



MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

Supplemento a l.

n.1/2018

Indice Argomenti

- 1 **Microbiota e salute: aspetti introduttivi**
A. Poli
- 3 **Approccio multidimensionale alla cura del paziente anziano fragile**
A. Pilotto
- 5 **Sarcopenia e malnutrizione**
F. Remelli, S. Volpato
- 7 **La nutrizione artificiale nel paziente fragile ospedalizzato**
N. Veronese

Comitato Scientifico

Claudio Mencacci

Dipartimento di Neuroscienze,
Salute Mentale-Dipendenze,
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Alberto Pilotto

Dipartimento Cure Geriatriche,
OrtoGeriatría e Riabilitazione,
Area delle Fragilità,
E.O. Ospedali Galliera, Genova

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Sergio Riso

S.S. Dietologia e Nutrizione Clinica,
ASL Vercelli

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Acuzie e fragilità

Simposio – Congresso Nazionale SIGOT 2018
L'instabilità clinica del paziente geriatrico

MICROBIOTA E SALUTE: ASPETTI INTRODUTTIVI

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

La popolazione microbica che colonizza il nostro organismo, il cosiddetto microbiota, si forma nelle primissime fasi della vita, condizionata dal tipo del parto (vaginale o cesareo), dall'alimentazione nei primi mesi di vita (al seno o formulata), dall'uso più o meno frequente di antibiotici. I batteri che costituiscono il microbiota intestinale (largamente prevalente sulle altre popolazioni microbiche) appartengono per il 90% circa a due phyla specifici (*Bacteroidetes* e *Firmicutes*). Stabile nelle fasi centrali della vita, il microbiota torna a essere più variabile nell'età avanzata, quando riflette vari aspetti dell'alimentazione, dell'eventuale terapia e dello stato di salute generale dell'organismo. Le interazioni tra il microbiota e la fisiologia del nostro organismo sono molteplici. È probabile che il microbiota contribuisca al mantenimento di un normale peso corporeo,

o invece allo sviluppo dell'obesità, già in età pediatrica. Uno studio di qualche anno fa dimostra come la popolazione batterica intestinale dei bambini di 4-5 anni in sovrappeso od obesi sia significativamente diversa rispetto a quelli dei bambini in normopeso. A conferma dei rapporti fra microbiota a peso corporeo è l'osservazione che l'impiego di antibiotici, soprattutto nei primi 6 mesi, è significativamente diverso fra i bambini normopeso e i bambini in sovrappeso. Si è inoltre osservato che un uso molto importante di antibiotici si associa al rischio di sviluppare malattia diabetica nella popolazione adulta, probabilmente a causa degli effetti sul peso corporeo.

In età adulta ceppi specifici possono influenzare i livelli del colesterolo plasmatico o i valori pressori. Per quanto riguarda gli effetti sulla colesterolemia è stata descritta l'azione

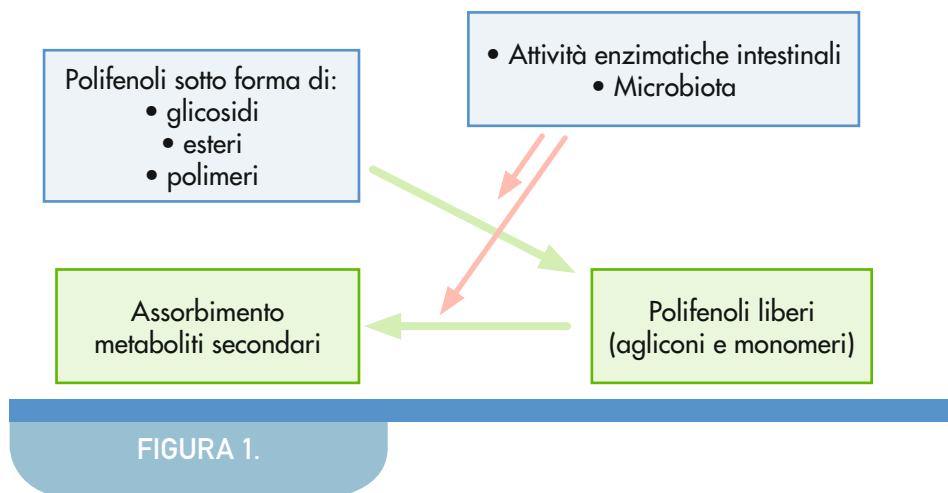


FIGURA 1.

Assorbimento e metabolismo dei polifenoli nell'organismo: ruolo del microbiota.

di un particolare ceppo di lattobacillo sulla Niemann-Pick C1-like, la proteina di membrana che trasferisce il colesterolo dall'intestino all'interno delle enterociti per poi avviarlo verso il fegato. Si tratta della stessa proteina su cui agisce ezetimibe, il farmaco inibente l'assorbimento del colesterolo: in presenza di questo ceppo di lattobacillo si verifica una riduzione del 50% circa della attività di trasporto. Un altro meccanismo attraverso cui i batteri possono ridurre la colesterolemia chiama in causa l'aumento della deconiugazione degli acidi biliari, che non vengono così riassorbiti. Si è visto per esempio che un *Lactobacillus reuteri* (NCIMB 30242) aumenta la quantità di acidi biliari deconiugati e questo si traduce, dopo qualche settimana, in una riduzione del 5% del rapporto LDL/HDL e del 10% del rapporto apo B-100/apo A-1. Per quanto riguarda gli effetti sulla pressione, esistono alcune osservazioni sul ruolo dei

latte fermentati da probiotici che hanno un piccolo, ma significativo effetto ipotensivo. Il microbiota può inoltre condizionare l'assorbimento di composti dotati di azioni protettive sul rischio cardiovascolare o neoplastico (ad es. liberando i polifenoli presenti negli alimenti in forma coniugata o polimerica, non assorbibile) o generando metaboliti secondari di potenziale interesse (Fig. 1). Numerosi studi hanno documentato come i polifenoli esplicano una serie di effetti preventivi di tipo antinfiammatorio, antiossidante ed estrogenico. Una recente metanalisi documenta ad esempio come la presenza di elevati livelli di enterolattone, un biomarcatore dei polifenoli, si associa a una riduzione del 30-45% del rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità per malattie cardiovascolari. È stata inoltre osservata un'associazione inversa fra altri biomarcatori dei polifenoli e mortalità per tutte le cause e fra kaempferolo e sindrome

coronarica acuta. Considerato il ruolo giocato dal microbiota nel favorire la produzione dei polifenoli se ne comprende il suo potenziale ruolo in termini di prevenzione. L'importanza del microbiota per la salute dell'organismo ha ultimamente suscitato interesse attorno alla metodica del trapianto del microbiota fecale. Questa tecnica si è rivelata particolarmente utile nel trattamento delle infezioni recidivanti da *Clostridium difficile*. In uno studio in cui il trapianto di microbiota è stato confrontato con il trattamento antibiotico, da solo o combinato con lavaggi intestinali, la procedura è risultata significativamente più efficace rispetto ai trattamenti alternativi effettuati, consentendo di ottenere la guarigione, senza recidive a 10 settimane, nell'81% dei pazienti trattati. D'altra parte le indicazioni disponibili suggeriscono che il trapianto di microbiota potrebbe in futuro rappresentare uno strumento terapeutico in alcune malattie infiammatorie intestinali, nel sovrappeso obesità, in alcuni disturbi funzionali (colon irritabile).

Bibliografia

- Rienks J, Barbaresco J, Nöthlings U. Association of polyphenol biomarkers with cardiovascular disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2017;9(4).
- 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.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.

APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE ALLA CURA DEL PAZIENTE ANZIANO FRAGILE

Alberto Pilotto

Direttore SC Geriatria e Dipartimento Cure Geriatriche, Ortogeriatrics e Riabilitazione, E.O. Ospedali Galliera, Genova

Oltre trent'anni di ricerca e pratica clinica in ambito geriatrico hanno ampiamente dimostrato che un approccio clinico all'anziano che preveda una Valutazione Multidimensionale (VMD) può garantire una efficace ed efficiente programmazione e svolgimento di un piano di cura e assistenza personalizzato basato sul profilo clinico, il rischio patologico e le capacità residue dell'individuo ¹.

In questo contesto il Multidimensional Prognostic Index (MPI) derivato da una VMD standardizzata si è dimostrato uno strumento molto utile e preciso nel predire outcomes negativi di salute quali il rischio di istituzionalizzazione, ospedalizzazione, ri-ospedalizzazione, utilizzo dei servizi domiciliari, durata di degenza in ospedale ed anche mortalità a breve e lungo termine (Fig. 1); ciò è stato dimostrato in anziani nei più diversi contesti ambientali (popolazione generale, casa di riposo, ospeda-

le) e affetti dalle più varie malattie acute o croniche: emorragia digestiva, diabete mellito, insufficienza renale, scompenso cardiaco, polmonite, TIA, demenza ².

In particolare, dati forniti dal progetto internazionale MPI-AGE hanno dimostrato che MPI è utile nel prendere decisioni cliniche soprattutto negli anziani fragili e multimorbidità favorendo la appropriatezza di prescrizione di farmaci "critici" in ambito geriatrico quali le statine come prevenzione secondaria del diabete mellito o della malattia acuta coronarica, gli anticoagulanti nella fibrillazione atriale, i farmaci anti-demenza nel deficit cognitivo.

Allo stesso modo MPI si è dimostrato utile ed efficace nell'identificare il setting più appropriato dopo la dimissione dall'ospedale, cioè verso il proprio domicilio prevedendo la attivazione di cure domiciliari oppure la istituzionalizzazione (Fig. 2) ³.

Molto recentemente l'MPI è stato identifica-

to quale strumento utile per la valutazione e la gestione della multimorbidità dal prestigioso NICE inglese (*National Institute of Clinical Excellence*) ⁴, e anche l'EMA (*European Medicines Agency*) cita il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) come strumento in grado di estrarre informazioni dalla VMD per classificare la fragilità dell'anziano con eccellenti capacità prognostiche ⁵. Il geriatra ha un ruolo fondamentale nell'identificare la presenza della condizione di fragilità e definirne il grado di severità al fine di attuare programmi personalizzati di prevenzione e/o interventi che siano necessari e appropriati.

La letteratura scientifica ci dice oggi che questi obiettivi sono raggiungibili solo grazie all'utilizzo esteso di un appropriato approccio multidimensionale ⁶.

Bibliografia

- ¹ Pilotto A, Panza F. Chapter 16: Comprehensive geriatric assessment: evidence. In: Michel J-P, Beattie BL, Finbarr MC, et al., eds. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 3rd ed. Oxford University Press 2017, pp. 1-17.
- ² Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008;11:151-61.
- ³ Pilotto A, Daragjati J, Veronese N. CGA and clinical decision-making: the Multidi-

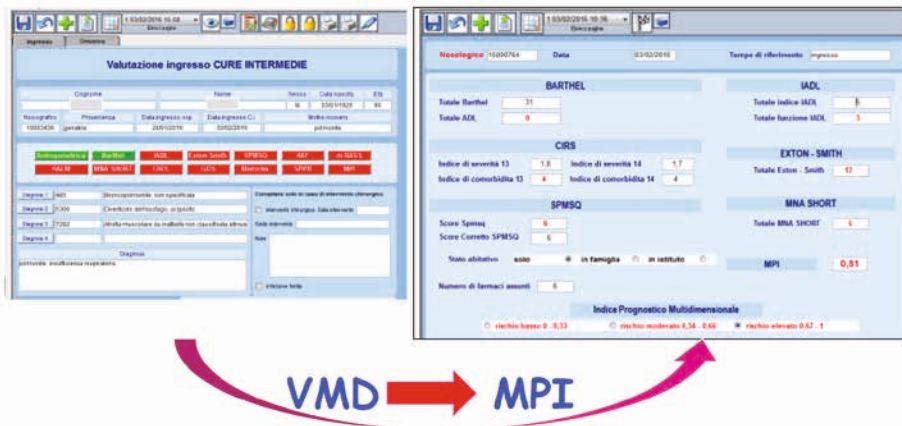
Valutazione	Problema		
	No (Valore = 0)	Minore (Valore = 0,5)	Severo (Valore = 1)
Activities of Daily Living (ADL) ^a	6-5	4-3	2-0
Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ^a	8-6	5-4	3-0
Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) ^b	0-3	4-7	8-10
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) Comorbidity ^c	0	1-2	≥ 3
Mini Nutritional Assessment (MNA) ^d	≥ 24	17-23,5	< 17
Exton-Smith Scale (ESS) ^e	16-20	10-15	5-9
Numero di farmaci assunti	0-3	4-6	≥ 7
Stato abitativo	Vive in famiglia	Vive in istituto	Vive da solo

^a Numero di attività funzionali conservate; ^b Numero di errori commessi; ^c Numero di patologie concomitanti; ^d Punteggio MNA: ≥ 24, stato nutrizionale soddisfacente; 17-23,5: a rischio di malnutrizione; < 17: malnutrizione; ^e Punteggio ESS: 16-20, rischio minimo; 10-15, rischio moderato; 5-9 alto rischio di sviluppare piaghe da decubito.

FIGURA 1.

Multidimensional Prognostic Index (versione per ospedalizzati) (da Pilotto et al., 2008, mod.) ².

Cartella Clinica Integrata e Informatizzata



The screenshot displays a web-based interface for patient management. On the left, a form titled 'Valutazione ingresso CURE INTERMEDIE' contains fields for patient identification (Cognome, Nome, Sesso, Data nascita, etc.) and a table for recording various clinical parameters (e.g., HbA1c, BMI, Blood Pressure). On the right, a dashboard shows scores for several standardized assessment tools: BARTHEL (Total 21, ADL 8), SADI (Total 8, Functional 3), CIRIS (Indices of severity and comorbidity), SPMSQ (Score 6, Correct 6), EXTON-SMITH (Total 62), MNA SHORT (Total 6), and MPI (0.81). At the bottom, a 'Indice Prognostico Multidimensionale' section shows three risk levels: 'rischio basso 0 - 0.33', 'rischio moderato 0.34 - 0.66', and 'rischio elevato 0.67 - 1'. A red arrow labeled 'VMD' points from the left form to the right dashboard, and a blue arrow labeled 'MPI' points from the dashboard back to the form.

FIGURA 2.

Cartella clinica informatizzata ed integrata con Valutazione Multidimensionale (VMD) e calcolo automatizzato del *Multidimensional Prognostic Index* (MPI).

dimensional Prognostic Index. In: Pilotto A, Martin FC, eds. *Comprehensive Geriatric Assessment*. Springer International 2018, pp. 79-92.

- 4 NICE Guideline Center. *NICE Guideline NG56. "Multimorbidity: assessment and management"* - September 2016.
- 5 European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use. *Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterization of older populations in clinical trials* - 9 January 2018.
- 6 Pilotto A, Cella A, Pilotto A. et al. *Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different healthcare settings and specific clinical conditions*. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:192.e1-11.

SARCOPENIA E MALNUTRIZIONE

Francesca Remelli, Stefano Volpato

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

La sarcopenia è una condizione correlata all'invecchiamento, caratterizzata dalla perdita della massa muscolare e dalla riduzione della forza muscolare e performance fisiche.

Si associa a un aumentato rischio di disabilità, ospedalizzazione e mortalità.

La prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il 36,4% fra pazienti geriatrici ospedalizzati nel 2017, con dominanza maschile.

Anche la malnutrizione contribuisce allo sviluppo della sarcopenia, a cui l'anziano risulta particolarmente esposto, soprattutto durante la degenza ospedaliera.

Relativamente all'approccio terapeutico, oggetto degli attuali studi è verificare se l'introito con la dieta di un maggior quantitativo proteico possa prevenire la perdita di massa muscolare correlata all'invecchiamento; i risultati sono contrastanti.

Recentemente abbiamo svolto uno studio multicentrico a doppio cieco, con controllo placebo, condotto su 126 pazienti da 6 reparti geriatrici italiani: la somministrazione per 4 settimane di integratori nutrizionali aminoacidici (Aminoglutam®) si associa a un miglioramento significativo dello stato di salute, valutato con l'indice prognostico multidimensionale (MPI), in pazienti anziani ospedalizzati di sesso maschile; non è stata raggiunta la significatività nel sesso femminile.

Necessari quindi ulteriori studi per confermare tale effetto genere correlato della supplementazione aminoacidica sull'MPI nei pazienti geriatrici ospedalizzati.

Bibliografia

Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, et al. *The Predictive Value of the EWGSOP Definition of Sarcopenia: Results From the InCHIANTI Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71:259-64.

Bianchi L, Abete P, Bellelli G, et al.; GLISTEN Group Investigators. *Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN*

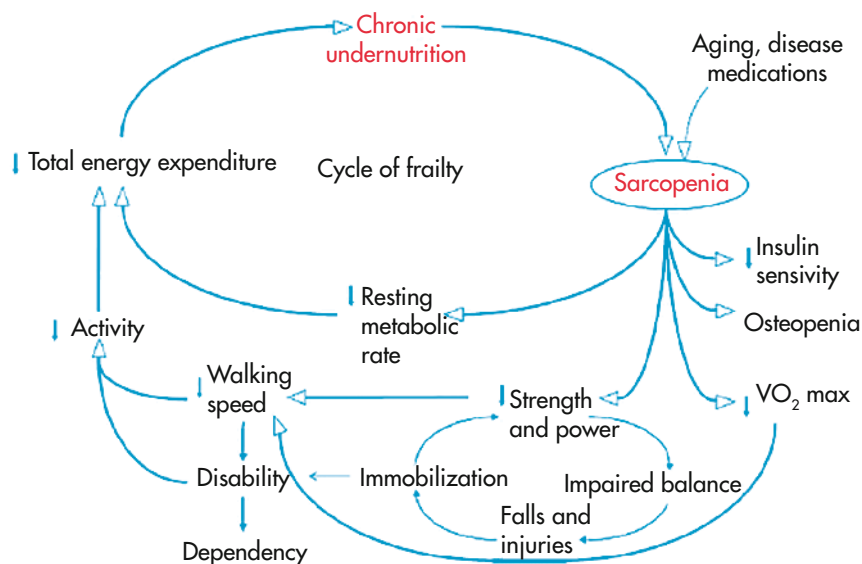


FIGURA 1.

Meccanismi fisiopatologici della fragilità nel soggetto anziano (da Walston e Fried, 1999, mod.).

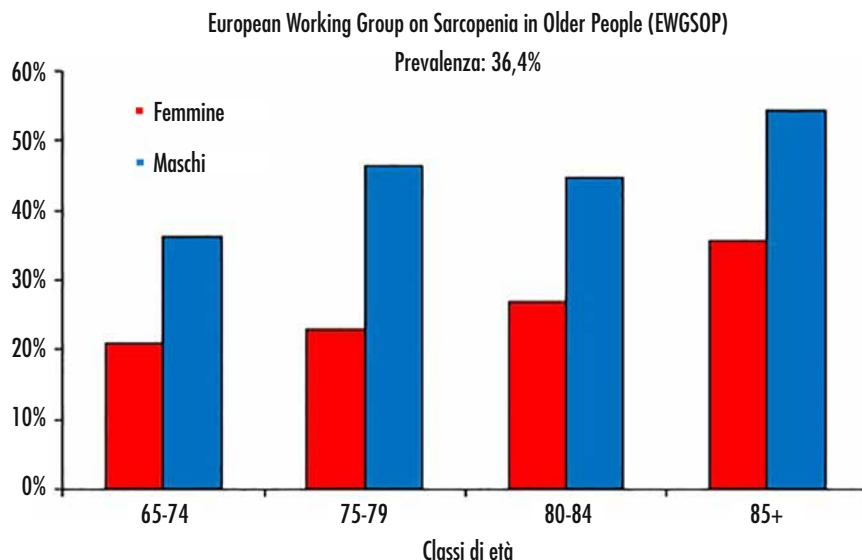


FIGURA 2.

La prevalenza della sarcopenia in 655 pazienti anziani ospedalizzati secondo criteri diagnostici: lo studio di Glisten (da Bianchi et al., 2017, mod.).

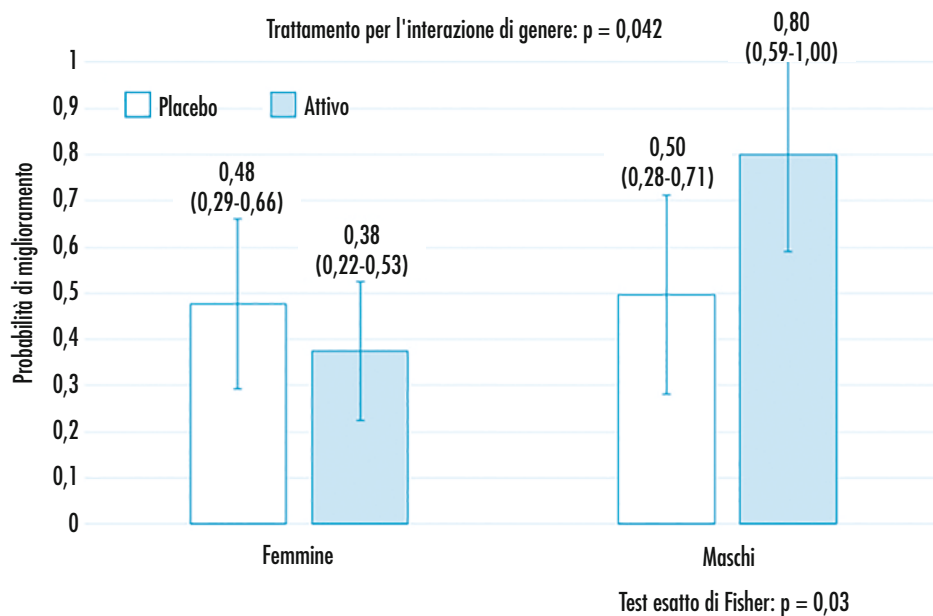


FIGURA 3.

Probabilità di miglioramento dell'MPI in base al sesso e al gruppo di trattamento (da Volpato et al., 2018, mod.).

Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017;72:1575-81.

Volpato S, Cusurieri R, Puntoni M, et al. Effects of oral amino acid supplementation on Multidimensional Prognostic Index in hospitalized older patients: a multi-center randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study. Clin Inter Aging 2018;13 633-40.

Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. Med Clin North Am 1999;83:1173-94.

LA NUTRIZIONE ARTIFICIALE NEL PAZIENTE FRAGILE OSPEDALIZZATO

Nicola Veronese

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Padova

La malnutrizione è molto frequente nel paziente fragile ospedalizzato; ciò è particolarmente vero nei pazienti anziani a causa della riduzione della massa magra corporea e di una serie di fattori in grado di compromettere l'assunzione di fluidi e di nutrienti. Lo stato nutrizionale dovrebbe essere analizzato nell'ambito della valutazione del paziente, con conseguente adozione di un adeguato programma nutrizionale in ordine a considerazioni cliniche oltre che etiche. Ciò significa che deve essere assicurato un adeguato apporto di energia, proteine e micronutrienti in tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato nutrizionale precedente.

Per quanto riguarda la prevalenza della malnutrizione, è stato stimato che all'interno del setting ospedaliero ne soffra un anziano su quattro. Una ricerca condotta alcuni anni fa in Italia, il PIMAI (*Project: Iatrogenic Malnutrition in Italy*), documentava una prevalenza globale di malnutrizione nel 30,7% dei pazienti ospedalizzati, con percentuali significativamente più elevate nei soggetti ultrasessantacinquenni, nei pazienti neoplastici e in quelli in politerapia. Inoltre, il paziente fragile ospedalizzato è

spesso affetto da demenza terminale, una condizione di per sé associata a malnutrizione e ad alta mortalità che, nelle fasi finali, è caratterizzata da disfagia. In questo contesto viene spesso adottata, la nutrizione enterale totale (NET). Secondo quanto emerso da una ricerca condotta negli Stati Uniti il 34% di 186.835 soggetti con compromissione cognitiva avanzata erano alimentati per via enterale.

Gli obiettivi che si cerca di perseguire con la NET sono quelli di garantire un sufficiente apporto di energia, proteine e micronutrienti, di mantenere o migliorare lo stato nutrizionale, di mantenere o migliorare la funzione, l'attività e la capacità ai fini riabilitativi, di migliorare la qualità di vita e di ridurre la morbidità e la mortalità. In realtà non sembra che tutti questi obiettivi possano essere raggiunti completamente. Un'analisi Cochrane mostra come ciò sia avvenuto in 29 dei 33 trial clinici analizzati, anche se il successo dei supplementi nutrizionali orali è talvolta limitato dalla ridotta compliance dovuta alla loro scarsa palatabilità e agli effetti indesiderati, quali nausea e diarrea. Va ricordato infine che studi condotti in pazienti con disfagia neurologica suggeriscono una maggiore efficacia della PEG rispetto al sondino naso gastrico. I trial clinici confermano anche che la NET può mantenere o migliorare lo stato nutrizionale, indipendentemente dalla diagnosi sottostante; d'altra parte

uno stato nutrizionale pesantemente compromesso può minare il successo della terapia nutrizionale e farmacologica. Inoltre è sicuramente vero che una nutrizione adeguata costituisce un prerequisito per migliorare lo stato funzionale e le capacità di riabilitazione, anche se al riguardo gli studi disponibili non hanno fornito risultati univoci. Analogamente, i trial clinici hanno fornito risultati contrastanti per quanto riguarda l'impatto della nutrizione enterale sulla durata del ricovero in ospedale, in quanto questo è determinato, oltre che dalle condizioni nutrizionali, da una serie di altri fattori. Sebbene la qualità di vita sia importante nel valutare i benefici terapeutici in geriatria, questo punto è stato analizzato da un numero limitato di studi che non consentono al momento di trarre conclusioni sicure. Per quanto riguarda infine l'impatto della nutrizione enterale sulla sopravvivenza, recenti linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono che la NET sia poco utile in termini di sopravvivenza. Un apporto inadeguato di energia e nutrienti è di frequente osservazione nei pazienti affetti da demenza. In questi pazienti la nutrizione enterale può offrire la possibilità di un miglioramento. In particolare, nei pazienti con demenza lieve o moderata la nutrizione enterale può contribuire ad assicurare un adeguato apporto di energia e nutrienti e di prevenire lo sviluppo di malnutrizione ed è quindi raccomandata dalle linee guida che, viceversa, non ne raccomandano l'uso nei pazienti con demenza terminale. In ogni caso la decisione dovrebbe essere presa su base individuale. Di contro, l'aspettativa dei sanitari riguardo la NET nel paziente con demenza avanzata è spesso contrastante, in quanto alcuni studi riportano che i sanitari si aspettano un miglioramento ed al-

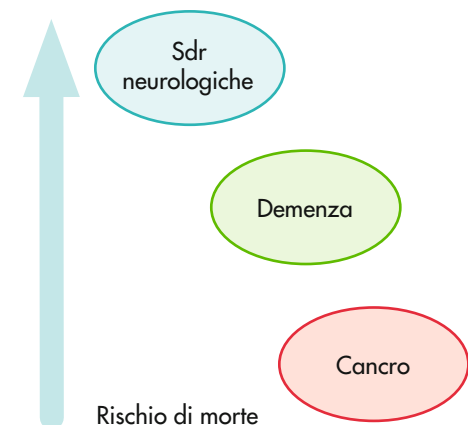


FIGURA 1.

NET & sopravvivenza.

Autori, anno	Condizione medica	Qualità di vita
Golan, 2007	Demenza	Miglioramento
Monteleoni, Clark, 2004	Demenza avanzata	Probabile peggioramento
Nakanishi, Hattori, 2014	Demenza avanzata	Miglioramento
Simionato et al, 2010	Demenza avanzata	Incerto
Suzuki et al, 2012	Demenza	Miglioramento maggiore nelle forme lievi di demenza
Weaver, 1993	Demenza	Incerto

FIGURA 2.

Aspettativa dei professionisti sanitari sulla qualità di vita nei pazienti trattati con NET.

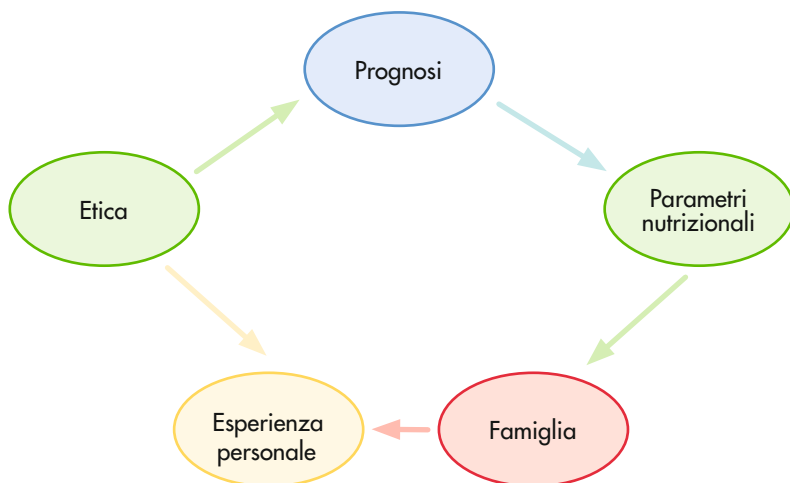


FIGURA 3.

Proposta operativa nell'anziano fragile.

tri un peggioramento della qualità di vita dei pazienti dementi terminali sottoposti a NET. In tale scenario, il ruolo del geria-

tra sembra fondamentale proprio perché mancano indicazioni definitive sulla NET nella demenza terminale. In tal senso, una

valutazione geriatrica multidimensionale che tenga conto anche di aspetti etici, religiosi e delle volontà del paziente/famiglia sembra il miglior approccio a tale problematica.

Bibliografia

Lucchin L, D'Amicis A, Gentile MG, et al. A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI (Project: Iatrogenic MAInutrition in Italy) study. *Med J Nutrition Metab* 2009;2:171.

Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007209.

Wong A, Goh G, Banks MD, et al. A systematic review of the cost and economic outcomes of home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2018;37:429-442.

Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. *ESPEN guidelines on nutrition in dementia*. *Clin Nutr* 2015;34:1052-73.

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore S.r.l.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it
050 313011 • 050 3130300

Redazione
Lucia Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl

Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Luglio 2018

Registrazione al tribunale n. 6/2017 del 30-5-2017 nel Registro della Stampa presso il Tribunale di Pisa

Cod. xxxxxx