



MONOGRAFIE  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA  
E GERIATRIA

# ASPETTI NUTRIZIONALI E DEMENZA

**63° Congresso Nazionale SIGG**

GIUSEPPE BELLELLI, ALESSANDRA COIN, FRANCESCO LANDI

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA





MONOGRAFIE  
SOCIETÀ ITALIANA  
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

# ASPETTI NUTRIZIONALI E DEMENZA

63° Congresso Nazionale SIGG

GIUSEPPE BELLELLI, ALESSANDRA COIN, FRANCESCO LANDI

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

# SOMMARIO

Microbiota e demenza	
Francesco Landi .....	pag. 3
Il ruolo del microbiota nella risposta alla terapia nutrizionale	
Alessandra Coin, Marianna Bizzotto .....	» 7
Microbiota e delirium	
Giuseppe Bellelli .....	» 12

---

© Copyright 2019 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*  
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa  
www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

*Stampa*  
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

*Immagine di copertina disegnata da M. Letizia Scarpelli, Art Department SIGG*

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 volume/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, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

---

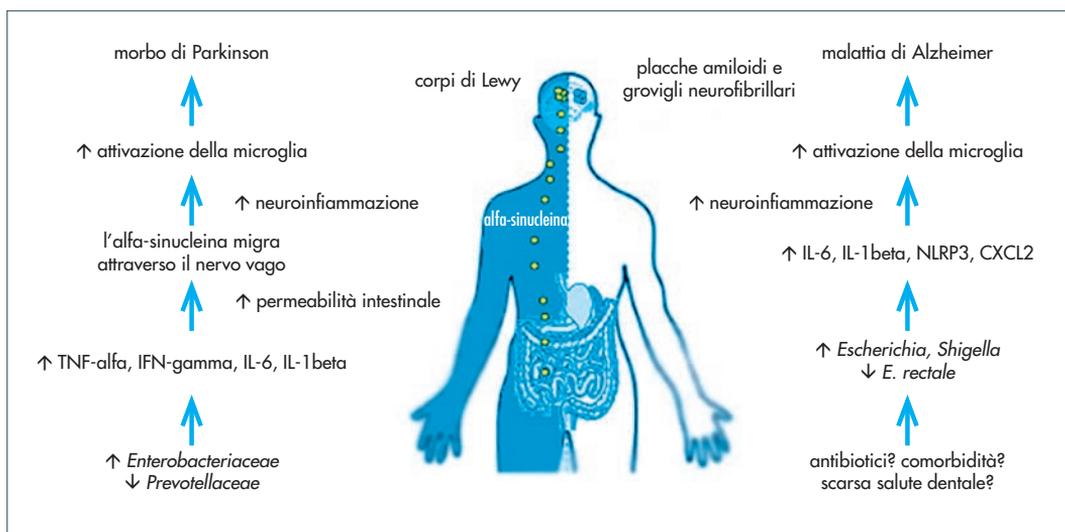
# MICROBIOTA E DEMENZA

Francesco Landi

Università Cattolica, Ospedale Gemelli, Roma

Studi su modelli animali e alcune evidenze da studi sull'uomo dimostrano che lo sviluppo del cervello richiede numerosi nutrienti. In particolare, la formazione di sinapsi richiede la presenza di precursori e cofattori nutrizionali. È inoltre ormai nota l'esistenza di un *cross-talk* tra intestino e cervello: i circuiti nervosi coinvolti nei comportamenti alimentari sono coordinati in modo preciso con i centri cerebrali che regolano l'omeostasi energetica e la funzione cognitiva. I complessi meccanismi in base ai quali la dieta influenza la fisiologia del sistema nervoso (così come quella del sistema muscolare, per la quale questo modello è stato originariamente creato) potrebbero essere rappresentati con il cosiddetto "pachinko model" <sup>1</sup>. Il pachinko è un gioco d'azzardo giapponese che somiglia a un flipper disposto in senso verticale, in cui una pallina d'acciaio scende dall'alto e per vincere deve entrare in un foro posto in basso, passando attraverso una serie di barrette, di cui solo alcune sono regolabili con apposite manopole. In questo modello, proposto per la prima volta da Nicholson e Wilson nel 2003 per descrivere il metabolismo xenobiotico, la nutrizione può essere considerata come un flusso di palline (costituenti alimentari) attraverso il "sistema umano". Il destino metabolico dei nutrienti e i loro effetti sulla fisiologia del sistema nervoso (o su quella di altri sistemi) non sono determinati in modo assoluto, ma sono probabilistici e influenzati da diversi fattori (rappresentati come barrette). Si possono distinguere due tipi di barrette. Un set corrisponde a fattori non modificabili, come età, sesso, background genetico, ecc. L'altro set di barrette identifica fattori modificabili, come la regolazione epigenetica e/o trascrizionale dei geni, le modificazioni post-traduzionali degli enzimi, le condizioni fisiologiche, emodinamiche, ecc., che potrebbero essere modificate attraverso ipotetiche "manopole di controllo". Le "manopole di controllo" rappresentano fattori esterni (ad es. timing dei pasti, tipologia e durata dell'attività

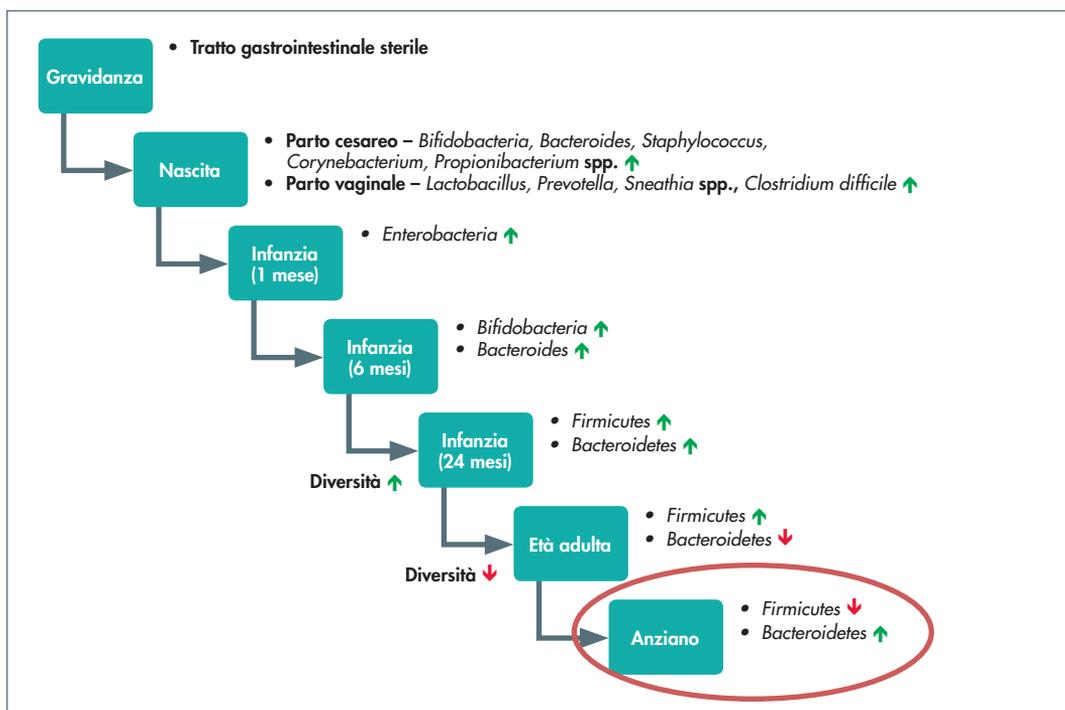
fisica e variazione della composizione e della funzione del microbiota intestinale) che possono essere sfruttati per ottimizzare gli effetti dei nutrienti sulla fisiologia del sistema nervoso. Secondo il modello proposto, quindi, la salute del cervello può essere influenzata agendo su questa sorta di "manopole di controllo". Il microbiota intestinale, oltre a far parte della barriera intestinale, nell'organismo umano svolge un ruolo quanto mai complesso, anche alla luce della numerosità e della diversità delle specie che compongono questo ecosistema: esso infatti svolge numerose funzioni, tra cui la maturazione e modulazione della risposta immunitaria dell'ospite (immunità innata e acquisita), interazioni (positive e negative) con agenti patogeni, regolazione della densità ossea, biosintesi delle vitamine, ecc. <sup>2</sup>. Il microbiota intestinale ha una massa di circa 1,8 kg, è composto da un numero di cellule 10 volte superiore a quello delle cellule somatiche dell'ospite e possiede un numero di geni 100 volte superiore a quelli che compongono il genoma umano. Il microbiota è un ecosistema dinamico dotato di grande plasticità. La sua composizione si modifica continuamente in risposta a variabili intrinseche ed estrinseche come i fattori ambientali, la genetica, la fisiologia o gli stati di malattia dell'ospite, l'età e la dieta. Il microbiota è composto da due *phyla* principali, i *Firmicutes* (60-80%) e i *Bacteroidetes* (20-40%), anche se sono state caratterizzate più di 1.000 diverse specie batteriche. In condizioni fisiologiche di benessere si riscontra la presenza di una eubiosi, intesa come equilibrio tra microrganismi simbiotici, commensali, patobioti e sistema immunitario. Uno sbilanciamento tra i due *phyla* principali del microbiota determina una disbiosi, ovvero una composizione del microbiota in cui risulta aumentato il peso delle specie patogene con proprietà proinfiammatorie. Alterazioni del microbiota intestinale sono state correlate, oltre che con l'invecchiamento, con diverse condizioni patologiche, come ad esempio artrite reumatoide,



**Figura 1.** Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi implicati nella patogenesi delle malattie neurodegenerative come conseguenza di una alterazione della funzione dell'asse intestino-cervello (da Di Sabatino A, Lenti MV, Cammalleri L, et al. *Frailty and the gut. Dig Liver Dis* 2018;50:533-41, mod.).

aterosclerosi, obesità, steatosi epatica non alcolica (NASH), fragilità cognitiva e fisica, malattie infiammatorie intestinali, atopia/allergia. Vi sono evidenze che le modificazioni del microbiota intestinale legate all'età possono influenzare le funzioni comportamentali e cognitive, supportando la rilevanza delle alterazioni della permeabilità intestinale e dell'infiammazione periferica (*inflammation*) nel mediare questi effetti. Inoltre, negli ultimi anni è stato indagato il possibile collegamento tra le interazioni precoci microbiota intestinale-cervello e alcune patologie neurologiche a insorgenza tardiva, tra cui la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson (Fig. 1). In effetti, è stato dimostrato che il microbiota comunica con il cervello attraverso l'attivazione di specifici frammenti del complemento (C1q) e di recettori di segnale proinfiammatori che potrebbero andare a influenzare alcune caratteristiche della malattia di Alzheimer come la produzione e la deposizione di placche di amiloide. Inoltre, nella malattia di Alzheimer è stata osservata una ridotta ricchezza e diversità microbica, con relativa scarsità di *Firmicutes* e *Bifidobacterium* e aumento dei *Bacteroidetes*. Più recentemente, è stato dimostrato un aumento della presenza del sotto-*phylum* proinfiammatorio di *Escherichia/Shigella*, associato a livelli più elevati di mediatori infiammatori (IL-6, IL-1beta, ecc) e attivazione della microglia, in pa-

zienti con compromissione cognitiva e amiloidosi cerebrale. Analoghe alterazioni del pattern del microbiota intestinale sono state dimostrate in pazienti con altre patologie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson. È importante notare che l'equilibrio esistente all'interno del microbiota viene alterato dall'invecchiamento di per sé, in cui si osservano modificazioni quali-quantitative del microbiota. In effetti, nelle diverse età della vita – e in particolare nei primi due anni – vi è una continua modificazione della composizione del microbiota, per cui è noto che l'alimentazione nei primi 100 giorni del bambino condiziona in maniera significativa l'accrescimento e il pattern del bioma intestinale, che possono essere correlati con l'insorgenza di varie malattie nell'età adulta. In generale, nell'infanzia predominano *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, mentre nella vita adulta si osserva una riduzione dell'abbondanza relativa di *Bacteroidetes* (Fig. 2). Nell'anziano, specie nelle classi di età più avanzate, si verifica una diminuzione dei *Firmicutes* con marcato sbilanciamento verso i *Bacteroidetes*. Ritornando al modello del pachinko, è forse possibile influenzare la funzione cerebrale modificando la composizione del microbiota, attraverso l'assunzione di micronutrienti come specifici aminoacidi ed è quello che si sta sperimentando. La composizione del microbiota nei pazienti anziani che vivono in resi-



**Figura 2.** Sviluppo e modificazioni del microbiota intestinale dalla fase prenatale all'anzianità (da Kumar M, Babaei P, Ji B, et al. *Human gut microbiota and healthy aging: recent developments and future prospective*. *Nutr Healthy Aging* 2016;4:3-16, mod.).

denze assistenziali è differente da quella degli anziani che vivono a domicilio nella stessa regione etno-geografica. In effetti, uno studio condotto in una comunità di soggetti in età avanzata istituzionalizzati in RSA <sup>3</sup> ha evidenziato come la composizione del microbiota fosse differente da quella di soggetti di analoghe caratteristiche demografiche ed etniche non residenti in strutture protette per anziani. La permanenza in RSA si correlava, in particolare, a un forte sbilanciamento nella composizione del microbiota verso i *Bacteroidetes*. Analizzando il tipo di alimentazione, è stato dimostrato che mentre gli anziani residenti in comunità avevano una dieta ricca di fibre vegetali e a basso o medio contenuto lipidico, i soggetti lungo-degenti in RSA presentavano una nutrizione a elevato contenuto lipidico e scarso apporto di fibre. Il cambiamento della dieta in questi due setting sposta la bilancia tra uno stato di salute e uno di fragilità, perché la modificazione dell'alimentazione determina un aumento del phylum *Bacteroidetes* e di conseguenza porta gli individui verso una condizione di fragilità. La diabiosi dell'anziano alimenta un loop proinfiamma-

torio, con immunosenescenza e *inflammaging* che peggiorano ulteriormente l'equilibrio del microbiota intestinale. Tra i fattori che supportano la barriera intestinale e l'equilibrio del microbiota, oltre a quelli dietetici (stato nutrizionale, diete a contenuto controllato di zuccheri e lipidi, adeguato apporto di fibre), un ruolo importante sembra quello dei probiotici <sup>4</sup>. A questo proposito, occorre ricordare che i probiotici sono organismi viventi che possono arrecare beneficio all'ospite e vanno distinti dai prebiotici, che sono sostanze presenti nel cibo che non vengono assorbite dall'ospite ma utilizzate dai batteri intestinali. Vi sono studi su modelli animali che hanno valutato l'impatto dei probiotici sulla funzione cognitiva (Tab. I). Recentemente, inoltre, sono emerse evidenze sperimentali importanti anche nell'uomo, tra cui studi su *Lactobacillus (Plantarum LP01, Buchneri LB26)* e *Bifidobacterium (Animalis specie lactis BS05)*. Il *L. Plantarum* è stato paragonato a una sorta di "ingegnere metabolico naturale", mentre il *L. Buchneri* è in grado di internalizzare nella cellula il selenio e lo zinco, aumentandone l'assorbimento in misura maggiore rispetto alle

**Tabella I.** Impatto dei probiotici sulla funzione cognitiva (da Jiang C, Li G, Huang P, et al. *The gut microbiota and Alzheimer's Disease.* J Alzheimers Dis 2017;58:1-15, mod.).

Probiotici	Possibile meccanismo	Effetti sulla cognizione
<i>L. rhamnosus (R0011) + L. helveticus (R0052)</i>	Previene la riduzione dell'espressione ippocampale di BDNF	Previene i deficit di memoria indotti dallo stress nei topi infettati con <i>C. rodentium</i>
<i>B. longum 1714</i>	Necessita di ulteriori studi	Migliora la capacità di apprendimento e la memoria nel topo ansioso
<i>B. breve 1205</i>	Necessita di ulteriori studi	Ha scarso o nessun impatto positivo sulla memoria
<i>Lactobacillus fermentum NS9</i>	Mantiene il recettore per NDMA al normale livello	Allevia una alterazione della memoria spaziale indotta da ampicillina
<i>Lactobacillus helveticus NS8</i>	Ripristina i livelli di BDNF nell'ippocampo	Migliora la memoria spaziale nel gruppo con stress cronico da contenzione
VSL#3	Ripristina la neurogenesi e aumenta la proporzione di monociti Ly6C <sup>hi</sup> a livello cerebrale	Annula i deficit cognitivi dei topi trattati con antibiotici
<i>Lactobacillus acidophilus +</i>	Necessita di ulteriori studi	Ha un effetto positivo sulla funzione cognitiva dei pazienti con morbo di Alzheimer
<i>Lactobacillus casei + Bifidobacterium bifidum + Lactobacillus fermentum</i>		

NDMA: recettore dell'N-metil-D-aspartato; BDNF: fattore neurotrofico cerebrale.

loro forme organiche (selenio metionina, selenio cisteina, zinco gluconato). Inoltre, molti di questi probiotici hanno proprietà antiossidanti. Esiste infine un'ampia letteratura sugli effetti della supplementazione con probiotici sulla funzione cognitiva e sullo stato nutrizionale nella malattia di Alzheimer. In conclusione, è chiaro come l'omeostasi del microbiota intestinale giochi un ruolo estremamente importante per la salute e nel processo di invecchiamento dell'ospite. Risultano pertanto particolarmente rilevanti e interessanti le evidenze sul ruolo di protezione nei confronti dell'accumulo della beta-amiloide.

## Bibliografia

- 1 Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, et al. *The new metabolic treatments for sarcopenia.* Aging Clin Exp Res 2013;25:119-27.
- 2 Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, et al. *Of microbes and minds: a narrative review on the second brain aging.* Front Med (Lausanne) 2018;5:53.
- 3 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.* Nature 2012;488:178-84.
- 4 Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, et al. *Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review.* Clin Interv Aging 2018;13:1497-511.

# IL RUOLO DEL MICROBIOTA NELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA NUTRIZIONALE

Alessandra Coin, Marianna Bizzotto

*Clinica Geriatrica, Azienda Ospedaliera, DIMED, Università di Padova*

## Dieta e demenza

La dieta è uno dei fattori di rischio di demenza potenzialmente modificabili e reversibili. Sono numerosi gli studi che hanno mostrato come seguire opportuni pattern dietetici – in particolare la dieta mediterranea, da sola o in associazione alla DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) – sia associato a un ridotto rischio di deficit cognitivo negli individui sani e a un rallentamento del declino cognitivo e della progressione di malattia, nei soggetti che già presentano un declino cognitivo.

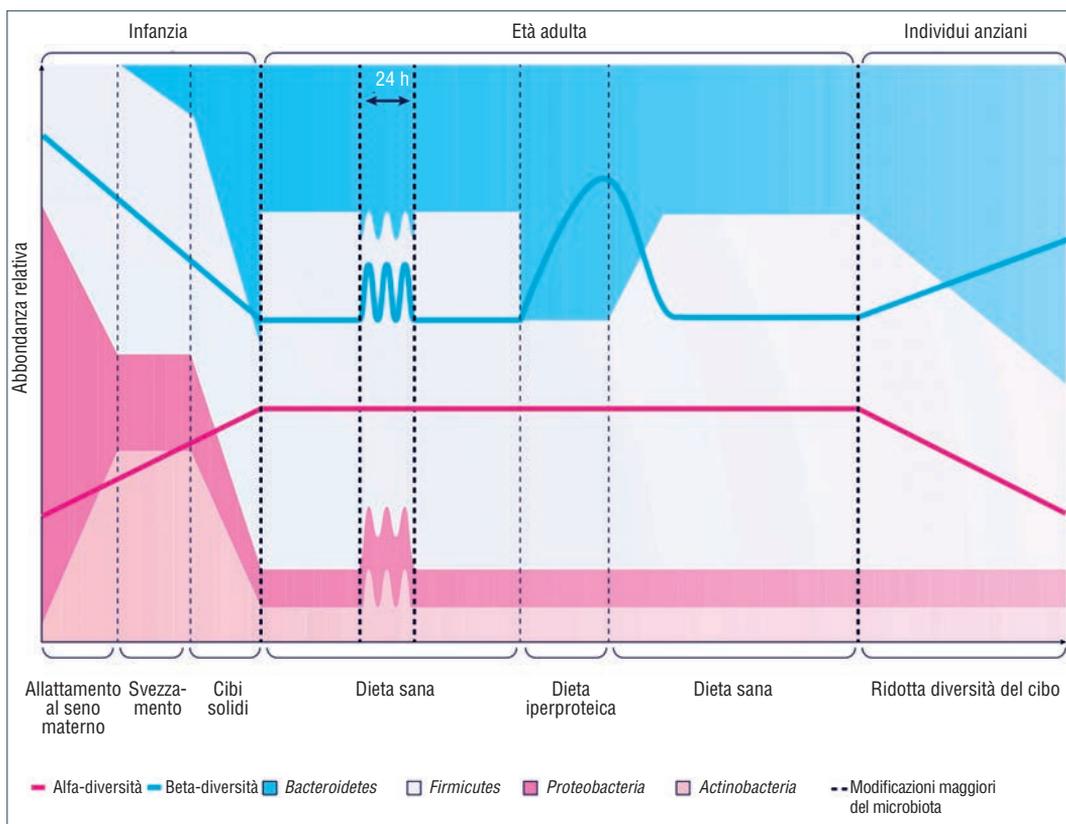
A questo proposito, numerosi studi<sup>1</sup> mostrano come anche singoli macro e micronutrienti (vitamina E, vitamine B e folati, polifenoli, vitamina D, carotenoidi, capsaicina, PUFA), abbiano un effetto benefico sulla prevenzione e il rallentamento del declino cognitivo.

Esiste una relazione bidirezionale tra nutrizione e demenza poiché, se da un lato cattive abitudini alimentari possono favorire l'insorgenza della malattia, dall'altro lato la patologia stessa può indurre un comportamento alimentare alterato e quindi provocare un pattern di malnutrizione. Per tale motivo è necessario parlare di terapia nutrizionale della demenza, sia relativamente a pattern dietetici veri e propri (come la dieta mediterranea), sia in relazione alla necessità di trattare, ma ancor più di prevenire, la malnutrizione nell'anziano, correggendo l'introito calorico e proteico oltre ai deficit di vitamine e micronutrienti. Grande spazio oggi viene dato anche ai nutraceutici, cioè a quegli alimenti o parte di essi, che hanno un effetto benefico sulla salute psicofisica dell'individuo. Su questo aspetto vi è una vasta letteratura che mostra come alcune sostanze abbiano un effetto sulla neuroprotezione e la prevenzione della neurodegenerazione, attraverso l'attività antiossidante e la modulazione dell'infiammazione.

## Microbiota e salute

Affrontando il rapporto tra dieta e demenza, e più in generale tra dieta e salute, un ruolo saliente è ricoperto dal microbiota intestinale. Negli ultimi 10 anni numerosi studi ci hanno fatto comprendere molto di più l'importanza per la nostra salute di questo superorganismo.

La dieta è uno dei tanti fattori che influenzano lo sviluppo e la maturazione del microbiota e che possono interferire sia con la sua composizione che con le sue attività. D'altro canto è anche vero che tra le principali funzioni del microbiota vi sono quella metabolico-energetica e di sintesi di micronutrienti, tra cui proteine e acidi grassi a catena corta. Pertanto la relazione tra dieta e microbiota è una relazione a *cross-talk*, cioè a dialogo incrociato. La dieta infatti influenza la struttura e la funzione batterica del microbiota nell'arco della vita. Nel corso delle diverse età dell'individuo cambiano le proporzioni tra le varie *phyla* di batteri che compongono il microbiota, ad esempio nell'età adulta i *Proteobacteria* e *Actinobacteria* si riducono in maniera rilevante rispetto al pattern dell'infanzia e rimangono stabili nel tempo, mentre prendono una maggiore prevalenza i *Firmicutes* e i *Bacteroides*. Le alterazioni del microbiota nel corso della vita rispecchiano gli adattamenti ai cambiamenti nutrizionali in diversi intervalli di tempo<sup>2</sup>: fisiologicamente le oscillazioni diurne corrispondono ai cicli sonno-veglia e digiuno-alimentazione, mentre alterazioni maggiori nella composizione e quantità del cibo (una dieta con poche fibre, molti grassi e proteine) innescano modificazioni transitorie del microbiota, che persistono più della durata della perturbazione alimentare. Va considerato che le diete a elevato contenuto proteico sono quelle maggiormente utilizzate per il dimagrimento e possono determinare una



**Figura 1.** Modulazione dietetica nel tempo del microbiota intestinale (da: Zmora N, Suez J, Elinav E. *You are what you eat: diet, health and the gut microbiota.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:35-56) 2.

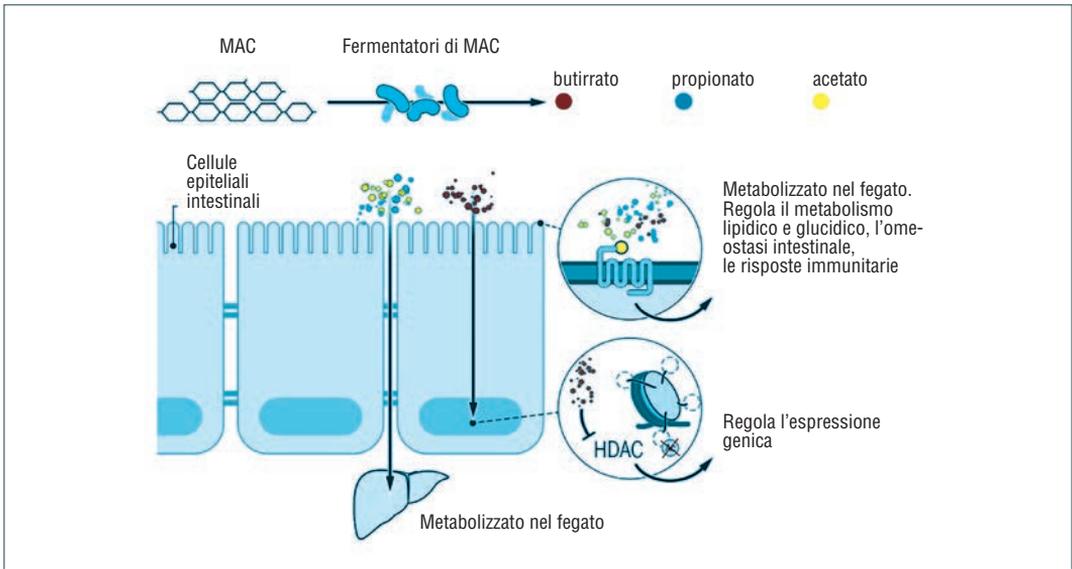
modificazione del rapporto tra *Bacteroides* e *Firmicutes* in maniera piuttosto svantaggiosa, creando un quadro di disequilibrio noto come disbiosi. Un effetto analogo avviene in maniera fisiologica nell'invecchiamento, per una ridotta variet  degli alimenti introdotti.

### Ruolo metabolico del microbiota

Come interagisce il microbiota intestinale nel metabolismo dei nutrienti dell'ospite? Il microbiota per produrre energia per il proprio sostentamento utilizza le fibre, carboidrati complessi, che sono perlopi  indigesti per l'uomo. A parte la cellulosa, che sostanzialmente non viene digerita dal microbiota, gli altri carboidrati complessi, chiamati MAC (*Microbiota Accessible Carbohydrates*), vengono digeriti e utilizzati per produrre energia: una dieta povera di MAC determina consumo, a scopo energetico, dei glicani del muco intestinale, con perdita dell'integrit  della

barriera, minor produzione di acidi grassi a catena corta, e comparsa in circolo di lipopolisaccaridi (LPS) che sono tossici (endotossinemia). I prodotti finali della fermentazione dei MAC sono gli acidi grassi a catena corta (SCFA), in particolare il butirrato, il propionato e l'acetato. Gli SCFA, oltre a rappresentare una riserva energetica supplementare per l'organismo umano, hanno un effetto importante sulla salute e le loro variazioni sembrano avere un ruolo nella genesi di alcune patologie, soprattutto le malattie croniche legate all'infiammazione e alla immunomodulazione. Essi svolgono un ruolo regolatorio del metabolismo lipidico e glucidico, dell'omeostasi intestinale e della risposta immunitaria, ma possono essere anche regolatori dell'espressione genica, in particolare il butirrato, mediante inibizione dell'enzima istone deacetilasi.

Anche le proteine alimentari modulano la composizione microbica e la produzione di metabo-



**Figura 2.** I fermentatori di MAC (*Microbiota-Accessible Carbohydrates*) producono acidi grassi a catena corta (SCFA) che possono avere multiple interazioni con i tessuti dell'ospite (da Gentile CL, Weir TL. *The gut microbiota at the intersection of diet and human health*. *Science* 2018;362:776-80).

liti, con amminoacidi che forniscono ai microbi intestinali il carbonio e l'azoto essenziali.

La proteolisi microbica produce metaboliti che interagiscono con la fisiologia umana sia in senso benefico che in senso dannoso. Dal metabolismo del triptofano si forma indolo-3-acetato, che ha un effetto antinfiammatorio, e acido indolo-propionico, che ha un effetto omeostatico intestinale. Tuttavia indoli, fenoli e amine in combinazione con l'ossido nitrico vanno a formare composti N-nitroso, ovvero composti genotossici che sono stati associati a cancro gastrointestinale. Dal metabolismo della carnitina in trimetilamina (TMA) nel fegato viene prodotta TMAO (trimetilamina ossido) i cui livelli elevati sono stati associati a malattie metaboliche. Quindi il metabolismo dei nutrienti da parte del microbiota interagisce in maniera rilevante con il metabolismo umano.

### Influenza della dieta sul microbiota

Considerando la relazione incrociata tra dieta e microbiota, dal punto di vista terapeutico è importante notare come modificazioni dietetiche che agiscono su alcuni ceppi batterici, possano avere un effetto benefico prevenendo o migliorando alcune patologie, così come altre variazio-

ni alimentari possano avere un effetto dannoso. Questo è stato dimostrato ad esempio per la carne rossa, per le diete a elevato contenuto di grassi saturi e di zuccheri.

È stato quindi auspicato che, utilizzando l'asse "cibo-microbiota", a partire dalla conoscenza della composizione del microbiota del singolo soggetto oltre alle sue caratteristiche generali, si possano identificare dei principi terapeutici in grado di comporre una dieta personalizzata per ogni individuo. Tra i costituenti della dieta, oltre ai vari macro- e micronutrienti, vanno considerati anche i prebiotici e i probiotici.

### Dieta, microbiota e cervello

La dieta ha un ruolo preminente nella maturazione dell'encefalo e delle funzioni mentali e il microbiota, l'encefalo e le funzioni mentali mostrano pattern di sviluppo simili e sono sensibili a diversi fattori. Alterazioni della dieta e conseguentemente del microbiota, possono favorire l'incidenza di disturbi mentali e malattie psichiche.

L'intestino è stato definito come il secondo-cervello e comunica con l'encefalo principalmente attraverso tre vie dell'asse microbiota-intestino-cervello: il microbiota influenza la sintesi e la secrezione di neurotrasmettitori, la concen-

trazione dei neurormoni e neuropeptidi comunicando attraverso le vie neuroendrine, e ha una funzione immunomodulatoria.

Vi sono alimenti che compongono pattern dietetici caratteristici, come la dieta mediterranea o la dieta occidentale, che possono svolgere azioni protettive sul microbiota o al contrario alterare l'asse intestino-cervello<sup>3</sup>.

Probiotici, prebiotici, cibi fermentati, legumi e cereali integrali proteggono il microbiota e la mucosa intestinale attraverso la produzione, da parte del microbiota stesso, di sostanze benefiche come gli SCFA creando un ambiente antinfiammatorio; al contrario carni rosse, cibi ad alto contenuto di grassi, zuccheri, additivi e antibiotici inducono perdita mucosale e disequilibrio del microbiota portando alla produzione di sostanze dannose come lipopolisaccardi e NH<sub>3</sub> e risultando in un ambiente proinfiammatorio con produzione di LPS e altre sostanze tossiche e ossidanti, determinando neuroinfiammazione e degenerazione neuronale.

Il microbiota può essere fondamentale anche per la trasformazione dei nutrienti della dieta in composti attivi che esercitano un effetto benefico. A questo proposito vi sono due studi che riguardano i polifenoli e la curcumina, sostanze benefiche per la neuroprotezione e per la prevenzione del decadimento cognitivo, grazie alle loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.

Per quanto riguarda i polifenoli, vi è uno studio recente<sup>4</sup> in cui gli autori ipotizzano che l'ecosistema microbico intestinale a partire dai polifenoli introdotti con la dieta, possa generare dei metaboliti bioattivi a livello cerebrale che attenuano i fattori di rischio legati allo stile di vita, promuovendo la resilienza contro il declino cognitivo legato all'età. Un'azione simile è stata ipotizzata per la curcumina<sup>5</sup>, nota per le sue attività antiossidanti e antinfiammatorie in particolar modo nei confronti del sistema nervoso centrale: la sua somministrazione è in grado di indurre un aumento dell'espressione di gruppi di batteri con proprietà antinfiammatorie, attenuando l'assorbimento sistemico di LPS associati con la dieta occidentale. Tale rapporto è bidirezionale, in quanto i metaboliti della curcumina prodotti dal microbiota possono esercitare attività antiossidante indipendente, in particolare nei confronti del sistema nervoso centrale, inibendo l'aggregazione della proteina Tau.

In considerazione di quanto detto su dieta, microbiota e cervello, l'impiego di probiotici può

essere utile per aumentare l'efficacia della terapia nutrizionale della demenza. In una recente review<sup>6</sup> sono stati presi in considerazione 47 studi, alcuni osservazionali e altri di intervento, sia su modelli animali sia sull'uomo. I modelli animali hanno confermato la relazione intestino-cervello, in cui la modulazione dell'attività vagale e la sintesi batterica di sostanze attive sul metabolismo neuronale dell'ospite, l'infiammazione e il deposito di amiloide rappresentano i principali meccanismi coinvolti in questa relazione.

Per quanto riguarda gli studi sull'uomo, sono solo quattro gli studi di intervento che hanno misurato l'effetto dell'introduzione dei probiotici nella dieta sull'umore e sulle funzioni cognitive, con risultati contrastanti. In uno studio di Benton con il *Lactobacillus casei* vi sono effetti sull'umore ma non sulle funzioni cognitive, mentre in un altro studio con il *Bifidobacterium longum* 1714 sembra esservi anche un effetto sulle funzioni cognitive. In ogni caso, anche se i risultati non sono definitivi perché gli studi sono troppo pochi, sembra che l'utilizzo dei probiotici con il fine di interferire e sostenere l'asse microbiota-encefalo possa rappresentare una promettente area di ricerca. Alcuni studi su determinati ceppi batterici hanno mostrato dei meccanismi molto interessanti dal punto di vista delle immunomodulazioni e della antiossidazione e quindi, in generale, nell'ambito della neuroprotezione. Uno studio sul *Bifidobacterium animalis* in modelli animali, sia in vitro che in vivo, ha mostrato che questo ceppo ha la capacità di esercitare un'attività antiossidante per aumento del GSH (glutazione ridotto) e della SOD (superossidodismutasi); la produzione di GSH è più elevata rispetto ad altri ceppi testati (bifidobatteri, lattobacilli, lattococchi, streptococchi). Il *Lactobacillus plantarum* ha mostrato un'attività antinfiammatoria mediata prevalentemente da IL-10, modulando il sistema immunitario con i linfociti T Helper e B, migliorando l'integrità dell'epitelio intestinale e favorendo un ridotto assorbimento di LPS. Infine, *Lactobacillus buchneri* permette di internalizzare il selenio e lo zinco, rendendoli altamente biodisponibili e quindi migliorandone l'assorbimento.

## Conclusioni

In conclusione, la dieta è un fattore potenzialmente modificabile/reversibile per demenza e deficit cognitivi. La dieta durante tutto il corso

della vita influenza il microbiota e può avere sia un effetto benefico che dannoso. I pattern dietetici “sani” possono non essere sufficienti nell’invecchiamento, per la prevenzione della neuroinfiammazione e della neurodegenerazione, per cui risulta necessario introdurre nella dieta anche prebiotici e probiotici. Inoltre il microbiota intestinale può essere fondamentale per la trasformazione dei nutrienti della dieta in composti attivi che esercitano un effetto benefico, come nel caso dei polifenoli e della curcumina. Infine, l’impiego dei probiotici potrebbe essere utile per aumentare l’efficacia della terapia nutrizionale della demenza.

## Bibliografia

- 1 Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, et al. *Relationships of dietary patterns, foods, and micro- and macronutrients with Alzheimer’s disease and late-life cognitive disorders: a systematic review*. J Alzheimers Dis 2017;59:815-49.
- 2 Zmora N, Suez J, Elinav E. *You are what you eat: diet, health and the gut microbiota*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:35-56.
- 3 Liang S, Wu X, Jin F. *Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis*. Front Integr Neurosci 2018;12:33.
- 4 Pasinetti GM, Singh R, Westfall S, et al. *The role of the gut microbiota in the metabolism of polyphenols as characterized by gnotobiotic mice*. J Alzheimer Dis 2018;63:409-21.
- 5 Shen L, Ji HF. *Bidirectional interactions between dietary curcumin and gut microbiota*. Crit Rev Food Sci Nutr 2018;21:1-28.
- 6 Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, et al. *Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review*. Clin Interv Aging 2018;13:1497-511.

# MICROBIOTA E DELIRIUM

Giuseppe Bellelli

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Milano; U.O. di Geriatria, A.O. S. Gerardo, Monza*

Il rapporto tra microbiota intestinale e delirium è un argomento sicuramente interessante e stimolante, su cui tuttavia non vi sono studi specifici, come è possibile confermare provando a effettuare una ricerca su Medline.

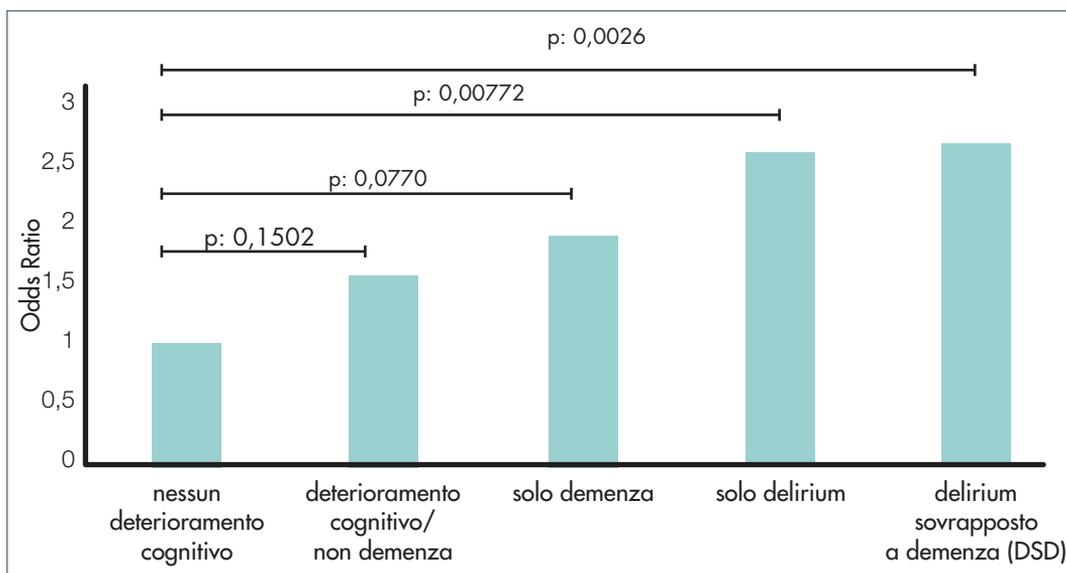
Secondo la definizione del DSM-5, il delirium è una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da una modificazione acuta delle *performance* cognitive (con particolare riferimento alle capacità attentive e alla consapevolezza di sé nell'ambiente), da un'alterata vigilanza e da una tendenza alla fluttuazione dei sintomi. Si tratta quindi di una condizione che si sviluppa in modo acuto e questo lo differenzia dalla demenza, in cui vi è una progressione di malattia. Un altro aspetto caratteristico è il fatto che il delirium è sempre dovuto a un problema clinico di tipo somatico, all'esposizione dell'organismo a tossine di qualche genere. In effetti, il delirium nell'anziano è il modo in cui si manifestano le malattie: nell'anziano è piuttosto raro che patologie anche di tipo infettivo si presentino con la classica sintomatologia che abbiamo imparato a studiare sui libri, il più delle volte si manifestano con una serie di sintomi aspecifici, di cui certamente lo stato confusionale è una condizione estremamente frequente. In un recente studio, ad esempio, è stato dimostrato che il delirium era uno dei sintomi/segni di presentazione più frequenti di infezione delle vie urinarie nelle persone anziane. Peraltro la mancata diagnosi di delirium, la sua mancata identificazione e trattamento possono avere conseguenze letali per il paziente, dal momento che esso può costituire la più prominente caratteristica di presentazione dell'infarto miocardico, della polmonite o di altre patologie organiche potenzialmente letali.

Inoltre, il delirium è una condizione estremamente importante dal punto di vista epidemiologico: i dati del *Delirium Day* dell'anno 2016 dimostrano che ogni giorno nelle corsie ospedaliere italiane un paziente ogni 5 con età superiore a 65 anni

è affetto da delirium. Questo ha un grandissimo impatto anche in termini di outcome (Fig. 1): in uno studio condotto su 2037 pazienti classificati sulla base della presenza di delirium e/o di demenza, quelli che presentavano solo delirium avevano una mortalità superiore all'8,5% (OR 2,56, 95% IC 1,29-5,09), maggiore anche a quella dei pazienti con deficit cognitivo o con sola demenza, un dato che rimaneva significativo anche all'analisi multivariata.

Un altro aspetto importante è che il delirium impatta anche sugli outcome di tipo cognitivo. In uno studio condotto su una popolazione di ultraottantacinquenni che vivono in comunità si è visto che la presenza di delirium determina una più rapida progressione verso la demenza rispetto a soggetti che non hanno delirium, sia in chi è già affetto da demenza sia in chi non lo è, dimostrando che il delirium è un potente acceleratore della perdita cognitiva. Diversi studi hanno dimostrato inoltre che il delirium ha un impatto sulla mobilità, per cui i soggetti che sviluppano delirium diventano anche funzionalmente più compromessi.

Fatta questa premessa iniziale, a questo punto vorrei affrontare il problema del rapporto tra intestino e cervello, con particolare attenzione al delirium. Con l'invecchiamento, si verifica una serie di modificazioni in diversi sistemi fisiologici interconnessi, tra i quali uno dei più importanti è il sistema immunitario<sup>1</sup>. Le modificazioni che si verificano nel sistema immunitario sono denominate "immunosenescenza" e possono essere definite come un declino correlato all'età nella funzione immunitaria, che comprende un aumento della suscettibilità alle infezioni, una riduzione delle risposte di vaccinazione e un aumento del rischio di malattie infiammatorie croniche. L'immunosenescenza si verifica in parallelo con l'*inflammaging*, cioè l'aumentata presenza di uno stato infiammatorio sistemico cronico di basso grado tipico dell'età avanzata. L'*inflam-*



**Figura 1.** Prevalenza (%) di delirium sovrapposto a demenza (DSD), solo delirium, solo demenza, deterioramento cognitivo/non demenza, o nessuno di questi nei reparti ospedalieri (da Morandi A, Di Santo SG, Zambon A, et al. *Delirium, dementia and in-hospital mortality: the results from the Italian Delirium Day 2016, a national multicenter study.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018 Jul 4. doi: 10.1093/gerona/gly154, mod.).

*maging* è caratterizzato da un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie (come IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, proteina C-reattiva) e concentrazioni ridotte di citochine anti-infiammatorie (ad es. IL-10, IL-1RA). Una serie di tessuti (come il tessuto adiposo e quello muscolare), organi (ad es. il cervello e il fegato), sistemi (come il sistema immunitario) ed ecosistemi (ad es. il microbiota intestinale) dell'organismo possono contribuire in modo diverso all'insorgenza e alla progressione dell'*inflammaging*. Immunosenescenza e *inflammaging* sono particolarmente rilevanti per la fisiopatologia del delirium, anche se l'esatto meccanismo fisiopatologico del delirium non è ancora del tutto chiaro. Una recente *review* di Maldonado<sup>2</sup> suggerisce che almeno cinque meccanismi siano coinvolti nella fisiopatologia del delirium, tra cui l'invecchiamento neuronale, la neuroinfiammazione, lo stress ossidativo, la disregolazione neuroendocrina e la disregolazione circadiana (Fig. 2).

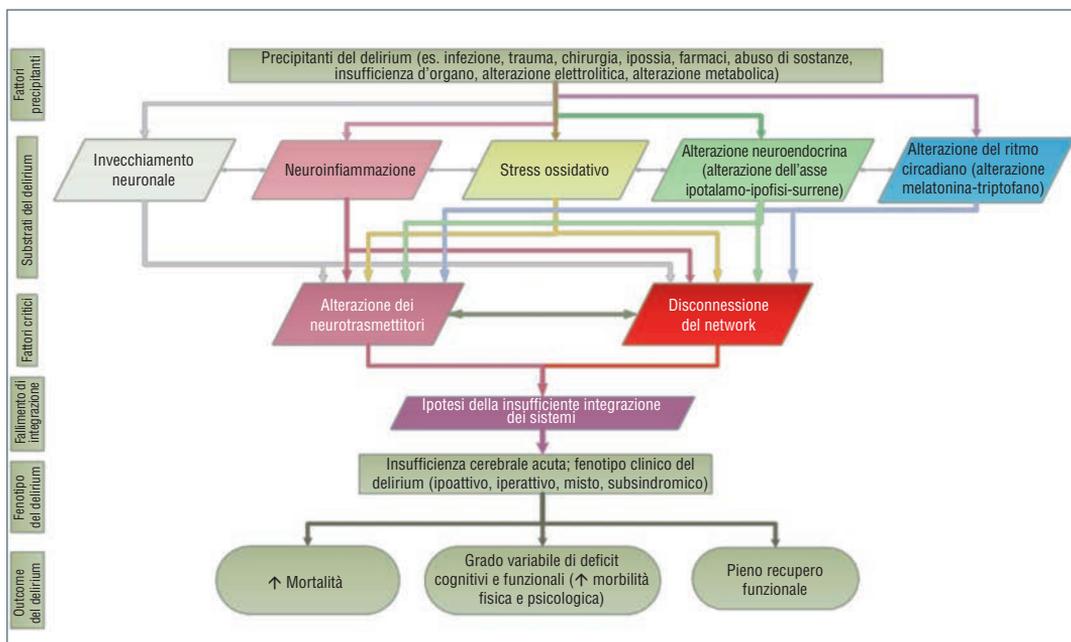
L'ipotesi neuroinfiammatoria del delirium propone che un *trigger* infiammatorio periferico acuto (infettivo, chirurgico o traumatico) possa provocare l'attivazione delle cellule parenchimali cerebrali, portando a una iperespressione di citochine proinfiammatorie e mediatori dell'infiam-

mazione a livello del parenchima cerebrale, a disfunzione neuronale e sinaptica e ai conseguenti sintomi cognitivi e comportamentali del delirium. È importante sottolineare che il cervello è in grado di monitorare costantemente la presenza di infiammazione periferica e come, dopo l'esposizione a stimoli specifici, gli individui possano reagire alla malattia con un "comportamento di malattia", cioè una costellazione di segni e sintomi fisiologici e comportamentali non specifici, tra cui febbre, malessere, stanchezza, anoressia, letargia, astinenza sociale e depressione del tono dell'umore. Secondo l'ipotesi neuroinfiammatoria, il delirium può quindi rappresentare la manifestazione a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) di una malattia sistemica, con una iperproduzione di citochine che provocano una reazione a catena nelle cellule neuronali del cervello. I segnali immunitari e le citochine possono entrare nel cervello attraverso due vie, la via neurale e la via umorale, e determinano il rilascio di altre citochine proinfiammatorie. Nella via neurale, le citochine possono attivare i nervi afferenti primari, come il vago, ed entrare nel cervello attraverso un sistema di trasporto saturabile. Nella via umorale, le citochine entrano nel cervello a livello del plesso corioideo e degli

organi circumventricolari. Una volta penetrate nel cervello, le citochine possono attivare le cellule microgliali, che sono i macrofagi residenti del sistema nervoso centrale e rappresentano il 5-10% di tutte le cellule del CNS. Nel cervello sano, le cellule microgliali sono in uno stato di quiescenza, ma quando rilevano la presenza di cellule del CNS danneggiate o agenti patogeni invasori sono in grado di adottare uno specifico fenotipo con una morfologia ameboide. Le modificazioni del fenotipo determinano un'ulteriore secrezione di citochine proinfiammatorie e l'espressione di diversi recettori cellulari di superficie. Con l'immunosenescenza, le cellule microgliali sono caratterizzate da una risposta proinfiammatoria esagerata e riducono le loro funzioni chemiotattiche, fagocitiche e regolatorie. Diversi studi hanno dimostrato che il delirium è associato a livelli circolanti significativamente più elevati di questi marcatori infiammatori rispetto al non delirium. È importante sottolineare che le citochine possono alterare l'equilibrio del sistema dei neurotrasmettitori, determinando una riduzione del rilascio di acetilcolina e una diminuita attività della colinesterasi e possono attivare le cellule microgliali, provocando una

risposta infiammatoria che può interferire con le funzioni di connessione e trasmissione delle sinapsi.

L'ipotesi dello stress ossidativo propone che una serie di eventi fisiologici e patologici, come danno tissutale, ipossia, malattia e infezioni, possa determinare aumento del consumo di ossigeno, diminuzione della disponibilità di ossigeno e riduzione del metabolismo cerebrale ossidativo, che a sua volta può provocare disfunzione cerebrale e associati sintomi cognitivi e comportamentali del delirium. I periciti possono rappresentare un potenziale obiettivo di interesse in questo quadro. I periciti sono cellule specifiche situate sul lato abluminale del cervello e dei capillari muscolari, che hanno il potenziale di esprimere l'ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) e generare le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (RONS). Alcuni studi suggeriscono che i periciti, in circostanze specifiche come un aumento dello stato infiammatorio, possono non solo aumentare la produzione di iNOS e RONS ma anche, comportandosi da cellule immunitarie, aumentare la risposta infiammatoria. Presi nel loro insieme, questi dati suggeriscono che un aumento dello stress ossidativo a level-



**Figura 2.** Fisiopatologia del delirium (da Maldonado JR. *Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium.* Crit Care Clin 2017;33:461-519, mod.).

lo vascolare e nel parenchima cerebrale possa predisporre e sostenere lo sviluppo del delirium, con potenziale interazione tra infiammazione e stress ossidativo.

L'ipotesi neuroendocrina propone che il delirium rifletta una reazione allo stress acuto. È comunemente accettato che lo stress possa attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale: gli stressori attivano il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, con conseguente rilascio di CRF, che agisce sull'ipofisi liberando l'ACTH, che promuove il rilascio di glucorticoidi dalla ghiandola surrenale. In circostanze normali, i glucorticoidi aiutano l'organismo a far fronte alle richieste imposte dall'esposizione allo stress, ma ci sono evidenze che dimostrano come i glucorticoidi secreti durante lo stress possono avere effetti deleteri a livello cerebrale, anche attraverso la produzione di ROS e altre sostanze nocive, inducendo delirium e disfunzione cognitiva.

Più recentemente è stato dimostrato che il delirium si sviluppa in alcuni soggetti non soltanto perché passano attraverso la barriera citochine e altri prodotti della risposta infiammatoria, ma perché addirittura i batteri penetrano a livello cerebrale. In uno studio condotto nei topi, questi erano stati divisi in 3 gruppi: in alcuni in cui era stata fatta una legatura del cieco e iniezione di batteri per indurre lo sviluppo di una sepsi; in altri era stato effettuato un intervento chirurgico senza legatura del cieco; un terzo gruppo fungeva da controllo. È stato osservato che i topi che sviluppavano sepsi (e quindi rappresentavano il modello animale di delirium) avevano molti più batteri a livello cerebrale, di varie specie, e vi era associata una neuroinfiammazione. Questo potrebbe spiegare ad esempio l'insorgenza di delirium a seguito di un'alterazione della flora microbica intestinale in alcuni soggetti.

Come è noto, con l'invecchiamento si ha un'alterazione stabile della flora batterica intestinale: alcuni ceppi (in particolare i *Bacteroidetes*) aumentano in modo significativo a discapito di altri (*Firmicutes* e *Bifidobacterium*), che invece diminuiscono di numero. Sappiamo anche che il microbioma intestinale è in grado di regolare la funzione della microglia, cioè di quelle cellule specializzate del nostro sistema nervoso centrale che, come si è detto, sono coinvolte nel meccanismo che porta alla formazione del delirium. La microglia in condizioni normali dovrebbe essere in *resting state*; il microbioma può interagire con la microglia attraverso la produzione di

acidi grassi a catena corta, che sono in grado di passare la barriera ematoencefalica, oppure attraverso il nervo vago. La microglia si attiva in maniera differente a seconda di come funziona il microbioma<sup>3</sup>, ad esempio in modelli animali trattati con antibiotici rispetto a modelli animali *germ-free*.

Un altro aspetto importante è il fatto che il microbioma intestinale è in grado di modificare in modo significativo la massa muscolare e quindi di indurre sarcopenia e di sviluppare anche fragilità, che rappresenta un fattore predisponente molto importante per lo sviluppo di delirium: la letteratura esistente è concorde nell'affermare che la fragilità è una condizione predisponente all'insorgenza di delirium. Il delirium sostanzialmente si sviluppa perché vi è un'interazione tra vulnerabilità di base del soggetto e una serie di fattori scatenanti: tanto più il soggetto è vulnerabile in partenza, tanto più è facile che sviluppi delirium, anche per stimoli relativamente modesti come una alterazione elettrolitica o l'assunzione di una minima dose di un farmaco ipnoinducente. Se invece il soggetto è robusto, ci sarà bisogno di un trigger estremamente rilevante per scatenare il delirium. In questo senso, allora, diviene estremamente rilevante attuare un'attività di prevenzione, cioè provare in qualche modo a ridurre il livello di fragilità.

Una possibilità è quella di utilizzare i probiotici per modificare la flora batterica intestinale: vi sono studi<sup>4</sup> che dimostrano come agendo sul microbiota intestinale è possibile modificare la fragilità di base, riducendo in altri termini il livello di vulnerabilità dell'individuo nei confronti di stressor esogeni. Può sembrare un'ipotesi un po' azzardata, ma credo che ci sia del razionale scientifico basato sugli studi presenti in letteratura che possono far immaginare che questa possa diventare una strada da percorrere.

In conclusione: 1) i meccanismi fisiopatogenetici del delirium (neuroinfiammazione, alterazioni neuroendocrine, stress ossidativo) sono condizionati dall'attività della microglia e della flora batterica intestinale (*gut brain axis*), oltre che da una possibile traslocazione batterica a livello cerebrale; 2) vi sono iniziali evidenze che la modificazione della flora batterica intestinale può far regredire la fragilità, che a sua volta è un fattore predisponente il delirium; 3) è possibile che vi sia spazio per una prevenzione del delirium, individuando un'area di ricerca che potrebbe mettere insieme nutrizionisti, geriatri, microbiologi e

altre figure che si occupano di tutto ciò che ha che fare con la nutrizione, con la flora batterica intestinale e con il delirium.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bellelli G, Moresco R, Panina-Bordignon P, et al. *Is delirium the cognitive harbinger of frailty in older adults? A review about the existing evidence.* Front Med (Lausanne) 2017;4:188.
- <sup>2</sup> Maldonado JR. *Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium.* Crit Care Clin 2017;33:461-519.
- <sup>3</sup> Wang Y, Wang Z, Wang Y, et al. *The gut-microglia connection: implications for Central Nervous System Diseases.* Front Immunol 2018;9:2325.
- <sup>4</sup> Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruijboom L, et al. *Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial.* Int J Mol Sci 2016;17(6). pii: E932.