



# MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

Supplemento n. 2 al

n.1/2019

## Indice Argomenti

- 1 **Microbiota, immunosenescenza e permeabilità intestinale**  
Antonio Di Sabatino
- 5 **Microbiota intestinale, invecchiamento e fragilità**  
Alberto Pilotto

## 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

## Microbiota intestinale e invecchiamento

Simposio – 119° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

## MICROBIOTA, IMMUNOSENESCENZA E PERMEABILITÀ INTESTINALE

Antonio Di Sabatino

Direttore UOC Medicina Interna, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

### FISIOPATOLOGIA DELLA BARRIERA INTESTINALE

L'apparato gastrointestinale è dotato di una capacità omeostatica che dipende da tre elementi essenziali: 1) il sistema immunitario; 2) la barriera epiteliale; 3) il microbiota.

All'interno di questi 3 sistemi giocano un ruolo cruciale una serie di popolazioni cellulari. Nel sistema immunitario le plasmacellule, che hanno una funzione nella produzione delle IgA secretorie (nel lume intestinale esse rappresentano la prima barriera difensiva dell'immunità innata), le cellule dendritiche, che rappresentano il link tra immunità innata e immunità adattativa, e i macrofagi e le cellule T, responsabili dell'immunità adattativa. La barriera epiteliale non ha solo una funzione meccanica, legata alla presenza di giunzioni serrate intercellulari, ma agisce anche attraverso le cellule di Paneth, che sono localizza-

te nella parte più profonda delle cripte di Lieberkühn e grazie alla produzione di lisozima e defensina giocano un importante ruolo antibatterico, e attraverso le cellule calciformi, che producono uno strato di muco che tende a prevenire il contatto tra i batteri e l'orletto a spazzola degli enterociti, dove si trovano i *toll-like receptors*, che modulano la risposta intestinale agli antigeni luminali sia di natura alimentare sia batterica. Infine c'è il microbiota intestinale, nella sua variegata poliedricità (vedi oltre).

La barriera intestinale ha caratteristiche peculiari rispetto ad altre barriere: in effetti, essa ha un'estensione di circa 300 mq (rispetto a circa 2 mq della barriera cutanea) ed è costituita da un singolo strato epiteliale selettivamente permeabile agli antigeni per svolgere la funzione di assorbimento dei nutrienti, fungendo al tempo stesso da prima linea difen-

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

siva nei confronti dei batteri. Tale funzione è propria delle cellule dendritiche, ubicate nella lamina propria e dotate di protrusioni citoplasmatiche che vengono a estroflettersi disassemblando transitoriamente le giunzioni inter-enterocitarie, intercettando così gli antigeni luminali, alimentari o batterici.

Subito dopo le cellule dendritiche, oltre alle IgA secretorie, vi sono altre potenti citochine antinfiammatorie che rendono l'intestino tollerogenico, cioè in grado di tollerare la maggior parte degli antigeni presenti nel lume intestinale (batteri commensali non patogeni e antigeni alimentari): la linfopoietina tipica stromale (TSLP) prodotta dalle cellule epiteliali e la più potente citochina antinfiammatoria TGF-beta. Quando le difese vengono eluse, i batteri possono penetrare attraverso la lamina propria nei vasi capillari, arrivando attraverso la circolazione portale al fegato, dove se non vengono fermati dalle cellule di Kupfer possono arrivare nel circolo sistemico, determinando traslocazione batterica e possibile sepsi. È quindi molto importante che la barriera intestinale rimanga impermeabile ad antigeni lesivi come quelli batterici.

Un ruolo importante nella modulazione dell'omeostasi intestinale è giocato anche dai batteri commensali, il cosiddetto microbiota intestinale<sup>1</sup>: come si vede nella Figura 1, sono rappresentate specie diverse a seconda del pH del tratto gastrointestinale, con una maggiore presenza di aerobi nella

parte superiore e di anaerobi nella parte più distale del tratto gastrointestinale. Il microbiota intestinale ha un ruolo fondamentale di tipo antinfiammatorio grazie alla produzione di acidi grassi a catena corta, che derivano dalla digestione di fibre solubili e insolubili, alla capacità di controllare la trascrizione del potente fattore infiammatorio NF-kB, attraverso l'omeostasi epiteliale mediante l'interazione con PRRs (*pattern recognition receptors*) espressi sulla superficie degli enterociti. Uno sbilanciamento tra batteri ostili e commensali, dovuto ad antigeni della dieta, acidi biliari, enzimi digestivi, citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-6, IL-1-beta), è in grado di favorire un'infiammazione cronica di basso grado, che può essere presente nel paziente anziano fragile e può esitare in diverticolite o colite da *Clostridium difficile*.

### USO DEI PROBIOTICI NELLA MODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELL'ANZIANO

La capacità di modulare il microbiota intestinale, sfruttando le proprietà immunomodulatorie dei batteri "benefici", ha fatto ipotizzare l'utilizzo dei probiotici in alcune condizioni patologiche, come la sindrome da intestino irritabile (modulando la sensibilità viscerale), le malattie infiammatorie croniche intestinali (attraverso un'azione antinfiammatoria) e le intolleranze alimentari

come la malattia celiaca (favorendo la tolleranza all'allergene alimentare)<sup>2</sup>.

In uno studio di alcuni anni fa, in cui è stato utilizzato il modello dei *transwell*, che mima la barriera intestinale riproducendo il monostrato epiteliale, seminando alcuni batteri probiotici del genere *Lactobacillus* (*plantarum*, *rhamnosus* GG e *paracasei*), noti per esercitare azione antinfiammatoria anche in vitro e paragonandone l'effetto con quello di un ceppo patogeno (*Salmonella typhimurium*), è stato dimostrato che i probiotici possono avere non solo un'azione diretta sulle cellule epiteliali, favorendo la produzione di TGF-beta e di TSLP, ma anche un'azione diretta sulle cellule dendritiche – in particolare quelle mieloidi che esprimono sulla loro superficie il marcatore CD11c – attraverso una *downregulation* della citochina proinfiammatoria IL-12/p70 e una *upregulation* della citochina antinfiammatoria IL-10.

In un altro studio, utilizzando un modello più fisiologico come la coltura d'organo, in cui le cellule non sono avulse dal contesto del loro *microenvironment*, una biopsia duodenale di un volontario sano è stata coltivata con *Salmonella* o *Bifidobacteria* per 24 ore: dopo tale intervallo è stata individuata una significativa riduzione delle citochine proinfiammatorie IL-1-beta e IL-12 nel mezzo di coltura contenente *Bifidobacteria* rispetto a quello contenente *Salmonella*.

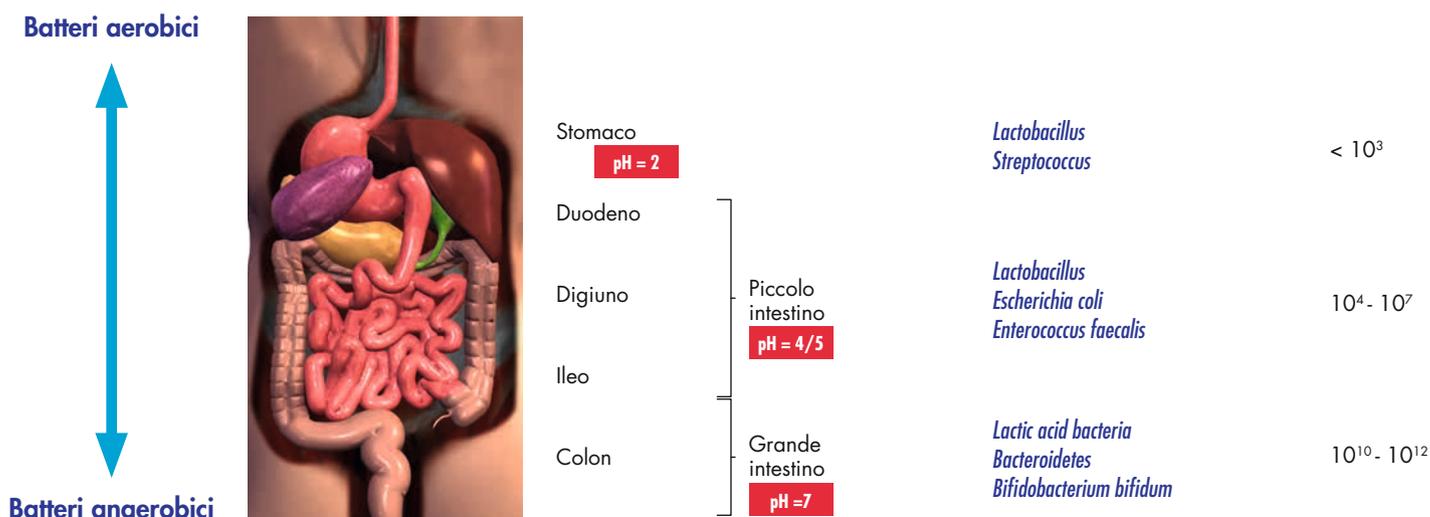


FIGURA 1.

Distribuzione della popolazione microbica nel tratto gastrointestinale.

I probiotici sono stati cimentati anche in modelli di colite sperimentale: in un modello di colite indotta da DSS (*dextran sulfate sodium*) nel topo, il pretrattamento con *Bifidobacterium longum* era in grado di prevenire il danno intestinale indotto da DSS, non solo attraverso un'azione antinfiammatoria sulle cellule T e sui macrofagi, ma anche per un'azione protettiva sull'integrità della barriera epiteliale, testimoniata dalla maggiore concentrazione di occludina e zonulina-1.

Nel soggetto anziano<sup>3,4</sup> le modificazioni della microflora intestinale sono secondarie alla riduzione della secrezione gastrica, ai disturbi della motilità e alle alterazioni della dieta (monotonia alimentare con restrizione dello spettro delle specie del microbiota); viene lesa l'integrità della barriera intestinale e quindi viene favorita un'infiammazione di basso grado, che può determinare una predisposizione alle infezioni da *Clostridium difficile* e/o alle diverticoliti nei soggetti con diverticolosi. Con l'avanzare dell'età nell'uomo si assiste a una progressiva riduzione della diversità del microbiota; in particolare nell'età anziana si assiste a un declino dei bifidobatteri e un significativo aumento dei clostridi. Studi condotti nel paziente anziano hanno evidenziato una correlazione tra grado di fragilità dell'anziano e aumento della presenza del genere *Ruminococcus* con contemporanea riduzione del genere *Bacteroides*. Inoltre vi sono studi che sembrerebbero dimostrare, nell'intestino dell'anziano e in particolare nella mucosa colica, un aumento della produzione di citochine proinfiammatorie (come IL-6), a cui si associa un'alterazione dell'integrità della barriera intestinale, con aumento della claudina-2 e riduzione della resistenza elettrica transepiteliale. Queste alterazioni forniscono un razionale fisiopatologico alle modificazioni della composizione del microbiota intestinale (Tab. I),

che favorirebbero le infezioni da *Clostridium difficile*, l'insorgenza di diverticolite e la comparsa del cancro coloretale.

Vi sono numerose esperienze, tra cui diversi studi in doppio cieco controllato con placebo, che dimostrano l'effetto positivo di alcuni ceppi di probiotici sul microbiota intestinale, sul sistema immunitario e sullo stato di salute di soggetti anziani (Tab. II)<sup>5</sup>. Al di là della diversa numerosità dei soggetti studiati e dei differenti ceppi di probiotici utilizzati, complessivamente questi studi hanno dimostrato un effetto di potenziamento dell'immunità periferica (valutata come attività delle cellule NK e incidenza di infezioni respiratorie e gastrointestinali).

Alcuni anni fa, proprio per verificare se l'intestino dell'anziano avesse un'architettura diversa rispetto a quella del soggetto adulto, abbiamo valutato la cinetica degli enterociti, attraverso lo studio dell'apoptosi enterocitaria e della proliferazione ad essa conseguente: in questo studio è stato rilevato che, a dispetto di un'architettura identica, nell'anziano vi era un significativo aumento della percentuale di enterociti apoptotici e di enterociti in proliferazione rispetto all'adulto<sup>6</sup>. Questo dimostra che nel corso dell'invecchiamento il mantenimento dell'architettura della mucosa avviene o per iperproliferazione o per aumentata apoptosi con conseguente immaturità cellulare, una condizione che può spiegare la ridotta riserva funzionale e la conseguente alterazione della funzione assorbittiva intestinale osservata in condizioni di stress.

Un elegante esempio di questo concetto deriva da uno studio che ha dimostrato, mediante un test di valutazione della permeabilità intestinale (escrezione urinaria di lattosio e mannitolo), che a fronte di un normale indice di permeabilità nel corso di tutte le età della vita, nel momento in cui si verifica una patologia associata, come il diabete mellito tipo 2 o un'infiammazione di basso grado,

nell'anziano la permeabilità intestinale viene completamente alterata.

Numerosi studi hanno valutato il microbiota intestinale in soggetti anziani che fanno uso cronico di FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), perché si ritiene che tali farmaci, interferendo con il sistema delle prostaglandine, possano determinare un'alterazione del microbiota e di conseguenza della permeabilità intestinale: si è visto che gli anziani che facevano uso cronico di FANS avevano una rappresentazione del microbiota intestinale completamente differente dagli anziani che non ne facevano uso. A ciò corrispondeva una riduzione della concentrazione endoluminale di alcuni acidi grassi a catena corta, come l'acido butirrico e l'acido isovalerico. L'acido butirrico, in particolare, è uno dei più importanti fattori antinfiammatori nella mucosa intestinale, è in grado di reintegrare la tolleranza, di favorire la produzione di muco e di IgA secretorie, di migliorare la riparazione tissutale e la reinduzione dell'apoptosi linfocitaria. In uno studio di alcuni anni fa dimostrammo che la somministrazione orale di acido butirrico per 8 settimane in pazienti con morbo di Crohn lieve-moderato consentiva di ottenere un miglioramento non soltanto clinico, ma anche endoscopico e istologico<sup>7</sup>.

La capacità dei probiotici di antagonizzare il danno intestinale indotto da FANS è stato dimostrato nel ratto, utilizzando come probiotico il *Faecalibacterium prausnitzii*; in maniera simile, in un modello di ratto in cui il danno indotto da FANS veniva esacerbato dalla somministrazione di PPI (inibitori della pompa protonica), il trattamento con *Bifidobacterium* era in grado di prevenire il danno della parete intestinale. Nell'uomo il trattamento con *Lactobacillus casei* ha dimostrato, attraverso valutazione con videocapsula, di esercitare un effetto protettivo sul danno intestinale in anziani sottoposti a terapia cronica con basse dosi

**Tabella I.** Effetto dell'età sulla composizione del microbiota intestinale.

Modifiche legate all'età nella composizione del microbiota intestinale con esito positivo		Mecanismo
Biodiversità ridotta	↑ Rischio di colite da <i>Clostridium difficile</i>	↓ Resistenza di colonizzazione a <i>C. difficile</i>
Proliferazione di <i>Enterobacteriaceae</i>	↑ Infiammazione (diverticolite) ↑ Probabilità di sviluppare cancro coloretale	Eccessiva produzione di endotossine
Diminuzione dei gruppi batterici produttori di butirrato	↑ Permeabilità intestinale (tolleranza alimentare) ↑ Infiammazione (diverticolite) ↑ Rischio di sviluppare cancro coloretale	↓ Funzione protettiva del butirrato sull'epitelio ↓ Effetto antinfiammatorio del butirrato ↓ Effetto anti-neoplastico del butirrato
Colonizzazione mediante produzione di tossine da <i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	↑ Rischio di sviluppare cancro coloretale	Perturbazione della regolazione del ciclo cellulare degli enterociti e controllo della crescita e danni al DNA da parte delle tossine

**Tabella II.** Effetto dei probiotici sul microbiota intestinale, sul sistema immunitario e sullo stato di salute dei soggetti anziani.

Soggetti (n.)	Età (anni)	Ceppi probiotici	Studio	Effetti sul microbiota intestinale	Effetti sul sistema immunitario	Esito sulla salute
1072	> 70	<i>Lactobacillus casei</i>	Doppio cieco, controllato con placebo	↑ <i>L. casei</i>	Non determinato	↓ Infezioni respiratorie e gastrointestinali
31	> 70	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Controllato con placebo, cross-over	Non determinato	↑ citotossicità delle cellule <i>Natural Killer</i>	Non determinato
77	> 80	<i>Lactobacillus casei</i>	Aperto, controllato con placebo	↑ <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Enterobacteriaceae</i>	ND	Gastroenterite da <i>Norovirus</i>
60	> 65	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Doppio cieco, controllato con placebo	Non determinato	↑ IgA, IgG e IgM specifici per l'influenza	Non determinato
737	> 65	<i>Lactobacillus casei</i>	Doppio cieco, controllato con placebo	Non determinato	Non determinato	Nessun effetto sulla risposta al vaccino antinfluenzale
47	> 65	<i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i>	Doppio cieco, controllato con placebo	Non determinato	↑ Cellule <i>Natural Killer</i> ↓ IL-8	Non determinato
27	> 65	<i>Bifidobacterium longum</i>	Randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo	Non determinato	↑ Attività delle cellule <i>Natural Killer</i> ↑ Attività battericida dei neutrofili	↓ Incidenza dell'influenza

**Tabella III.** Prevenzione primaria delle infezioni da *Clostridium difficile* attraverso la somministrazione di probiotici durante il trattamento antibiotico.

Autori	N.	Probiotico usato	Studio	Tasso di infezione da <i>Clostridium difficile</i> probiotico	Tasso di infezione da <i>Clostridium difficile</i> placebo	Commenti
Gao et al.	255	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i>	Prodotto somministrato per la durata degli antibiotici + 5 giorni	1,2	23,8	Il braccio probiotico ha mostrato un effetto positivo
Sampalis et al.	437	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i>	Prodotto somministrato per la durata degli antibiotici + 5 giorni	6,2	13,3	Il gruppo attivo ha avuto una durata più breve di diarrea e un'incidenza ridotta
Safdar et al.	40	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Prodotto somministrato per la durata degli antibiotici + 14 giorni	0	25	-
Beausoleil et al.	89	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i>	Prodotto somministrato solo per la durata degli antibiotici	2,3	15,6	Non ci sono state differenze significative nei due gruppi delle infezioni da <i>Clostridium difficile</i>
Hickson et al.	135	<i>Lactobacillus casei</i> + <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	Prodotto somministrato per la durata degli antibiotici + 7 giorni	0	17	-
Plummer et al.	138	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Prodotto somministrato per 20 giorni	3	7	Tasso più basso di infezione da <i>Clostridium difficile</i> nel gruppo probiotico
Surawicz et al.	180	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Prodotto somministrato per la durata degli antibiotici + 14 giorni	2	5	Tasso più basso di infezione da <i>Clostridium difficile</i> nel gruppo probiotico

di aspirina rispetto a un gruppo di controllo trattato con placebo.

In uno studio controllato in doppio cieco, condotto verso placebo, la somministrazione di una miscelanza di probiotici (*Lactobacilli* e bifidobatteri) era in grado di prevenire la diarrea indotta da irinotecano, un chemioterapico utilizzato nel trattamento del carcinoma colo-rettale, con una riduzione non solo della diarrea, ma anche delle lesioni ente-

rocolitiche e della distensione addominale. Numerosi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia della somministrazione di probiotici nella prevenzione dell'infezione da *Clostridium difficile* (Tab. III): si tratta di studi in aperto, in cui i probiotici sono stati utilizzati con diversi schemi di trattamento, durante la terapia antibiotica (per 5-7 giorni) o anche oltre il termine della terapia antibiotica (per altri 14 giorni).

Infine la somministrazione di probiotici è stata ipotizzata nella prevenzione del danno intestinale indotto da olmesartan, una condizione molto rara ma di notevole impatto soprattutto nei soggetti anziani: si ritiene che una disbiosi con *overgrowth* batterico (insieme ad altri meccanismi) possa essere implicata nella genesi del danno intestinale, che si manifesta con caratteristiche istologiche simili a quelle della malattia celiaca.

## Bibliografia

- 1 Thursby E, Juge N. *Introduction to the human gut microbiota*. *Biochem J* 2017;474:1823-36.
- 2 Wilkins T, Sequoia J. *Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence*. *Am Fam Physician* 2017;96:170-8.
- 3 Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. *Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights*. *Nutr Healthy Aging* 2018;4:267-85.
- 4 Di Sabatino A, Lenti MV, Cammalleri L, et al. *Frailty and the gut*. *Dig Liver Dis* 2018;50:533-541.
- 5 Biagi E, Candela M, Turrone S, et al. *Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity*. *Pharmacol Res* 2013;69:11-20.
- 6 Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Luinetti O, et al. *Small bowel enterocyte apoptosis and proliferation are increased in the elderly*. *Gerontology* 2002;48:204-8.
- 7 Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, et al. *Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:789-94.

# MICROBIOTA INTESTINALE, INVECCHIAMENTO E FRAGILITÀ

## A. Pilotto

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

### L'IDENTIFICAZIONE DELLA CONDIZIONE DI FRAGILITÀ

La fragilità è una condizione geriatrica di ridotta riserva fisiologica e aumentata vulnerabilità dell'organismo, associata a rischio di esiti avversi, come cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte, a causa di un disturbo di più sistemi fisiologici inter-correlati, in cui sicuramente un ruolo chiave è svolto dagli aspetti della nutrizione e dell'attività fisica.

Dal punto di vista clinico l'approccio multidimensionale rappresenta il metodo di scelta per identificare la fragilità. La valutazione multidimensionale (VMD) è un processo diagnostico multidimensionale, di solito interdisciplinare, che determina, attraverso l'uso di scale validate, il rischio biologico e psico-sociale, le caratteristiche cliniche e le capacità funzionali di una persona anziana, con l'obiettivo finale di sviluppare un piano globale di trattamento e di follow-up a breve e lungo termine (Fig. 2). La figura rappresenta il percorso metodologico impiegato nel primo trial clinico randomizzato sulla VMD, pubblicato da Rubenstein nel 1984<sup>1</sup>.

Da allora numerosi studi clinici controllati e randomizzati sono stati condotti in diversi setting intra- ed extra-ospedalieri, ed anche in ambiti clinici specifici di ortogeriatrics, chirurgia e oncologia: tutti questi studi, come riportato nelle più recenti metanalisi e review sistematiche<sup>2</sup> documentano che l'approccio multidimensionale riduce significativamente la mortalità a breve e a lungo termine, l'isti-

tuzionalizzazione, la riospedalizzazione, è utile nel ridurre le complicanze post-operatorie e nell'identificazione dei percorsi di cura nel paziente anziano. Disponiamo quindi di evidenze consistenti per poter affermare che l'approccio multidimensionale è utile nella valutazione di outcome di salute importanti nel paziente anziano.

Questo assunto è stato recepito recentemente anche dall'*European Medicines Agency* (EMA), che nel gennaio di quest'anno, in un *reflection paper* sulla fragilità, ha ribadito che una valutazione completa della fragilità al fine di individuare il trattamento più opportuno richiede un approccio multidimensionale con VMD, che rappresenta il gold standard nella pratica clinica. Inoltre il documento dell'EMA sottolinea che l'approccio multidimensionale può avere anche altri fini oltre a quello diagnostico; ad esempio dalle informazioni presenti nella CGA si possono ottenere indici prognostici di notevole utilità clinica. In particolare viene citato il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI)<sup>3</sup>, che è in grado di stratificare in tre sottogruppi i pazienti fragili con un eccellente valore prognostico. In questo caso il termine "eccellente" ha un significato tecnico e significa con un'accuratezza maggiore del 90%. Nella Figura 3 è rappresentato l'MPI<sup>3</sup>, sviluppato e validato oltre a 10 anni fa ed oggi ampiamente diffuso in Italia ed in numerosi paesi Europei ed extraeuropei. L'MPI è un indice prognostico di mortalità basato sulla VMD che misura con specifiche

scale validate gli aspetti funzionali, cognitivi, nutrizionali, la motilità, la comorbidità, la politerapia e lo stato di coabitazione del soggetto, da cui si può ricavare un indice numerico che va da 0 (rischio minimo) a 1 (rischio massimo). Con appropriati cut-off è possibile stratificare questo rischio in classi: lieve, moderato e grave.

Negli ultimi 10 anni sono stati pubblicati numerosi studi sull'applicazione dell'MPI nelle patologie acute (polmonite, ictus, infarto del miocardio) e subacute (demenza, cirrosi epatica, insufficienza renale cronica) dell'anziano; da un punto di vista clinico, accuratezza e calibrazione dell'indice MPI sono sempre risultati molto buoni o eccellenti.

Recentemente in una review sistematica alcuni autori indipendenti hanno valutato in termini di validità, affidabilità e fattibilità i vari strumenti per identificare il paziente anziano fragile nel setting ospedaliero, utilizzando un sistema di qualità – denominato QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) – che attraverso 18 item crea un punteggio compreso tra 0 a 14, con il punteggio superiore che corrisponde alla qualità più elevata. I risultati dello studio hanno dimostrato che MPI ha ottenuto il punteggio massimo di 14 in termini di validità, affidabilità e fattibilità. Lo stesso è stato riportato per la forma più breve di MPI, che include il *Mini Nutritional Assessment Short-Form* (a 8 item) anziché la forma più estesa di MNA a 18 item incluso nell'MPI standard.

Recentemente l'MPI è stato utilizzato nel progetto MPLAGE, programma cofinanziato anche dall'Unione Europea, per valutare se l'approccio multidimensionale sia in grado di migliorare il rapporto costo-efficacia degli interventi nel paziente anziano fragile<sup>4</sup>. Il programma ha coinvolto numerosi centri di eccellenza Europei ma anche negli Stati Uniti e in Australia. Sul sito [www.mpiage.com](http://www.mpiage.com).

eu si possono consultare i risultati scientifici prodotti in questo progetto. In particolare appaiono interessanti i dati sulla applicazione del modello multidimensionale in alcune situazioni ancora di incerta gestione clinica, come ad esempio l'utilizzo di statine in prevenzione secondaria in anziani ultraottantenni affetti da diabete mellito o da cardiopatia ischemica, che non sono state esplorate dai trial clinici randomizzati tradizionali che in realtà tendono a escludere i pazienti anziani soprattutto se fragili. Altri ambiti esplorati dal progetto MPI\_AGE hanno riguardato l'uso degli anticoagulanti nella fibrillazione atriale e il trattamento con farmaci anticolinesterasici e memantina nei soggetti anziani fragili affetti da demenza. In ambito ospedaliero, un trial multicentrico condotto in 9 centri in Europa e in Australia, oltre a documentare che effettivamente l'approccio multidimensionale con MPI predice in termini altamente significativi la mortalità intra- ed extra-ospedaliera, ha dimostrato che l'MPI consente anche di valutare gli esiti post-dimissione come istituzionalizzazione, ri-ospedalizzazione e attivazione dei servizi domiciliari confermando che l'approccio

multidimensionale è utile per facilitare un appropriato trattamento post-dimissione del paziente anziano fragile.

### MICROBIOTA INTESTINALE E FRAGILITÀ

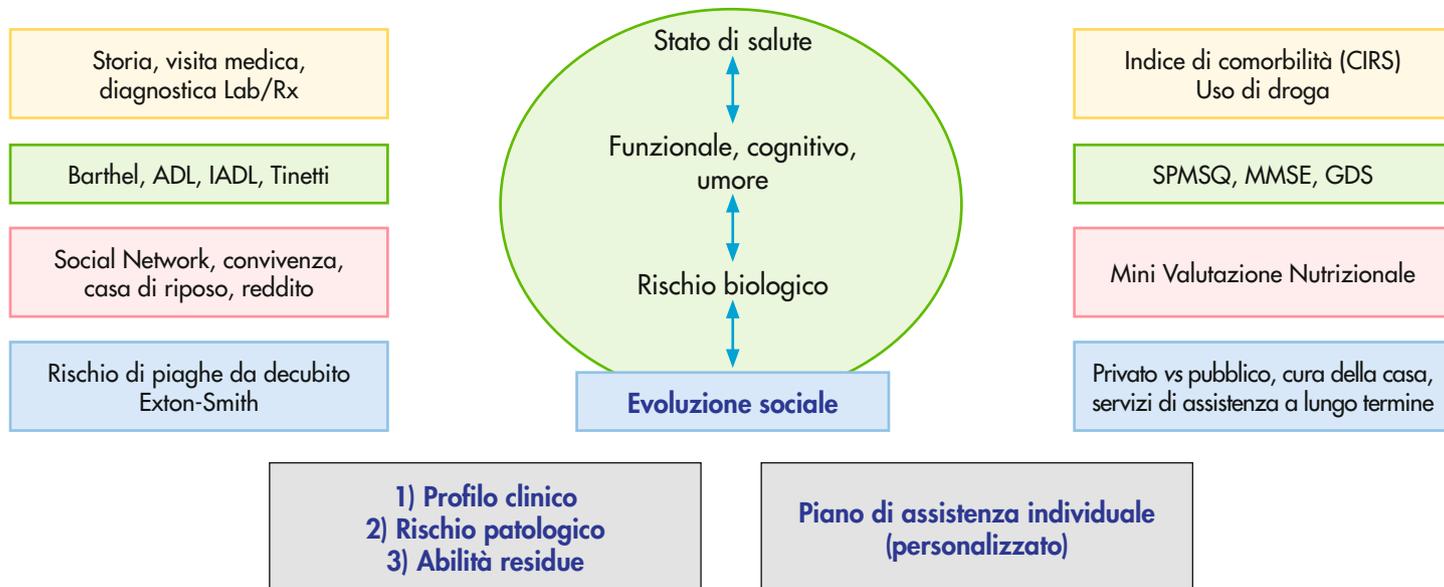
Tutte le funzioni svolte dal microbiota hanno una connessione con l'invecchiamento: in effetti, già nei primi anni dopo la sua definizione, alcuni ricercatori sulle autorevoli pagine di Nature<sup>5</sup>, valutando la composizione del microbiota nei soggetti anziani, hanno rilevato che è possibile definire profili diversi in funzione della dieta specifica del soggetto. Inoltre è possibile rilevare pattern definiti e differenti del microbiota a seconda del setting abitativo dell'anziano (a domicilio, in casa di riposo, ospedalizzato, in riabilitazione). In uno studio condotto su 282 soggetti anziani che vivevano in casa di riposo, il pattern di composizione del microbiota si modificava in funzione della durata di permanenza nella istituzione (fino a 6 anni, da 6 a 12 anni, da 12 a 18 anni, oltre i 18 anni): nelle conclusioni gli autori evidenziano come non vi sia un'età precisa in cui si definisce la composizione del microbiota, ma vi è una evoluzione continua

che dipende dalla dieta ma anche dall'età del soggetto. Uno studio condotto su 367 soggetti giapponesi non istituzionalizzati di età compresa tra 0 e 104 anni ha dimostrato, ad esempio, che le più ampie variazioni della composizione del microbiota si osservano nei primi 20 anni e dopo i 70 anni di età.

Analogamente uno studio condotto su oltre 1000 cinesi in buona salute, di età compresa fra 3 e oltre i 100 anni, ha riportato che la variazione di composizione del microbiota si manifestava soprattutto entro i primi vent'anni, mentre successivamente il microbiota restava relativamente stabile, anche se vi era una progressiva riduzione della sua diversità con l'avanzare dell'età.

In Italia, un lavoro condotto su 21 centenari, 22 anziani (con età compresa tra 63 e 76 anni) e 20 soggetti giovani (dai 25 ai 40 anni) ha riportato che il pattern di composizione del microbiota è diverso nei centenari rispetto sia alla popolazione di anziani che a quella di giovani. Nello stesso studio, il processo di invecchiamento oltre a modificare profondamente la composizione del microbiota intestinale, si associa ad una

## VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE



ADL: *Activities of Daily Living*; IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*; CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; SPMSQ: *Short Portable Mental Status Questionnaire*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; GDS: *Geriatric Depression Scale*.

FIGURA 2.

Domini della Valutazione Multidimensionale del soggetto anziano.

alterata omeostasi del sistema immunitario: la presenza di un'alterazione del microbiota nei centenari infatti era associata ad un aumentato stato infiammatorio (inflammageing), come è testimoniato da una serie di marcatori biomorali di infiammazione.

E' noto che lo stato di infiammazione cronica si associa significativamente ad un aumentato rischio di fragilità nell'anziano. Uno studio condotto su 600 soggetti anziani stratificati per grado di MPI 1 (fragilità assente), MPI 2 (fragilità moderata) ed MPI 3 (fragilità severa), tutte le componenti biomorali di infiammazione, ma anche i parametri di malnutrizione, di alterato metabolismo glucidico e lipidico e ormonale sono risultati significativamente differenti in funzione del grado di MPI. Molto interessante al riguardo, un autorevole studio <sup>5</sup> ha riportato che la composizione del microbiota intestinale era significativamente differente in soggetti anziani che presentavano un alterato stato funzionale e cognitivo (misurato con *Barthel Motility Index*, *Functional Independence Measure*, *Mini Mental State Examination*), nutrizionale (misurato con il *Mini Nutritional Assessment* e il *Body Mass Index*) ma anche alterazioni dei parametri biomorali di infiammazione (interleuchina-8 e proteina C reattiva).

Recentemente uno studio condotto su 728

femmine gemelle è stata dimostrata una differente composizione del microbiota in funzione del grado di fragilità, per cui nei soggetti fragili si riduce la variabilità del microbiota intestinale ed aumentano i bacilli della componente *Dorea*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Lachnospiraceae*. In conclusione, l'invecchiamento è caratterizzato a una ridotta differenziazione del microbiota ed il fenomeno si accentua in presenza di fragilità. A conferma di questo dato uno studio americano condotto su 85 soggetti dai 43 ai 79 anni ha dimostrato una associazione significativa tra riduzione della diversità del microbiota intestinale ed età biologica del soggetto, valutata con un Indice di Fragilità multidimensionale, ma non con l'età cronologica del soggetto.

Per quanto riguarda i farmaci è facilmente intuibile che la terapia antibiotica modifichi la composizione del microbiota intestinale; tuttavia anche altre classi di farmaci, come ad esempio i FANS, sembrano essere in grado di modificare la composizione del microbiota nell'anziano. In uno studio condotto in Italia su 76 soggetti anziani con età media di 83 anni, una ridotta biodiversità del microbiota, misurata con un indice indiretto, era associata significativamente con la politerapia: in particolare l'assunzione di più di 11 farmaci era associata a una ridu-

zione di variabilità nella composizione del microbiota. Molto interessante, nello stesso studio veniva riportato che la riduzione della biodiversità del microbiota si associa ad un aumentato rischio di mortalità a due anni. Questi dati confermano la possibile relazione tra ridotta biodiversità del microbiota intestinale, fragilità e mortalità dell'anziano.

Alcuni trial clinici randomizzati hanno valutato gli effetti dell'impiego dei probiotici nell'anziano sulla composizione del microbiota intestinale, il sistema immunitario, ma anche parametri clinici come riduzione delle infezioni o risposta al vaccino anti-influenzale (Tab. II). Appare evidente che in molti di questi studi clinici i risultati sono solo parziali e non conclusivi. Recentemente uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo, condotto su 60 soggetti anziani, ha valutato l'effetto di un prebiotico sulla condizione di fragilità: i risultati indicano che il trattamento migliora significativamente la forza dei soggetti trattati (misurata con handgrip), ma non altri parametri biologici e l'indice di fragilità misurato con un indice multidimensionale. Il ridotto numero di soggetti in studio e il relativamente breve tempo di trattamento (13 settimane) non consentono tuttavia di trarre conclusioni sufficientemente attendibili da questo studio. In conclusione:

- 1) vi sono significativi cambiamenti nella composizione del microbiota nei soggetti anziani, che sono in relazione alla dieta, all'uso di farmaci e al setting abitativo;
- 2) la modifica della composizione del microbiota nell'anziano è stata messa in relazione con l'immunosenescenza e con i processi infiammatori, con meccanismi che da un punto di vista fisiopatologico sono coinvolti nella fragilità;
- 3) la fragilità è un concetto multidimensionale, per cui per identificare, misurare e monitorare la condizione di fragilità dell'anziano è necessario impiegare strumenti di natura multidimensionale (come l'MPI);
- 4) cambiamenti nella composizione del microbiota possono contribuire alle variazioni biologiche, cliniche, funzionali e psicosociali che avvengono nella persona anziana;
- 5) la possibilità che la modulazione del microbiota con interventi di vario tipo, che possono includere l'impiego di probiotici, possa avere un effetto di prevenzione o di trattamento della fragilità rimane an-

1. Activities of Daily Living (ADL)	6	Item
2. Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	8	Item
3. Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)	10	Item
4. Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF)	8	Item
5. Exton-Smith Scale	5	Item
6. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	14	Item
7. Number od drugs	1	Item
8. Social index	1	Item
<b>Totale</b>	<b>53</b>	<b>Item</b>

## MPI

	Lieve	Moderato	Severo
Score	0,18 ± 0,09	0,48 ± 0,09	0,77 ± 0,08
Range	0,00 - 0,33	0,34 - 0,66	0,67 - 1,0

FIGURA 3.

Il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI).

cora da dimostrare. Attualmente sono in corso alcuni studi che esplorano questa possibilità e che speriamo possano fornire risposte in proposito.

### Bibliografia di riferimento

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. Nature 2012;488:178-84.

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.e1-192.e11.

Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al. *Using the Multidimensional Prognostic Index to predict clinical outcomes of hospitalized older persons: a prospective, multicentre, international study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018 Oct 17. doi: 10.1093/gerona/gly239. [Epub ahead of print].

Pilotto A, Veronese N, Quispe K, et al. *Development and validation of a self-administered Multidimensional Prognostic Index (SELFY-MPI) to predict negative health outcomes in community-dwelling persons*. Rejuvenation Res 2018 Nov 1. doi: 10.1089/rej.2018.2103. [Epub ahead of print].

Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, et al. *Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial*. N Engl J Med 1984;311:1664-70.

#### 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

ISSN 2611-5441 (Print) • ISSN 2611-9358 (Online)

Finito di stampare presso le IGP, Pisa, Gennaio 2019

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

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.pacinieditore.it/privacy/>.

## MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica vol. 3 • n. 1/2019

Supplemento n. 2

[www.pacinimedica.it/microbioma-microbiota/](http://www.pacinimedica.it/microbioma-microbiota/)