



MICROBIOMA MICROBIOTA Ricerca & Clinica

n.2/2019

Comitato Scientifico

Claudio Mencacci

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

Alberto Pilotto

Dipartimento Cure Geriatriche,
OrtoGeriatra e Riabilitazione,
E.O. Ospedali Galliera,
Genova

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy,
Milano

Sergio Riso

S.C. Scienza dell'Alimentazione
e Dietetica, A.O.U. "Maggiore
della Carità", Novara

Indice

- 2 **Nutrizione enterale e microbioma intestinale nel morbo di Crohn**
Sergio Riso, Elena Capello, Edda Cava, Deborah Carrera, Alessandro Collo,
Deborah Farinelli
- 4 **Acidi grassi a corta catena e infiammazione**
Andrea Poli
- 7 **Sonno e microbiota**
Claudio Mencacci, Virginio Salvi
- 9 **La valutazione clinica della fragilità nell'anziano**
Alberto Pilotto
- 12 **Dalla Letteratura**
a cura di A. Pilotto



NUTRIZIONE ENTERALE E MICROBIOMA INTESTINALE NEL MORBO DI CROHN

Sergio Riso, Elena Capello, Edda Cava, Deborah Carrera, Alessandro Collo,
Deborah Farinelli

S.C. Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

ABSTRACT

Un trattamento sicuro ed efficace per il morbo di Crohn (MC) è rappresentato dalla nutrizione enterale (NE) esclusiva (NEE). Questa è in grado di indurre la remissione nei pazienti pediatrici attraverso tre meccanismi:

- 1) effetto antinfiammatorio diretto;
- 2) miglioramento della funzione epiteliale di barriera;
- 3) modulazione del microbioma intestinale.

Studi recenti hanno dimostrato che proprio le variazioni del microbioma, in termini di diversità e funzioni metaboliche, giocano un ruolo importante nella remissione indotta dalla NEE. Attraverso la diminuzione delle componenti microbiche pro-infiammatorie e la minor produzione di metaboliti tossici è possibile ottenere una riduzione del danno infiammatorio intestinale.

DISBIOSI NEL MORBO DI CROHN

Il microbioma intestinale umano è composto prevalentemente da quattro principali phyla: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*.

Nel soggetto sano oltre il 90% delle specie batteriche appartiene ai *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.

Grazie alle recenti tecniche di sequenziamento genico e di analisi funzionale è stato possibile dimostrare la presenza di disbiosi intestinale nei pazienti con MC. Gli studi a tal riguardo evidenziano, accanto a una riduzione generalizzata della biodiversità, tipiche variazioni nell'abbondanza microbica relativa: diminuzione di *Firmicutes* (*Bifidobacterium* e *Clostridia*, in particolare *Faecalibacterium prausnitzii*) e

aumento di *Proteobacteriaceae* (soprattutto *Escherichia coli* e *Enterobacteriaceae*)¹⁻³. Una conseguenza importante di questo scenario è rappresentata dalla riduzione di simbionti con spiccate proprietà antinfiammatorie a favore di patobionti in grado di innescare un'eccessiva risposta immunitaria con conseguenze infiammatorie distruttive⁴.

Tuttavia, è importante sottolineare che il profilo del microbioma fecale non necessariamente riflette la composizione del microbioma associato alla mucosa intestinale⁵.

VARIAZIONI DEL MICROBIOMA ASSOCIATE ALLA NUTRIZIONE ENTERALE

Gli studi sul microbioma intestinale riguardano quasi esclusivamente l'area pediatrica e sono tutti di piccole dimensioni. Inoltre, l'interpretazione dei dati risulta complicata dall'eterogeneità degli studi di coorte, dall'elevata variabilità interindividuale, dalla diversità dei campioni (feci vs biopsia della mucosa) e, infine, da differenze metodologiche, come il tipo di miscela enterale e di alimentazione naturale. Ciò nonostante, siamo in grado di fare alcune importanti considerazioni generali.

Composizione e diversità

Benché ormai da molti anni la NEE venga utilizzata per indurre la remissione nei pazienti con MC in fase attiva, solo ultimamente sono stati dimostrati o proposti i possibili meccanismi attraverso i quali questo tipo d'intervento porta a una riduzione del processo infiammatorio: miglioramento della funzione di barriera, azio-

ne diretta antinfiammatoria, alterazioni del microbioma intestinale.

Studi recenti evidenziano che già dopo una settimana di NEE è possibile riscontrare un'ulteriore riduzione della diversità batterica che tipicamente caratterizza questi pazienti.

Le variazioni tassonomiche in genere associate alla NE comprendono: riduzione della quantità di *Firmicutes* (compreso *Faecalibacterium*), *Bacteroides/Prevotella* e *Proteobacteriaceae* e aumento dei taxa appartenenti ai *Bacteroidetes* (in particolare *Alistipes*)^{6,7}. Tuttavia, dopo questo iniziale peggioramento della disbiosi, solo nei pazienti responsivi è riscontrabile al termine del trattamento un profilo microbico molto simile a quello dei soggetti sani. La NEE sembrerebbe quindi in grado di consentire la ricolonizzazione da parte di comunità microbiche capaci di interagire in maniera più equilibrata con l'ospite. Alcune evidenze suggeriscono che la valutazione del profilo microbico prima o durante la NE potrebbe favorire il riconoscimento del sottogruppo di pazienti potenzialmente in grado di beneficiare di questo tipo di trattamento. Secondo un recente lavoro i soggetti non *responders* presentano prima della NEE, rispetto ai sani, una significativa maggior abbondanza di *Proteobacteria*. Durante il trattamento, i *Proteobacteria* tendono ulteriormente a crescere solo nei non *responders*, parallelamente a un aumento della diversità⁸.

Funzioni metaboliche

Nei soggetti con MC le funzioni metaboliche microbiche risultano fortemente alterate, ancor più della stessa composizione del microbioma⁹. Alcuni studi dimostrano che la NEE è potenzialmente in grado di modificare la produzione di metaboliti microbici. In effetti, la minima quantità di fibra presente nelle miscele enterali comporta una riduzione della concentrazione fecale di acidi grassi a catena corta (SCFA), in particolare butirrico ad azione antinfiammatoria, così come di alcuni metaboliti tossici come 1-propanololo e esteri metilici ed etilici dei SCFA. Inoltre, la minor fermentazione di carboidrati complessi, a favore di un'aumentata metabolizzazione proteica, determina un aumento del pH fecale e della concentrazione di solfuri accanto a un maggior contenuto di indoli e fenoli nell'espriato^{10,11}.

VARIAZIONI DEL MICROBIOMA ASSOCIATE AL RITORNO A DIETA LIBERA

Le remissioni indotte dalla NEE sono spesso transitorie: circa il 60-70% dei pazienti recidiva entro 12 mesi dalla sospensione del trattamento¹².

Nel soggetto sano il microbioma ritorna tipicamente nella sua composizione originaria una volta che cessa l'effetto di un intervento dietetico di breve durata.

In particolare, nei pazienti con MC, la diversità del microbioma e i livelli di *F. prausnitzii*, che si sono ridotti durante la NEE, aumentano in maniera significativa assieme alle concentrazioni fecali di SCFA e solfuri, una volta ritornati alla dieta abituale⁷.

È stato ipotizzato che la mancanza di alimenti naturali, piuttosto che la somministrazione della miscela enterale in quanto tale, rappresenti un punto critico per il successo terapeutico della NEE¹³. Alcuni componenti della dieta occidentale, come agenti emulsionanti e alcuni carboidrati complessi, possono avere effetti sfavorevoli sull'omeostasi intestinale. Infatti, in modelli animali, si è dimostrato che alcuni additivi alimentari, come carragenina e carbossimetilcellulosa, sono in grado di determinare infiammazione e lesioni intestinali¹⁴. Studi comparativi tra NEE vs NE integrativa (miscela + dieta regolare), evidenziano una chiara superiorità della NEE nell'indurre la remissione, a conferma dell'importanza dell'esclusione degli alimenti naturali¹⁵.

CONCLUSIONI

La NEE risulta altamente efficace nell'indurre la remissione nei pazienti con MC. Questo tipo di trattamento comporta una generale riduzione della diversità batterica, cambiamenti nelle funzioni metaboliche e, almeno inizialmente, un peggioramento della disbiosi intestinale.

Studi recenti dimostrano che distinte forme o gradi di disbiosi sembrano correlarsi con la possibilità di ottenere una remissione completa. Per i pazienti con più severa disbiosi, un'implicazione pratica potrebbe essere quella di un utilizzo precoce di terapie modulanti il microbioma e/o di una maggior durata della NEE.

Tuttavia, data la difficile compliance alla

NEE, soprattutto nel lungo termine, vi è urgente necessità di studi finalizzati alla valutazione dell'efficacia di alcune diete di eliminazione, in modo da poter proporre una modalità di trattamento in genere più sostenibile nonché preferita dal paziente.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interessi

Bibliografia

- 1 Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. *Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives*. Gut 2011;60:631-7. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223263>.
- 2 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. *Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases*. Inflamm Bowel Dis 2011;17:179-84. <https://doi.org/10.1002/ibd.21339>.
- 3 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. *The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease*. Cell Host Microbe 2014;15:382-92. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>.
- 4 Zechner EL. *Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts*. Curr Opin Microbiol 2017;35:64-9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.01.011>.
- 5 Rangel I, Sundin J, Fuentes S, et al. *The relationship between faecal-associated and mucosal-associated microbiota in irritable bowel syndrome patients and healthy subjects*. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:1211-21. <https://doi.org/10.1111/apt.13399>.
- 6 Leach S, Mitchell H, Eng W, et al. *Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:724-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03796.x>.
- 7 Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, et al. *Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition*. Inflamm Bowel Dis 2014;20:861-71. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000023>.
- 8 Dunn KA, Moore-Connors JM, MacIntyre B, et al. *Early changes in microbial community structure are associated with sus-*
- 9 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. *Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment*. Genome Biol 2012;13:R79. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- 10 Walton C, Montoya M, Fowler D, et al. *Enteral feeding reduces metabolic activity of the intestinal microbiome in Crohn's disease: an observational study*. Eur J Clin Nutr 2016;70:1052-56. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.74>.
- 11 Yao C, Muir J, Gibson P. *Review article: Insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications*. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:181-96. <https://doi.org/10.1111/apt.13456>.
- 12 Griffiths AM. *Enteral feeding in inflammatory bowel disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:314-8. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000222117.76536.49>.
- 13 Levine A, Wine E. *Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis*. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1322-9. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182802acc>.
- 14 Martino JV, Limbergen JV, Cahil L. *The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation*. Front Pediatr 2017;5:96. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>.
- 15 Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. *Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial*. Gut 2006;55:356-61. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.062554>
- 16 Dunn KA, Moore-Connors JM, MacIntyre B, et al. *Early changes in microbial community structure are associated with sustained remission following nutritional treatment of Pediatric Crohn's Disease*. Inflamm Bowel Dis 2016;22:2853-62. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000956>
- 17 Dunn KA, Moore-Connors JM, MacIntyre B, et al. *The gut microbiome of pediatric Crohn's disease patients differs from healthy controls in genes that can influence the balance between a healthy and dysregulated immune response*. Inflamm Bowel Dis 2016;22:2607-18. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000949>.

ACIDI GRASSI A CORTA CATENA E INFIAMMAZIONE

Andrea Poli

NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano

ABSTRACT

Gli acidi grassi a corta catena (o SCFA) sono prodotti dal microbiota intestinale a partire dalla fibra alimentare. Importanti come fonte energetica per la mucosa del colon, gli SCFA sono anche dotati di una significativa azione di tipo antinfiammatorio, mediata probabilmente dal blocco dell'attivazione del fattore nucleare NF- κ B e dell'attività delle istone-deacetilasi (HDAC). L'effetto anti-infiammatorio degli SCFA potrebbe contribuire a spiegare il controllo di questi fenomeni associato al consumo della fibra alimentare, e alcuni favorevoli effetti del microbiota intestinale sul rischio di malattie come l'aterosclerosi, nelle quali la componente infiammatoria è rilevante.

Nata probabilmente come meccanismo di difesa dalle infezioni, e come tale protetta dai meccanismi dell'evoluzione fino ai giorni nostri, l'infiammazione si è trasformata, negli ultimi decenni, in una sorta di subdolo nemico o almeno di arma a doppio taglio. È infatti ormai ben accertato che se mantenuta nel tempo (e cioè cronicizzata) l'infiammazione è in grado di promuovere, con meccanismi diversi, le principali malattie degenerative tipiche della nostra società, come le malattie cardiovascolari e alcuni tumori, ma anche il declino cognitivo e le demenze. Uno stato di micro-infiammazione cronica, che in genere può essere identificato da un modesto ma stabile aumento dei livelli plasmatici della proteina C reattiva (o PCR), si associa infatti con regolarità, negli studi prospettici, a un aumentato rischio di sviluppo di tutte queste patologie nel tempo. L'attenzione agli interventi in grado di controllare i livelli dell'infiammazione nel nostro organismo, il cui ruolo protettivo è

stato dimostrato da un recente studio di intervento randomizzato e controllato¹, è di conseguenza in rapida crescita, e la scoperta del possibile effetto antinfiammatorio di alcuni prodotti metabolici del microbiota intestinale, gli acidi grassi a corta catena o SCFA, suscita un crescente interesse.

Gli SCFA (dall'inglese *Short Chain Fatty Acids*) comprendono essenzialmente l'acetato, il propionato e il butirato, rispettivamente a 2, 3 e 4 atomi di carbonio². Il microbiota intestinale produce questi composti soprattutto a partire dalle fibre fermentescibili (come le pectine, i beta-glucani, la gomma di guar, l'inulina e i fosfo-oligosaccaridi), contenute essenzialmente nella frutta, nella verdura, nei cereali integrali. Le fibre non fermentescibili (come la cellulosa e la lignina) non contribuiscono invece in modo significativo alla sintesi di SCFA. Altre vie metaboliche di sintesi degli SCFA stessi da parte del microbiota intestinale (come il catabolismo di alcuni aminoacidi) sembrano meno rilevanti, almeno sul piano quantitativo.

La concentrazione di questi composti è massima nel cieco e nel colon prossimale, dove può raggiungere il livello di 140-150 mM, e inferiore invece nel co-

lon distale³. Gli SCFA (si può ricordare che l'acetato è la molecola quantitativamente prevalente, che rappresenta fino al 75% degli SCFA totali) sono ben assorbiti dalla parete intestinale, cui forniscono fino al 60-70% del fabbisogno energetico. Il contributo dei vari ceppi del microbiota alla sintesi degli SCFA è differenziato: molti ceppi sintetizzano preferenzialmente uno solo di questi composti⁴. La Tabella I riassume alcune delle informazioni in nostro possesso al proposito.

Nonostante, come è noto, il ruolo fisiologico principale degli SCFA si espliciti soprattutto a livello della mucosa del colon, questi acidi grassi sono importanti anche per il loro ruolo di modulazione dei processi infiammatori. Tale effetto riconosce meccanismi differenti.

Da un lato gli SCFA contribuiscono all'efficienza dei meccanismi di barriera a livello della mucosa intestinale (ad es. stimolando la produzione di mucina): un intervento che riduce il passaggio di molecole e cellule verso il sistema circolatorio, e contribuisce così alla riduzione dello stimolo infiammatorio complessivo all'organismo. Ma gli SCFA sono dotati anche di effetti più diretti: molte cellule coinvolte nella risposta immunitaria sono infatti dotate di recettori specifici per questi acidi grassi, che se attivati dagli SCFA stessi ne condizionano la funzionalità, prevalentemente in modo inibitorio⁵. Si tratta per la maggior parte di recettori accoppiati alle proteine G, che hanno in genere come secondo mediatore l'AMP ciclico (o cAMP). Sono diffusi in molti distretti dell'organismo (si trovano ad esempio anche sulla superficie delle cellule dell'epitelio intestinale, o delle cellule adipose, dove influenzano ad esempio la lipolisi).

TABELLA I.

Principali ceppi batterici che producono i tre acidi grassi a corta catena (da Zeng et al., 2019, mod.)⁴.

Acetato	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> spp, <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>Prevotella</i> spp, <i>Ruminococcus</i> spp, <i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp
Propionato	<i>Bacteroides</i> spp, <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Dialister</i> spp, <i>Veillonella</i> spp, <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus obeum</i>
Butirato	<i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Anaerostipes</i> spp, <i>Coprococcus catus</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia</i> spp

Spp: varie specie del genere indicato.

In generale, gli SCFA (e soprattutto il butirrato) sembrano inibire l'attivazione del fattore nucleare NF- κ B e l'attività delle istone-deacetilasi (HDAC) ⁶, due meccanismi che agiscono su processi biochimici che sono centrali, tra l'altro, nelle risposte infiammatorie. L'effetto complessivo, come si ricordava, è di attenuare le risposte infiammatorie a vari stimoli. Attraverso questi meccanismi il butirrato, per esempio, inibisce la proliferazione dei linfociti T, e a dosi elevate induce apoptosi dei linfociti T attivati ⁷. Le cellule Treg, caratterizzate da un'attività di tipo regolatorio o soppressivo sui meccanismi dell'immunità, vengono invece attivate dagli SCFA, probabilmente sempre attraverso l'inibizione delle HDAC ⁸. Il rapporto tra SCFA e Treg è tuttavia complesso e caratterizzato da aspetti a tutt'oggi non ben compresi. L'inibizione dell'attivazione del fattore nucleare NF- κ B e dell'attività delle HDAC sembra anche il meccanismo attraverso il quale gli SCFA riducono il rilascio del TNF- α (una delle più note citochine infiammatorie) da parte di granulociti, monociti e macrofagi dopo il contatto con i lipopolisaccaridi batterici di membrana (LPS) ⁹. Queste azioni di natura antinfiammatoria

spiegano il ruolo protettivo degli SCFA nelle malattie infiammatorie intestinali, ormai ben documentato, ma ne ipotizzano anche una possibile azione di tipo preventivo nei riguardi dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche, che comprendono una rilevante componente infiammatoria. Gli SCFA sembrano anche contrastare l'accumulo di trigliceridi nelle cellule adipose; contrastando lo sviluppo di sovrappeso e obesità limitano così anche l'azione proinfiammatoria dell'eccesso ponderale.

Il complesso degli effetti antinfiammatori degli SCFA consente di meglio comprendere un'associazione da tempo nota, ma di non agevole spiegazione, e cioè la riduzione dei livelli plasmatici di PCR o di interleukina-6 o di TNF alfa associata al consumo alimentare di fibra alimentare (Fig. 1) ¹⁰. L'effetto antinfiammatorio sistemico della fibra, non semplice da comprendere per un composto non assorbibile, diviene infatti meglio spiegabile se si associa a metaboliti invece ben assorbibili della fibra, come gli SCFA. E questa azione antinfiammatoria della fibra può contribuire a giustificare i brillanti risultati che il consumo di fibra svolge, secondo

una recente metanalisi, sia sul rischio cardiovascolare e sia neoplastico, nonché sulla mortalità per tutte le cause ¹¹.

L'azione antinfiammatoria degli SCFA, in conclusione, contribuisce agli effetti favorevoli del microbiota sull'organismo umano. Una migliore conoscenza di questi meccanismi (e dei ceppi più attivi nella loro produzione) potrà consentire in futuro interventi mirati finalizzati ad amplificarne selettivamente la portata, con obiettivi di prevenzione o di natura terapeutica.

Conflitto di interessi

Da ricevere

Bibliografia

- 1 Aday AV, Ridker PM. *Antiinflammatory therapy in clinical care: the CANTOS trial and beyond*. Front Cardiovasc Med 2018;5:62. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00062>.
- 2 Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. *Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood*. Gut 1987;28:1221-7. <https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221>.
- 3 Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. *Colonic health: fermentation and short chain fatty acids*. J Clin Gastro

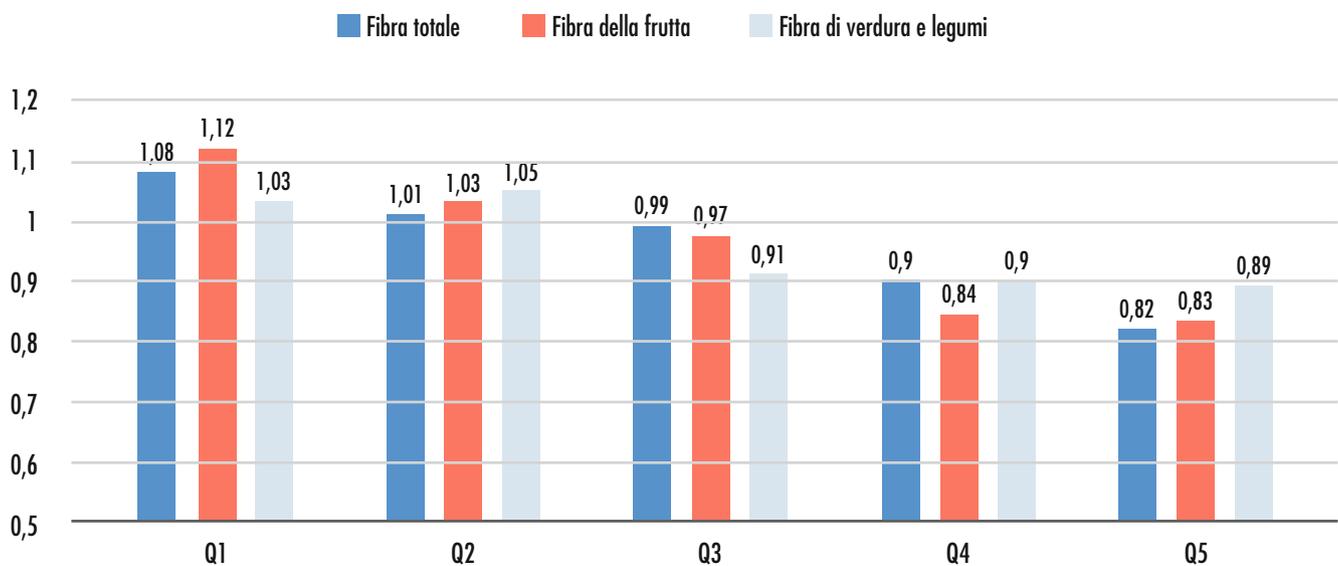


FIGURA 1.

Livelli della proteina C reattiva nei quintili (da Q1 a Q5) con apporto alimentare crescente di fibra totale o da varie fonti, tra i 6.898 partecipanti all'*Airwave Health Monitoring Study* (da Gibson et al., 2019, mod.) ¹⁰.

- enterol 2006;40:235-43. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00015>.
- ⁴ Zeng H, Umar S, Rust B, et al. *Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer.* Int J Mol Sci 2019;20(5). pii: E1214. <https://doi.org/10.3390/ijms20051214>.
- ⁵ Stoddart LA, Smith NJ, Milligan G. *International Union of Pharmacology. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3: pharmacology and pathophysiological functions.* Pharmacol Rev 2008;60:405-17. <https://doi.org/10.1124/pr.108.00802>.
- ⁶ Silva JPB, Navegantes-Lima KC, Oliveira ALB, et al. *Protective mechanisms of butyrate on inflammatory bowel disease.* Curr Pharm Des 2018;24:4154-66. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181001153605>.
- ⁷ Bailón E, Cueto-Sola M, Utrilla P, et al. *Butyrate in vitro immune-modulatory effects might be mediated through a proliferation-related induction of apoptosis.* Immunobiology 2010;215:863-73. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.01.001>.
- ⁸ Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation.* Nature 2013;504:451-5. <https://doi.org/10.1038/nature12726>.
- ⁹ Cox MA, Jackson J, Stanton M, et al. *Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines.* World J Gastroenterol 2009;15:5549-57. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5549>
- ¹⁰ Gibson R, Eriksen R, Chambers E, et al. *Intakes and food sources of dietary fibre and their associations with measures of body composition and inflammation in UK adults: cross-sectional analysis of the Airwave Health Monitoring Study.* Nutrients 2019;11(8). pii: E1839. <https://doi.org/10.3390/nu11081839>.
- ¹¹ Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. *Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses.* Lancet 2019; 393: 434-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9).

SONNO E MICROBIOTA

Claudio Mencacci, Virginio Salvi

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

ABSTRACT

La relazione fra sonno e microbiota intestinale è bidirezionale. I disturbi del sonno possono modificare la composizione della flora batterica e le alterazioni del microbiota possono influenzare negativamente il sonno notturno.

La riduzione del sonno può infatti condurre a disbiosi e aumento della permeabilità della parete intestinale. Oltre a ciò queste stesse alterazioni potrebbero portare a insulino-resistenza. La disbiosi potrebbe quindi mediare la relazione fra insonnia e disturbi del metabolismo.

Infine, anche lo stesso microbioma sembra influenzare il sonno. Se l'ipotesi sarà confermata, sarà possibile sviluppare probiotici per coadiuvare il trattamento dell'insonnia.

La relazione fra sonno e microbiota intestinale sembra essere bidirezionale. Se, infatti, le alterazioni del sonno possono portare a cambiamenti nella composizione della flora batterica, è stata recentemente evidenziata anche la relazione inversa.

Uno studio condotto su 9 volontari sani ha dimostrato che la deprivazione parziale di sonno era in grado di indurre un'alterazione del microbiota intestinale, con un incremento del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* e la crescita di alcune popolazioni batteriche già associate a disturbi del metabolismo¹. In uno studio successivo su un campione di anziani fu riscontrata una correlazione fra una migliore qualità del sonno e la flora intestinale, caratterizzata dalla più elevata proporzione di *Verruimicrobia* e *Lentisphaerae*². Una scarsa qualità del sonno e la sua frammentazione esercitano, inoltre, effetti negativi sul metabolismo, contribuendo a determinare uno stato proinfiammatorio e un aumento del rischio di obesità e diabete³. Un legame fra alterazione del sonno, microbiota e insulino-resistenza è finora stato descritto nei

topi: dopo 4 settimane di sonno frammentato, questi sviluppavano un incremento di ceppi disbiogenici e la parallela riduzione di *Lactobacilli*. Queste alterazioni microbiche conducevano a insulino-resistenza e infiammazione del tessuto adiposo⁴. Per confermare il ruolo del microbiota e non esclusivamente dell'alterazione del sonno a indurre le alterazioni metaboliche, i ricercatori prelevarono il microbiota dei topi il cui sonno era stato frammentato e colonizzarono topi "germ free", osservando in questi ultimi la comparsa delle stesse alterazioni metaboliche dei primi⁴. Appare quindi evidente come la riduzione del sonno notturno possa indurre modificazioni metaboliche attraverso la mediazione di alterazioni disbiotiche, che inducono endotossemia, infiammazione e insulino-resistenza attraverso l'aumento della permeabilità della parete intestinale. Oltre alla deprivazione di sonno, anche i cambiamenti nel ritmo sonno-veglia possono indurre alterazioni del microbiota. In un primo studio condotto su topi, l'associazione fra inversione del ciclo sonno-veglia e dieta ad alto contenuto di grassi e zuccheri induceva una riduzione della biodiversità del microbiota intestinale. Inoltre, i topi nutriti con dieta normale in cui il ritmo circadiano veniva invertito mostravano un significativo aumento di peso rispetto a coloro che mantenevano un ritmo sonno-veglia regolare⁵. In uno studio successivo con disegno analogo, l'inversione del ritmo circadiano in un lasso di 8 settimane determinava sia aumento delle specie batteriche in grado di determinare disbiosi con aumento della permeabilità della parete intestinale, sia aumento dell'infiammazione sistemica e insulino-resistenza, dimostrando anche in questo caso come le alterazioni metaboliche che si osservano in caso di cronica alterazione dei ritmi sonno-veglia possano essere mediate dal cambiamento della

composizione del microbiota intestinale⁶. D'altra parte vi sono evidenze che un cambiamento del microbiota intestinale possa indurre alterazioni del sonno. In un primo studio condotto su donne con stipsi di origine funzionale si evidenziava una correlazione fra la ridotta frazione di *Bifidobacterii* e il tempo trascorso in stato di veglia durante la notte⁷. Più recentemente, la somministrazione del probiotico *Lactobacillus Brevis* a topi di laboratorio ha dimostrato di indurre una riduzione del sonno notturno associata ad aumento dell'attività locomotoria e un parallelo aumento del sonno diurno⁸. Infine, ancora in un modello animale altri ricercatori hanno riscontrato come la somministrazione di una dieta ricca in probiotici, lattoferrina e componenti del latte materno inducesse un aumento del contenuto di *Lactobacillus Rhamnosus* nelle feci e un consolidamento del sonno profondo e di conseguenza con una migliore qualità del sonno⁹. L'influenza positiva sul sonno del microbiota e, di conseguenza, di alcuni probiotici potrebbe essere mediata dall'aumentata produzione da parte di alcuni ceppi batterici di acidi grassi a catena corta, in grado di influenzare l'espressione di geni che controllano i ritmi sonno-veglia¹⁰.

In conclusione, si può evidenziare una relazione bidirezionale fra sonno e microbiota. Modelli animali hanno infatti dimostrato un'associazione fra sonno frammentato e maggiore probabilità di disbiosi, con conseguenti alterazioni pro-infiammatorie e metaboliche. Allo stesso modo l'esposizione a frequenti cambiamenti nei ritmi circadiani può condurre ad alterazioni del microbiota che possono a loro volta determinare alterazioni metaboliche, quali maggiore attività macrofagica, obesità addominale e insulino-resistenza. Data la già riscontrata tendenza a sviluppare affezioni metaboliche in persone esposte a frequenti cambiamenti dei ritmi circadiani, in particolare chi alterna turni di lavoro diurni e notturni^{11, 12}, sarà di fondamentale importanza studiare quanto anche nell'uomo tale associazione possa essere mediata da modificazioni in senso disbiotico e conseguentemente pro-infiammatorio del microbiota intestinale. Un altro importante filone di ricerca è costituito dalla supplementazione con probiotici, che in modelli animali hanno dimostrato di poter influire sul tempo e sulle fasi del sonno e

che potrebbero costituire in futuro nuovi presidi per un trattamento maggiormente integrato dei disturbi del sonno.

Conflitto di interessi

Da ricevere

Bibliografia

- ¹ Benedict C, Vogel H, Jonas W, Wotling A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab* 2016;5:1175-86. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>.
- ² Anderson JR, Carroll I, Azcarate-Peril MA, et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. *Sleep Med* 2017;38:104-107. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.018>
- ³ Hanlon EC, Van Cauter E. Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 3):15609-16. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101338108>.
- ⁴ Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep* 2016;6:35405. <https://doi.org/10.1038/srep35405>
- ⁵ Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9:e97500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097500>.
- ⁶ Khalyfa A, Poroyko VA, Qiao Z, et al. Exosomes and metabolic function in mice exposed to alternating dark-light cycles mimicking night shift work schedules. *Front Physiol* 2017;8:882. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00882>.
- ⁷ Ono S, Komada Y, Kamiya T, et al. A pilot study of the relationship between bowel habits and sleep health by actigraphy measurement and fecal flora analysis. *J Physiol Anthropol* 2008;27:145-51.
- ⁸ Miyazaki K, Itoh N, Yamamoto S, et al. Dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 promotes voluntary wheel-running and affects sleep rhythms in mice. *Life Sci* 2014;111:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.07.009>.
- ⁹ Thompson RS, Roller R, Mika A, et al. Dietary prebiotics and bioactive milk fractions improve nrem sleep, enhance rem sleep rebound and attenuate the stress-induced decrease in diurnal temperature and gut microbial alpha diversity. *Front Behav Neurosci* 2017;10:240. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00240>
- ¹⁰ Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms* 2019;7(2). pii: E41. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020041>.
- ¹¹ Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747-52. <https://doi.org/10.1136/oem.58.11.747>
- ¹² Li Y, Sato Y, Yamaguchi N. Shift work and the risk of metabolic syndrome: a nested case-control study. *Int J Occup Environ Health* 2011;17:154-60. <https://doi.org/10.1179/107735211799030960>.

LA VALUTAZIONE CLINICA DELLA FRAGILITÀ NELL'ANZIANO

Alberto Pilotto

Dipartimento di Cure Geriatriche, Ortogeriatra e Riabilitazione, E.O. Ospedali Galliera, Genova & Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

ABSTRACT

La fragilità nell'anziano è determinata dall'interazione tra le dimensioni bio-genetica, funzionale, cognitiva, psico-sociale ed economica con le caratteristiche cliniche di multimorbidità e politerapia dell'individuo. La valutazione multidimensionale (VMD) è lo strumento di scelta per identificare e misurare la fragilità nella pratica clinica. Dalla VMD è possibile calcolare il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI), strumento validato e dotato di proprietà clinimetriche tali da poter fornire informazioni prognostiche utili per prendere decisioni cliniche nel soggetto anziano fragile.

DEFINIZIONE

La fragilità è una condizione dinamica di vulnerabilità, dovuta a modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multi-sistemica, associata ad aumentata incidenza di indicatori negativi di salute, quali cadute, disabilità e *delirium*, che a loro volta comportano maggiori necessità assistenziali e un aumentato rischio di istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte ¹.

I MODELLI DI FRAGILITÀ

Recentemente sono stati proposti diversi metodi di studio della fragilità che corrispondono ad altrettanti modelli concettuali di fragilità. Secondo il *modello fenotipico* la fragilità è una sindrome fisiopatologica che identifica un fenotipo specifico di anziano fragile la cui diagnosi è posta sulla presenza di almeno tre delle seguenti cinque caratteristiche: a) perdita di peso non intenzionale; b) astenia e facile affaticabilità; c) basso livello di attività fisica; d) lenta velocità del cammino in un percorso di 4,5 m; e) ridotta forza muscolare della mano ². Secondo il *modello dell'ac-*

cumulo di deficit la fragilità è il risultato di un progressivo accumulo di deficit funzionali, sensoriali e clinici che aumentano il rischio di outcome negativi. In questo caso la fragilità viene misurata mediante un indice di fragilità (*Frailty Index*) calcolato dalla somma dei deficit in scale che possono comprendere un numero di item variabile da 32 a 70 ³.

APPROCCIO CLINICO ALLA FRAGILITÀ: IL MODELLO "MULTIDIMENSIONALE"

Più recentemente è emersa una visione concettuale di fragilità multidimensionale dell'anziano in cui multipli domini (o dimensioni), come quello genetico, biologico, funzionale, cognitivo, psicologico e socio-economico, interagiscono tra loro nel contesto clinico (multimorbidità) e terapeutico (politerapia) dell'individuo determinando e caratterizzando la condizione di fragilità. Per la diagnosi di fragilità dell'anziano nella pratica clinica è pertanto necessario misurare, con appropriati test validati, le capacità di performance fisica, la mobilità, lo stato cognitivo, lo stato nutrizionale e il diverso contributo delle malattie, che nel singolo individuo vanno a modulare lo stato di salute ⁴.

SCREENING DELLA FRAGILITÀ

Una recente review sistematica dei principali test di screening della fragilità (velocità del cammino, *Timed-Up-and-Go Test*, *Groningen Frail Indicator*, il Questionario Prisma7), suggerisce che, pur presentando elevata sensibilità, la loro bassissima specificità ne impedisce di fatto l'utilizzo in maniera attendibile nella pratica clinica ⁵. Anche lo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), pur vantando brevità di esecuzione e discreta accuratezza nel

predire disabilità e mortalità, presenta il limite di non essere strumento multidimensionale e pertanto non è in grado di esplorare le diverse dimensioni della fragilità dell'anziano. Allo stesso modo, brevi questionari come il FRAIL ⁶, privi di proprietà clinimetriche, presentano accuratezza diagnostica e calibrazione non accettabili per un loro impiego al di fuori di indagini epidemiologiche. Per questo le linee guida delle più prestigiose istituzioni scientifiche geriatriche raccomandano di non utilizzare questi test "brevi" o "semplici" per lo screening della fragilità a livello di popolazione generale e ribadiscono di adottare, per la diagnosi e il trattamento dell'anziano fragile, un approccio basato sulla valutazione multidimensionale ^{7,8}.

LA DIAGNOSI DI FRAGILITÀ: LA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

La *valutazione multidimensionale* (VMD), esplorando in maniera qualitativa e quantitativa le multiple dimensioni dell'anziano, è lo strumento di scelta per identificare e misurare la condizione di fragilità ¹. La VMD si attua somministrando al paziente scale di valutazione specifiche per ogni dominio da esplorare. I numerosi studi condotti in tutto il mondo in diversi setting assistenziali e in pazienti affetti da diverse malattie hanno dimostrato che la VMD garantisce nell'anziano fragile una maggiore appropriatezza delle cure e riduce significativamente mortalità, ricoveri in ospedale e in RSA ⁹. Secondo l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) la VMD è lo strumento di riferimento (*gold standard*) per la diagnosi e il trattamento dell'anziano fragile nella pratica clinica ¹⁰. Inoltre, suggerisce EMA, dalla VMD è possibile calcolare il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) strumento clinico in grado di fornire informazioni sulla prognosi del paziente con accuratezza predittiva eccellente ¹⁰.

IL MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX

Sviluppato e validato inizialmente nell'anziano ospedalizzato ¹¹, il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) è calcolato da informazioni relative a 8 domini quali attività basali e strumentali della vita quotidiana, stato cognitivo, stato nutrizionale, rischio di lesioni da pressione, multi-morbi-

lità, numero di farmaci assunti e stato abitativo del soggetto. Una forma breve di MPI è risultato accurato e calibrato quanto la versione originale di MPI, permettendo di ridurre i tempi di esecuzione intorno ai 20 minuti ¹². Una versione del MPI per

anziani candidati alle cure domiciliari o per l'ammissione in RSA è stata creata e validata dalle informazioni relative ai 9 domini esplorati con la VMD standard della SVaMA (Scheda di Valutazione Multidimensionale dell'Anziano e dell'Adulto)

attualmente in uso in 8 regioni in Italia ¹³. In ambito internazionale, una versione di MPI è stata validata anche a livello di popolazione generale per predire l'aspettativa di vita e il numero di giorni trascorsi in ospedale in un arco di tempo lungo oltre 10 anni di follow-up ¹⁴. Recentemente infine una versione di MPI autosomministrato (SELFY_MPI) è stata sviluppata e validata per un suo utilizzo di screening a livello della popolazione generale e dell'ambulatorio di medicina generale ¹⁵ (Tab. I).

L'MPI è un indice numerico continuo da 0 (assenza di rischio) a 1 (massimo rischio) ma può essere espresso, adottando opportuni cut-off, anche in tre gradi di rischio di mortalità: basso (MPI-1), moderato (MPI-2) o severo (MPI-3). Impiegato e validato in numerosissime coorti di pazienti anziani affetti da malattie acute e croniche l'MPI è risultato sempre ottimamente calibrato, riproducibile e accurato nello stratificare i soggetti anziani.

Numerosi studi multicentrici hanno dimostrato che l'MPI risulta: a) significativamente più accurato nel predire la mortalità di altri indici di fragilità quali l'indice di fragilità fenotipica e gli indici di fragilità secondo l'accumulo di deficit a 32 e 70 item ¹⁶; b) sensibile alle variazioni nel tempo del grado di fragilità del paziente ¹⁷; c) efficace nel predire la durata del ricovero (a parità di diagnosi) ¹⁸; d) utile a prevedere la necessità di attivare cure domiciliari o ricovero in RSA, o anche la re-ospedalizzazione del paziente ¹⁹; e) utile a predire il carico assistenziale infermieristico e la difficoltà alla dimissione ²⁰. Grazie a queste caratteristiche clinimetriche, l'MPI ha ottenuto il punteggio più elevato (14 punti in uno score da 0 a 14 punti) in termini di validità, affidabilità e fattibilità tra tutti gli strumenti proposti per la identificazione e la valutazione dell'anziano fragile nella pratica clinica ²¹.

VMD E DECISIONI CLINICHE NELL'ANZIANO FRAGILE

Recentemente, il progetto internazionale MPI-AGE ha approfondito il ruolo della VMD, e dell'MPI da essa derivato, quale strumento utile nel prendere decisioni cliniche negli anziani fragili. In particolare è stata valutata la appropriatezza di trattamenti "critici" nell'anziano fragile, quali l'impiego di statine in prevenzione secon-

TABELLA I.

Versioni e setting di applicazione del *Multidimensional Prognostic Index (MPI)*.

Strumento	Setting	Domini (Dimensioni)	Scale impiegate
MPI 8 domini 63 item	Ospedale Ambulatorio	Funzioni basali Funzioni strumentali Stato cognitivo Stato nutrizionale Rischio lesioni da pressione Comorbidità Politerapia Stato-co-abitazione	<i>Activities of Daily Living (ADL)</i> <i>Instrumental ADL (IADL)</i> <i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)</i> <i>Mini Nutritional Assessment (MNA)</i> Scala di Exton-Smith <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i> Numero farmaci assunti Da solo, in istituto, in famiglia
MPI-Short Form 8 domini 53 item	Ospedale Ambulatorio	Funzioni basali Funzioni strumentali Stato cognitivo Stato nutrizionale Rischio lesioni da pressione Comorbidità Politerapia Stato-co-abitazione	<i>Activities of Daily Living (ADL)</i> <i>Instrumental ADL (IADL)</i> <i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)</i> <i>Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)</i> Scala di Exton-Smith (ESS) <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i> Numero farmaci assunti Da solo, in istituto, in famiglia
MPI-SVaMA 9 domini	Soggetti con richiesta di accesso a: RSA Cure domiciliari	Carico Infermieristico Mobilità Funzioni basali Stato cognitivo Rischio lesioni da pressione Indice sociale Età Sesso Diagnosi principale	Necessità assistenziale infermieristica (VIP) <i>Barthel Index (V-Mob)</i> <i>Activities of Daily Living (V-ADL)</i> <i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)</i> Scala di Exton-Smith V-SOC In anni Maschio/femmina ICD-9
SELFY-MPI 8 domini autosomministrato	Ambulatorio specialistico Ambulatorio MMG	Funzioni basali Funzioni strumentali Mobilità Stato cognitivo Stato nutrizionale Comorbidità Politerapia Variabili sociali	<i>Barthel ADL</i> <i>Instrumental ADL</i> <i>Barthel-Mobility</i> <i>Test Your Memory (TYM Test)</i> <i>Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)</i> <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i> Numero farmaci assunti Scala socio-familiare-economica (SFES)
MPI_SNAC-K	Popolazione generale	Funzioni basali Funzioni strumentali Stato cognitivo Stato nutrizionale Comorbidità Politerapia Stato-co-abitazione	<i>Activities of Daily Living (ADL)</i> <i>Instrumental ADL (IADL)</i> <i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i> <i>Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)</i> <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i> Numero farmaci assunti (ATC) Da solo, in istituto, in famiglia

daria del diabete mellito ²² o della malattia acuta coronarica ²³, degli anticoagulanti nella fibrillazione atriale ²⁴ e dei farmaci anti-demenza nel deficit cognitivo ²⁵. I risultati emersi da queste esperienze sono grandemente promettenti nell'identificare la utilità o meno delle cure dell'anziano in funzione del grado di fragilità individuale confermando come l'approccio clinico appropriato all'anziano fragile non può che essere di natura multidimensionale ²⁶.

Conflitto di interessi

Da ricevere

Bibliografia

- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722-7. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>
- Rodriguez-Manas L, Fear C, Mann G, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. *The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:62-7. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls119>.
- Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing* 2015;44:148-52. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu157>.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16:601-8. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2>.
- Turner G, Clegg A, on behalf of British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. *Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatric Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. Age Ageing* 2014;43:744-47. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu138>
- Walston J, Bandeen-Roche K, Buta B, et al. Moving frailty toward clinical practice: NIA Intramural Frailty Science Symposium Summary. *J Am Geriatr Soc* 2019 May 2. doi:10.1111/jgs.15928.
- Pilotto A, Cella A, Pilotto A, et al. Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different health-care settings and specific clinical conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:192.e1-e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.11.004>.
- 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. EMA/CHMP/778709/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for 1-year mortality from the comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008;11:151-61. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0569>.
- Sancarolo D, D'Onofrio G, Franceschi M, et al. Validation of a modified Multidimensional Prognostic Index (m-MPI) including the Mini Nutritional Assessment Short-form (MNA-SF) for the prediction of one-year mortality in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2011;15:169-73.
- Pilotto A, Gallina P, Fontana A, et al. Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for Mortality based on a standardized multidimensional assessment schedule (MPL-SVaMA) in community-dwelling older subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:287-92. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.005>.
- Angleman SB, Santoni G, Pilotto A, et al. Multidimensional Prognostic Index in association with future mortality and number of hospital days in a population-based sample of older adults: results of the EU funded MPLAGE Project. *PLoS One* 2015;10:e0133789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133789>.
- Pilotto A, Veronese N, Quispe K, et al.; EFFICHRONIC Consortium. Development and validation of a self-administered Multidimensional Prognostic Index to predict negative health outcomes in community-dwelling persons. *Rejuvenation Res* 2019;22:299-305. <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2103>.
- Pilotto A, Rengo F, Marchionni N, et al.; FIRI-SIGG Study Group. Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of the frailty Instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients. *Plos One* 2012;7:e29090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029090>.
- Volpato S, Daragjati J, Simonato M, et al. Change in the Multidimensional Prognostic Index Score during hospitalization in older patients. *Rejuvenation Res* 2016;19:244-51. <https://doi.org/10.1089/rej.2015>.
- Volpato S, Bazzano S, Fontana A, et al. Multidimensional Prognostic Index predicts mortality and length of stay during hospitalization in the older patients: a multicenter prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:325-31. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu167>.
- Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al.; MPLAGE Investigators. 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* 2019;74:1643-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly239>.
- Meyer AM, Becker I, Siri G, et al. New associations of the Multidimensional Prognostic Index. *Z Gerontol Geriatr* 2019;52:460-7. <https://doi.org/10.1007/s00391-018-01471-6>.
- Warnier RM, van Rossum E, van Velthuisen E et al. Validity, reliability and feasibility of tools to identify frail older patients in inpatient hospital care: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2016;20:218-30. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0567-z>.
- Pilotto A, Panza F, Copetti M, et al.; MPLAGE Project Investigators. Statin treatment and mortality in community-dwelling frail older patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study. *PLoS One* 2015;10:e0130946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130946>.
- Pilotto A, Gallina P, Panza F, et al.; MPLAGE Project Investigators. Relation of statin use and mortality in community-dwelling frail older patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2016;118:1624-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.042>.
- Pilotto A, Gallina P, Copetti M, et al.; Multidimensional Prognostic Index_Age Project Investigators. Warfarin treatment and all-cause mortality in community-dwelling older adults with atrial fibrillation: a retrospective observational study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1416-24. <https://doi.org/10.1111/jgs.14221>.
- Pilotto A, Polidori MC, Veronese N, et al. on behalf of the MPLAge Project Investigators. Association of antedementia drugs and mortality in community-dwelling frail older patients with dementia: the role of mortality risk assessment. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:162-68. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.08.017>.
- Pilotto A, Martin FC, editors. *Comprehensive Geriatric Assessment.* Springer International 2018.

DALLA LETTERATURA

a cura di Alberto Pilotto

Gold Miles

Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. *The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications*. Lancet 2019;394:420-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31266-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31266-8).

In questa review recentemente pubblicata su Lancet gli Autori fanno un focus sul ruolo del trapianto di microbiota fecale in ambito clinico. Le nuove tecniche di sequenziamento del genoma del microbiota e altre avanzate tecniche biologiche hanno introdotto delle novità in tema di potenziale contributo del microbiota intestinale allo stato di salute e di malattia dell'individuo. Il risultato è che numerose condizioni patologiche sono risultate essere caratterizzate da variazioni nella composizione e nella funzione del microbiota intestinale; tuttavia, se queste variazioni siano causa, conseguenza o semplice riscontro incidentale in corso di malattia rimane ancora in gran parte da chiarire. Così ripristinare la composizione del microbiota intestinale alla condizione di partenza riferibile a prima della comparsa della malattia risulta un potenziale approccio innovativo di grande interesse in medicina. In effetti, il trasferimento di microbiota intestinale, mediante trapianto di feci pre-screenate provenienti da donatori sani, nel tratto intestinale di pazienti sta acquisendo sempre più importanza in ambito clinico e di ricerca. Attualmente il trapianto fecale è raccomandato soltanto nel trattamento della recidiva di infezione da *Clostridium difficile*; tuttavia un grande numero di studi clinici sono in corso in tutto il mondo per esplorare altre potenziali indicazioni terapeutiche.

Last minute

Kelly JR, Keane VO, Cryan JF, et al. *Mood and microbes: gut to brain communication in depression*. Gastroenterol Clin North Am 2019;48:389-405. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.006>.

In questa approfondita review, ricercatori delle Università di Dublino e Cork, esplorano il rapporto tra microbiota intestinale e depressione. Il microbiota intestinale, agendo attraverso l'asse intestino-cervello (*gut-brain axis*), modula alcuni cruciali sistemi neurobiologici che sono disregolati nelle malattie associate a stress. Studi preclinici hanno documentato che il microbiota intestinale esercita una influenza sulle vie di comunicazione dei sistemi neuroimmune e neuroendocrino, oltre che ad alterazioni epigenetiche, della neurogenesi e della neurotrasmissione. Nell'uomo i risultati preliminari degli studi in corso suggeriscono che il microbiota intestinale è alterato nella depressione. Tuttavia, l'impatto clinico di trattamenti basati sui cambiamenti del microbiota intestinale non sono ancora stati esplorati in trial clinici controllati.

Un ottimo approfondimento sull'argomento si trova anche nel *commentary* di Elisabeth Pennisi, *Gut bacteria linked to mental well-being and depression* pubblicato su Science 2019;363:569. <https://doi.org/10.1126/science.363.6427.569>.

Last minute

Veronese N, Cella A, Cruz-Jentoft AJ, et al.; MPI-AGE Investigators. *Enteral tube feeding and mortality in hospitalized older patients: a multicenter longitudinal study*. Clin Nutr 2019 Jul 22. pii: S0261-5614(19)30293-6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.011>.

In questo studio multicentrico internazionale, condotto nell'ambito del Progetto Europeo MPI-AGE, gli Autori esplorano un argomento ancora dibattuto in letteratura e cioè l'associazione tra gli interventi di nutrizione artificiale e mortalità nel soggetto anziano fragile e multimorbido. Scopo del lavoro è stato quello di studiare se l'impiego del *Multidimensional Prognostic Index* (MPI), un validato strumento di misura della fragilità e della mortalità, può essere utile al medico nell'identificare i pazienti in cui la nutrizione enterale per sondino è efficace in termini di riduzione di mortalità. Lo studio osservazionale, longitudinale con un anno di follow-up, ha incluso 1064 pazienti ricoverati in 8 ospedali europei e 1 australiano; 79 di questi pazienti sono stati sottoposti a nutrizione enterale. I soggetti partecipanti sono stati suddivisi in base al grado di severità dell'MPI in soggetti a basso rischio (MPI 1-2) oppure ad alto rischio (MPI 3). L'analisi multivariata ha dimostrato che i soggetti sottoposti a nutrizione enterale presentano un più elevato rischio di morte (OR = 2,0, 95% IC = 1,19-3,38). Tuttavia, dopo stratificazione per il grado di MPI eseguito all'ingresso in ospedale, la mortalità osservata era significativamente più elevata nei pazienti appartenenti alla classe MPI 3 ad alto rischio (OR = 2,03, 95% IC = 1,09-3,76) ma non nei soggetti delle classi di MPI 1-2 (OR = 1,51, 95% IC = 0,44-5,25). Gli Autori concludono affermando che la nutrizione enterale nei pazienti anziani ricoverati in ospedale è associata a un più elevato rischio di mortalità; tuttavia questa associazione è evidente nei pazienti più fragili, suggerendo l'importanza del MPI nella valutazione prognostica del paziente anziano.

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore S.r.l.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Info@pacinieditore.it • www.pacininmedicina.it

050 313011 • 050 3130300

Redazione

L. Castelli • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

M. 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, Ottobre 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/>.



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

La Rivista è open access e divulgata sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Cod. 3915177