer A, et al. Small intestinal permeability in older adults. *Physiol Rep.* 2014;2(4):e00281. PubMed PMID: 24771689. Pubmed Central PMCID: 4001874.
- van Wijck K, Verlinden TJ, van Eijk HM, Dekker J, Buurman WA, Dejong CH, et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: a randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr.* 2013 Apr;32(2):245-51. PubMed PMID: 22892368.
- Man AL, Bertelli E, Rentini S, Regoli M, Briars G, Marini M, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond).* 2015 Oct;129(7):515-27. PubMed PMID: 25948052.
- Capitan-Canadas F, Ortega-Gonzalez M, Guadix E, Zarzuelo A, Suarez MD, de Medina FS, et al. Prebiotic oligosaccharides directly modulate proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4. *Mol Nutr Food Res.* 2014 May;58(5):1098-110. PubMed PMID: 24549946.
- Christensen EG, Licht TR, Leser TD, Bahl MI. Dietary xylo-oligosaccharide stimulates intestinal bifidobacteria and lactobacilli but has limited effect on intestinal integrity in rats. *BMC Res Notes.* 2014;7:660. PubMed PMID: 25238818. Pubmed Central PMCID: 4179812.
- D'Souza A, Fordjour L, Ahmad A, Cai C, Kumar D, Valencia G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on messenger RNA expression of caveolin-1, NOS, and genes regulating oxidative stress in the terminal ileum of formula-fed neonatal rats. *Pediatr Res.* 2010 May;67(5):526-31. PubMed PMID: 20101198.
- Schultz I, McKay CM, Graepel R, Phan VC, Wang A, Soderholm J, et al. Indomethacin-induced translocation of bacteria across enteric epithelia is reactive oxygen species-dependent and reduced by vitamin C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Sep 1;303(5):G536-45. PubMed PMID: 22700821. Pubmed Central PMCID: 3468559.
- Hartog A, Belle FN, Bastiaans J, de Graaff P, Garssen J, Harthoorn LF, et al. A potential role for regulatory T-cells in the amelioration of DSS induced colitis by dietary non-digestible polysaccharides. *J Nutr Biochem.* 2015 Mar;26(3):227-33. PubMed PMID: 25498760.
- Chen H, Wang W, Degroote J, Possemiers S, Chen D, De Smet S, et al. Arabinoxylan in wheat is more responsible than cellulose for promoting intestinal barrier function in weaned male piglets. *J Nutr.* 2015 Jan;145(1):51-8. PubMed PMID: 25378684.
- Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, Mascara T, O'Dea K. Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5):1123-8. PubMed PMID: 10799374.
- Zhu X, Sun X, Wang M, Zhang C, Cao Y, Mo G, et al. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Aug;25(8):714-23. PubMed PMID: 26026211.